

## DATE プロジェクトが拓く国産診断・治療用アイソトープ 医薬品の開発



渡部 浩司  
Watabe Hiroshi

### 1 プロローグ

DATE（「ダテ」と発音）プロジェクトの始まりは2017年までに遡る。2017年2月、当時、（国研）量子科学技術研究開発機構（以下、QST）高崎量子応用研究所に所属されていた永井泰樹氏からメールをいただいた。2016年12月にQST高崎量子応用研究所の加速器TIARAが故障してしまい、緊急に短寿命RI供給プラットフォーム<sup>1)</sup>を通して東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター（以降、東北大CYRIC）を利用したいという要望であった。東北大CYRICの所有する930AVFサイクロトロンはTIARAと同型の加速器であり、これまでTIARAで行ってきた実験が東北大CYRICでも行えるというのが利用申請の理由である。短寿命RI供給プラットフォームは2016年より始まった事業で、国内の複数の加速器施設が協力して、一般に頒布されていない短寿命のRIを研究者に供給してきた。本プラットフォームで提供されたマシンタイムを通してDATEプロジェクトに関わる基礎的な検討が行われ、2020年春にDATEプロジェクトが始動することとなった。

### 2 DATE プロジェクトの概要

DATEプロジェクトのDATEはDeuteron Accelerator for Theranostics mEdicine at Tohoku Universityの頭文字

を取ったものである。日本語に直訳すると「東北大学にてセラノスティックス医療のための重陽子加速」となる。本プロジェクトを簡単にまとめると、加速器で発生させた重陽子をターゲットに当てて、高速中性子を発生させ、この中性子から診断及び治療に使えるセラノスティックス用アイソトープ医薬品を製造しようというものである。ここでセラノスティックス（theranostics）とは、治療を意味するtherapyと診断を意味するdiagnosticsを合成した造語であり、個々の患者に対して、画像診断を行い、その情報をもとに治療を行う方法を指す。核医学では1940年代の<sup>131</sup>I甲状腺治療のころからセラノスティックス医療をやっていたが、新しい診断薬・治療薬の開発と相まって2010年頃から世界的に注目されるようになった。

DATEプロジェクトでは、クオリティ・オブ・ライフ（QOL）の向上に結びつく、多様なラジオアイソトープ（RI）を利用したセラノスティックス医療への貢献を目標として、特に<sup>64</sup>Cu及び<sup>67</sup>Cuをオンデマンドで供給し、これら放射性銅を用いた創薬・核医学の国際的な研究開発拠点の形成を目指す。

DATEプロジェクトには、東北大学CYRICの他に、QST、(株)千代田テクノロ（以降、千代田テクノロ）、住友重機械工業(株)（以降、住友重機）と合計4つの機関が参画し、それぞれの機関が有する知見・技術を結集し、本プロジェクトを実施する。表1にそれぞれの機関の実施項目と役割分担を示す。なお

表1 DATE プロジェクトにおける実施項目と役割分担（主担当：○，副担当：△）

項目	QST	千代田テクノ	住友重機	東北大 CYRIC
加速器中性子を用いて生成される医療用 RI の合成手法の開発	○	△		
医療用 RI の分離・標識	○	△		
小型ジェネレータの開発	△	○		
放射性銅の熱分離による大量製造法の開発	△	○		
既存サイクロトロンを用いた中性子用標的の検討	△		○	
負イオン加速によるサイクロトロン高強度ビーム化			△	○

DATE プロジェクトの資金の一部は科学技術振興機構（JST）の産学共創プラットフォーム（OPERA）の中で実施されている量子アプリ共創コンソーシアム（QiSS）（<https://www.rcnp.osaka-u.ac.jp/~qiiss/>）の支援を受けている。

東北大 CYRIC は、サイクロトロンの多目的利用、学内の他施設では取扱い困難な高レベル RI やサイクロトロン生成短寿命 RI の利用、RI 安全取扱いの教育・訓練等を行うために 1977 年に設立された。2 台のサイクロトロン（930AVF サイクロトロン（K 値 = 110 MeV）、HM12 小型サイクロトロン）を所有し、9 本のビームライン、5 つのターゲット室があり、基礎物理・化学から材料照射等様々な研究を行ってきた<sup>2)</sup>。東北大 CYRIC 内には、加速器研究部、測定器研究部、核薬学研究部、サイクロトロン核医学研究部、放射線管理研究部と専門分野が異なる研究部が所属して共同利用に対応しており、極めて学際的な研究が行える場となっている。特に、PET に関連する研究に関しては、5 つの研究部が協力して設立当初から、装置開発、薬剤開発、前臨床・臨床研究、内部被ばく評価等を多く行ってきた。一方、治療用の医薬品の開発に関してはこれまであまり実績がなく、DATE プロジェクトを通して治療用 RI に関わる技術開発を行う。治療用に RI を用いる場合、診断用 RI とは桁違いの製造量を確保する必要がある。現在、RI の大量製造に向けて、930 AVF サイクロトロンに負イオン加速を行えるよう整備を進めており、今後、ターゲットホルダー、ターゲット搬送装置、ホットセルや RI 分離装置の設置等を行い、2022 年度には放射性銅（<sup>64</sup>Cu、<sup>67</sup>Cu）の供給を開始する予定である。

### 3 加速器中性子による医療用多様 RI の製造

加速器で高速中性子を発生させ、様々な RI を製造する方法に関しては、DATE プロジェクトのメンバーである永井泰樹氏、橋本和幸氏が過去に執筆した本誌展望の記事<sup>3)</sup>があるので、そちらも参照して欲しいが、本節では、簡単に DATE プロジェクトにおける RI 製造法に関して述べる。もともと、加速器で生成する高速中性子を用いて RI 製造に応用するという考えは、<sup>99m</sup>Tc の国内供給を行うというプロジェクトに端を発する。日本国内の核医学診断において最も多用されている核種である <sup>99m</sup>Tc とその親核種である <sup>99</sup>Mo は、100% 海外からの輸入によって供給されている。<sup>99</sup>Mo の半減期は 66 時間と比較的短いため、定期的な供給が必要となるが、2007 年及び 2009 年に発生したカナダの原子炉の故障による供給停止や 2010 年のアイスランドの火山噴火の影響による航空輸送の停止により、大きな社会問題となったことを受けて、国産の <sup>99</sup>Mo の製造の必要性が叫ばれるようになった。この際に、永井らが提案した方法が加速器からの中性子と <sup>100</sup>Mo によって <sup>100</sup>Mo(n, 2n) 反応を用いた <sup>99</sup>Mo の製造である<sup>4)</sup>。12~17 MeV のエネルギーを持つ中性子の反応断面積は、原子炉内の熱中性子を用いる <sup>98</sup>Mo(n, γ) <sup>99</sup>Mo 反応よりも 10 倍大きく、国産 <sup>99</sup>Mo の供給源として賄えることを試算した。

加速器で生成された高速中性子は、物質中の透過力が強く、試料の温度を上げないことから、大量の試料への照射が可能であり、結果、大量の RI を製造することができる。また、不要な副生成 RI が少ない、天然に存在する様々な試料が利用可能である、

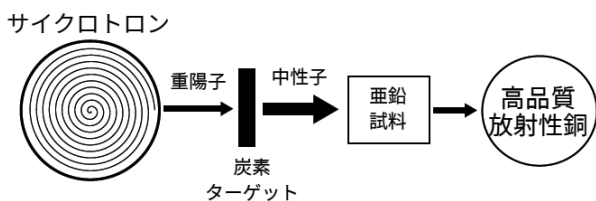


図1 DATEプロジェクトにおける放射性銅製造の流れ

中性子と試料との反応断面積が試料の種類に依らず比較的大きい、等の特徴を持つ。DATEプロジェクトでは、この高速中性子を天然の炭素ターゲットにサイクロトロンで加速された重陽子を当てることにより発生させる(図1)。

#### 4 放射性銅の製造

DATEプロジェクトでは、加速器で生成された高速中性子により様々なRIを製造できるが、特に放射性銅、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ に注目している。 $^{64}\text{Cu}$ は半減期12.7時間で、61%が電子捕獲あるいは $\beta^+$ 崩壊して、安定同位体の $^{64}\text{Ni}$ に壊変し、39%が $\beta^-$ 崩壊して安定同位体である $^{64}\text{Zn}$ となる(図2)。一方、 $^{67}\text{Cu}$ は半減期62時間で $\beta^-$ 崩壊して安定同位体 $^{67}\text{Zn}$ となる(図2)。 $^{64}\text{Cu}$ は $\beta^-$ 崩壊やオージェ電子による治療も可能であるが、 $\beta^+$ 崩壊をすることで、放射性銅の体内分布をPETカメラによって画像化できる。 $^{67}\text{Cu}$ は $\beta^-$ 崩壊時に $\gamma$ 線を放出するので、SPECTカメラで体内分布を検出可能であるが、放射線治療を行う上で適当な長さの半減期を持ち、放出する $\beta$ 線のエネルギーが細胞1つ以内の飛程のため、正常細胞への影響を抑えつつ、腫瘍細胞を攻撃できるとい

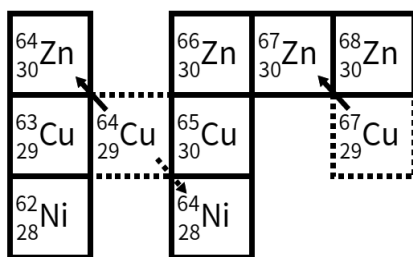


図2  $^{64}\text{Cu}$ と $^{67}\text{Cu}$ および付近の安定同位体。実線の矢印は $\beta^-$ 崩壊、破線矢印は $\beta^+$ 崩壊(電子捕獲)を表す

う特徴を持っており、治療用RIとしての利用が期待される。銅は生体における必須元素であり、その生理機能も興味深い。やはり銅が様々なキレートと強力な配位結合をするという特徴が、医薬品として重要である。更にセラノスティックスとして、診断と治療に同じ銅を用いることができるというのは、生体内での動態が診断時と治療時でまったく等しいということの意味しており、放射性銅を医薬品として用いる際の大きな長所となりうる。このように、 $^{64}\text{Cu}$ と $^{67}\text{Cu}$ の組み合わせは、理想的なセラノスティックス用RIとして長い間研究が続けられてきたが、これまでのところ、医薬品として実現できていない。その大きな理由として、大量製造法がなかったことが挙げられる。DATEプロジェクトでは、この問題を解決するため、次節で述べる負イオン加速により、重陽子の電流量を高め、大量の中性子を発生させる。生成された中性子を亜鉛の試料に当て、 $^{64}\text{Zn}(n, p)^{64}\text{Cu}$ 及び $^{67}\text{Zn}(n, p)^{67}\text{Cu}$ 反応を用いることにより、キャリアフリーの放射性銅を分離・製造することができる<sup>5)</sup>。また重陽子が当たる炭素ターゲットは大きな熱を発生するため、ターゲット自体を回転させて冷却を行う。

#### 5 負イオン加速

東北大CYRICでは1999年にサイクロトロンを680型から930型へ更新が行われた。その際に、いくつかの新しい研究開発が開始されたが、その1つが負イオン加速の整備である<sup>6)</sup>。正イオンを加速する場合、最大半径(東北大CYRICでは930mmで

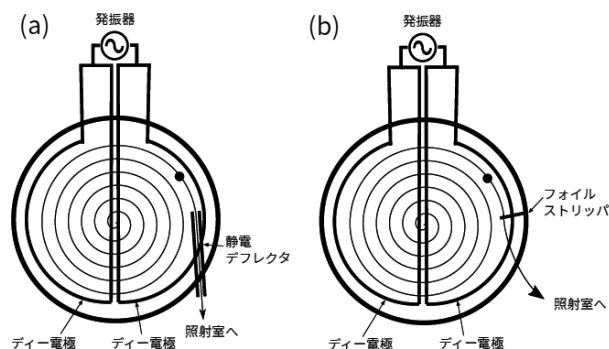


図3 (a)サイクロトロンによる正イオン加速 (b)負イオン加速

ある)まで加速され、静電デフレクタを通して照射室に運ばれる(図3(a))。一方、負イオン加速の場合、加速された負イオンはフォイルストリップで電子を剥ぎ取られて陽イオンに変換された後、照射室に運ばれる(図3(b))。負イオン加速は正イオン加速に比べ、ビームロスが少なく、取り出し効率が高い、一度の加速で複数ポートの取り出しが可能、静電デフレクタの放射化の心配がない(ただしフォイルの交換は必要である)等のメリットがあり、既にPET用薬剤製造のために設置されている医療用サイクロトロンにおいては、負イオン加速は当たり前となっている。一方、東北大CYRICに設置されている汎用の大型サイクロトロンでは、新たに負イオン加速を整備するために、フォイルストリップ装着アーム及び負イオン加速用のビーム取出しラインが設けられ、2004年に負イオンの陽子線加速を確立した。ただし、今回のDATEプロジェクトでは陽子ではなく、負イオンの重陽子の加速を行うため、イオン源の設置、サイクロトロン内の軌道計算等重陽子用に最適化を行う必要がある。現在の目標値は重陽子のエネルギー40 MeVで0.1 mA(現在の正イオン加速の重陽子の電流値の20倍)を目指す。

## 6 今後の展望

DATEプロジェクトの製造方法は放射性銅 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ だけではなく、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{161}\text{Tb}$ 等、他の医療用RIや今後利用が期待されるRIの製造にも応用が可能である。DATEプロジェクトの今後の展望として、1) 加速器中性子源による革新的医療用RI製造法の実現とRIの国産化、2) 高強度中性子生成用重陽子加速器の研究開発、3) 異分野交流を通じた世界で活躍する人材の育成等が期待される。しかしながら、現在のところ、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ の製造・供給までであり、その先をどのように医療に結びつけていくかはまだ白紙状態である。いくら大量の放射性銅を作ったとしても、それを利用したキラーアプリがなければ、

このプロジェクトは道半ばで終わってしまうであろう。ぜひアイデアのある方は気軽に声をかけて欲しい。なお、東北大CYRICは仙台市地下鉄東西線青葉山駅から徒歩すぐという好立地にあり、学外からの利用が行いやすい環境となっている。日本発のセラノスティックス医薬品をオールジャパンで開発し、世界に発信できる日を楽しみにしている。

## 7 エピローグ

DATEプロジェクトのDATE(ダテ)は仙台藩の初代藩主で独眼竜で知られる伊達政宗(1567~1636年)に由来している。実はDATEプロジェクトと命名した際には思ってもいなかったが、伊達政宗について調べたところ、彼がかなり銅に造詣が深かったことが分かった。伊達政宗は、大阪から銅職人を招き、銅工芸品を作らせた。伊達政宗が築城した仙台城や市内の神社には複数の銅製の飾り付けがあったという。1601年に仙台城と城下を結ぶ大橋が完成した際、橋の欄干には銅製の擬宝珠(ぎぼし)(現在は仙台市博物館が所蔵)が飾られたが、この擬宝珠に、伊達政宗による次のような銘文が刻まれている。「仙台橋 仙人橋下 河水千年 民安国泰 孰与堯天」(広瀬川の流れる未来永劫に続くように、国も安泰であれ)。まさしくDATEプロジェクトの志を示している句といえる。

## 参考文献

- 1) 中野貴志, 他, 放射化学, **34**, 44-45 (2016)
- 2) Wakui, T., et al., *Tohoku J Exp Med*, **233**, 221-231 (2014)
- 3) 永井泰樹, 他, *Isotope News*, **719**, 7-13 (2014)
- 4) Nagai, Y. et al., *J Phys Soc Japan*, **78**, 033201 (2009.)
- 5) Kawabata, M., et al., *J Radioanal Nucl Chem*, **303**, 1205-1209 (2015)
- 6) Endo, T., et al., *CYRIC Annual Report*, 36-38 (2003)

(東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター)