

## 巻頭言 本邦発 $\alpha$ 線薬剤の創製に向けて

荒野 泰

Arano Yasushi

日本アイソトープ協会理事，千葉大学名誉教授



放射性同位元素を巡る最近の最もホットな話題は、 $\alpha$  線核種の核医学治療への応用である。 $\beta$  線や $\gamma$  線に比べて $\alpha$  線は生物作用が著しく高く、飛程も短いことから、標的部に $\alpha$  核種を選択的に送達できれば強力な治療効果が期待できる。実際、ラジウム-223 イオン ( $^{223}\text{Ra}^{2+}$ ) による前立腺骨転移や前立腺癌末期患者に対するアクチニウム-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ) 標識薬剤の治療効果は、がん治療に対する $\alpha$  線薬剤の有用性を示す。 $\alpha$  線医薬品の創製の基礎となる $\alpha$  核種の国内製造についても、アスタチン-211 ( $^{211}\text{At}$ ) は複数の国内施設で既に製造が可能であり、 $^{225}\text{Ac}$  の製造研究も進められている。ここでは $^{223}\text{Ra}$  イオンの核医学治療結果から、 $^{211}\text{At}$  を用いる $\alpha$  線薬剤の創製について考えてみたい。

Ra は Ca の同族であり、アモルファスなヒドロキシアパタイトへの結合が、 $^{223}\text{Ra}^{2+}$  の骨転移部位への集積機序と考えられる。これは、Ra と同じ Ca の同族である Sr も同様である。実際に、 $\beta$  線を放出する $^{89}\text{Sr}^{2+}$  が長年骨転移の疼痛緩和に使用されてきた。その一方で、 $^{89}\text{Sr}^{2+}$  が尿排泄により体内から消失するのに対して、 $^{223}\text{Ra}^{2+}$  は糞便中へ排泄を受ける。 $^{223}\text{Ra}^{2+}$  の糞便排泄は肝臓からの胆汁排泄ではなく、血液から腸管へ直接取り込まれると考えられている。同族でありながら、両イオンが異なる排泄経路を示すことは注目値する。更に、腸管は放射線感受性の高い組織でありながら、 $^{223}\text{Ra}^{2+}$  の投与で重篤な腸管障害が観られていない。この結果は、細胞を用いた実験とは異なり、生体内では腸管中の内容物が内皮細胞に対する $\alpha$  線照射の遮蔽剤として働くことを示唆する。

$^{211}\text{At}$  標識薬剤では、吸収線量の予測のため放射性ヨウ素 ( $^{123}\text{I}$  あるいは  $^{124}\text{I}$ ) あるいは  $^{18}\text{F}$  標識薬剤をコンパニオン薬剤として作製することになる。前臨床実験では  $^{211}\text{At}$  及び  $^{123}/^{124}\text{I}/^{18}\text{F}$  標識体の体内動態評価からコンパニオン薬剤として妥当性を検証する。At や I では、甲状腺や胃への集積が脱ハロゲン化の指標となるが、両者の酸化されやすさを考えると、それぞれの排泄経路の比較も必要である。また、短半減期 (7 時間) の  $^{211}\text{At}$  標識薬剤では、標的への選択的な送達のために血液クリアランスの速やかな低分子ポリペプチドやペプチドが運搬体に利用される。しかし、これらは腎臓で糸球体濾過を受けて腎臓に取り込まれるため、腎臓に対する障害が懸念される。私自身、これまで $\beta$  線や $\gamma$  線核種で標識した低分子ポリペプチドの投与で観察される腎臓の高い放射活性を低減するため、腎臓から尿中へ速やかに排泄を受ける放射性代謝物を与える標識薬剤の開発研究を進めてきた。しかし、 $^{223}\text{Ra}^{2+}$  の結果は、腎臓から血液を介して腸管排泄を受ける代謝物を与える標識薬剤が $\alpha$  線薬剤の副作用低減に有効であることを示唆する。こうした動態は、低分子ポリペプチドの $^{99\text{m}}\text{Tc}$  標識薬剤で報告があり、困難ではあるが実現可能と考えている。

$\alpha$  線核種の核医学利用には $\beta$  線や $\gamma$  線核種と同様の研究に加えて、 $\alpha$  線独自の観点からの研究も必要とされる。製造法の確立した $^{211}\text{At}$  については、新規薬剤の創製が今後の課題となる。医学や理工学研究者と薬学研究者から構成される one team を構築する体制作り、そして、 $\alpha$  線創薬の最も大きな障害である核種の入手や実験施設の障害を解消する方策が望まれる。日本アイソトープ協会の積極的な関与も期待したい。