

がんを診断しながら治療する“Radio-theranostics” — Radio-theranostics プラットホームとしてのリポソーム—



梅田 泉
Izumi O. Umeda

1 はじめに

放射線治療は手術や化学療法と並び、がん治療の大きな柱である。がん病巣に十分量の放射線を照射できればどのようながん細胞でも死滅させることができる。現在は放射線の透過性を利用した「体外照射」が主流であり、有用であるが、対象は限局性の病巣に限られる。一方、細胞殺傷性の強い高エネルギー β 線や α 線を放出する放射性核種（RI）を投与してがん細胞周辺に送達・集積させることによりがん細胞を直接死滅させる核医学治療（RI 内用療法）は、いわば全身性放射線治療で、原理的には転移や浸潤に至った進行がんの治療も可能である。

核医学では標的的病巣に指向性を持つ分子やキャリアに RI を結合し、それらを放射性医薬品として患者に投与する。透過性の高い γ 線放出 RI を用いて画像診断を、細胞殺傷性の強い α / β 線放出 RI を用いて治療を行う。両者は線質は異なるが化学的性質は類似するものも多く、原理的には同じ薬剤骨格を用いて核種を替えることで診断（diagnosis）と治療（therapy）の両方が実施できる。これを Radio-theranostics と呼ぶ。Theranostics は診断（diagnosis）と治療（therapeutics）からなる造語で、広く画像診断と治療を組合せた薬剤やその技術を指し、近年、大きな広がりを見せているが、その中で核医学では、薬剤骨格をそのままに、診断用と治療用の RI を入れ替える、あるいは両方を放出する RI を用いるこ

とで、薬剤そのものの標的集積性や体内動態を画像として捉えられることが大きな特徴であり、治療効果の予測や判定、更に副作用推定等が可能になる。まさに次世代型治療と言える。特にがんは多様な疾患の不均一な集団であり、標的特異的な治療において、標的部位に実際に薬剤が到達しているかを見極めることは極めて重要である。

2 Radio-theranostics 開発の国内外の状況

このように RI 内用療法／Radio-theranostics は多くの利点を持つが、長い間普及度はいまひとつであり、研究も多くはなかった。状況が変わったのはごく最近である。2013 年に去勢抵抗性前立腺がん骨転移治療薬 ^{223}Ra が欧米で認可され（我が国は 2016 年認可）、2014 年の米国市場規模は数百億円に上った。更に 2016 年にドイツハイデルベルグ大から内用療法による前立腺癌完全寛解の報告があり、一気に世界の注目度が上がった。我が国でも、患者団体からの要請もあり、法的整備や医療環境整備等が検討され始めた¹⁾。それに伴い基礎研究領域でもようやく裾野が広がり始めた。表 1 に現在認可を受けている、あるいは開発中の Radio-theranostics 製剤をまとめた。

これまで RI 内用療法の研究が進まなかった大きな原因のひとつに、治療用核種入手の困難さがある。 ^{90}Y や ^{177}Lu は原子炉で製造されるが、世界的にも製造施設はごく僅かであり、輸入は可能だが短半減期もあつ

表1 日本で保険承認されている核医学治療薬

1：ヨウ化ナトリウム (I-131) カプセル「ヨウ化ナトリウムカプセル 30 号」

効能効果：バセドウ病の治療。分化型甲状腺癌の転移巣の治療。遠隔転移のない分化型甲状腺癌で甲状腺全摘術後の残存甲状腺破壊（アブレーション）治療

2：塩化ストロンチウム (Sr-89) 注射液「メタストロン注」

効能効果：固形癌患者における骨シンチグラフィで陽性像を呈する骨転移部位の疼痛

3：放射標識抗 CD20 モノクローナル抗体「ゼヴァリンインジウム (In-111) 静注用セット」及び「ゼヴァリンイットリウム (Y-90) 静注用セット」

効能効果：CD20 陽性の再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫，マントル細胞性リンパ腫

4：塩化ラジウム (Ra-223)「ゾーフィゴ」

効能効果：骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌

て極めて高価である。 $^{64/67}\text{Cu}$ 等は最近国内でもようやく加速器での製造が始まったが、製造できる施設はまだごく限定的である。しかし、最近になって我が国でも大きな動きがあった。2016 年に新学術領域研究リソース支援プログラムとして「短寿命 RI 供給プラットフォーム」²⁾ が立ち上げられ、加速器を有する国内複数施設の連携により、市販されていない研究用 RI の製造及び供給を行う新たなシステムが構築、整備されたのである。治療用 RI もそのリストに含まれる。筆者らの研究も支援課題として採択され、供給を受けるに至った。供給回数は限定されるものの、治療用 RI を実際に扱っての実験を実施できることの意義は極めて大きい。欧米に比べやや立ち遅れた感の我が国における RI 内用療法研究開発を後押ししてくれるものと期待している。

3 Radio-theranostics プラットフォームとしてのリポソーム

セラノスティックスでは診断と治療の一体化を図るため、プラットフォームとしてポリマーや高分子ミセル、リポソーム等のナノメディシンを用いることが多い。病変を“診る”ための様々なイメージングコンポーネントと“治療する”ための薬剤等をひとつの薬物骨格に収めることができる。更に、表面修飾等で標的指向性や温度や pH 変化等のトリガー

への応答性等多機能性を付加することも可能である。ナノメディスンはもともと薬剤の標的到達性の改善や副作用低減のために開発されたものであり、それらの特長も活かしつつ、魅力的な薬剤の開発が進められている。Radio-theranostics においても様々なナノメディスンが利用されている³⁻⁵⁾。

ナノメディシンのひとつであるリポソームは人工膜の一種で、生体膜モデルにも用いられるリン脂質二重膜の小胞である。内水相に水溶性物質を、また脂質膜内に脂溶性物質を保持することができる。薬物送達キャリアとして有用であり、既に数種の薬剤が国内外で承認され、臨床試験中のものも多い。更に近年では化粧品等にも広く利用されるようになった。筆者らはリポソームに診断用核種である ^{111}In や ^{67}Ga をリポソーム内水相に効率よく封入し⁶⁾、腫瘍の *in vivo* イメージング^{7,8)} や治療用リポソーム製剤（ドキシル® 等）の薬効予測^{9,10)} 等を行ってきた。筆者らの RI 封入手法は原理的には治療用 RI にも応用可能で、Radio-theranostics プラットフォームとしてのリポソームを考える上で、重要な手法と考えている。以下にその手法を紹介する。

4 リポソームへの RI の効率的な封入方法 -active loading-

リポソームを核医学 *in vivo* イメージングや核医

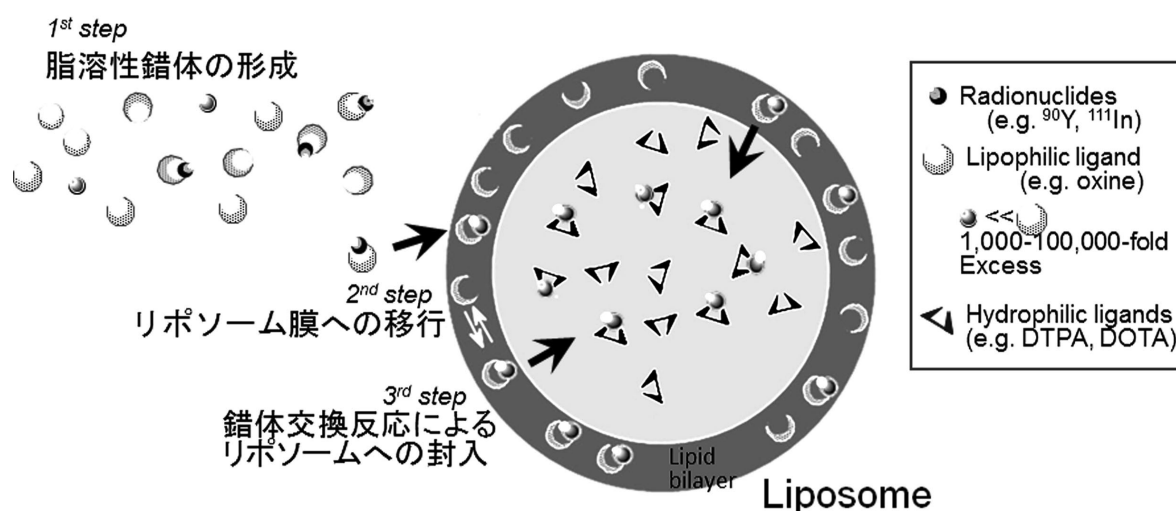


図1 リポソームへの効率的な放射性核種の封入 -active loading-

学治療に用いるにあたっては、診断や治療に十分量の RI をリポソーム内に封入する必要がある。また無用な被曝低減のために尿中排泄に導く方が望ましく、そのためにはリポソーム脂質膜ではなく、内水相に RI を封入したい。しかしながら、リポソームの一般的な調製方法では内水相に封入できる RI 量は添加量の 1% 未満に過ぎず、これでは実用化することができない。筆者らは核医学で用いられる核種の多くは金属イオンであることを利用し、錯体交換反応を用いてリポソーム膜の外側から内側へ RI を能動的に運び込む手法を用いている⁶⁾。Remote loading の一種で active loading と呼んでいる。図 1 にその概要を示す。

まずあらかじめ水溶性配位子である DTPA (diethylene - triaminepentaacetic acid), DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic Acid), NTA (nitorilotriacetic acid) 等を封入したリポソームを調製しておく。active loading の第 1 段階は ^{111}In や ^{67}Ga 等の RI と oxine (8-hydroxyquinoline) 等の脂溶性配位子との反応である。RI-脂溶性錯体を形成させる。第 2 段階として脂溶性錯体となった RI と水溶性配位子を封入したリポソームを反応させると、脂溶性錯体は脂質膜であるリポソーム膜に移行する。第 3 段階ではリポソーム内の水溶性配位子と RI-脂溶性配位子錯体の間で配位子交換反応が起こり、RI がリポソーム内に移行する。これらの反応を左右する因子としては、用いる脂溶性配位子

や水溶性配位子と RI との錯体形成能、錯体安定性、脂溶性配位子と水溶性配位子の比率、反応時間や反応温度等々が挙げられる。条件が整えば添加する RI の大部分をリポソーム内に封入することも可能である。筆者らはこの手法を用いて、 ^{67}Ga , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ といった診断用 RI を高濃度に封入してきた。また最近治療用核種である ^{64}Cu の供給を受け、これをリポソームに封入することにも成功した。封入が可能だった組合せを表 2 に示す。 ^{64}Cu は ^{67}Ga や ^{111}In とほぼ同様の条件でリポソームへの封入が可能であり、リポソーム内で ^{64}Cu に適した水溶性配位子である NOTA や CB-TE2A 等とも錯体を形成することが明らかとなった。また、loading 時の温度は ^{67}Ga や ^{111}In より低くても封入が可能であり、核種によって反応条件が異なることも明らかとなった。この手法は原理的には金属イオンの放射性核種すべてに応用可能ではあるが、配位子との反応性等は核種ごとに異なるため、それぞれの核種に対して条件を最適化することが望ましい。今後、 ^{90}Y や ^{177}Lu 等の治療用核種についても入手でき次第検討を加える予定である。

5 まとめ

本稿では、Radio-theranostics プラットフォームとしてのリポソームの有用性と、それを実用化するためのリポソームへの RI 封入法について紹介した。

表2 Active loading による種々の放射性核種のリポソームへの封入

核種	脂溶性配位子	水溶性配位子	封入率
⁶⁷ Ga	oxine	NTA, EDTA, DTPA, DOTA	>90%
¹¹¹ In	oxine	NTA, EDTA, DTPA, DOTA	>90%
^{99m} Tc	HM-PAO, BMEDA	GSH, EC, BMEDA (+)	>90%
⁶⁴ Cu	oxine, 2-hydroxyquinoline	NOTA, DOTA, EC, TETA, CB-TE2A	>90%

Loading 温度	封入率 (%) (内水相 DOTA)	
	¹¹¹ In	⁶⁴ Cu
4 °C	10.5	23.6
25°C	15.2	50.6
40°C	30.7	98.4
70°C	97.6	95.3

この手法は、リポソーム表面にポリエチレングリコール (PEG) 修飾がなされている場合も、また更に抗体等が結合している場合でも、若干阻害される傾向にはあるものの、RI の高濃度封入は可能であり、応用範囲が広い。また、本稿では核種ごとに脂溶性配位子や水溶性配位子を紹介したが、放射標識抗 CD20 モノクローナル抗体 (ゼバリン) のように、薬剤骨格は同一で核種だけを替えて画像診断と治療を行うシステムも構築できる。多くの放射性医薬品で導入されている「キット化」も十分可能である。これまで治療用 RI の入手が難しかったために検討が遅れていたが、供給環境も改善しつつあり、今後の放射性核種封入リポソームの Radio-theranostics 製剤としての発展、実用化に大きな期待を寄せている。

謝辞

本研究は AMED 次世代がん医療創生研究事業及び JSPS 科研費基盤研究 (A) の助成を受けたものである。また新学術領域研究リソース支援プログラム「短寿命 RI 供給プラットフォーム」の支援により実施したものであり、関係各位に深謝いたします。

参考文献

- 1) 東達也, 池淵秀治, 内山眞幸, 織内昇, 絹谷清剛, 細野眞 RI 内用療法の将来展望と提言 核医学 53p. 27-43 (2016)
- 2) 平成 28 年度新学術領域研究 (研究領域提案型)「学術研究支援基盤形成」リソース支援プログラム 短寿命 RI 供給プラットフォーム <https://www.rcnp.osaka-u.ac.jp/~ripf/>
- 3) Jadvar H, *et al.*, *Radiology*. **286** (2), 388-400 (2018)
- 4) Shrivastava. Saumya, *et al.*, *Asian J Pharm Res Dev.*, **7** (2), 63-69 (2019)
- 5) Kenji. Mishiro, *et al.*, *Coordination Chemistry Reviews.*, **383**, 104-13 (2019)
- 6) Ogihara-Umeda and Nishigori H., *Radiolabeled liposomes.* (Arshady, R. ed.) 125-148 (2001)
- 7) Ogihara-Umeda *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **37** (2), 326-332 (1996)
- 8) Umeda I O, *et al.*, *Ann Nucl Med.*, **26** (1), 67-76 (2012)
- 9) Ito. K, *et al.*, *Cancer Sci.*, **107** (1), 60-67 (2016)
- 10) 藤井博史 分子イメージング技術を利用した抗癌剤の治療効果予測 *Isotope News*, **754**, 2-5 (2017)

(東京大学国際高等研究所 カブリ数物連携宇宙研究機構)