

分子イメージングに基づくセラノスティックス研究： 福井大学クロスファーム プロジェクト

岡沢 秀彦

Okazawa Hidehiko

1. はじめに

この3年ほど、COVID-19 パンデミックでコロナ感染死の推移が注目されてきたが、社会の高齢化に伴うがん患者の増加傾向は継続しており、日本人の死因のトップである状況には変化がない。しかし、近年分子標的薬や放射線治療の高度化に伴い、治療するがん患者も徐々に増加している。がん治療の選択肢は多岐にわたるが、最近特に注目されている治療法に、放射性同位元素（RI）を用いる核医学治療（内用療法）と核医学診断を組み合わせたセラノスティックス（theranostics）がある。一義的には、がんを集積する放射性化合物、あるいはRIそのものを、診断（diagnostics）と治療（therapeutics）両方に用いる手技である。甲状腺組織に集積する性質のあるヨードの放射性同位体である¹³¹Iを用いる内用療法は、甲状腺癌やバセドウ病の治療に有効であり、診断と治療を共にRIで行う手法はもともと確立していた。したがって、セラノスティックスは伝統的核医学的手法とも言える。

¹³¹Iでのβ線治療はその後、ノルアドレナリンの類似物質で副腎の悪性褐色細胞腫や神経芽細胞腫に集積する性質のあるmetaiodobenzylguanidine（MIBG）に¹²³Iや¹³¹Iを標識し、診断及び治療に用いる手法が1980年代末に確立され、現在も診療に用いられている。筆者は研修医として大学病院に勤務し始めた頃、このような治療が適用できそうな患者がいるので、主治医になるようにと命ぜられ、国内初の適用例となる悪性褐色細胞腫の治療を行った経験がある。副腎髄質は各種カテコラミンを産生する臓器のため、治療の際は¹³¹Iの内照射により破壊された細胞

からカテコラミンが一気に放出され、大変厳しい経過を辿ったが、難局を乗り越えると劇的に腫瘍が縮小・消失した、という経過を学会雑誌に報告させていただいたことが懐かしく思い出される¹⁾。当時は3.7 GBqという投与量が多すぎたのではないかと議論もあったが、最近では更に多い線量の^{[131]I}MIBGを投与することもしばしばあるとのことで、治療法が成熟してきた証であろう。

こうしたがん診療に用いられるセラノスティックスが一般的と考えられているが、筆者らのプロジェクトでは、がんに限らず、分子イメージングと治療が有機的に結び付く疾患群を対象としていきたいと考えている。本プロジェクトは、福井大学が今後数年間かけて進めて行く、大型研究を募ったクロスファームという制度で採択された研究課題の1つであり、大学や地域の特色を活かした活動を目指している。原発立地県における放射線の医学利用と画像研究という当センターの設立理念を進める上で、重要なプロジェクトになるものと考えている。

2. 新しいセラノスティックス研究

2000年代に入ってから分子イメージングブームにより、がん診断に用いられる放射性薬剤も、⁶⁷Gaや^{[18F]FDG}といった保険診療として使用可能な従来のRI薬剤のみでなく、様々な薬剤の有用性が報告されてきた。それらの薬剤のうち、標識RIを変えるだけでMIBG同様そのまま治療薬として使える化合物が各種報告されている。神経内分泌腫瘍の診断、治療に用いられている¹¹¹In標識オクトレオスキャン（indium pentetreotide）と¹⁷⁷Lu標識ル

タテラ (indium oxodotretotide) は、既に医薬品として承認され、一般臨床で使用可能な状況である²⁾。そうした新しいセラノスティックス製剤の筆頭とも言えるのが PSMA リガンドであろう。前立腺癌特異的細胞膜タンパク (prostate specific membrane antigen : PSMA) を標的とするリガンドであり、¹⁸F や ⁶⁸Ga 等の PET 用 RI を標識すると PET 診断に用いることができ、 β 線放出核種の ¹⁷⁷Lu を標識するとそのまま前立腺癌核医学治療薬となる³⁻⁵⁾。欧米ではこれらの薬剤による診断、治療が既に普及しており、日本の有名な芸能人がわざわざ海外で治療を受けたという話が話題となるほどである。我が国でもようやく神経内分泌腫瘍のルタテラが承認され、セラノスティックスが実現しはじめているが、一般的には欧米諸国と比べ 10 年以上遅れていると言われている。インターネットの普及により、こうした有用性の高い医療技術は一般の人たちも広く情報を共有しているところであり、前述の有名人のように、国内で治療できないのであれば自費で海外で治療してしまおう、といった動向もよく耳にする。国民皆保険制度のもと、医療の均霑化を目指す我が国としては、富裕層のみが最新医療の恩恵を受けられるという現状は改善していく必要がある。

3. 福井大学でのセラノスティックス研究

従来から福井大学で進められてきたがん分子イメージング研究では、がん治療における画像診断や分子動態診断、薬物送達システムの開発等、幅広いイメージング研究が行われている。こうした取組みにより、がんの早期発見や早期治療介入、治療効果の向上、副作用の軽減等、診療技術の向上が期待される。また、認知症・神経変性疾患の分子イメージング研究では、アミロイド・タウ等の原因タンパクの可視化、定量評価のほか、酸化ストレス画像による発症機序の解明も進められてきた。これらの成果をもとに、脳内酸化ストレスを改善する治療薬開発等の基礎研究にも取り組んでいる。新たなアルツハイマー病治療薬がまさに承認されようとしているが、原因タンパク除去以外の視点から、根本的治療法を探ろうとする取組みである。

このように本学におけるセラノスティックスプロジェクトは、がん、神経変性疾患等様々な疾患で診断と治療を統合した医療アプローチを目指す取組みである。患者個々の特性や疾患の進行状況に基づいて、病態診断と個別化医療を同時に実現し、新しい医療を創造していく。すなわち、分子イメージングその他の医療画像や各種バイオマーカー等の診断手

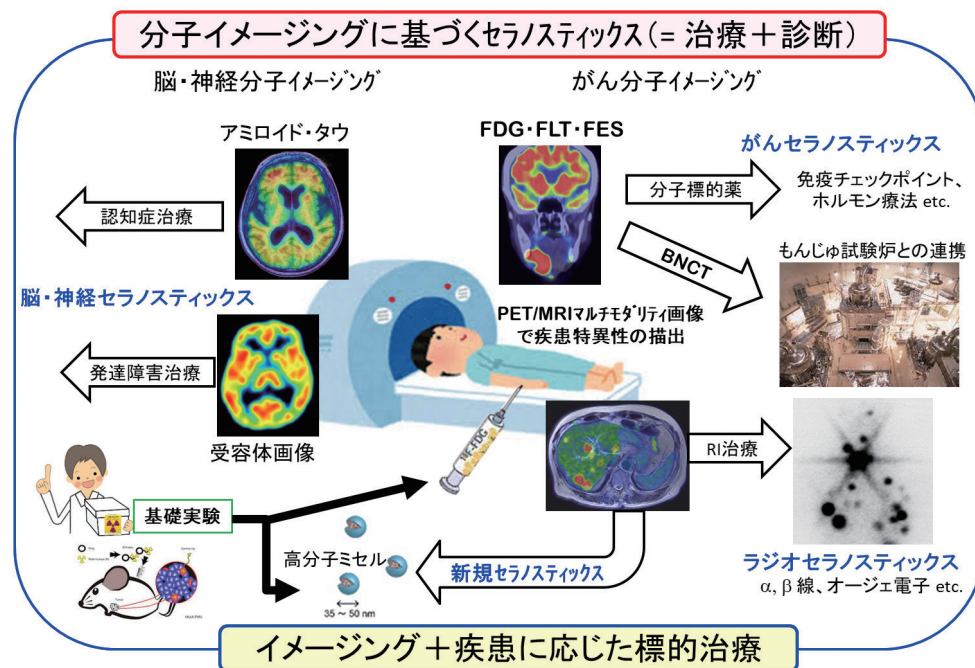


図 1 福井大セラノスティックス研究の概念図

法を活用し、患者の病期や病態を正確に把握すると共に、各患者に合わせた治療法を提供する新たな戦略を模索する研究ということになる（図1、表1）。これにより、個々の病態に合わせた、よりの確な診断と効果的な治療が可能となり、予後の改善が期待できる。

また本課題では、核医学治療のみでなく、様々な分子標的治療も加えた新しい形でセラノスティックスの臨床応用を目指す。長年本学で取り組んできた^[18F]fluoroestradiol (FES) によるエストロゲン E2 受容体 PET は、E2 受容体発現を画像化できるので、ホルモン治療の効果予測に応用可能と期待されている。また、基礎的分子画像と病理解析によりその適性を検討し、治療応用に適した放射性薬剤や、ホルモン・分子標的薬剤等の治療応用を視野に入れ、幅広く臨床研究に応用可能な類似のプロープを開発していく。PET プロープを直接核医学治療に応用するラジオセラノスティックスのみがターゲットとなるわけではなく、マイクロドージング的な手法で薬剤効果を画像的に評価する様な手法も広くセラノスティックスの対象と捉えられる。更に、約10年後に設置が予定されている「もんじゅ」サイト新試験研究炉構想とも連携し、原子炉による中性子の医療応用を目指した研究も視野に入れていく予定である。ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 用の分子標的薬の開発や、病変タンパク・受容体画像の開発等、分子イメージングと分子標的治療を組み合わせた、幅広い臨床応用が可能な広義のセラノスティックス研究を進めていく。

4. 将来展望

がん診療においては、早期発見による根治的治療が最善の治療法とされ、それ以外に効果的にがんを克服する治療法はまだ十分に確立されたとは言えない。特に全身転移した進行がんにおいては、長期予後は望めない。これに対し、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤、核医学治療等の進歩により、効果的な腫瘍特異的治療が開発され、治療成績の向上も徐々に認められるようになってきた。ただし、これらの新しい治療は高額であり、対象を選ばずに行うと、国家財政の逼迫を招く可能性がある。画像に

表1 福井大学高エネルギー医学研究センターで使用している分子イメージング剤

PET プロープ	用途・ターゲット
[¹⁸ F]FDG	ブドウ糖代謝
[¹⁸ F]FLT	チミジンキナーゼ機能
[¹⁸ F]FES	エストロゲン E2 受容体
[¹⁸ F]NaF	骨代謝
[⁶⁴ Cu]ATSM	酸化ストレス, 低酸素
[¹¹ C]Acetate	心筋酸素代謝, 脂質膜代謝
[¹¹ C]PIB	アミロイド・イメージング
[¹⁸ F]NAV4694	アミロイド・イメージング (予定)
[¹⁸ F]MK-6240	タウ・イメージング
[¹¹ C]PK-11195	TSPO (ミクログリア活性)
[¹¹ C]K ₂	グルタミン酸系 AMPA 受容体
[¹⁵ O]H ₂ O	各種血流画像
[¹³ N]NH ₃	心筋血流

より最適な治療法を選択し、同時に予後予測、効果判定も進める画期的治療法として、セラノスティックスが確立すれば、理想的な医療と言える。また、神経変性疾患や発達障害においては、候補薬剤はあるものの、未だ治療効果の評価が定まらず、検討課題となっているものが多い。今後も分子標的薬や核医学治療を適用する際には、適切な画像診断と共に対象を絞って治療を行う手法が主流となるであろう。新規分子プロープの開発は困難が予想されるが、受容体・特異的タンパク発現等の疾患特異性をターゲットとする薬剤には既に幾つかの候補があり、類似の集積機序を示す既存の薬剤を導入することも可能と思われる。将来的な「もんじゅ」サイト新試験研究炉の医療応用も含め、長期的視点で普遍的な成果をもたらすプロジェクトとなることを願っている。

参考文献

- 岡沢秀彦, 他, 日本医学放射線学会雑誌, **50**, 286-294 (1990)
- 医療用医薬品: ルタテラ https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00069671
- 日本核医学会 ルテチウム-177 PSMA リガンドの試験適正使用マニュアル (第2版) <http://jsnm.org/archives/8096/>
- Rahbar, K., et al., *J. Nucl. Med.*, **58**(1):85-90 (2017)
- Violet, J., et al., *J. Nucl. Med.*, **61**(6):857-65 (2020)

(福井大学高エネルギー医学研究センター)