Monitoring Post
モニタリングポスト

2021 年度日本アイソトープ協会シンポジウム　印象記

淵上　剛志
Fuchigami Takeshi

2021 年 11 月 19 日に開催された第 2 回日本アイソトープ協会シンポジウム「短飛程放射線を活用した核医学治療薬剤の現状と将来」に参加したので，その印象を述べたい。今回はコロナの影響を考慮して講演関係者のみが会場の日本アイソトープ協会へ集まった Web セミナー形式であった。事前登録者数は 300 名を越え，常時 220 名以上が参加していたことから，本テーマへの高い関心が伺える。

はじめに日本アイソトープ協会理工･ライフサイエンス部会部会長である千葉大学の藤浪眞紀先生の開会挨拶にて，本会の主旨について説明が行われ，α 線やオージェ電子（Auger Electron: AE）を中心とした核種製造，薬剤開発から治療成果までの分野横断型の最先端研究に関する講演を通じて，これらの新しいアイソトープ治療の発展性について理解を深めることに着眼点を置いていることが強調された。

最初に北海道大学の小川美香子先生から「がん免疫を考慮した放射線治療の可能性」についての講演があり，腫瘍組織は均一ではなく，免疫細胞や繊維芽細胞等のがん細胞以外の細胞も多く存在していることから，決してアイソトープ治療を単純化させてはいけないという強いメッセージを感じた。つまり，これまで主に臨床で行われてきた β^- 線治療では飛程が長く，がん細胞だけでなく免疫細胞も死んでしまうことから，がん治療効果が減弱される恐れがあることを指摘している。一方で，α 線や AE 等による治療では飛程が短く，がん細胞のみをうまく殺傷できれば，賦活化された免疫細胞が原発巣とは離れた転移腫瘍も退縮させるいわゆるアブスコパル効果が期待できるという。この効果は様々な免疫機能の増強と関与していることが最近の研究で実証されてきている。実際，小川先生らの開発した光免疫療法も免疫機能をうまく利用することが効果的ながん治療の鍵となることも紹介され，種々のがん治療において免疫機能が圧倒的な存在感を示すことを実感できた。

写真 1　シンポジウム会場にて

続いて，大阪大学の渡部直史先生より「アスタチン（At-211）を用いた α 線核医学治療の開発とその驚くべき治療効果」についての講演が行われた。渡部先生の研究では，sodium iodide symporter を介して甲状腺癌に取り込まれる［^{211}At］NaAt が，既存の［^{131}I］NaI に比べて強い抗腫瘍効果を有することを報告した。また，［^{211}At］NaAt を臨床研究に展開する過程も詳細に説明されており，核医学診断薬剤を臨床研究で用いる場合と比べると，そのハードルが高いことに驚かされた。講演の後半では LAT1 や PSMA を標的とした ^{211}At 標識放射性薬剤についての紹介があった。^{211}At の代謝安定性等の問題点があったものの，構造の最適化等により，今後の臨床展開が大いに期待される。

千葉大学の上原知也先生は「^{211}At 標識化合物の開発」の題目にて，渡部先生の講演でも指摘のあった，

^{211}At 標識化合物の生体内での不安定さを克服するための研究についての講演があった。上原先生は，求核置換反応の起こりにくいネオペンチル基に着目し，^{211}At を置換基として持つネオペンチル化合物の開発を行った。その結果，これらの ^{211}At 標識化合物誘導体のうち側鎖に 2 分子の水酸基を有するネオペンチルグリコールが生体内で安定な ^{211}At 標識体を与えるとの発表があった。更に，非対称ウレア構造を有するネオペンチルグルコールが PSMA を標的とする前立腺癌の治療に適した体内動態特性を有することも紹介された。多様な ^{211}At 標識化合物の作製が今後期待される。

続いて，福井大学の清野泰先生より「放射性臭素を利用した核医学治療薬剤の開発」の題目にて講演が行われた。清野先生らは，本シンポジウムのもう 1 つの目玉である AE を用いた放射線治療に関する研究を展開されている。AE は α 線よりも更に短い飛程が特徴的で，細胞 1 個分の距離よりも飛程が短い。清野先生らは，標的近傍に AE 放出核種を留まらせることが，飛程の短い AE 治療には有効と考え，核酸誘導体等の細胞内に取り込まれる ^{77}Br 標識放射性薬剤を中心に開発を展開した。これらの研究にて，DNA に組み込まれた ^{77}Br 標識薬剤が，優れたがん細胞の殺傷効果を示すことが実証され，更に *in vivo* においても優れた治療効果が示された。一方，細胞膜や細胞内器官を狙った薬剤では，殺傷効果を示すことができなかったが，膜表面のタンパク質を標的とした抗体やペプチドを用いた AE 治療も有効性が高い報告例もあり，細胞の様々な部位を標的とした場合の AE の効果について詳細に検討する必要があることを述べた。このように AE 治療に関する必要な検討項目は多く残っているが，がん治療への可能性を感じた。

最後に永津弘太郎先生より「α 線およびオージェ電子を放出する核種製造の現状」についての講演が行われた。永津先生の研究グループは，加速器を用いた α 核種，AE 放出核種の製造を行っている。α 線放出核種については ^{211}At 及び ^{225}Ac の製造法について紹介された。^{211}At 核種製造では，垂直ビームを利用することで，蒸着させることなく市販の粒状 Bi をそのまま用いた製造が可能であるとのことであった。また，^{225}Ac はその原料となる ^{232}Th や ^{226}Ra 等が入手困難であることが世界的な問題となっているが，永津先生らは，廃ラジウム針から ^{226}Ra を単離・回収し照射ターゲットとする手法を開発している。この際，照射済みターゲットから ^{226}Ra を回収し再利用することにも成功しており，貴重な原料の有効活用が進むことで安定的な供給につながることが期待できる。また，AE 放出核種はサイクロトロンでの製造に適した核種であることが紹介された。現在，^{191}Pt を用いた薬剤開発を行っているとのことであり，今後，種々の核種へ展開することで，清野先生のお話にもあった AE の治療効果についての理解が進むと期待される。

パネルディスカッションでは，永津先生らの開発した ^{225}Ac の製造法に関して，実際に国際展開できる手法になり得るのか，^{226}Ra 由来の揮発性の ^{222}Rn をどう処理するのかという現実的な問題点が議論された。従来の β^- 線治療と短飛程放射線放出核種の治療効果の違いについて，免疫の面等から更に検討する必要があるとの議論，特に AE は非常に飛程が短いため，細胞内分布を考慮する必要性等が引き続き議論された。臨床展開する上では，治療効果に加え標識化合物の生体内での安定性に起因する副作用も非常に重要であり，安定化学構造に関する更なる検討の必要性についても意見が交わされた。

最後にアイソトープ協会常務理事の荒野泰先生より閉会挨拶があり，これらの課題を解決することで，更なる研究進展が期待されるとの力強い激励があり，会は大盛況のうちに終了した。

全体を通しての印象は，α 線は最近の報告で非常に治療効果が高いことが分かってきたが，そのメカニズムは未だ DNA の二重鎖切断のみにとどまっており，免疫の活性化を含む細胞死メカニズムの有無について検討する必要性を感じた。AE に関しても，DNA を標的とする検討が多いが，飛程の短さを考えると細胞の特定の標的のみを照射できる可能性があり，薬剤開発の研究者としては腕の見せ所になるのではないかと思った。以上，核種製造，標識化合物合成，細胞・生体内動態，生物学的効果等，今後取り組むべき課題はまだ多いが，α 線や AE 等短飛程放射線放出核種を用いたがん治療に大きな期待が持たれると実感したシンポジウムであった。

（金沢大学　医薬保健研究域）