

2025年12月23日

横浜市立大学

リンクメッド株式会社

## 悪性脳腫瘍に対する “低酸素領域標的型”局所放射線治療の有効性を実証

横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学教室 立石健祐准教授、山本哲哉教授と、量子科学研究開発機構 分子イメージング診断治療研究部 吉井幸恵協力研究員（現リンクメッド株式会社 代表取締役社長）らを中心とする学際的研究グループは、高悪性度神経膠腫（WHO 中枢神経系脳腫瘍グレード4）に対し、通常の化学放射線療法では治療抵抗性を示す“低酸素領域”を標的とした放射性医薬品 [<sup>64</sup>Cu] Cu-ATSM<sup>\*1</sup> の局所投与が有効であることを、患者由来脳腫瘍（PDX<sup>\*2</sup>）モデルを用いて世界で初めて実証しました。

さらに本研究は、[<sup>64</sup>Cu] Cu-ATSM を用いることで“低酸素領域の可視化（診断）”と“局所放射線治療（治療）”を単一薬剤で実現する診断・治療一体型（セラノスティックス）アプローチを実証・確立しました（図1）。

本研究成果は、欧州放射線腫瘍学会誌「Radiotherapy and Oncology (The Green Journal)」に掲載されました（2025年12月7日オンライン公開）。

### 研究成果のポイント

- マウスモデルで局所投与における最大耐容量（MTD）を評価し、全身被曝を大幅に抑えながら安全に投与可能であることを確認
- 腫瘍組織解析で、放射線治療によりDNA損傷マーカー（ $\gamma$ H2AX）とアポトーシスが増加し、特に低酸素領域で強い腫瘍細胞死が確認された
- 患者由来悪性神経膠腫（PDX）モデルで、[<sup>64</sup>Cu] Cu-ATSM は腫瘍全体に迅速に拡散、長時間滞留するのをPET/CTで確認、局所投与で有意な生存期間延長効果を示した（図2,3）

### [<sup>64</sup>Cu]Cu-ATSMによる悪性神経膠腫に対する診断・治療一体型（セラノスティックス）アプローチ

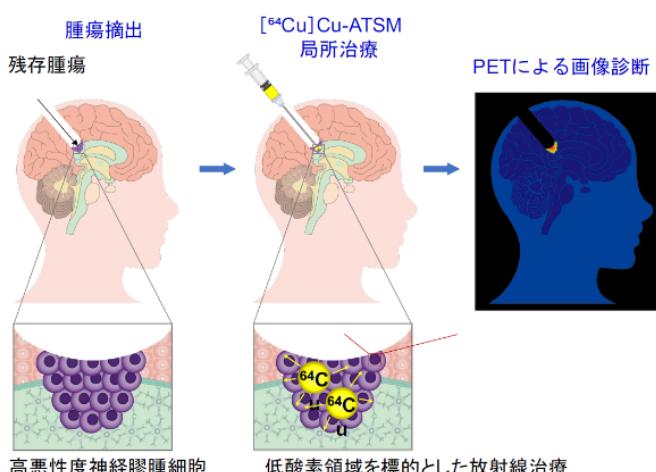


図1 [<sup>64</sup>Cu] Cu-ATSM を用いたセラノスティックスアプローチの概要図

## 患者由来悪性神経膠腫モデル

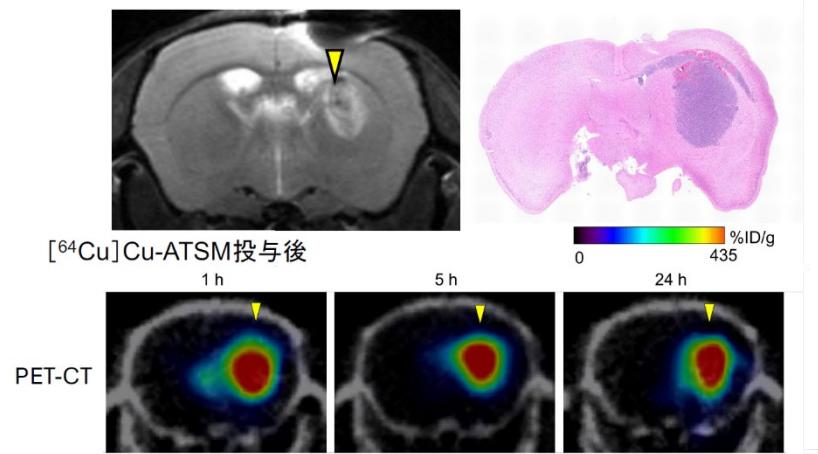


図2 患者由来悪性脳腫瘍モデルに対する $[^{64}\text{Cu}] \text{Cu-ATSM}$ 局所投与後の腫瘍内への薬剤の集積

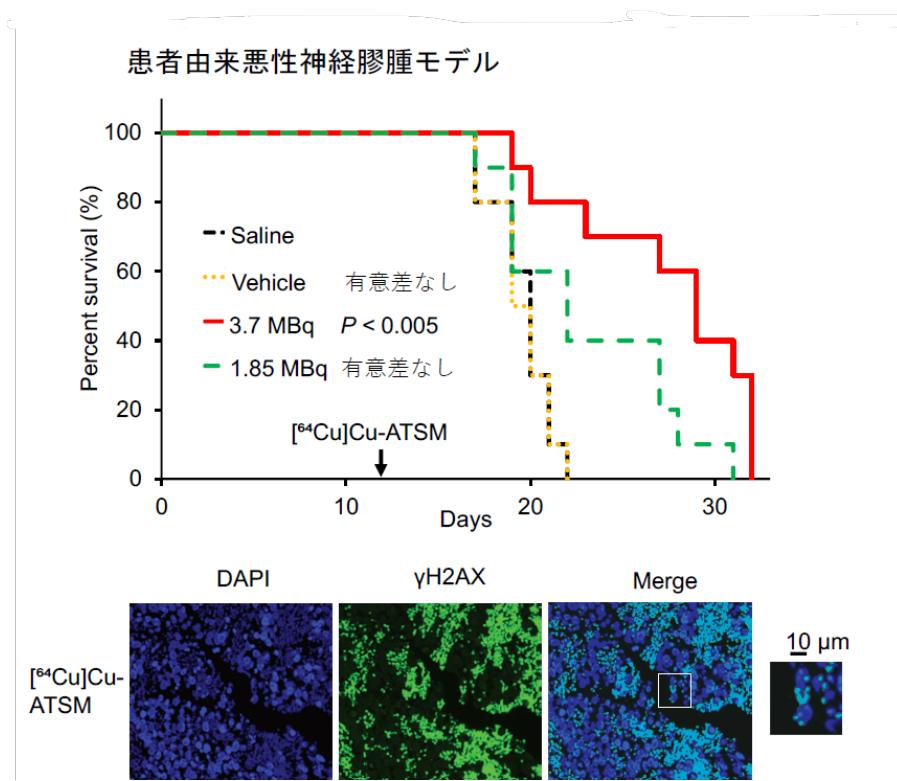


図3 患者由来悪性脳腫瘍モデルに対する $[^{64}\text{Cu}] \text{Cu-ATSM}$ 局所投与による治療効果(生存期間延長)

## 研究背景と意義

高悪性度神経膠腫は、腫瘍内部に低酸素環境を有することが特徴であり、この低酸素領域が化学療法や放射線治療に対する抵抗性を生み、再発や治療不応の主要因となっています。 $[^{64}\text{Cu}] \text{Cu-ATSM}$  は、低酸素細胞に特異的に集積する性質を持つ放射性銅 ( $^{64}\text{Cu}$ ) 製剤で、腫瘍の弱点である低酸素環境を逆に利用する“低酸素標的型放射線治療”として注目されています。悪性神経膠腫に対する Cu-ATSM を用いた腫瘍の可視化研究 [文献 1] や治療効果を検証する前臨床研究 [文献 2] を経て、本製剤の全身投与による第 I 相臨床試験は既に完了しており、現在は第 III 相試験で治療効果の検証が進められています。

一方、神経膠腫の再発は多くが腫瘍近傍の局所で生じることから、薬剤を局所に高濃度で送達する治療戦略の確立が重要な課題とされてきました。本研究では、 $[^{64}\text{Cu}] \text{Cu-ATSM}$  の脳腫瘍局所投与に着目し、その治療効果と安全性を患者由来悪性神経膠腫（PDX）モデルで詳細に検討しました。本研究は、これまで治療が困難とされてきた、「低酸素領域」を正面から標的とする新しい局所放射線治療戦略が有効であることを初めて示した点で、大きな意義を有します。

手術後に残存しやすい浸潤性腫瘍細胞は低酸素環境に存在することが多く、これらを直接攻撃できる本治療法は、従来の化学放射線療法を補完・強化する新しい局所療法として期待されます。

## 今後の展開

研究グループでは、臨床応用へ向けて以下の課題に取り組みます。

- ・ 大動物モデルを用いた有効性・安全性の検証
- ・ 術中投与やカテーテル留置など、最適な局所投与方法の確立
- ・ 標準治療（放射線・化学療法）との併用効果の評価

将来的には、手術後の局所再発を抑制する新たな実臨床レベルの治療法としての応用が期待されます。

## 研究費

本研究は、科学研究費助成事業、横浜市立大学第5期、第6期戦略的研究推進事業「研究開発プロジェクト」、および科学技術振興機構 創発的支援事業の支援を受けて実施されました。

## 論文情報

タイトル : Local therapy with hypoxia-targeting radiopharmaceutical  $[^{64}\text{Cu}] \text{Cu-ATSM}$  in high-grade glioma patient-derived xenograft models

著者 : Yoshii Y, Hihara F, Matsumoto H, Igarashi C, Tachibana T, Shinada M, Ohtake M, Suzuki H, Zhang MR, Oshima A, Kaneta T, Nitta N, Shibata S, Sato H, Ito K, Narita Y, Cahill DP, Wakimoto H, Tateishi U, Kurihara H, Yamamoto T, Higashi T, Tateishi K.

掲載雑誌 : Radiotherapy and Oncology

DOI : 10.1016/j.radonc.2025.111325

## お問い合わせ先

横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学・生命医科学研究科 准教授 立石健祐

Tel : 045-787-2663 ktate12@yokohama-cu.ac.jp

横浜市立大学 研究・産学連携推進課 kenkyu-koho@yokohama-cu.ac.jp

リンクメッド株式会社 コーポレート部 linqmed@linqmed.co.jp

**SUSTAINABLE  
DEVELOPMENT  
GOALS** 横浜市立大学は、  
様々な取り組みを  
通じて SDGs の達  
成を目指します。



## 用語説明

\*1  $[^{64}\text{Cu}]$  Cu-ATSM : 本邦にて開発された放射線医薬品。悪性腫瘍などに存在する低酸素組織に選択的に集積し、内部放射線治療効果を発揮する。また PET トレーサーとして活用できるため、PET 検査にて薬剤の生体内モニタリングを可能とする。

\*2 PDX (Patient-derived xenograft) : 患者由来腫瘍細胞を免疫不全マウスの脳内に移植することで作成した脳腫瘍動物モデル。臨床像を高く反映するため質の高い前臨床研究を可能とする。

## 引用文献

1. Tateishi K et al. Application of  $^{62}\text{Cu}$ -diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) PET imaging to predict highly malignant tumor grades and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression in patients with glioma. AJNR Am J Neuroradiol. 2013; 34(1): 92-9.
2. Yoshii Y et al. Multiple Administrations of  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM as a Novel Therapeutic Option for Glioblastoma: a Translational Study Using Mice with Xenografts. Transl Oncol. 2018;11(1):24-30.