

8th International Symposium for Targeted Alpha Therapy 印象記

鷺山 幸信

Washiyama Kohshin

2013年6月5~6日に米国テネシー州オークリッジにあるOak Ridge National Laboratory (ORNL)にて第8回 α 放射体を利用したアイソトープ治療に関するシンポジウム (8th International Symposium for Targeted Alpha Therapy)が開催された(写真)。このシンポジウムは1997年にドイツのカールスルーエで開催されたのを皮切りにほぼ2年ないし3年おきに欧州と米国が互いに開催している。約90人の参加者が2日間の間に口頭発表とポスター発表で熱い議論を交わした。

このシンポジウムはアイソトープ関連の一般的な学会と異なり、 α 放射体を利用したアイソトープ治療に関係した話題のみを取り扱う。研究分野は広範囲にわたり、

1. Clinical studies (臨床応用)
2. *In vivo* experimental studies (動物実験)
3. *In vitro* experimental studies (薬剤標識)
4. Theoretical studies (線量計算)
5. Isotope production (RI製造)

と、RI製造を含む基礎から臨床応用までを包括的に議論する。参加者もドクター、科学者、企業、政府関係者、学生など背景の異なる顔ぶれであるが、全員 α 放射体を取り扱う点で繋がっている。そのため参加者全体が、どのように今後 α 放射体を用いた治療を推進していくか、またそのために考えられる問題は何か、といった基礎と臨床の諸問題を共有している。筆者は第5回から参加しているが、回を経るにつれて参加者も増加傾向に有りこの分野が

益々注目されていることが窺える。以下詳細を紹介する。

1. Clinical studies では4件の口頭発表があった。アラバマ大学のMeredithらは、臨床試験の総括発表とともに、自身が治験責任医師を務める腹腔内のがんを対象とした第1相試験の結果を世界で初めて報告(翌週の米国核医学会でも発表)した。AREVA Med社、NIH(米国国立衛生研究所)と共同で行った臨床試験では ^{212}Pb を抗体のトラスツズマブにキレーターTCMCを介して標識したものを利用して、HER2陽性患者に対する安全性の評価試験を行った。 ^{212}Pb そのものは β 放射体($T_{1/2}$ =約10時間)であるが、娘核種の ^{212}Bi ($T_{1/2}$ =約1時間)が α 放射体であり*in vivo*ジェネレータとして利用できる。この薬剤は腫瘍内に内在化できるため娘核種を長時間腫瘍内に保持できることが可能である。3人の患者に対する腹腔内投与では標識化合物が腹腔内に長期間保持され、骨髄抑制や肝臓、腎臓に対する明らかな副作用は認められなかった。 ^{212}Pb は有用な*in vivo*ジェネレータとして研究初期からその応用性が期待されていたがRIの供給面の問題で臨床試験を行うことができなかった。今回AREVA Med社が ^{212}Pb の供給を支えたことにより、この臨床試験が可能になったことが発表から窺えた。

2. *In vivo* experimental studies では8件の口頭発表と2件のポスター発表があった。3. *In vitro* experimental studies では3件の口頭発表と

6件のポスター発表があった。特に印象的なものとして次の2件の話題を紹介する。ヨーテボリ大学のBäckらはFWHM（半値幅）が $35\ \mu\text{m}$ と高分解の*ex vivo*画像が取得できる α -カメラを用いてマイクロドジメトリーによる組織の被ばく線量の計算と治療効果との関係を示した。その結果、適切な線量を腫瘍組織に均等に照射できれば α 放射体を用いた場合でも固形がんの治療が可能ということであった。一方、ミズーリ大学のMcLaughlinらは GdPO_4 とAuの多層構造を持つナノ粒子内に ^{225}Ac を内包した標識抗体の作成とそのマウス体内動態を報告した。 ^{225}Ac 原子は安定になるまでに α 線放出を伴う複数壊変を行う。そのため一般的なリガンドに結合した ^{225}Ac は α 壊変時の反跳により容易に化学結合が切断される。*In vivo*ジェネレータを利用する場合は娘核種の標的內保持が重要な課題であったが、彼らは α 線の飛程より小さいナノ粒子を作成することで娘核種の組織內保持を可能にした。この方法は生物作用に依存しないため、内在化しない免疫系でも応用可能であることが示唆される。ナノ粒子は分子イメージングの領域で既にいろいろな化合物が試されているが、 α 放射体への転用というアイデアはこの分野に新しい視点を与えてくれるものである。

4. Theoretical studies では4件の口頭発表と2件のポスター発表があった。Alpharadin™ (^{223}Ra 薬剤, Xofigo®の旧名)の成功から、これまでの被ばく線量計算が α 放射体を用いた治療では参考にならないことが明らかとなり、今後どのように予測・評価していくのか、線量学的観点からの実験や提案がなされた。モンテカルロシミュレーションやマイクロドジメトリー、動物実験結果を複合的に解析したHobbsらは生物学的効果比RBEに代わる新たな指標としてのRBE2を提唱した。

5. Isotope production では5件の口頭発表と7件のポスター発表があった。 α 放射体がどれだけ優れた治療効果を持つRIであったとしても、それを供給できる体制が整わない限りは臨



写真 シンポジウムの様子

床試験、さらには薬事承認後の世界的供給は難しい。そのため α 放射体の製造に関するセッションはこのシンポジウムでは重要な位置を占めている。発表では、加速器で製造できる ^{211}At の大量製造に関する話題、比較的半減期の長い ^{225}Ac の製造および分離に関する話題や大量の ^{225}Ac からミルキングする ^{213}Bi のジェネレータ開発といった臨床スケールを想定した高レベル放射能の取扱いに関する話題が多かった。これらの発表は、個々の施設が独立して行った研究結果ではなく、そのほとんどは米国エネルギー省の製造プロジェクトに関わっていた。また国際的にもORNLは欧州連合の超ウラン元素研究所 (ITU) と共同で製造やジェネレータ開発、RIの譲渡譲受を頻繁に行っており、 α 放射体の製造に関しては国際的な協調体制（欧米に限定）が整いつつある感を受けた。

参加人数は約100名程度と決して大きいシンポジウムではないが、 α 放射体の医学利用という1つの目的を共有した仲間たちとの2日間は、この分野に関わる研究者にとってはお祭りのような学会であった。学生やドクター、企業のCEOであっても互いに気軽に話ができるこのシンポジウム、次回は2年後、欧州サイド（ポーランド又はスウェーデン）での開催予定である。参加者は2年後に再び出会うことを約束して充実した2日間の日程を終えた。

（金沢大学 医薬保健研究域 保健学系）