

## $\alpha$ 線核医学治療の新たな展開



渡部 直史\*1  
Watabe Tadashi



白神 宜史\*2  
Shirakami Yoshifumi



篠原 厚\*3  
Shinohara Atsushi

### 1 はじめに

本稿の主題である $\alpha$ 線核医学治療についての最近の進展を紹介する前に、大阪大学でその研究のベースとなっている、そして本誌の読者にとって関心が少なからずあると思われる、大阪大学の「放射線科学基盤機構」について簡単に紹介したい。本機構は、平成30年4月1日に、放射線科学関連の新しい教育研究や課題解決が部局横断で機動的に行えるよう、大阪大学内の放射線関連施設を一元化する組織として、放射線安全管理の全学体制の充実と合理化、当該分野の教育研究の機能強化、そして産学共創の推進を通じて、放射線や放射性同位体(RI)関連分野の発展を目指して発足した。

放射線、RI、核燃料物質等の利用は、規制面でますますハードルが高くなっているが、一方で、研究面では新しいニーズが創出され、教育・人材育成の面でもますます重要になってきている。特に、医学・薬学分野でのRI薬剤の診断や治療に対する研究開発ニーズの急増や、福島事故に関連する今後の環境回復、廃炉、健全な原子力社会の維持のためには、研究環境の整備と人材の育成は必須である。

本機構は、放射線安全管理部門、放射線教育部門、放射線科学部門の3部門と附属のラジオアイソトープ総合センター(RIセンター)からなり、専任教職員(特任等を含む)16名、14関連部局からの兼任教職員126名を有する全学体制の組織である。本

稿で紹介するRIの医学利用は、医学系研究科、理学研究科、核物理研究センター(RCNP)、そして医学部附属病院が連携して(医理核連携)、本機構のRIセンターと放射線科学部門がベースとなり進められている。

このような非密封RIの多部局間での迅速な移動を必要とするような研究がスムーズに進むのは、実は、機構による部局横断的管理体制が大きな役割を果たしている。また、科学部門の大きなミッションとして、 $^{211}\text{At}$ や $^{225}\text{Ac}$ 等のRIの定期的かつ安定的な供給がある。 $^{211}\text{At}$ については、核物理研究センターと理化学研究所仁科加速器科学研究センターの加速器で頻繁にBi(ビスマス)ターゲットから $^{211}\text{At}$ を製造し、RIセンターで分離精製後、医学利用から基礎化学研究まで学内外の多くの共同研究ユーザー、グループに配分し研究を進めている。 $^{225}\text{Ac}$ については、JAEAで保有している $^{233}\text{U}$ を東北大学金属材料研究所に移し、そこで、全国より集まった核化学者の有志により $^{233}\text{U} \rightarrow ^{229}\text{Th}$ のイオン交換法による分離精製が行われている(実はかなりの作業のようである)。 $^{229}\text{Th}$ からはおおよそ一月ごとに数百kBqの $^{225}\text{Ac}$ の抽出が可能となっている。次章以降に、この $^{211}\text{At}$ や $^{225}\text{Ac}$ を使って進められた研究成果の一部を紹介する。

## 2 阪大における $\alpha$ 線核医学治療開発の現状

大阪大学では、医理核連携により、約10年前より核物理研究センターのサイクロトロンで製造された様々な放射性同位元素を用いて、前臨床研究を行ってきた。当初は $^{124}\text{I}$ や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ といったPET/SPECT核種が中心であったが、近年は $\alpha$ 線放出核種のアスタチンを用いた研究がメインとなっている。

アスタチンは原子番号85（元素記号：At）、ハロゲン元素の1つで、Iに似た性質を示すことが分かっている。一方、安定同位体が存在せず、まだ詳しい挙動が分かっていない部分も多いが、加速器で製造できることから、国内自給可能な貴重な $\alpha$ 線放出核種である。筆者らはこれまで $^{211}\text{At}$ （半減期7.2時間）を用いて、分化型甲状腺癌の治療薬 $^{211}\text{At}$ NaAt、悪性の脳腫瘍であるグリオーマの治療薬として $^{211}\text{At}$ At-PA（Phenylalanine）の開発を行い、いずれも担癌モデルにおける有効性を確認し、論文報告を行っている<sup>1,2)</sup>。

特に $^{211}\text{At}$ NaAtについては、現在の放射性ヨウ素 $^{131}\text{I}$ NaIを用いた治療（内用療法）では治療効果が不十分である甲状腺癌の患者において、より大きな治療効果が期待できることから、次世代の甲状腺癌治療薬としての期待が集まっている。通常、転移を伴う分化型甲状腺癌の $^{131}\text{I}$ NaI内用療法では、放射線治療病室への隔離的入院が必要となるが、近年は介護を必要とする患者が増加していること、医療機関にとって赤字となっている同病室が減少傾向にあり、入院までの待機期間がかなり長期（平均5か月）となっている。一方、アスタチン投与後の患者においては、一般公衆や介護者における推定被ばく線量は極めて少ないために外来治療が可能であることが確認されている。そこで、大阪大学では、難治性甲状腺癌をターゲットとした $^{211}\text{At}$ NaAtの臨床応用を目指して、PMDA（医薬品医療機器総合機構）との相談を開始した。現在、令和2年度AMED「臨床研究・治験推進研究事業」、並びにAMED「橋渡し研究戦略的推進プログラム」（preC）に採択され、阪大病院での医師主導治験開始に向けて準備を進めている。

さて、このようにアスタチン（ $^{211}\text{At}$ ）は半減期が比較的短いことから、速やかに標的に分布する単体（イオン）としての利用、低分子化合物の標識に有

効である。しかしながら、 $^{211}\text{At}$ は核医学のPETイメージングで近年よく利用される $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ の錯体標識法での利用は困難である。また半減期7.2時間は標的への分布に時間がかかる抗体への標識には適さない。そこで、大阪大学では近年注目されている別の $\alpha$ 線放出核種アクチニウム（ $^{225}\text{Ac}$ 、半減期10日）を用いた研究も進めている。2019年3月より、 $^{225}\text{Ac}$ 標識PSMA治療で有名な独ハイデルベルク大学病院のFrederik Giesel教授が、クロスアポイントメント制度によって大阪大学放射線科学基盤機構の特任教授に就任しており、独ハイデルベルク大との間で新規 $^{225}\text{Ac}$ 標識薬の共同研究を実施している。次章からはがん間質をターゲットにした新たなコンセプトの $\alpha$ 線治療薬について紹介していきたい。

## 3 がん間質を標的分子とする $^{225}\text{Ac}$ 標識 FAPI-04：薬剤の性質と標識方法

最近のがん治療法の進歩は著しいが、膵臓癌は未だに治療の難しいがんのひとつで、5年生存率は10%未満である。膵臓癌は、がん間質の厚い層に覆われているため、治療薬ががん細胞まで届かない。そこで、がん間質を標的にすれば周囲からがん細胞を殺傷できるのではないかという逆転の発想から本研究は始まった。FAPI-04は、がん間質に存在する線維芽細胞活性化タンパク質の阻害薬である<sup>3)</sup>。 $\alpha$ 核種は $^{225}\text{Ac}$ （半減期10日）を選択した。 $^{225}\text{Ac}$ は、 $^{221}\text{Fr}$ 、 $^{217}\text{At}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 及び $^{213}\text{Po}$ 等の子孫核種を経て $^{209}\text{Bi}$ に至る壊変系列の過程で計4個の $\alpha$ 線を放出する（図1）。Kratochwilらはこの $^{225}\text{Ac}$ で標識したPSMA-617（前立腺癌特異膜抗原リガンド）が、従来の方法では治療できなかった前立腺癌患者の治療に有効であったと報告している<sup>4)</sup>。

筆者らは、 $^{229}\text{Th}$ ジェネレーターから $^{225}\text{Ac}$ を硝酸で溶出した。FAPI-04はハイデルベルク大学との共同研究下でGiesel教授より受領した。FAPI-04は酢酸アンモニウム及びアスコルビン酸溶液（pH6.5）に溶解し、 $^{225}\text{Ac}$ を加えて80℃で2時間反応させた。FAPI-04はその分子中にDOTAと呼ばれる金属キレートを含んでいるので、 $^{225}\text{Ac}$ がDOTAにキレート結合してFAPI-04に標識される（図2）。 $^{225}\text{Ac}$ に着目した場合の標識率は95%以上であった。尚、 $^{225}\text{Ac}$ を親核種とする放射平衡の影響で、子孫核種

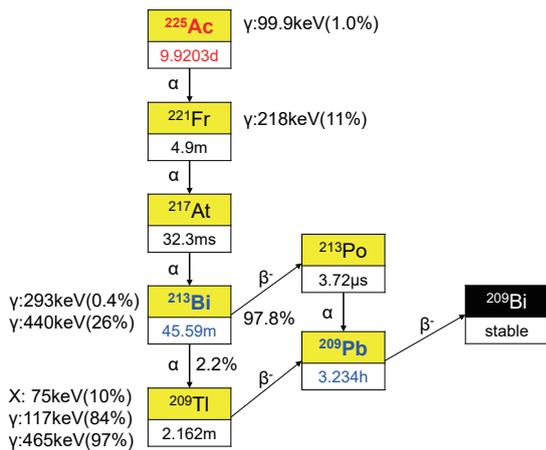


図1  $^{225}\text{Ac}$  の放射壊変系列

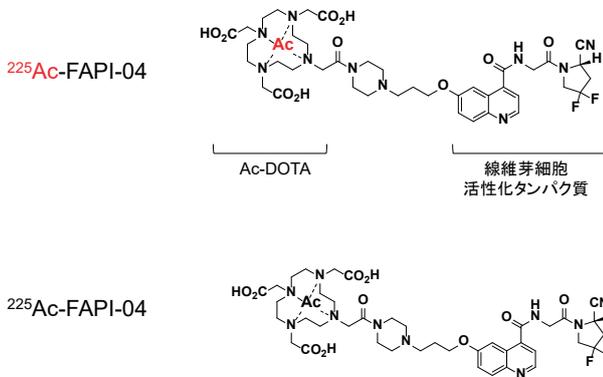


図2  $^{225}\text{Ac}$  標識 FAPI-04 の化学構造

の中で比較的半減期の長い  $^{213}\text{Bi}$  (半減期 46 分) 及び  $^{209}\text{Pb}$  (半減期 3.2 時間) で標識された FAPI-04 が同時に存在する。 $\alpha$  線の線エネルギー付与 (LET) は  $\gamma$  線や  $\beta$  線より大きいので放射線分解が心配されたが、 $^{225}\text{Ac}$ -FAPI-04 は水溶液中で 1 週間後でも安定であった。

#### 4 膵臓癌モデルにおける $^{225}\text{Ac}$ -FAPI-04 の治療効果

前述の通り、当研究グループでは、独ハイデルベルク大学 (Giesel 教授ら) との共同研究によって、多くのがん種の間質に発現している FAP (線維芽細胞活性化タンパク質: Fibroblast Activation Protein) に注目し、がん間質をターゲットにした  $\alpha$  線治療薬  $^{225}\text{Ac}$ -FAPI-04 の開発に成功した<sup>5)</sup>。

これまでの  $\alpha$  線治療薬は主にごん細胞表面に現れる特定の分子をターゲットにして開発されてきた。しかし、それらの分子はがん種によって異なる

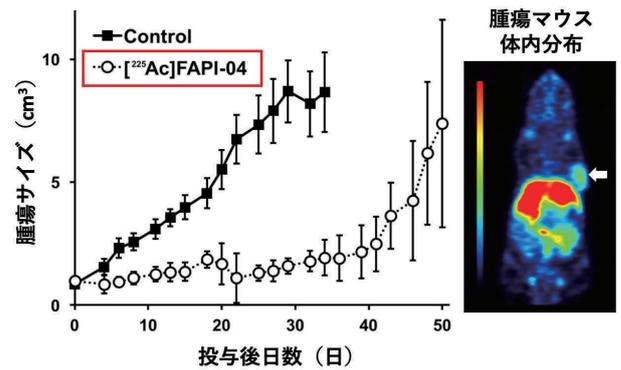


図3  $^{225}\text{Ac}$ -FAPI-04 の投与後の増殖抑制効果 (左) と膵臓癌モデルマウスにおける PET 診断薬  $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-04 の腫瘍 (矢印) への集積画像 (右)

ことが多く、転移した部位では発現の程度が異なることがあった。また特に膵臓癌では、がん細胞の周囲に存在する間質がバリアとなって、がん細胞まで抗がん剤が行きわたらないことがあった。加えて膵臓癌ではこのがん間質の成分が多いため、既存の治療があまり効かない難治性となることが多く、新たな治療戦略が必要であった。

今回、開発に成功した  $^{225}\text{Ac}$ -FAPI-04 を膵臓癌モデルマウス (PANC-1) の静脈内に単回投与したところ、腫瘍に選択的に集積し、腫瘍の増殖抑制効果が認められた (図3)<sup>5)</sup>。

実際に  $^{225}\text{Ac}$ -FAPI-04 投与後のマウスの腫瘍をコントロールと比較すると、投与後しばらくすると、腫瘍表面に瘡蓋 (壊死) が認められるようになり、腫瘍の増殖が停止 (あるいは崩壊により縮小) することが確認された<sup>5)</sup>。更に、FAP 免疫染色によって、PANC-1 担癌マウスの xenograft において、FAP が間質に発現していることも確認した。

以上より、がん細胞の増殖を支えているがん間質を  $\alpha$  線で攻撃することで、治療効果が得られることが世界で初めて確認することができた (図4)。

当初、Giesel 教授を含め、筆者らは飛程の短い  $\alpha$  線では、間質からがん細胞を攻撃しても治療効果は期待できないものと考えていた。しかし、実際にはがん間質をターゲットあるいは、間質からがん細胞を  $\alpha$  線で攻撃することが膵臓癌の治療として有効であることが動物モデルで確認できた。今後、本治療薬の最適化を行い、将来的には難治性膵臓癌の患者さんにとって有効な治療となることを目指している。

今回、開発に成功したアクチニウム標識 FAP 阻

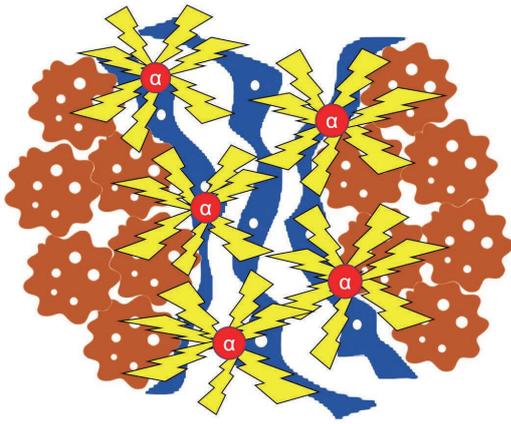


図4 がん間質のがん関連繊維芽細胞(青色)とがん細胞(茶色)のシエマ：治療薬  $^{225}\text{Ac}$ -FAP1-04 (赤丸) は間質から  $\alpha$  線を照射

害剤  $^{225}\text{Ac}$ -FAP1-04 は難治性膵臓癌における画期的な治療法となることが期待されるが、ハイデルベルク大の臨床 PET の報告から、FAP は膵臓癌以外にも多くのがん種で発現していることが分かっている<sup>6)</sup>。将来的には他のがん種に対する治療の有効性も検証し、がん治療戦略の1つに位置づけることを目標にしたい。

## 5 今後の展望

このように大阪大学においては、アスタチン ( $^{211}\text{At}$ ) に加えて、アクチニウム ( $^{225}\text{Ac}$ ) を用いた新たな  $\alpha$  線核医学治療薬の開発が進んでいる。特に  $^{211}\text{At}$ -NaAt については、順調に進めば、2021 年度に医師主導治験が開始できる見込みである。しかし、一方で  $\alpha$  線放出核種は法令における濃度限度が大変厳しく、病院での利用にあたっては十分な使用量を確保することが難しいことも課題である。現在、大阪大学を中心に原子力規制庁の放射線安全規

制研究(研究代表者：吉村崇)が実施されており、科学的な根拠に基づく合理的な規制についても合わせて進めていく必要があると考えられる。更に、 $\alpha$  核種の廃棄の問題、そして、 $\alpha$  線核医学治療薬を本当に実臨床での治療に使う段階にまで進めるには、我が国の RI の供給体制の整備が喫緊の課題である。RI 入手を輸入に頼るとする国の方針が出されて以来、この分野の技術開発と人材は空洞化が進んでおり、国産の必要性を訴える日本学術会議の提言<sup>7)</sup>も出されている。今ようやく、研究レベルでは数年前から短寿命 RI プラットホーム<sup>8)</sup>が RCNP 中心に全国の主な加速器施設の連携で進められているが、更なる充実強化と人材育成が望まれる。本稿で紹介したような核医学治療法を社会実装するには、放射線規制の合理的運用と合わせて、RI 製造・供給においても、企業を含めた国レベルの取組みを早急に進める必要がある。日本発の  $\alpha$  線核医学治療薬の実現は、放射線や RI にかかわる分野全体の活性化にもつながる。

## 参考文献

- 1) Watabe, T., *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **60**, 1301-7 (2019)
- 2) Watabe, T., *et al.*, *Oncotarget.*, **11**, 1388-98 (2020)
- 3) Giesel, FL., *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **60**, 386-92 (2019)
- 4) Kratochwil, C. B., *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **57**, 1941-4 (2016)
- 5) Watabe, T., *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **61**, 563-9 (2020)
- 6) Kratochwil, C., *et al.*, *J Nucl Med.*, **60**, 801-5 (2019)
- 7) 「我が国における放射性同位元素の安定供給体制について」日本学術会議 kohyo-20-t60-5.pdf (2008)
- 8) 短寿命 RI 供給プラットフォーム：ホームページ URL=<https://www.rcnp.osaka-u.ac.jp/~ripf/>

(\*1 大阪大学 大学院医学系研究科 核医学, \*2 大阪大学 放射線科学基盤機構 放射線科学部門, \*3 大阪大学 大学院理学研究科 化学専攻)