

加速器・ビーム科学部会セッション

福島県における加速器利用に関する状況

Present Status of Accelerator Application in Fukushima Prefecture

(2) 加速器製造アルファ放射体を用いたアイソトープ治療への取り組み

(2) Targeted Radionuclide Therapy using Accelerator-produced Alpha-emitters

* 鷲山 幸信¹¹福島県立医科大学 先端臨床研究センター

1. はじめに

現在のがん治療は「手術療法」「化学療法」「放射線療法」が主である。放射線療法は患者に対して直接的な介入がないことから、患者に優しい手術として確立した地位を占めており、がんの種類やステージ（病期）によっては手術療法と同等の効果が認められる。放射線療法は患者の外側から X 線や γ 線（近年は陽子線や重粒子線も利用可能）を患部に照射し、放射線の持つエネルギーを利用してがんを治療する方法である。得意とするのは主に腫瘍の形がはっきりしているものや、原発巣などである。しかし放射線療法も万能ではなく、全身に転移が発生している場合や、骨髄などの放射線に対して感受性の高い組織に隣接しているようながんは得意でなく、治療するにも照射方法に高度な技術を要する場合が多い。これに対して、薬物の持つ標的集積性と放射線の物理的破壊力を組み合わせた方法がホウ素中性子捕捉療法（BNCT）やアイソトープ治療と呼ばれるものである。BNCT の詳細については専門の先生に委ね、ここではアイソトープ治療を紹介する。アイソトープ治療は内用療法とも呼ばれ、アイソトープ（RI）をがんに集まりやすい薬剤（モノクローナル抗体やペプチド等）に標識して体内に投与し標的を治療する方法である。薬剤が持つ標的的特異的集積性を利用するため、血流に乗った薬剤は全身の標的（がん）に集積し、そこで RI の壊変に伴い放出される放射線を利用することにより治療を行う。RI は腫瘍の生物物理的特徴を考慮して、半減期や放出放射線の最適なものを選択することが可能であり、他方、がんへの集積は分子標的薬剤部分が担う。

放射線はその性質から γ 線や X 線は診断に用いる一方、比較的高いエネルギーを持つ β^- 線や α 線は治療に用いられる。従来その入手性から β^- 線を放出する核種が、核医学分野において転移性骨腫瘍の疼痛緩和や非ホジキンリンパ種などのがんの治療に用いられてきたが、近年、 α 線放出核種をがん治療に用いた薬

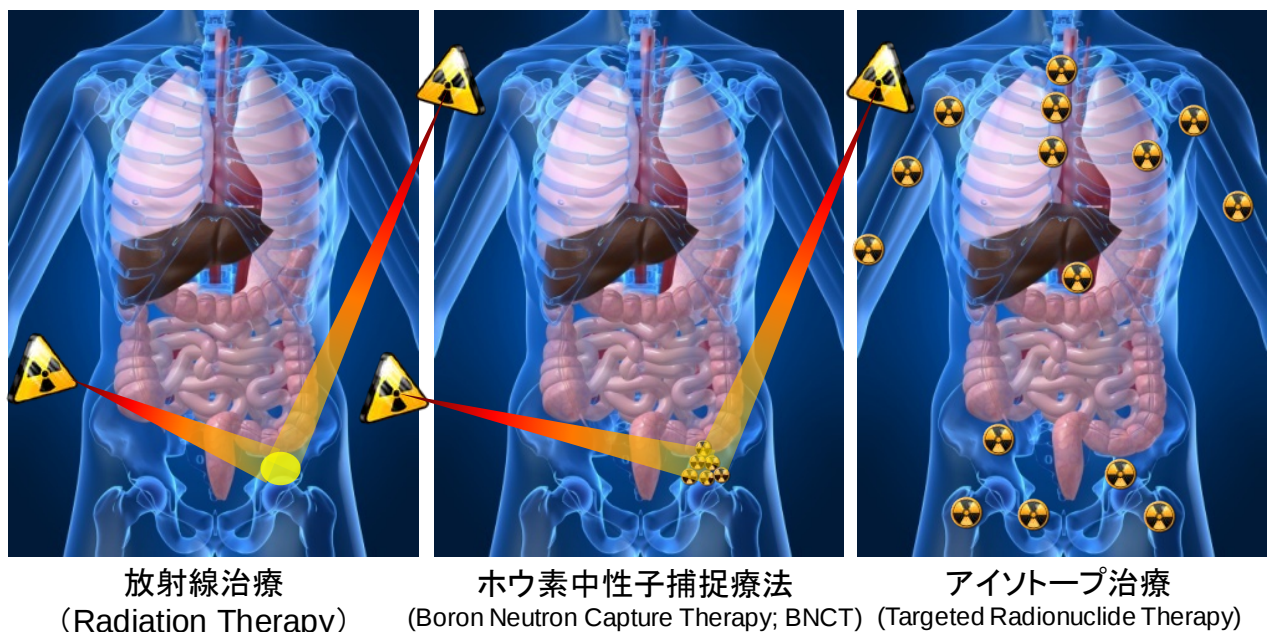


Figure 1 Radiation Therapy, BNCT, and Targeted Radionuclide Therapy

剤の開発が急速に進められている。既に本邦においても去勢抵抗性前立腺がん骨転移に対して塩化ラジウム-223（ゾーフィゴ®）が利用され、従来の放射性医薬品では不可能であった骨転移患者への延命効果が示されている。海外に目を向ければ、別の α 線放出核種であるアクチニウム-225の標識化合物(^{225}Ac -PSMA-617)により、前立腺がんの全身転移患者の完全寛解が報告され、前立腺がん患者や医師のみならず多くの人々に、 α 線放出核種への興味を抱かせた。とはいえ、診断用核種の ^{18}F 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ や β^- 線放出核種の ^{90}Y や ^{177}Lu 等とは異なり、 α 線放出核種の入手は容易ではない。本講演では、 α 線や α 線放出核種（ α 放射体）の特徴を紹介し、次いでそれぞれの核種の製造法について紹介する。さらに、国内外における製造と供給に関する研究や開発状況について紹介した上で、福島県立医科大学が現在進めている加速器で製造可能な ^{211}At を用いた放射性医薬品開発について、その取り組みを紹介する。

2. α 線および α 放射体の特徴

α 線の正体はヘリウムの原子核(He^{2+})であり、組織中で $30\text{--}100\ \mu\text{m}$ （細胞数にして $5\text{--}10$ 個）の短い飛程を持つ（ β^- 線は $0.05\text{--}12\ \text{mm}$ である）。線エネルギー付与(LET)は当初 $60\text{--}80\ \text{keV}/\mu\text{m}$ であるがブラッグピークでは $240\ \text{keV}/\mu\text{m}$ に達する（ β^- 線は距離に依存せず常に約 $0.2\ \text{keV}/\mu\text{m}$ である）。このように α 線は短い距離の中で直進しながら周囲の原子と相互作用し、高いエネルギーを与えることにより多数の電離や励起を誘導するため、DNA二重鎖を切断しやすく細胞毒性が高い。しかもX線や γ 線に較べても酸素効果を受けにくい。また飛程が短いことから標的組織以外の正常組織への被ばくを低減できる。以上の特徴から、微小転移や白血病などの血液の癌、外科処置後の残存腫瘍または骨転移等が治療の対象と考えられている。

α 放射体はこれまでに10核種が治療用として提案（図2と表1）され、そのうちBayer社の $^{223}\text{RaCl}_2$ （Xofigo®）が、40か国以上で臨床薬として利用されている。また ^{211}At 、 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi など6核種については、転移性がんや白血病・リンパ腫等を対象としたヒト臨床試験が実施されている。

3. 国内での利用とアルファ放射体 ^{211}At の特徴について

基礎研究として α 放射体を利用するためには、 α 放射体入手しそれを使うことができる環境が必要である。国内でアイソトープ治療用の α 放射体を利用できる許可施設（臨床試験を除く）は、現時点では国立の研究機関およびいくつかの大学のみである。これらの施設に共通する点としては、理工学・医学どちらの分野での放射線利用も施設設立時の比較的初期の段階から行われていたことが挙げられる。近年は、 α 線の医学的有用性が認められたことから、医学専用施設においても α 放射体を取り扱う施設が増えつつある。

では世界的に入手の難しい α 放射体の中でどのRIが今後国内で利用するのに最も有望であろうか？ α 放射体は半減期の長い親核種から分離して入手する方法と加速器を使って製造する方法がある。詳しくは参考文献1)を参照していただきたい。国内では半減期の長い親核種の保有量が少ないため、加速器での製造が重要な手段となっていく。また、加速器で使うターゲット物質について考えた場合、材料として入手しやすく取り扱いも容易である点が重要である。これらを考慮した場合、 ^{211}At は日本において最も製造しやすい核種である（表2）。 ^{211}At はビスマス金属を標的とし、 ^4He ビームを 28MeV 程度に加速して $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ 反応で製造する。照射後の標的中の ^{211}At は、乾式分離法を用いて分離精製する。 ^{211}At の半減期は 7.2 時間であり、製造や化学分離、標識化合物の調製をする際に取り扱いやすい。またこの半減期は、標的腫瘍への取込に時間を要するモノクローナル抗体を用いた場合でも、致死線量を腫瘍に照射するのに十分な時間である。国内では阪大、量研機構（高崎&NIRS）、理研、福島県立医大等が精力的に製造を行っている。

4. 福島県立医科大学が進める核医学治療と ^{211}At 標識放射性医薬品開発

福島県立医科大学は、復興に関わる全ての人との絆を大切に、医療を通じて震災・原発事故からの福島復興と光輝く魅力的な新生福島の創造に貢献することを設置理念として、2012年11月20日にふくしま国際医療科学センターを開設した。そのセンターを構成する一つとなり、最先端の医療機器を用いた画像診断で各種疾病の早期診断等を実施するための拠点として、先端臨床研究センターが設立された。先端臨床研究センターには、小型と中型のサイクロトロンがそれぞれ1基ずつ導入され、サイクロトロンで製造し

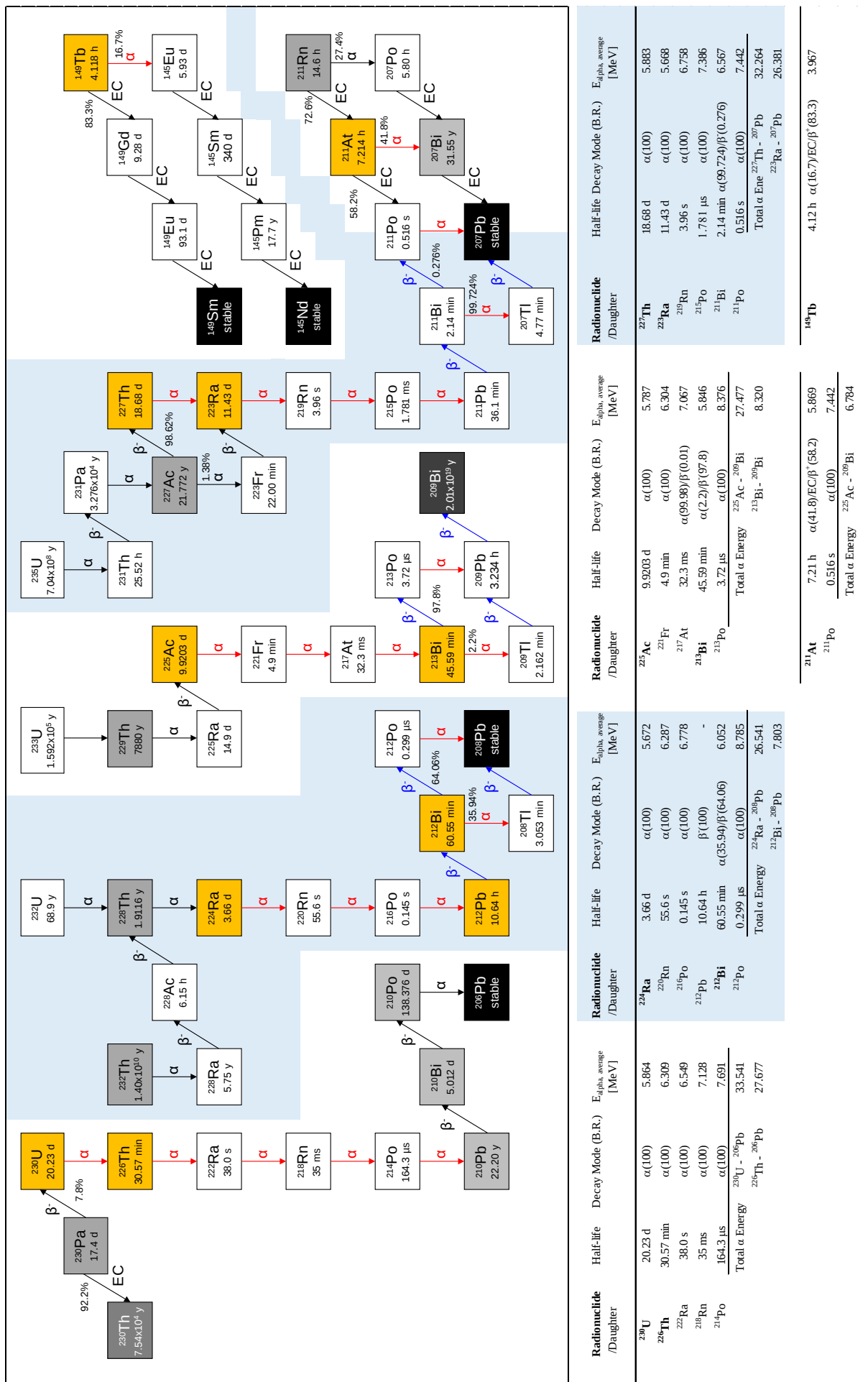


Figure 2 and Table 1 Promising alpha emitters for therapeutic use, and their characteristics

Table2. Target and projectile for production of alpha emitters for radionuclide therapy

Target	Projectile	Product
^{209}Bi $2.01 \times 10^{19} \text{ y}$ (= Stable)	^4He	^{211}At
	^6Li	^{211}Rn
	^7Li	^{211}Rn
^{226}Ra 1600 y	e	$^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$
	n (thermal)	$^{227}\text{Ac}, ^{228}\text{Th}, ^{229}\text{Th}$
	n (fast)	$^{225}\text{Ra} \rightarrow ^{225}\text{Ac}$
	p (low)	^{225}Ac
	d	^{225}Ac
^{230}Th $7.54 \times 10^4 \text{ y}$	e	^{229}Th
	n (fast)	^{229}Th
	p (low)	$^{229}\text{Pa} \rightarrow ^{229}\text{Th}, ^{230}\text{Pa} \rightarrow ^{230}\text{U}$
	^3He	^{230}U
^{231}Pa $3.276 \times 10^4 \text{ y}$	n (fast)	$^{230}\text{Pa} \rightarrow ^{230}\text{U}$
	p (low)	^{230}U
	d	^{230}U
^{232}Th $1.40 \times 10^{10} \text{ y}$	e (high)	$^{211}\text{At}, ^{211}\text{Rn}, ^{223}\text{Ra}, ^{225}\text{Ac}, ^{227}\text{Th}, ^{230}\text{Pa} \rightarrow ^{230}\text{U}$
	p (low)	$^{230}\text{Pa} \rightarrow ^{230}\text{U}, ^{229}\text{Pa} \rightarrow ^{229}\text{Th}$
	p (high)	$^{211}\text{At}, ^{211}\text{Rn}, ^{223}\text{Ra}, ^{225}\text{Ac}, ^{227}\text{Th}, ^{230}\text{Pa} \rightarrow ^{230}\text{U}$
	d	$^{230}\text{Pa} \rightarrow ^{230}\text{U}, ^{229}\text{Pa} \rightarrow ^{229}\text{Th}$

たアイソトープを標識した薬剤を合成し、非臨床試験、臨床試験・治験を行い、新しい診断・治療薬の開発が進められている。またGMP基準の薬剤合成や信頼性基準下での薬効薬理試験を行うために臨床試験を同一施設で行い、基礎から臨床応用までをシームレスに進める体制を備え、実用化を目指した研究を推進している。小型サイクロトロンでは陽電子放出核種である ^{11}C 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等が製造可能であり、特に ^{18}F -FDGは日常的に製造され診断に供されている。中型サイクロトロンでは α 放射体の ^{211}At などが製造可能であり、 ^{211}At を標識した治療薬の開発が進められている。

4.1. MABG を用いた褐

色細胞腫の治療

褐色細胞腫は副腎髄質に発生する腫瘍であり、従来はヨウ素の同位体の一つである ^{131}I (β^- 壊変核種)を用いた meta- ^{131}I iodo-benzylguanidine (^{131}I -MIBG)がその治療に用いられてきた。しかしこの薬剤では、ほとんどの患者は完全寛解に到らないため、新たな治療法が望まれていた。周期表上で同じハロゲン族に位置するアスタチンを ^{131}I の代わりに標識した meta- ^{211}At astato-benzylguanidine (^{211}At -MABG)は、高いLETと短い飛程という α 線の利用した治療薬剤としてその効果が期待され、これまでに量研機構が中心となって動物試験を行い、その有効性及安全性を評価してきた²⁾。福島医大ではMABGを臨床薬としての開発し臨床試験を行うために、量研機構と共同で研究を進め、自施設で製造した ^{211}At を標識した ^{211}At -MABGを合成し、この薬剤の非臨床試験（有効性試験、安全性試験）を進めている。

4.2. プレターゲティング法を用いた進行性がんの放射免疫療法の開発

再発や転移を伴い体内に広がった進行がんに対する副作用の少ない治療薬の開発は、がん研究に携わる研究者の最大の目標である。抗原抗体反応を利用した分子標的薬は骨髄抑制や消化器症状など副作用が少ないが、反面奏功率が低く効果も限定的である。そこで、放射線のエネルギーを利用したRI標識抗体医薬品による放射免疫療法(RIT)の研究および臨床開発が進められてきた。RITは既に臨床薬として一定の成果を上げているが、抗体はその分子量が約150kDaと重いため腫瘍到達に約24時間を要する。その結果、血中滞留時間が長くなり正常組織の被ばく線量が高くなる。そのため、どれだけ優れた腫瘍集積性を示すとしても治療の本質を担う線量の観点からは、腫瘍対正常組織被ばく線量比(Therapeutic Index, 以下TI)は低く、副作用があることを前提とした治療を行わざるを得ない。これに対してプレターゲティング法は標的を認識する抗体部分と治療に寄与するRI部分を分けて逐次的に投与方法であり、その両者をin vivoでつなぐ手

段として結合能力の高いストレプトアビジン・ビオチン系やハプテン、DNA 二重鎖、反電子供与型ディールスアルダー反応（クリック反応）が用いられている。福島医大では、東京大学の児玉グループとの共同研究により児玉らが開発した低免疫原性の人工ストレプトアビジン変異体(Cupid)と改変ビオチン(Psyche)の組み合わせたプリターゲットング系³⁾に α 線の殺傷能力を付加した ^{211}At 標識 Psyche を進行がんの治療に応用する研究を進めている。

5. 標的 α 線治療のさらなる発展に向けて

過去の歴史をさかのぼると、 α 放射体のそのほとんどは理工学分野で扱われてきた。その後がんの治療薬として Xofigo[®]が認可されたことに伴い、医学系の分野でもその利用に対する動きが基礎と臨床の両側から活発になってきた。しかしこれからの α 線を用いたアイソトープ治療の推進のためには、 ^{223}Ra 以外の α 放射体を用いた臨床試験が第 II 相より先に進むことと、それを阻む最大の要因である α 放射体の世界的製造&供給の問題を解決する必要がある。国内では利用できる施設や取扱いに関するノウハウ、さらに法的な取扱い等の諸問題が山積している。原子力や理工学分野の研究ではウラン、トリウムや核分裂生成物の処理等を通じて α 放射体に対する経験を持っているが、医学分野との連携は皆無に等しい。他方、 β 放射体に対してはある程度の知識と経験を持つ医学・薬学の医師・研究者らにとって、 α 放射体は未知のものであり、がんの要因になることは史実から知ってはいても、よもやがん治療に応用できるとは夢想だにしなかった。しかし、欧米から発せられる臨床試験の報告や国内での ^{223}Ra の利用によって状況は一変した。今後は理工系と医薬系の間を繋ぎ、双方のことが理解できる或いは歩み寄れる環境作りが α 放射体の核医学利用では重要になってくる。さらに α 線の被ばく線量評価に不可欠な微小環境での振る舞いを扱う Microdosimetry は放射線生物学や医学物理、モンテカルロシミュレーションの専門家無しでは進歩しない。幸い日本はいろいろな分野の多くの専門家が存在し、さらに高性能の加速器群と臨床前試験設備が整っている。ほかに何が欠けているか、どのように歩み寄れば良いかをお互いに考えることが重要である。 β^- 線とは異なる治療効果が期待される α 線を出すアイソトープを使ったがん治療が、今後基礎と臨床の互いの歩み寄りによって国内においても活発に行われることが望まれる。

References:

- 1) 鷺山幸信, アイソトープ治療のためのアルファ放射体の製造, 放射化学 2015:32:11-33
- 2) Ohshima Y et al. Antitumor effects of radionuclide treatment using α -emitting meta- ^{211}At -astato-benzylguanidine in a PC12 pheochromocytoma model, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45(6):999-1010
- 3) Sugiyama A. et al., Cupid and Psyche system for the diagnosis and treatment of advanced cancer. Proc. Jpn. Acad., Ser. B 2019: 95:602-611

*Kohshin Washiyama¹

¹Advanced Clinical Research Center, Fukushima Medical University

※本稿は 2020 年春企画セッション予稿からの転載です。