

放射性医薬品開発研究への招待

公益社団法人日本アイソトープ協会
第2期理工・ライフサイエンス部会
RI 利用推進専門委員会
創薬研究レビュー作成ワーキンググループ

目次

序 章	この本のねらい	1
第 1 章	放射性医薬品概論	2
第 2 章	放射性医薬品開発（設計・合成・標識編）	7
第 3 章	放射性医薬品開発（評価編）	14
第 4 章	脳イメージング	20
第 5 章	心臓イメージング	31
第 6 章	腫瘍イメージング	38
第 7 章	治療研究（ β 線放出核種）	44
第 8 章	治療研究（ α 線放出核種）	50
第 9 章	セラノスティクス	55
特 集	RI を用いた医薬研究者のキャリアパス	58

序章 この本のねらい

理工・ライフサイエンス部会 RI 利用推進専門委員会
創薬研究レビュー作成ワーキンググループ 主査
浜松医科大学光先端医学教育研究センター 間賀田 泰寛

臨床医学ではいうまでも無く、生命科学や創薬・創医療機器分野においても、個体を傷つけることなく、体外から体内各臓器・組織の機能を画像化して観察する RI イメージング分野はますます重要となっています。さらに加えて、近年、核医学治療を目的とした短半減期核種とその標識体の活用が世界的に広がりを見せつつあり、基礎研究から臨床応用にいたるまで新たな研究の潮流として注目されています。画像化や治療のためには、特異的に標的部位に集積するように設計された放射性化合物・医薬品が必要であり、これらを開発し、応用するにいたる実験計画を立案する研究者、実験技術を持っている研究者、それらを教育する多くの人材がますます必要となってきました。また、研究内容によっては外部施設との共同研究も必要になると考えられるため、外部研究者に対して分子イメージング研究者の立場から研究計画や実験結果を議論することが必要となります。

そこで、医薬品開発に興味をもつ学部学生や大学院学生に向けて、本研究分野に対する興味を持っていただけることを願って、本誌を作成しました。この分野へ進むためのきっかけにしていいただければ幸いです。

【用語の定義】

本誌内における用語の定義は、以下の通りです。

「放射性薬剤」

放射性同位元素 (RI) 及びその化合物を含む薬剤 (製剤)。

「放射性トレーサ」

放射性薬剤の内、生体内や生体試料中における化合物の移動や分布の追跡を目的とするもの。放射性プローブと呼ぶ場合もある。

「放射性医薬品」

以下の条件を満たし、厚生労働大臣の許可を受けた放射能を有する医薬品

- ・ 医薬品医療機器法 (旧薬事法) 第 2 条第 1 項に規定されている医薬品で、原子力基本法第 3 条第 5 号に規定する放射線を放出する薬剤
- ・ 診断又は治療 (核医学) に用いられる非密封の放射性化合物及びそれらの製剤

第1章 放射性医薬品概論

鈴鹿医療科学大学薬学部

飯田 靖彦

医学薬学領域で RI を研究に利用する目的は大きく 2 つに分かれます。1 つは分子に“しるし”を付ける、すなわち分子を標識し、その量や位置を検出する目的で利用するものであり、もう 1 つは RI から放出される放射線の作用そのものを目的として利用するものです。

1-1 RI 標識の利点

RI は分子を標識することができます。標識された分子はその量を測定できるようになり、またその位置を特定できるようになります。分子が溶液に溶けていても、何かに結合していても、どのような状態であっても、標識してあれば検出することが可能です。ただし分子を標識する手段は RI だけではありません。酵素や蛍光色素を標識物質として利用することも可能ですが、RI を用いることには利点があります。すなわち①感度が高い、②サイズが小さい、③例えば ^{11}C と ^{14}C や、 ^{125}I と ^{123}I のように同一元素でも異なる RI で標識された同じ分子が得られる、ことです。

①については、近年の技術進歩により RI の優位性はほぼ失われましたが、②は本質的な差であり、他の標識物質で置き換えることができません。酵素や蛍光色素は分子サイズが大きく、低分子化合物に導入するとほとんどの場合、性質が変わります。もちろん RI の場合も標識位置、標識核種によって失活しますが、様々に検討することで元の化合物に近い性質のものを得ることも可能です。また RI は原子そのものを“しるし”として利用しますから、単原子の動きを追跡することや酸素のような二原子分子を標識することも可能です。同位体を用いることで③のように放射線の性質のみ異なる同一の分子を同時に用いて区別して測定することも可能です。さらに RI の最大のメリットは、生体内での化合物の動態を定量的に追跡できることです。

1-2 β^+ 線、 γ 線、X 線の利用

医学薬学領域で利用される放射線は、 α 線、 β^- 線、 β^+ 線、 γ 線、X 線、中性子線などです。このうち β^+ 線、 γ 線、X 線は、生体内の放射性薬剤の定量、追跡に利用できます。

γ 線、X 線は電磁波で、組織透過性が高く、体内にあっても組織を突き抜けて体外から検出が可能です。 β^+ 線は陽電子でそのまま検出はできませんが、陽電子は寿命が短く、RI から放出された直後に周辺に存在する電子（陰電子）と結合して消滅します。その際、陰陽 2 つの電子の質量分のエネルギーが電磁波として放出され（消滅放射線（消滅 γ 線と呼ばれることもある））、これを体外から検出することになります。消滅放射線を検出し、断層画像を得るための機器が Positron Emission Computed Tomography (PET) 装置です。消滅放射線は 511 keV の電磁波が 180° 反対方向に 2 本同時に放出されるので、PET 装置は感度が高く、定量性に優れます（図 1-1）。

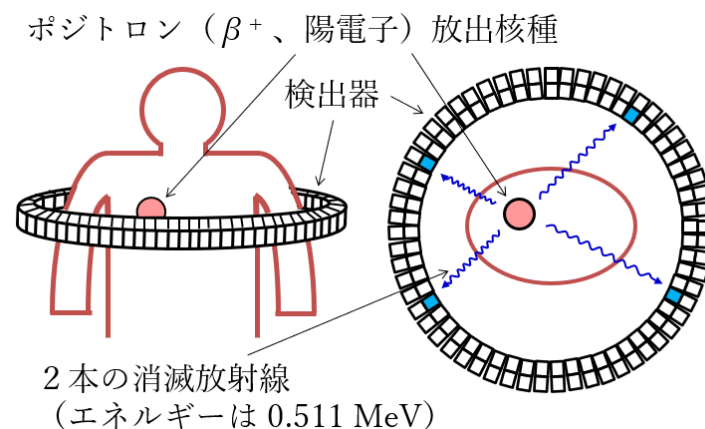


図 1-1 2 つの検出器が同時に放射線を検出することで、RI が両検出器を結んだ直線上にあることがわかり、身体による遮へいの影響も補正できる。

一方、 γ 線、特性 X 線はガンマカメラ（シンチカメラ）、Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) 装置で平面像、断層像を得ます。これらの装置は“穴の開いた鉛の板”であるコリメータを使って位置情報を得るため、PET 装置と比較すると感

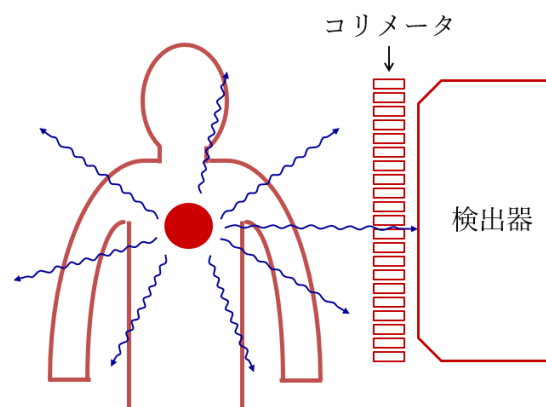


図 1-2 コリメータの穴を通過した γ 線、特性 X 線のみ検出されるので PET に比べて感度が低く、定量性に劣る。

度が低く、定量性に劣ります（図 1-2）。その結果、PET 装置は、ガンマカメラ、SPECT 装置に比べてきれいな画像、すなわち診断能に優れた画像を得ることができます。

1-3 β^- 線の利用

実験動物における放射性薬剤の体内動態を定量解析する場合は、 β^- 線を利用することも可能です。放射性薬剤を投与後、臓器・組織を摘出、溶解し、液体シンチレーション検出器で測定します。あるいは放射性薬剤投与後に屠殺、組織切片を作成し、オートラジオグラフィ（ARG）で画像化することもできます。ARG では、飛程の関係で β^- 線を利用した方がきれいな画像が得られますが、いずれの方法も若干手間がかかります。それでも β^- 線を利用するのには理由があります。

RI は原子炉や加速器を使って製造されます。RI 毎に放出される放射線の種類、放射線のエネルギー、半減期は異なり、製造、利用の点から一部の RI のみ入手可能となっています。代表的な RI を表 1-1 に示します。（詳細は当協会 Web サイト「[総合情報サイト J-RAM の取扱核種リスト](#)」参照）

水素や炭素はほとんどの分子に含まれるため、 ^3H や ^{14}C を使用することで元の化合物と同じ性質の放射性薬剤を得ることができます。これらは特に低分子化合物を標識する際に有効で、自身で放射性薬剤を合成する他、購入できるものも多数あります。 ^3H 、 ^{14}C 標識化合物は体内動態や代謝研究に利用できますが、追跡しているのはあくまでも RI であるため、RI の脱離など標識位置に注意が必要です。核酸はリン酸基を含むため、 ^{32}P 、 ^{33}P で標識できますし、 ^{35}S で標識することも可能です。 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S で標識したアミノ酸を細胞に取り込ませ、タンパク質を標識して細胞内のタンパク質合成を観察する方法もあります。これらは全て β^- 線放出核種であり、前述

表 1-1 代表的な放射性同位元素（RI）

RI	壊変形式	半減期	主な β 線のエネルギー (MeV)	主な γ 線のエネルギー (MeV)
^3H	β^-	12.3年	0.0186	—
^{11}C	β^+	20.4分	0.960	0.511
^{14}C	β^-	5730年	0.157	—
^{13}N	β^+	10.0分	1.198	0.511
^{15}O	β^+	2.04分	1.732	0.511
^{18}F	β^+	110分	0.634	0.511
^{32}P	β^-	14.3日	1.711	—
^{33}P	β^-	25.4日	0.249	—
^{35}S	β^-	87.4日	0.167	—
^{51}Cr	EC	27.7日	—	0.320
^{67}Ga	EC	3.26日	—	0.0933 0.185
^{90}Y	β^-	64.0時間	2.28	—
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	IT	6.01時間	—	0.141
^{111}In	EC	2.81日	—	0.171 0.245
^{123}I	EC	13.2時間	—	0.159
^{125}I	EC	59.4日	—	0.0355 0.0274
^{131}I	β^-	8.03日	0.334 0.606	0.365
^{201}Tl	EC	3.04日	—	0.167 0.0703
^{223}Ra	α	11.4日	5.72 (α 線)	0.154 0.269

のように測定などに手間がかかり、またヒトに適用することはできませんが、元の化合物そのものを放射性薬剤として追跡できるという優位性を持ちます。

1-4 画像診断法

(1)ガンマカメラ、SPECT 診断

In vivo 画像診断に用いる放射性薬剤は、 ^{67}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{201}Tl などが利用されます。これらは適度なエネルギーを持った γ 線放出核種であり、また適度な半減期を有しています。ヒトに投与する場合、診断後に速やかに体内から消失することが望ましく、概ね 3 日以内の半減期のものが利用されます。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ は半減期が 6.01 時間と短く、被ばくの点で有利である一方、半減期 66.0 時間の ^{99}Mo から生成し、 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の放射平衡を利用すれば (^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータ) 約 2 週間毎日入手することができます。この性質から γ 線放出核種の中で最も多く *in vivo* 診断に利用されています。遷移金属元素であり、種々の配位子と結合させた錯体化合物として、脳血流診断や骨代謝機能診断など様々な検査に利用されています。一般的な化合物に結合させるにはキレート部位などを導入する必要があり、性質が変わる可能性が高い低分子への適用は困難です。ペプチド、タンパク質などの標識の場合、標識位置を工夫することで機能を維持することが可能ですが、高分子は標的部位への集積に時間がかかることが多いため、主に ^{67}Ga や ^{111}In が標識に利用されます。

低分子の標識に主に用いられるのは ^{123}I です。放射性ヨウ素には ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I があり (表 1-1)、 ^{125}I で基礎的な研究を行い、 ^{123}I で *in vivo* 画像診断を実施するとともに、 ^{131}I で核医学治療が可能です。ヨウ素は芳香環やビニル基に安定に導入することができ、これらを有する化合物を標識できます。構造変化に伴う機能消失の可能性はありますが、これまでも活性に影響しない放射性ヨウ素標識薬剤の開発研究が広く行われています。またペプチドやタンパク質のチロシン残基やヒスチジン残基へヨウ素を直接結合することが可能であり、低分子から高分子まで利用できる RI となっています。

(2)PET 診断

前述したように臨床診断では γ 線よりも β^+ 線の方が診断能に優れています。 β^+ 線放出核種として現在利用可能な RI は ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F です。これらはいずれも半減期が短く、利用するためには医療用サイクロトロンが必要です。製造した RI を使用して標識薬剤を合成し、臨床使用するには専門的技術を要するため、新規薬剤開発に利用できるのは半減期 20.4 分の ^{11}C と 110 分の ^{18}F くらいとなります。 ^{11}C は ^{14}C 同様、元の化合物と同じ構造の放射性薬剤を得ることが可能ですが、半減期が短く合成時間の制約があることから標識位置が限定されること、非放射性的炭素により比放射能が低下する恐れがあるこ

とに注意が必要です。 ^{18}F はこの中では比較的半減期が長いため、がん診断に用いられる ^{18}F フルデオキシグルコース (^{18}F FDG) 注射液などは医薬品メーカーからの購入が可能となりました。この点で ^{11}C より利便性が高く、 ^{123}I のように元化合物の機能を保持した ^{18}F 標識薬剤の開発研究が盛んに行われています。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ のようにジェネレータを使って入手できる β^+ 線放出核種もあります。 ^{68}Ga は半減期 67.8 分で、半減期 271 日の ^{68}Ge から生成し、臨床使用に向けて多くの研究が報告されています。

1-5 核医学治療

RI から放出される放射線の作用を目的として利用する際に使われるのは、 α 線、 β^- 線です。 α 線の本質はヘリウム原子核、 β^- 線は電子であり、組織透過性が低く、組織障害性は強いため、がん治療などを目的とした核医学治療に用いられます。障害作用を利用することから、ある程度のエネルギーを有し、半減期も診断用に比べて長い RI が有利となります。放射性薬剤には、標的組織に多く集積し、非標的組織からは速やかに排出されるような性質が求められます。核医学治療が外部照射に勝る最大の利点は、生体内に散らばったがん細胞にも有効に作用することです。

^{131}I は β^- 線とともに γ 線も放出するため、治療と同時にイメージングも可能です。前述のように低分子から高分子まで適用でき、基礎研究の段階では ^{125}I で代用可能です。 ^{90}Y は β^- 線しか出さないため、生体内分布を評価する際は ^{111}In などで代用します。ペプチドやタンパク質にキレート部位を導入して標識します。 α 線の飛程は 100 μm 程度なので、 β^- 線よりも局所的に作用します。標的組織に隣接する組織への影響は少なく、一方で組織障害性は β^- 線より強いです。オージェ電子を核医学治療に利用することも研究されています。ただしオージェ電子は α 線よりもさらに飛程が短いため (2~500 nm 程度)、細胞内に入り込んで核近傍に到達する必要があります。

RI は様々な研究に利用できます。RI の利点、欠点をよく理解し、自分は何をしたいかをよく考えた上で、適切に研究を進めることが肝要です。

第2章 放射性医薬品開発（設計・合成・標識編）

京都薬科大学薬学部

木村 寛之

放射性医薬品として、様々な診断用放射性医薬品や治療用放射性医薬品などが臨床で使用されています。原子そのものをエネルギーで修飾した薬剤は放射性医薬品の他には存在せず、その薬剤としての性質は非常に特徴的であり、応用性や発展性など幅広い可能性を秘めています。本章では、放射性医薬品の開発の流れ、放射性医薬品の設計と合成、放射性標識を中心に概説します。

2-1 放射性医薬品開発の流れ

個々の研究者によって放射性医薬品の開発の流れは異なりますが、本章では一般的な放射性医薬品の開発の流れや注意点について概説します。

1. 診断や治療に適したバイオマーカの探索：生理作用や疾患に関与するバイオマーカの中から、診断や治療に適しているものを選別
2. 母体となる化合物の探索：バイオマーカに特異的に作用する化合物を文献や特許情報から探索、あるいは *in silico* を活用したバーチャルスクリーニングにより探索
3. 放射性医薬品の設計・合成：標的分子への親和性、合成のしやすさ、放射性標識のしやすさ、生体内安定性、体内動態を考慮しながら薬剤を設計。合成工程の最終段階で RI を導入可能な合成ルートを立て、非標識体、標識前駆体を実際に合成
4. 非標識体を用いた *in vitro* 評価：標的分子の認識性（親和性）の評価による候補化合物のスクリーニング試験
5. 放射性標識：短時間合成、高い放射化学的収率・放射化学的純度の合成、手合成による小スケールの標識合成から自動合成装置を用いた大スケールの標識合成
6. 標識体を用いた *in vitro* 評価：標的分子の認識性（親和性）の評価（タンパクや細胞を用いた評価）、物性評価、安定性の評価
7. 標識体を用いた *in vivo* 評価：体内動態、標的分子への集積性、インビボイメージング、治療効果
8. 非臨床研究で有望な化合物が見出されたら、安全性・毒性試験を実施後、臨床研究へ

放射性医薬品を開発するには、薬剤に関する幅広い知識を持ち、分子レベルから全身レベルで薬剤の性質を理解できる総合的な能力が求められます。

2-2 放射性医薬品の設計と合成

放射性医薬品の設計には以下の条件が求められます。

- ①診断用放射性医薬品に用いる RI としては、体外からの効率の良い放射線検出と体内被ばくの軽減の観点から、短半減期で、物質透過性が高く測定効率の高いエネルギーを持つ γ 線、あるいは消滅放射線を生ずる β^+ 線のみを放出する核種とすること
- ②短時間に合成でき、その放射化学的収率が高いこと
- ③放射化学的純度が高いこと
- ④検出感度を高くするため、単位質量当たりのシグナル数である比放射能が高いこと
- ⑤RI の物理的半減期に応じた短時間内に標的部位への分布を達成すること
- ⑥標的分子と特異的に相互作用すること
- ⑦化学的・代謝的安定性が高いこと
- ⑧標的分子以外には集積せず高いコントラスト（標的/非標的比）が得られること
- ⑨生体への安全性が高いこと

診断や治療に適したバイオマーカを選別し、標的分子に特異的に作用（結合）する分子（薬剤の母体化合物）を文献や特許検索などにより決定します。次に、放射性医薬品として不可欠な RI の導入について検討しますが、薬剤としての理想は標的分子に対しリード化合物と同等もしくはそれ以上の結合力を有することです。そのため、母体化合物の骨格中で結合に影響しない部位へ RI の導入が必要となります。そこで、母体化合物の構造活性相関や計算ソフトを用いたドッキングシミュレーションによって最適な薬剤設計を行います。特にヨウ素や金属元素を導入するために必要な配位子は大きい分子であり、標的分子との結合に大きな影響を与えることが多いため、精密な薬剤設計が求められます。最後に、RI の導入部位について検討した後、合成工程の最終段階で RI を迅速かつ高収率で導入できる合成ルート进行設計し、実際に合成を行います。合成ルートを設計する時に、誘導体の合成が可能なルートを立てておく方が、その後の展開には有利になります。

一方で、ペプチドなどの中分子化合物や抗体やタンパク質などの高分子化合物は標的分子に高い特異性や選択性を有していることが多く、近年母体化合物として注目されています。その場合、RI および放射性標識法の選択が重要となります。特に高分子化合物にお

いては血中滞留性が高いため、高い画像コントラストを得るためには投与後から撮像までに時間を要します。そのため、ある程度物理的半減期が長い RI の利用が適しています。また、基本的には標識試薬を用いた間接標識法やあらかじめ配位子を導入した錯体形成反応が用いられますが、標識位置の制御が困難な場合が多く、さらに配位子を導入することで標的分子との結合性に影響を及ぼすことなどが問題点として挙げられます。

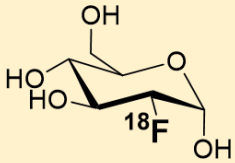
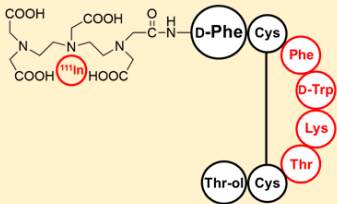
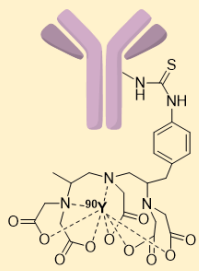
	低分子化合物	中分子化合物 (ペプチド)	高分子化合物 (抗体・タンパク質)
分子量	<500	500～2000	> 10000
標的特異性	中程度	高い	高い
母体の合成法	化学的	化学的、生物的	生物的
標識条件	豊富	限定的	限定的
例	 [¹⁸F]FDG	 インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)	 イブリツモマブチウキセタン(⁹⁰Y)

図 2-1 放射性医薬品の分子サイズによる分類とその特徴

2-3 放射性標識

PET や SPECT 用の放射性医薬品として利用可能な RI は短半減期核種が多く、放射性標識時間は短いことが肝要です。そのため、PET や SPECT 用の放射性医薬品の合成においては、一般の有機合成のように多段階の合成工程を経て、目的物を得る方法は用いることができません。実際に合成する際には、合成工程の最終段階で RI を迅速かつ高収率で導入し、短時間で精製する必要があります。ここでは、放射性標識について概説します。

【PET 用放射性医薬品】

日常の臨床では、典型元素である ^{11}C や ^{18}F が主に利用されています。臨床研究では金属元素である ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr なども利用されています。

^{11}C （半減期：20.4 分）は ^{14}N (p, α) ^{11}C の核反応により生成され、 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ または $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ として得た後、さらに汎用される $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ や $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$ に変換します。これらの ^{11}C 標識用試薬は低分子化合物におけるアミノ基 ($-\text{NH}_2$)、チオール基 ($-\text{SH}$)、水酸基 ($-\text{OH}$) を容易に標識できます。最近ではパラジウム触媒によって炭素－炭素結合に ^{11}C を導入する方法も用いられています。

^{18}F （半減期：110 分）は、主に ^{18}O (p, n) ^{18}F の核反応により無担体で得られ、高い比放射能を有するフッ化物イオン ($^{18}\text{F}^-$) として用いられることが多いです。フッ化物イオンとして低分子化合物の ^{18}F 標識に用いる場合、求核置換反応（脱離基とフッ化物イオンと置き換わる反応）で導入し、 $[^{18}\text{F}]$ アルキルや $[^{18}\text{F}]$ アリアルが得られます。ペプチドやタンパク質への ^{18}F 標識には、フッ化物イオンから間接標識試薬（4- $[^{18}\text{F}]$ フルオロ安息香酸 *N*-スクシンイミジルなど）を合成し、標識を行います。

^{68}Ga （半減期：67.8 分）、 ^{64}Cu （半減期：12.7 時間）、 ^{89}Zr （半減期：78.4 時間）は錯体を形成し、キレート化合物とすることで標識化を行います。そのため、母体化合物に配位子の導入が必要となります。配位子として、DTPA（ジエチレントリアミン 5 酢酸）や DOTA（1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン四酢酸）などが広く用いられています。配位子の種類によって、錯体形成速度や安定性に差があるため、配位子の選択や反応条件の検討が重要となります。

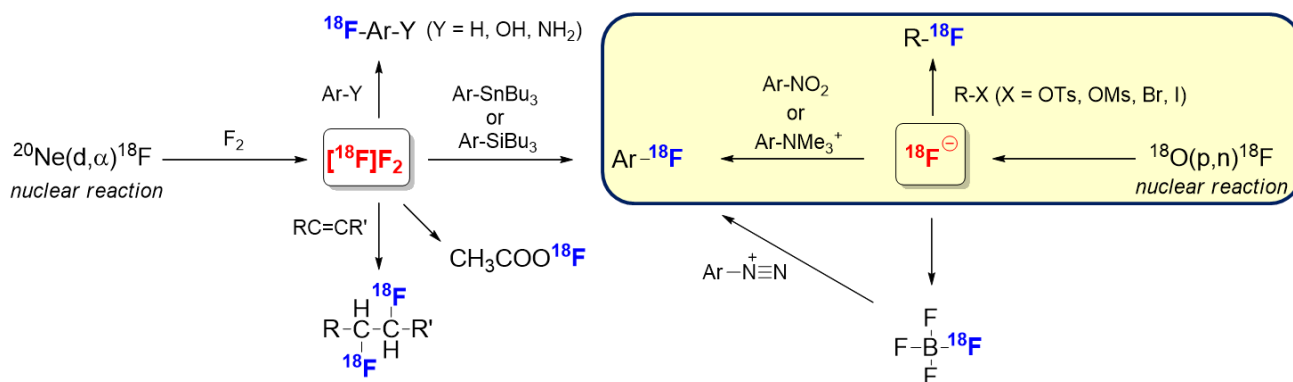


図 2-2 ^{18}F 標識化合物の合成法

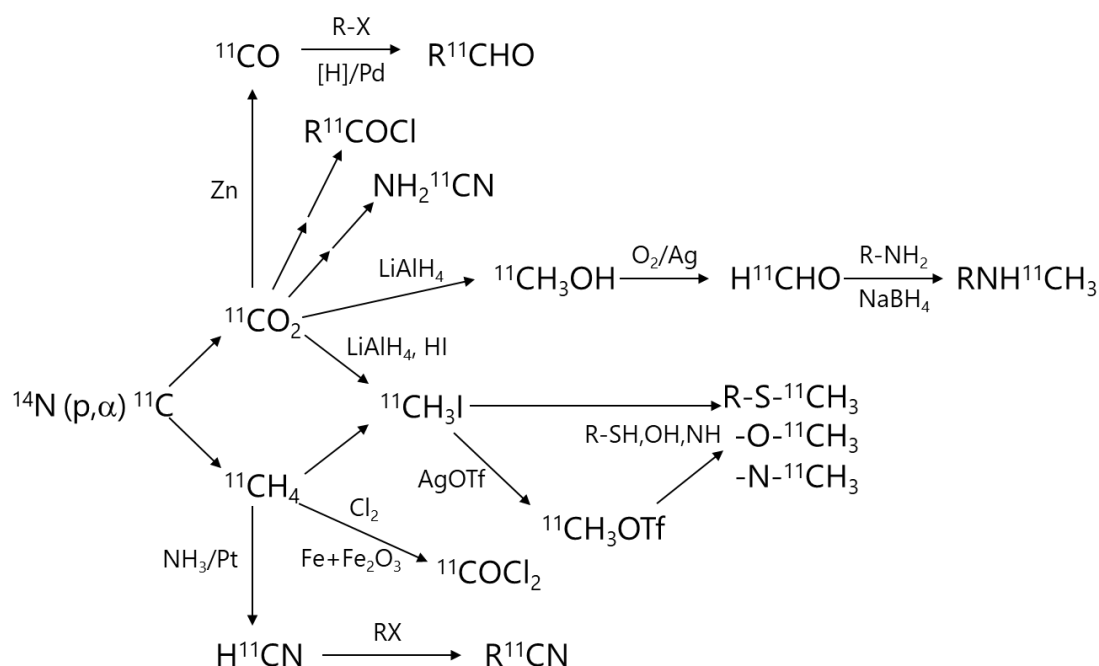


図 2-3 ^{11}C 標識化合物の合成法

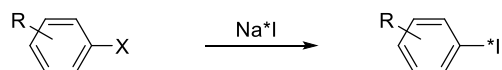
【SPECT 用放射性医薬品】

日常の臨床では、ハロゲン元素である ^{123}I 、金属元素である $^{99\text{m}}\text{Tc}$ や ^{111}In などが主に利用されています。

^{123}I (半減期：13.2 時間) は様々な標識法が存在しますが、緩和な条件下において短時間かつ高収率で標識化が可能であることから、スズー放射性ヨウ素交換反応を用いる方法が広く利用されています。安定した放射性ヨウ素標識化合物を得るために、一般的に芳香族炭素へのヨウ素の導入が利用されています。また、ペプチドやタンパク質への標識法としてアミノ酸であるチロシンへの直接標識やボルトンハンター試薬や 3- ^{123}I ヨード安息香酸 *N*-スクシンイミジルなどの間接標識試薬も利用されます。

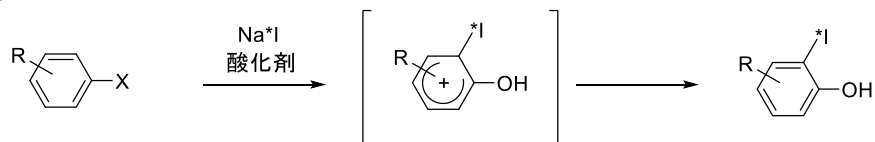
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (半減期：6.01 時間) や ^{111}In (半減期：67.4 時間) も錯体を形成し、キレート化合物とすることで標識化を行います。配位子としては、 ^{111}In は DTPA や DOTA などが用いられますが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ には DTPA 以外にも MAG_3 (メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン) や HYNIC (6-ヒドラジノピロジン-3-カルボン酸) など用いられます。

① 芳香族求核置換反応



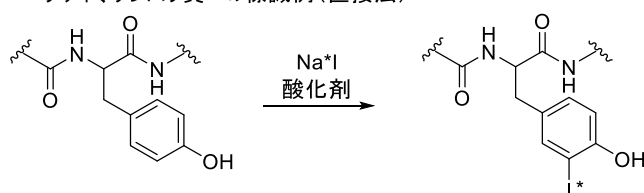
X = Br, I, N₂

② 芳香族求電子置換反応

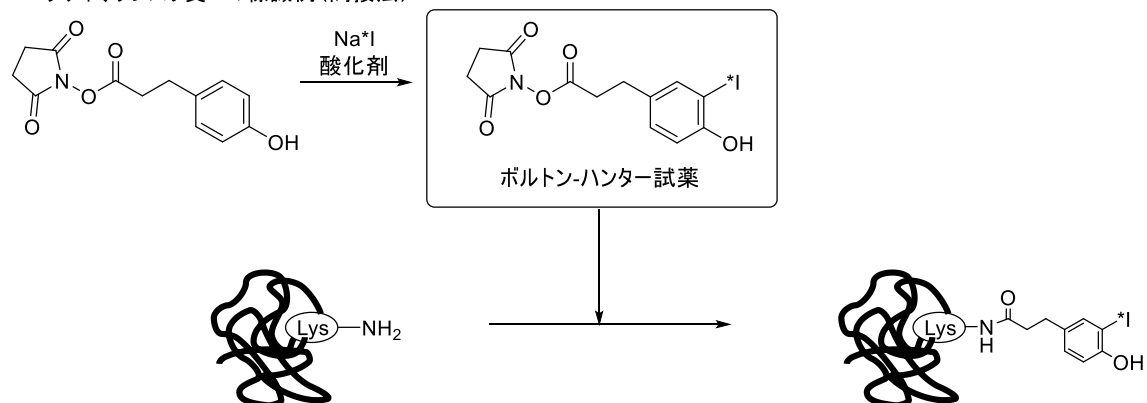


X = OH, NH₂

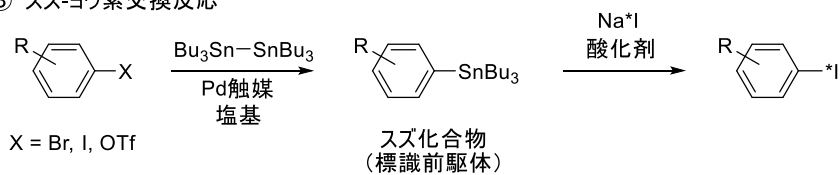
ペプチド、タンパク質への標識例(直接法)



ペプチド、タンパク質への標識例(間接法)



③ スズ-ヨウ素交換反応



X = Br, I, OTf

スズ化合物
(標識前駆体)

図 2-4 芳香環への放射性ヨウ素の導入法

【治療用放射性医薬品】

日常の臨床では、ハロゲン元素である ^{131}I ヨウ化ナトリウム ($^{131}\text{I}[\text{Na}^{131}\text{I}]$)、金属元素である ^{90}Y (^{90}Y 標識抗 CD20 抗体 (ゼヴァリン®))、 ^{177}Lu (^{177}Lu 標識ソマトスタチン受容体結合ペプチド (ルタテラ®))、 ^{223}Ra (^{223}Ra 塩化ラジウム ($^{223}\text{Ra}[\text{RaCl}_2]$) (ゾーフィゴ®)) が利用されています。臨床研究では ^{211}At 、 ^{225}Ac など利用されており、特に最近では α 線を用いた核医学治療が注目されています。

【自動合成、短時間合成】

PET 核種を用いる放射性医薬品は物理的半減期が短いため、臨床投与量を確保するためには高放射エネルギーの RI を扱う合成システムが必要となります。そこで、作業員の被ばくを抑えるために遮蔽用キャビネット (ホットセル) 内で、自動合成装置を用いた遠隔操作による合成が行われています。PET 核種を用いた合成には加熱条件が必要であることが多く、さらに物理的半減期が短いため反応時間の短時間化が重要となります。以前から、放射性標識反応にマイクロ波反応装置の利用が検討されており、実際に通常の加熱法 (アルミブロックによる加熱) に比べ、マイクロ波反応装置を用いることで半分の合成時間で高収率に目的物が得られることなどが報告されています。

第3章 放射性医薬品開発（評価編）

東北医科薬科大学薬学部

山本 由美

第2章までに紹介した手順を用いて、設計したトレーサの準備ができたと思います。この章では、放射性医薬品候補化合物の有用性を評価するための、様々な実験手法について紹介します。

3-1 *In vitro* 試験

細胞実験をはじめとした *in vitro* の実験は多岐に渡ります。

設計した化合物ごとに評価項目を明確にしたうえで、その化合物や標的とする分子の特徴に応じた評価法を適宜選択する必要があるため、この誌面ですべてを紹介することはできませんが、代表的な *in vitro* の実験をいくつか紹介します。

(1) 阻害活性評価

阻害活性評価は、化合物の標的となる酵素などに対する阻害活性を評価する薬理学的な実験で、多くの場合、非標識体を用いて評価を行います。評価のためのアッセイキットが市販されていたり、評価法が確立されていたりする標的も多く、比較的实施しやすい実験です。ただし、「阻害活性がある」とことと「結合する」ことは必ずしも等価ではないため、候補化合物の初期スクリーニングとして、放射性医薬品を設計する段階で実施されることが多いです。

(2) 結合親和性評価

結合親和性評価は、化合物が酵素や受容体などの標的に結合するか否かという、その特異性を評価するために行う実験です。初期スクリーニングとして、放射性医薬品を設計する段階で実施する場合と、設計した化合物の有用性を評価するために実施する場合があります。

前者の場合、市販の Binding Assay キットを用いるほか、Biacore などの分子間相互作用解析装置を用いたり、ESI-MS を用いてリガンド-タンパク質複合体を同定・定量したりと

いった手法も用いられるため、分析化学のバックグラウンドを持った研究者はこの分野でもきっと活躍できることでしょう。

後者の場合、RI で標識した化合物を、単離した標的（酵素や受容体など）や、標的が高発現している細胞などに添加して、競合的、あるいは非競合的に結合親和性を評価します（図3-1）。細胞を用いた評価の場合、細胞膜、細胞質、核など、標的がどこに発現しているかによって、温度などの反応条件や、反応後の単離操作に気を配る必要があります。

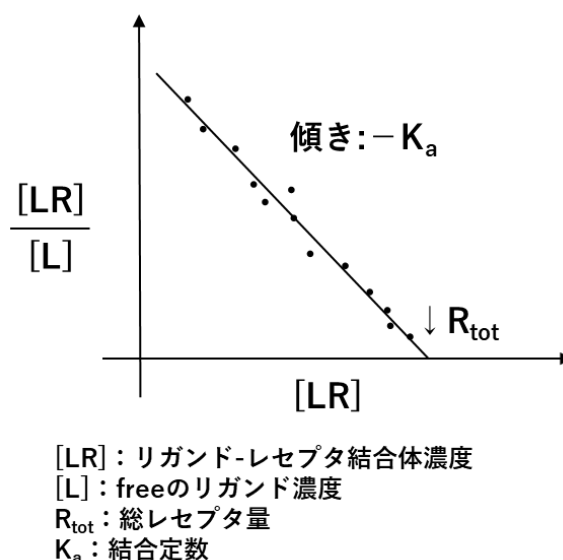


図 3-1 Scatchard plot

(3) *In vitro* オートラジオグラフィ (*In vitro* ARG)

化合物の標的を含む組織切片を用意できる場合、*in vitro* オートラジオグラフィによって、組織切片中の標的と化合物との結合を画像化し、視覚的に評価することができます。RI で標識した化合物を含む溶液に組織切片を浸すなどして反応を進め、反応後の組織切片をフィルムやイメージングプレートに一定期間感光させることで、組織切片中の標的に結合した化合物の放射能分布を画像化することができます。

自ら作成した病態モデル動物の組織切片を用いることもあれば、亡くなられた患者さんや、手術により切除した患部などから得たヒト組織を用いることもあり、特にヒト組織を用いた評価結果は、将来的な臨床使用に向けての貴重な情報の一つになります。

(4) 細胞取り込み実験

化合物が標的とする分子との特異的な相互作用によってどの程度細胞に取り込まれるかを評価する実験です。化合物が細胞に取り込まれる時間的变化だけでなく、細胞内滞留性や、細胞外への排出を評価することによって、細胞に対する化合物の挙動について様々な情報が得られます。

評価に用いる細胞は、標的タンパク高発現細胞/低発現細胞や、薬剤添加や培養条件を整えて作成したモデル細胞（炎症モデルや低酸素モデルなど）など様々であり、細胞を立体的に培養したスフェロイドを用いることもあります。

(5) トランスポータ試験

トランスポータ試験は、主に低分子化合物の薬物動態に関する情報を得るために、トランスポータを介した輸送を評価する実験です。標的となるトランスポータタンパクを発現し、かつ単層膜を形成する細胞を、セルカルチャーインサート上で培養した評価系を用いることで、化合物がトランスポータによって輸送される様子を評価することができます。

(6) 細胞障害性評価

細胞障害性評価は、その名の通り、細胞に対する障害性を評価する実験です。イメージングを目的とした放射性医薬品は基本的に、投与する物質量が微量であることから、薬理効果や細胞障害性はないものと考えられています。その一方で、核医学治療を目的とした放射性医薬品の場合、細胞障害性が治療効果に結びつくため、*in vitro* における評価が重要です。

培養した細胞に標識化合物を添加して、細胞生存率の時間的变化や濃度依存性、細胞株による効果の違いを評価するほか、DNA 損傷の量や程度などの放射線生物学的な評価を行い、治療に適した放射性医薬品となり得るのかを判断します。

今回紹介した評価の多くは、細胞を用いた評価でした。評価に適した細胞がない場合、遺伝子組み換え技術を用いて評価する細胞を作成することもあるため、分子生物学に長けた研究者の活躍も期待されます。

3-2 *In/ex vivo* 試験

In vitro の実験同様、*in/ex vivo* の実験も様々ですが、基本的にはマウスやラットなどの小動物に標識化合物を投与して、生体内での薬物動態学的な挙動を評価します。この項では、代表的な *in/ex vivo* の実験をいくつか紹介します。

(1) PET/SPECT 撮像

PET、あるいは SPECT で撮像することで、イメージングを目的とした放射性医薬品候補化合物を包括的に評価することができます（図 3-2）。標識化合物の生体内での挙動を、三次元の画像として経時的に追跡可能なため、トレーサとしての有用性を評価する最適な方法のひとつです。

病態モデルマウス/ラットにおける結果と、正常な個体における結果を比較することで、注目する病態の診断が可能か否かを評価したり、標的に対する阻害剤と併用することで、標識化合物の特異的結合の有無を評価したりします。また、PET や SPECT の撮像は非侵襲的であることから、同一個体を繰り返し評価することも可能です。

PET/SPECT 撮像に関しては、既刊「[小動物用 PET、SPECT による分子イメージング研究ガイド](#)」により詳しい解説があります。

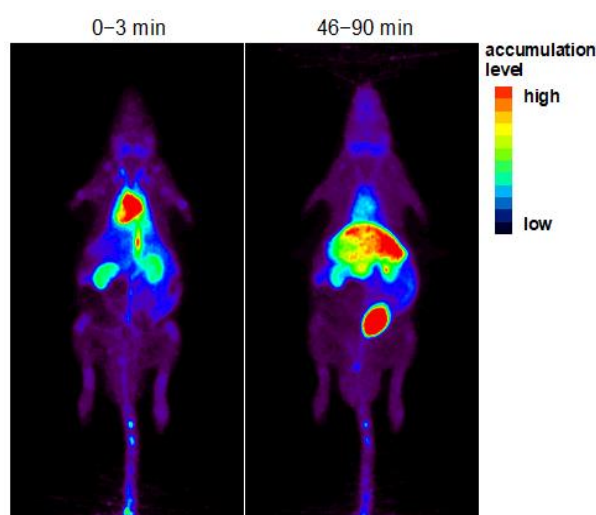


図 3-2 ラット全身 PET 画像⁽¹⁾、一部改変

[¹¹C]フルスルチアミンを投与後、0-3 分（左）および 46-90 分（右）

(2) 生体内分布評価（剖検法）

剖検法を用いることで、投与後任意の時間における、標識化合物の各臓器への分布を評価することができます（図 3-3）。経時的な変化を評価するには多くの個体が必要であることや、ある程度の解剖の手技が求められますが、比較的取り組みやすい評価法です。モデル動物を用いた評価や、阻害剤を用いた評価など、得られる情報は PET/SPECT 撮像に近いですが、剖検法により細かい部位に分けた分析が可能なため、生体内分布の詳細な評価には欠かせない実験です。

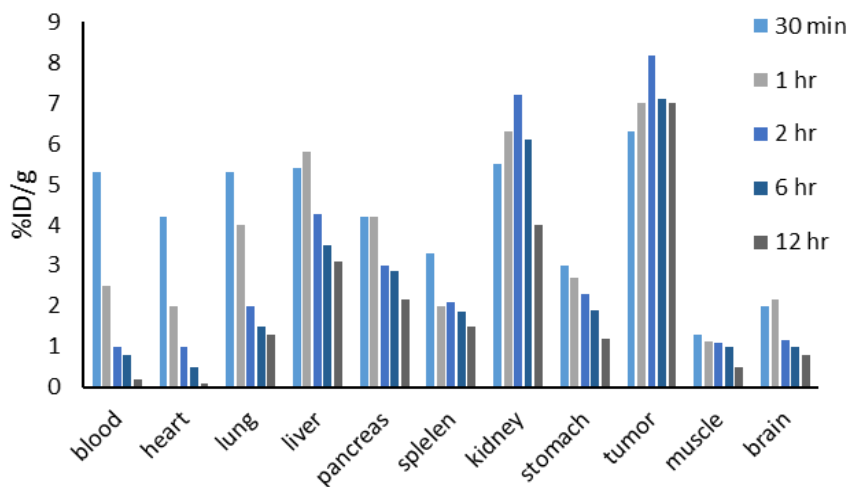


図 3-3 生体内分布評価の結果

(3) *Ex vivo* オートラジオグラフィ (*Ex vivo* ARG)

標的となる臓器がある場合、*ex vivo* オートラジオグラフィが有効です。前項(3)で紹介した *in vitro* オートラジオグラフィによく似ていますが、*ex vivo* オートラジオグラフィは生体内での分布を反映しているという点で違いがあります。

Ex vivo オートラジオグラフィは、投与後任意の時間で標的臓器を取り出して組織切片を作成し、フィルムやイメージングプレートに一定期間感光させることで、組織切片中の放射能分布を画像化することができます (図 3-4)。

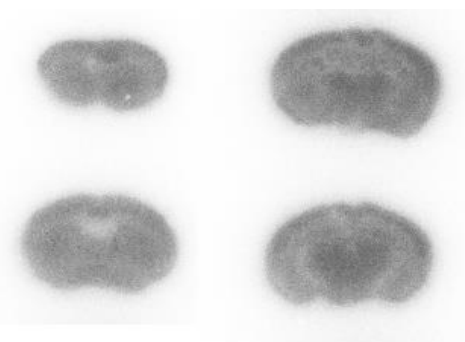


図 3-4 *Ex vivo* ARG の画像
[¹⁸F]FDG 投与後のマウス脳 (coronal)

(4) 代謝物分析

これまで紹介してきた *in/ex vivo* の評価法はすべて、放射能を測定・追跡していることから、未変化の標識化合物と、代謝物を区別することができません。そのため、標的臓器や血液中に含まれる放射能の化学形を分析することで、標識化合物の安定性を評価するとともに、*in/ex vivo* 評価結果の信頼性を担保することができます。

これらの評価は、マウスやラットなどの動物を扱いますので、動物の扱いに習熟した研究者の参入が求められており、特に病態モデル動物の作成や、解剖の手技に長けた研究者は歓迎されることでしょう。

3-3 ヒトを対象とした臨床試験

In vitro、および *in/ex vivo* 試験で良好な評価結果が得られた放射性医薬品候補化合物は、次のステップとしてヒトを対象とした臨床試験を視野に入れます。ヒトを対象とした臨床試験の場合、安全性試験の実施、研究倫理審査など、様々な手続きが増えるため、臨床試験の専門家と協働することも多いです。

健康成人男性を対象とした phase I 試験によって、ヒト生体内における基礎的な薬物動態を評価したり、副作用の予測のために、肝臓や腎臓などの代謝や排泄に関与する臓器への集積を評価したりします。当然のことながら、ヒトを対象とした臨床試験では、剖検法などの侵襲的な評価はほとんど実施できません。

以降の章では、この章で紹介した様々な評価を経て、有用な放射性医薬品として開発されてきた標識化合物の実例について紹介します。

◆ 引用文献

- (1) 土居 久志, 渡辺 恭良, チアミン (ビタミン B₁) 及びフルスルチアミン (プロドラッグ型ビタミン B₁) の ¹¹C-標識化と PET イメージングへの展開, *Isotope News*, 742, 2-6 (2016)

第4章 脳イメージング

京都大学大学院薬学研究科

小野 正博

現在、様々な臓器の様々な病気を対象にして、放射性医薬品を利用した臨床画像診断が行われています。特に、分厚い頭蓋骨で囲まれた脳は、放射性医薬品を利用した核医学イメージングが効果的な臓器のひとつです。脳は血液からグルコースと酸素を摂取し、それらをエネルギー源として活動をしているため、脳の活動状態の評価には、血液の循環機能、エネルギー代謝機能、神経伝達機能の測定が有効であると考えられます。現在、医療現場においてこれらの脳機能を測定するための放射性医薬品が使用され、様々な脳疾患の診断に大きく貢献しています。

4-1 脳イメージング概要

(1) 脳血流イメージング

脳ではその機能を正常に維持するために必須なグルコースおよび酸素を脳細胞に供給するため、常に一定の血液が流れています。この脳における血液の局所的な流速を局所脳血液量と呼んでいます。局所脳血液量の測定は脳機能を評価するために有用であり、脳血液量の異常を検出することによって、脳血管障害の病態評価、認知症や神経変性疾患の鑑別診断、てんかん焦点の検出に役立ちます。放射性医薬品としては、 $[^{123}\text{I}]$ -*N*-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン ($[^{123}\text{I}]$ IMP)、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ エキサメタジウムテクネチウム ($[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ Tc-HM-PAO)、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ [*N,N'*-エチレンジ-*L*-システイネート (3-)]オクソテクネ

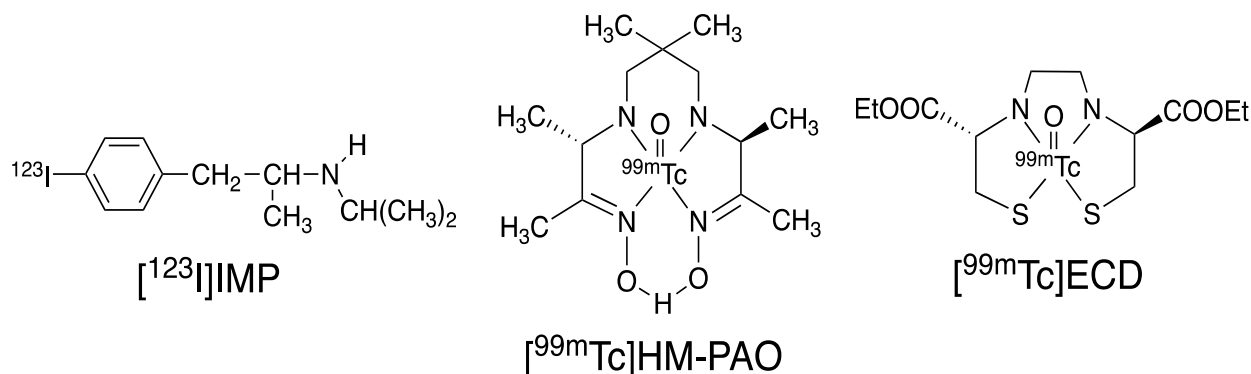


図 4-1 脳血流イメージングに用いる放射性医薬品の化学構造

チウム、ジエチルエステル($[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ECD}$) (図 4-1) が使用されています⁽¹⁾。代表的な $[^{123}\text{I}]\text{IMP}$ による脳血流イメージングの画像を図 4-2 に示します⁽¹⁾。

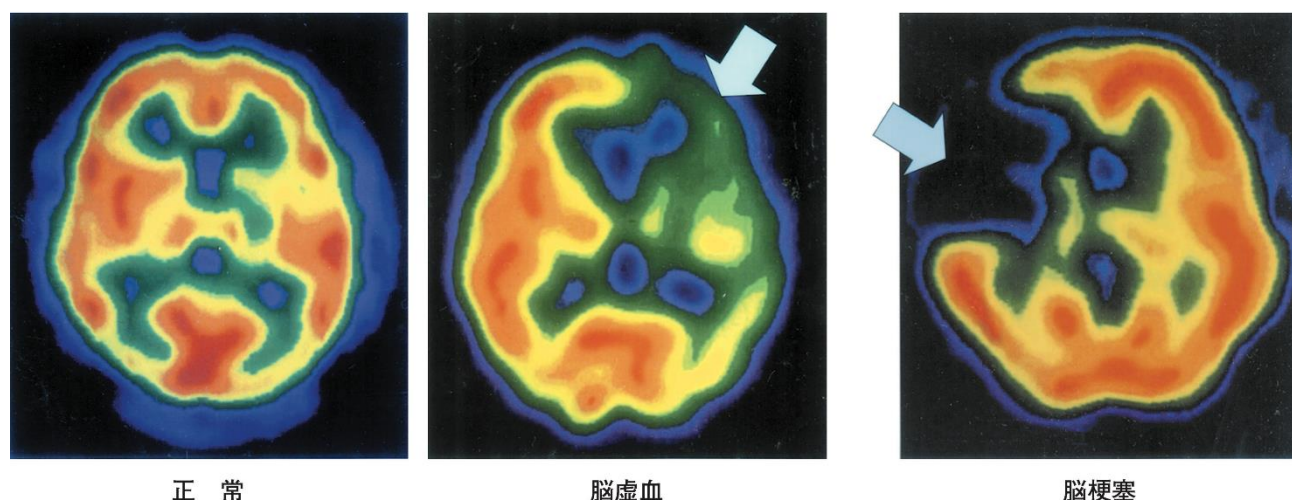


図 4-2 $[^{123}\text{I}]\text{IMP}$ による脳血流イメージングの画像
(京都府立医科大学 名誉教授 西村恒彦先生よりご提供)

(2) エネルギー代謝イメージング

脳は血液によって供給される酸素とグルコースは解糖系により、adenosine-5'-triphosphate(ATP)を産生し、これをエネルギー源としています。そのため、酸素やグルコースの代謝率を測定することによって、脳細胞の活動が評価できます。放射性医薬品としては、酸素代謝量の測定には $[^{15}\text{O}]$ 酸素ガス($[^{15}\text{O}]\text{O}_2$)、グルコース代謝量の測定には $[^{18}\text{F}]$ フルオロデオキシグルコース($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$)が使用されています⁽¹⁾。

(3) 神経伝達機能イメージング

脳には多数の神経細胞が存在し、これらが神経ネットワークを構築することにより脳の機能を維持しています。脳神経系の情報伝達は、神経細胞同士の接合部であるシナプスに存在する神経伝達物質や、神経細胞に存在するレセプタやトランスポータにより行われています。したがって、神経伝達物質の動態、レセプタおよびトランスポータの分布などを測定することによって神経伝達機能の評価が可能となります。現在本邦で臨床利用されている神経伝達機能イメージング剤として、中枢性ベンゾジアゼピンレセプタのイメージングに用いられる $[^{123}\text{I}]$ イオマゼニル、ドパミントランスポータのイメージングに用いられる $[^{123}\text{I}]$ イオフルパンの2剤が挙げられ (図 4-3)、前者はてんかん焦点の診断、後者はパーキンソン病症候群やレビー小体型認知症の診断に応用されています (図 4-4) ⁽¹⁾。

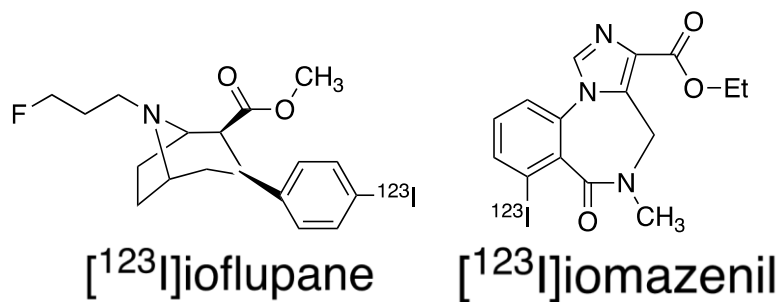


図 4-3 神経伝達機能イメージングに用いる放射性医薬品の化学構造

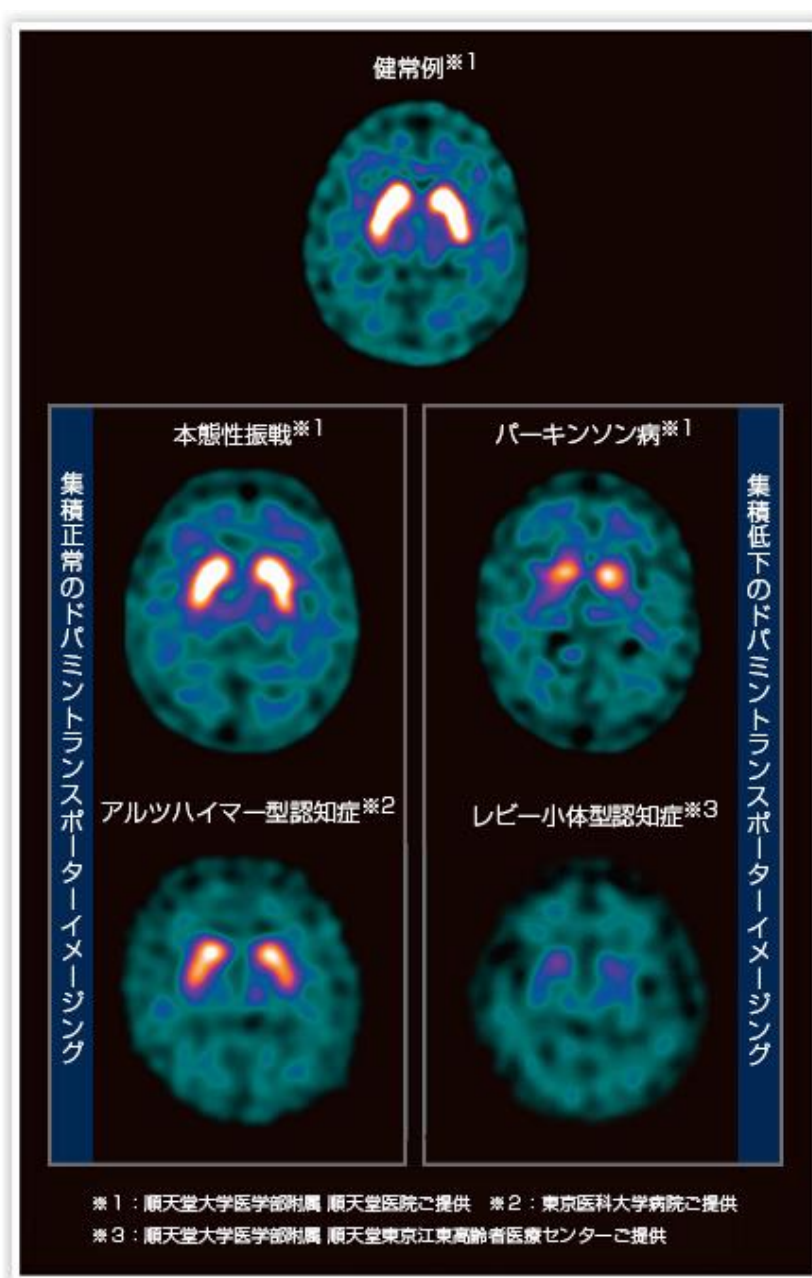


図 4-4 $[^{123}\text{I}]$ イオフルパンによる神経機能イメージング画像
 (日本メジフィジックス株式会社 HP より許可を得て転載)

(4)疾患特異的タンパク質イメージング

さらに最近、疾患特異的タンパク質イメージングが注目されています。この章では、脳における疾患特異的タンパク質のなかでも、アルツハイマー病の脳内に沈着する β アミロイドタンパク質およびタウタンパク質を標的とした放射性医薬品に焦点をあて、その開発の現状と今後の展望を紹介します。

4-2 アルツハイマー病特異的タンパク質イメージング

近年、急速な高齢化社会の到来に伴い、アルツハイマー病(AD)患者の増加が社会問題のひとつになっています。しかし、ADの確定診断は患者死後脳の病理学的所見に委ねられており、重篤な脳障害が生じる前の早期段階でADを診断することは困難となっています。AD脳での特徴的な病理像として、 β アミロイドタンパク質($A\beta$)凝集体を主成分とする老人斑の沈着とタウタンパク質凝集体を主成分とする神経原線維変化が知られています。 $A\beta$ の蓄積はADの発症過程の最も初期段階から始まり、その後、神経原線維変化の出現とともに、軽度認知障害を経て認知症の発症に至ると考えられています。したがって、放射性医薬品を用いた $A\beta$ およびタウの生体イメージングはADの早期・予防診断や病状進行の判定、治療法の開発支援につながると考えられ、私たちの研究グループを含め、現在までにその開発研究が活発に行われてきました。

4-3 β アミロイドイメージング

ADに特徴的な2つの病理像のうち、 $A\beta$ の蓄積はAD発症の最も初期段階より始まることから、 $A\beta$ の検出はADの早期診断につながると考えられます。こうした背景のもとに、2000年初頭より、 $A\beta$ トレーサの開発研究が行われてきました。 $A\beta$ 凝集体を体外より画像化するためには、①生体内に投与されたトレーサが血液脳関門を透過し、脳組織内へ移行すること、②脳に移行したトレーサは $A\beta$ 凝集体に選択的に結合すること、③ $A\beta$ 凝集体に結合しないトレーサは正常脳部位から速やかに消失する必要があります⁽²⁾。これらの条件を同時に満たすトレーサが $A\beta$ イメージングには理想的であり、これまでに多くの $A\beta$ トレーサの開発が行われてきました。既報の $A\beta$ トレーサの多くは、古典的アミロイド蛍光染色試薬であるコンゴーレッドおよびチオフラビンT(図4-5)の化学構造から構造改変されています。その中でも $A\beta$ の生体イメージングに成功した世界で初めての $A\beta$ トレーサがピッツバーグ大学から報告された $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ です⁽³⁾。現在までに、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ を用いた多数の臨床研究が行われ、前頭葉や側頭葉などの老人斑の沈着が多い部位への放射能集積が確認され、最も臨床評価に利用されている $A\beta$ トレーサです。しかし、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ は物理的半減期の短い ^{11}C (半減期:20.3分)標識化合物であり、その使用に制限が生じ

ることから、 ^{11}C より長い半減期の ^{18}F (半減期: 110 分) を標識核種とする ^{18}F 標識化合物の開発研究が行われてきました。その結果、 ^{11}C PIB と同様の母核を持つ ^{18}F flutemetamol (Vizamyl)、スチルベンを母核とする ^{18}F florbetaben (Neuroceq)、スチリルピリジンを母核とする ^{18}F florbetapir (Amyvid) が 2013 年以降相次いで FDA に認可され、現在 $\text{A}\beta$ トレーサとして実用化されています⁽⁴⁾。著者らも、チオフラビン T 類似構造を有するフェニルベンゾフランを基本骨格とする一連の PET 用トレーサの開発評価を行ってきました。アミロイド結合性と動態に関する最適化研究を行った結果、ピリジルベンゾフランを母核とする ^{18}F 標識トレーサ(^{18}F FPYBF-2、図 4-5)の開発を行い、臨床研究においても既存のトレーサと同等以上の性能を有することを報告しています(図 4-6)^(5,6)。最近では、 $\text{A}\beta$ を標的とする抗体(aduhelm)が FDA に迅速承認され注目を浴びています⁽⁷⁾。この開発においても、 $\text{A}\beta$ イメージングが使用されています。今後さらに $\text{A}\beta$ を減らす治療薬が開発されれば、早期診断だけではなく、治療薬の薬効評価にも $\text{A}\beta$ イメージングは必須の技術となり、その意義は大きく拡大していくと考えられます。

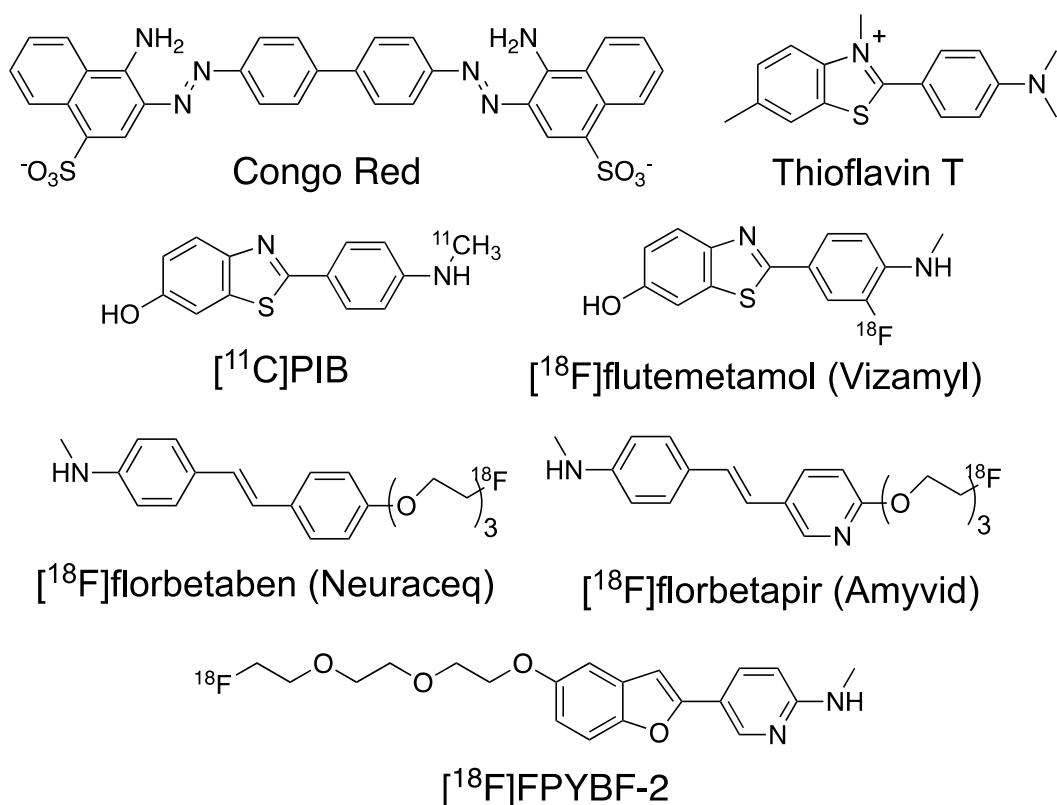


図 4-5 チオフラビン T および代表的な $\text{A}\beta$ トレーサの化学構造

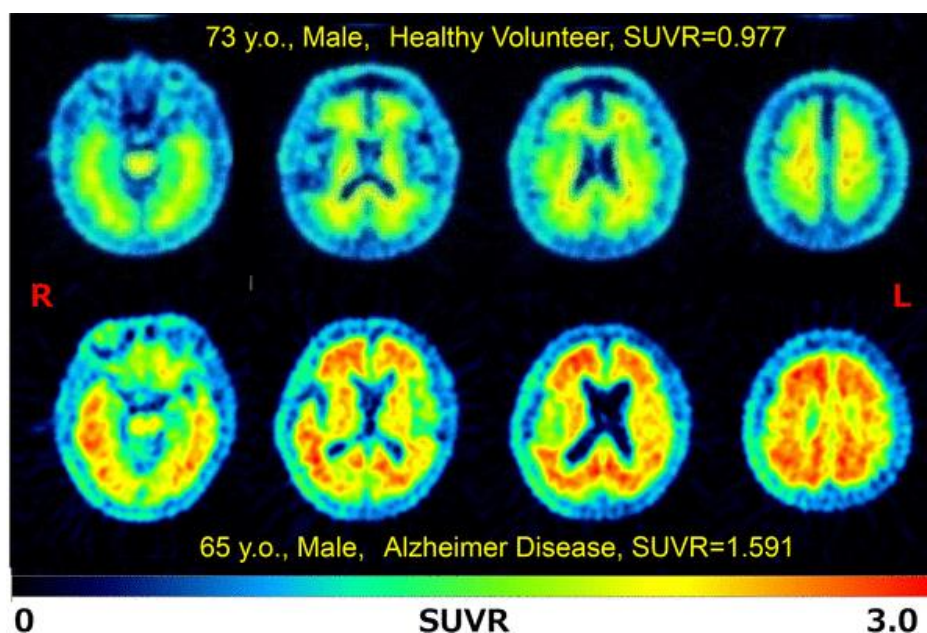


図 4-6 $[^{18}\text{F}]\text{FPYBF-2}$ を投与後の健常ボランティア（上段）および AD 患者（下段）における脳 PET 画像（健常に比べて AD 脳に高い放射能集積が認められる）（文献（8） *Ann. Nucl. Med.*, 32, 206-216 (2018) Fig. 1 より）

4-4

タウイメージング

上述のように、AD 診断のための脳イメージングは $A\beta$ イメージングが主流でありましたが、タウ遺伝子の変異により神経原線維変化が促進され認知症状が出現すること、タウタンパク質が脳内で凝集・蓄積するだけで神経細胞に異常が生ずることなどが明らかとなってきました。さらに最近、 $A\beta$ の脳内蓄積量は、患者の臨床症状と相関が低い一方で、タウ蓄積量は臨床症状とよく相関することが報告され⁽⁸⁾、タウ凝集体を標的にした放射性医薬品の開発は AD 診断を行う上で重要であると考えられます。タウは神経原線維変化の主要成分であり、 $A\beta$ と同様に β シート構造を形成し凝集・線維化することで脳内へ蓄積します。タウと $A\beta$ の蓄積部位とは近接することが多いこと、かつ、タウと $A\beta$ 凝集体は共に β シート構造を豊富に有することから、 $A\beta$ トレーサで標的にしていた β シート構造に結合性を示す化合物はタウ凝集体の β シート構造にも結合してしまい、タウ特異的なイメージングが難しくなります。したがって、タウと $A\beta$ 凝集体の β シート構造を区別する新たな探索研究が必要となります。

タウトレーサの開発研究は当初、日本の研究グループがリードしてきました。2005 年に東北大の岡村らは、タウトレーサの探索研究の中で、アリアルキノリン骨格がタウトレーサの母核となりうることを世界で初めて報告しました⁽⁹⁾。その後、アリアルキノリン誘導体の構造最適化研究によって、タウ PET トレーサとして $[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ (図 4-7)の開発に成功しました⁽¹⁰⁾。 $[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ は脳白質の非特異的放射能集積が最も低く、明瞭な PET 画像を得ることができることから、有望なタウ PET トレーサとして注目されました。しかし、モノアミンオキシダーゼ B (MAO-B) 阻害剤を同時に投与することで $[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ の脳内集積が低下することが報告されました⁽¹¹⁾。この報告より、 $[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ はタウ凝集体だけではなく、アストロサイトに発現する MAO-B へも強く結合することが明らかとなりました。その結果、 $[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ のタウトレーサとしての実用化は困難となっています。2013 年には $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ が放射線医学総合研究所（現 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所）より報告されました⁽¹²⁾。本タウトレーサは $\text{A}\beta$ トレーサである $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ の分子長を伸長させることでタウに選択的に結合するように設計されています(図 4-7)。 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ を用いた臨床研究において、海馬を含む側頭葉内側部に $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ とは異なる集積パターンを示し、その集積は臨床症状と相関して増加することが報告されています。しかしながら、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ の標識核種が ^{11}C であり臨床での汎用性に乏しいこと、また生体内での安定性が低いことなどの問題点もあることから、現在ではこれら問題点の克服を目指して、 ^{18}F を標識核種とする $[^{18}\text{F}]\text{PM-PBB3}$ が開発され、最近その臨床研究における有用性が報告されています⁽¹³⁾。

海外に目を向けると、シーメンス社から $[^{18}\text{F}]\text{Flortaucipir}$ が開発され(図 4-7)⁽¹⁴⁾、世界各国で多くの臨床研究が実施されており、その結果よりタウトレーサとしての有用性が示されています。この $[^{18}\text{F}]\text{Flortaucipir}$ は 2020 年 7 月、FDA に認可され、Tauvid という名称で実用化されています⁽¹⁵⁾。一方で、MAO-A および MAO-B、黒質などに多く存在するメラニンなどへのオフターゲットバインディングによる非特異的集積も認められることから、その改善が必要であると考えられています。さらに最近では、第一世代で問題となった MAO などへのオフターゲットバインディングを低減した、新たな PET 用タウトレーサの開発研究が行われています。この他代表的な第二世代のタウトレーサとして、メルク社の $[^{18}\text{F}]\text{MK-6240}$ ⁽¹⁶⁾、ロシュ社の $[^{18}\text{F}]\text{RO-948}$ ⁽¹⁷⁾、Piramal 社の $[^{18}\text{F}]\text{PI-2620}$ ⁽¹⁸⁾、Genentech 社の $[^{18}\text{F}]\text{GTP-1}$ ⁽¹⁹⁾、ヤンセンファーマ社の $[^{18}\text{F}]\text{JNJ-311}$ ⁽²⁰⁾ が挙げられます（図 4-7）。このうち、 $[^{18}\text{F}]\text{MK-6240}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{RO-948}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{PI-2620}$ は臨床研究の結果が報告されており、AD 患者のタウが多く蓄積する側頭葉において健常者と比較して高い放射能集積が認められる一方で、MAO などへのオフターゲットバインディングを認めなかったことから、更なる臨床評価が進められています（図 4-8）。今後、第二世代の PET タウトレーサの中から、Tauvid に続く FDA 認可薬が開発されることが期待されています。

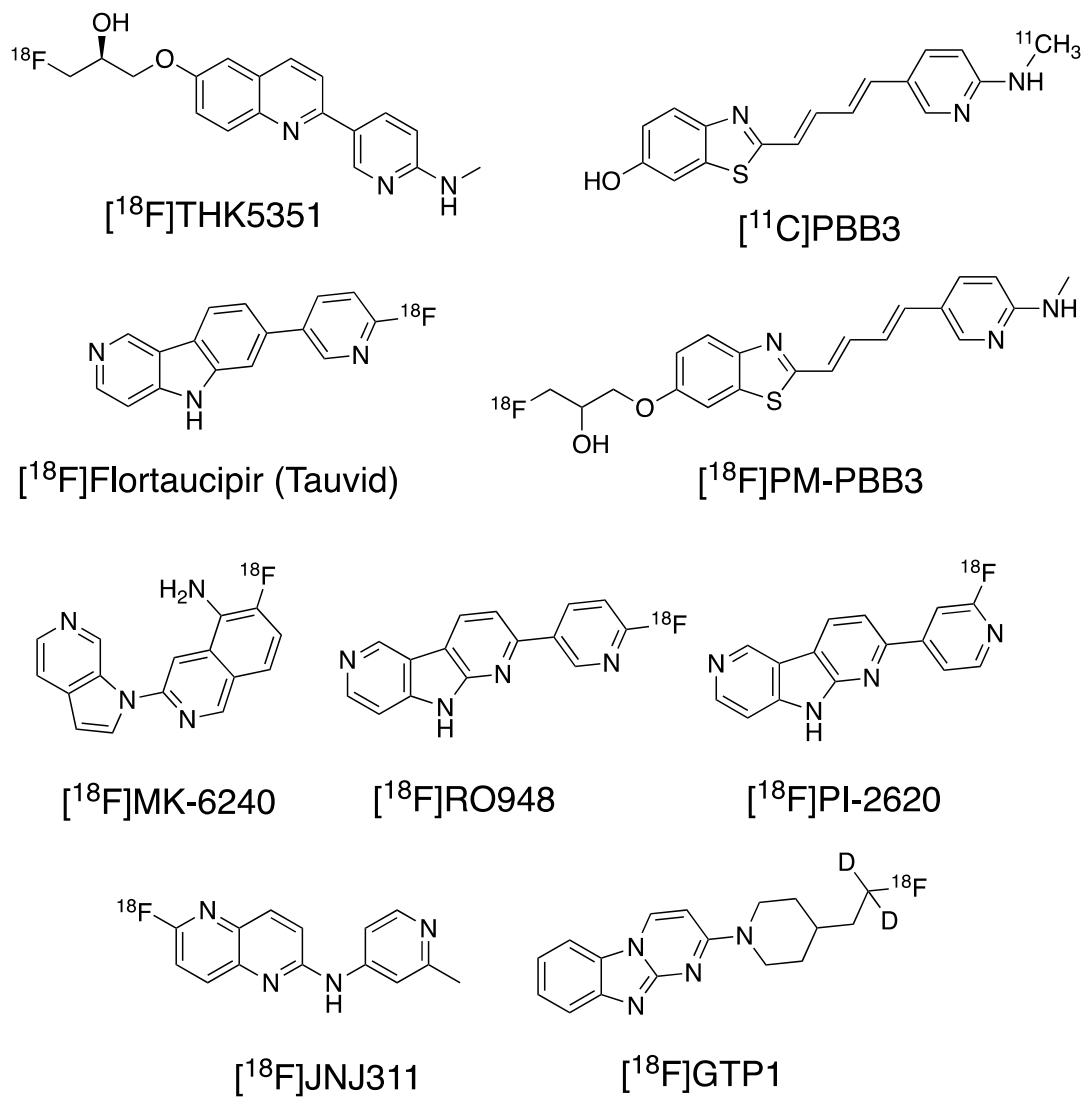


図 4-7 代表的なタウイメージングプローブの化学構造

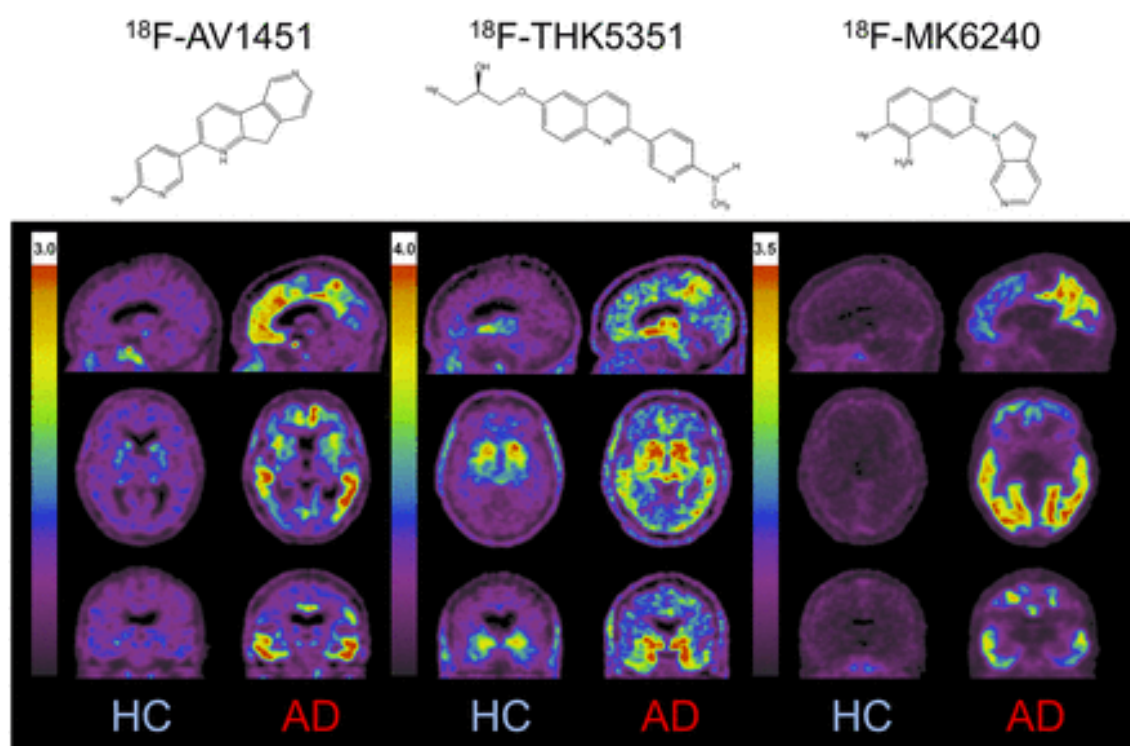


図 4-8 健常者(HC)およびアルツハイマー病(AD)患者における ^{18}F -AV1451、 ^{18}F -THK5351、 ^{18}F -MK6240 の PET 画像 (文献 *J. Nucl. Med.*, 59, 175-176 (2018) Fig. 1 より)

4-5 今後の展望

本項では、脳内に沈着する $A\beta$ およびタウを標的にした放射性医薬品の開発について最近の動向をまとめてきました。脳老化タンパク質としては、 $A\beta$ およびタウに加えて、パーキンソン病における α シヌクレイン、ALS における TDP-43 などが知られています。 α シヌクレインおよび TDP-43 も $A\beta$ およびタウと同様に脳内で β シート構造が豊富な凝集体として脳内に蓄積することから、今後、 $A\beta$ およびタウトレーサと同様の開発戦略で放射性医薬品の開発が進むと思われます。それぞれのアミロイドタンパク質凝集体に特異的結合性を示す放射性医薬品が開発されれば、各神経変性疾患の特異的な診断を可能にする「イメージングバイオマーカー」になることから、今後このような放射性医薬品の開発が強く期待されます。

◆ 引用文献

- (1) 佐治英郎ら (編), 新 放射化学・放射性医薬品学 (改訂第4版), 南江堂
- (2) 小野正博, PET/SPECT を用いたアルツハイマー病の画像診断, *薬剤学*, 68, 427-434 (2008)
- (3) Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., et al., Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B, *Ann Neurol*, 55, 306-319 (2004)
- (4) Herholz, K., Ebmeier, K., Clinical amyloid imaging in Alzheimer's disease, *Lancet Neurol*, 10, 667-670 (2011)
- (5) Ono, M., Cheng, Y., Kimura, H., Cui, M., et al., Novel ^{18}F -labeled benzofuran derivatives with improved properties for positron emission tomography (PET) imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's brains, *J. Med. Chem.*, 54, 2971-2979 (2011)
- (6) Higashi, T., Nishii, R., Kagawa, S., Kishibe, Y., et al., ^{18}F -FPYBF-2, a new F-18-labelled amyloid imaging PET tracer: first experience in 61 volunteers and 55 patients with dementia, *Ann. Nucl. Med.*, 32, 206-216 (2018)
- (7) エーザイ株式会社ニュースリリース 2021 年 6 月 8 日,
<https://www.eisai.co.jp/news/2021/news202141.html>
- (8) Villemagne, V. L., Dore, V., Burnham, S. C., Masters, C. L., et al. Imaging tau and amyloid- β proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions, *Nat Rev Neurol*, 14, 225-236 (2018)
- (9) Okamura, N., Suemoto, T., Furumoto, S., Suzuki, M., et al., Quinoline and benzimidazole derivatives: candidate probes for in vivo imaging of tau pathology in Alzheimer's disease, *J. Neurosci.*, 25, 10857-10862 (2005).
- (10) Harada, R., Okamura, N., Furumoto, S., Furukawa, K., et al., ^{18}F -THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer Disease, *J. Nucl. Med.*, 57, 208-214 (2016)
- (11) Ng, K. P., Pascoal, T. A., Mathotaarachchi, S., Therriault, J., et al., Monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, reduces ^{18}F -THK5351 uptake in the human brain, *Alzheimers Res Ther.*, 9, 96(2017).
- (12) Maruyama, M., Shimada, H., Suhara, T., Shinotoh, H., et al., Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls, *Neuron*, 79, 1094-1108 (2013)
- (13) Takagi, K., Ono, M., Kubota, M., Kitamura, S., et al., High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer's and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies, *Neuron*, 109, 42-58 (2021)

- (14) Xia, C. F., Arteaga, J., Chen, G., Gangadharmath, U., et al., [^{18}F]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement.*, 9, 666-676 (2013)
- (15) Lilly 社ニュースリリース 2020 年 5 月 28 日,
<https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-receives-us-fda-approval-tauvidtm-flortaucipir-f-18>
- (16) Betthauser, T. J., Cody, K. A., Zammit, M. D., Murali, D., et al., In Vivo Characterization and Quantification of Neurofibrillary Tau PET Radioligand ^{18}F -MK-6240 in Humans from Alzheimer Disease Dementia to Young Controls, *J. Nucl. Med.*, 60, 93-99 (2019)
- (17) Wong, D. F., Comley, R. A., Kuwabara, H., Rosenberg, P. B., et al., Characterization of 3 Novel Tau Radiopharmaceuticals, ^{11}C -RO-963, ^{11}C -RO-643, and ^{18}F -RO-948, in Healthy Controls and in Alzheimer Subjects, *J. Nucl. Med.*, 59, 1869-1876 (2018)
- (18) Kroth, H., Oden, F., Molette, J., Schieferstein, H., et al., Discovery and preclinical characterization of [^{18}F]PI-2620, a next-generation tau PET tracer for the assessment of tau pathology in Alzheimer's disease and other tauopathies, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 46, 2178-2189 (2019)
- (19) Leuzy, A., Chiotis, K., Lemoine, L., Gillberg, P. G., et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies—still a challenge. *Mol. Psychiatr.*, 24, 1112–1134 (2019)
- (20) Declercq, L., Rombouts, F., Koole, M., Fierens, K., et al. Preclinical evaluation of ^{18}F -JNJ64349311, a novel PET tracer for tau imaging, *J. Nucl. Med.*, 58, 975–981 (2017)

第5章 心臓イメージング

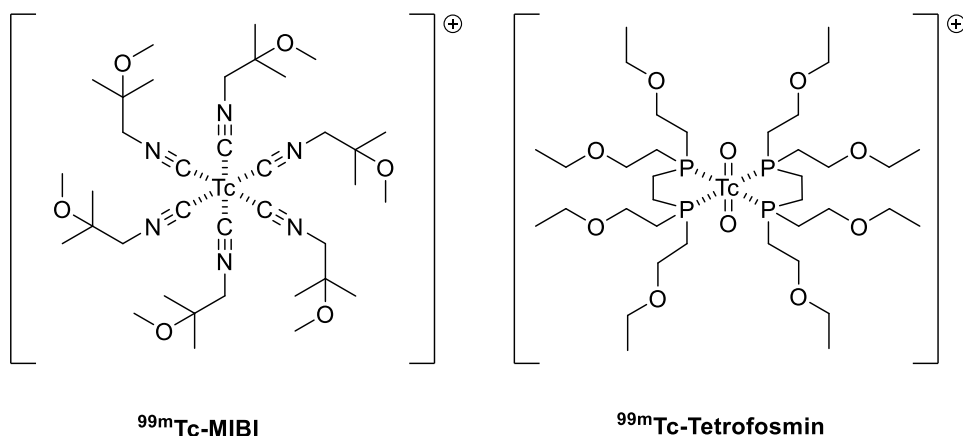
東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター

古本 祥三

心臓イメージングには、心臓カテーテル検査、X 線 CT、MRI、心エコー、核医学検査など様々なモダリティがあります。核医学検査、すなわち RI トレーサを用いる心臓イメージングでは、心筋の血流、代謝、交感神経機能などを画像化により評価できます。これらのイメージングは、虚血性心疾患や心不全などの心臓病を診断する際に利用されています。本章では、臨床検査で利用されている代表的な心筋血流イメージング、心筋代謝イメージング、心臓副交感神経イメージングについて解説し、最後に次世代イメージングとして期待されている心臓の PET トレーサ研究について紹介します。

5-1 心筋血流イメージング

心筋血流イメージングでは、血流に依存して心筋細胞に集積する RI トレーサを利用します。核医学検査で用いられるイメージング剤としては、 $[^{201}\text{Tl}]\text{TlCl}$ 、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tetrofosmin}$ 、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{MIBI}$ 、 $[^{13}\text{N}]\text{NH}_3$ 、 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 、 $[^{82}\text{Rb}]\text{RbCl}$ があります。 $^{201}\text{Tl}^+$ と $^{82}\text{Rb}^+$ は Na^+/K^+ ポンプ経由で心筋に取り込まれます。 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tetrofosmin}$ と $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{MIBI}$ は単純拡散で心筋ミトコンドリア内部に分布し、電荷の作用で保持されます。 $[^{13}\text{N}]\text{NH}_3$ は心筋内グルタミンやグルタミン酸などに代謝されて細胞内に捕捉されます。 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ は単純拡散で速やかに心筋組織に分布しますが、心筋内には保持されません。臨床では検査機器の普及率や薬剤の利便性からシンチグラフィーや SPECT でのイメージングが主流です。

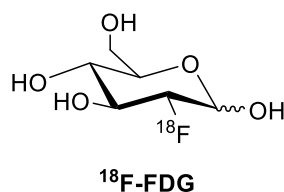
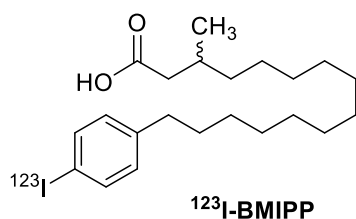


心筋血流イメージングで得られる画像情報は、冠動脈支配下領域(心筋)における血液の分布状態を示しています。したがって血流の変化を評価する場合には、安静にしている時と心臓に負荷をかけて血流を増加させた時の心筋血流イメージングを行い、トレーサ集積量を比較する必要があります。この方法は、臨床検査において心筋の虚血部位を検出する目的で利用されます。心臓に負荷を与える方法は、自転車エルゴメータやトレッドミルを用いる運動負荷と、冠動脈の血管拡張効果のあるアデノシンやジピリダモールなどを投与する薬剤負荷があります。正常な冠動脈血管が支配する心筋領域は、心臓負荷により心筋血流が増加すると心筋イメージング剤の集積も増えます。しかし血管に狭窄部があると血流の増加はそこで阻害されるため、狭窄部より下流の血管支配領域の心筋イメージング剤の集積は増えません。したがって、負荷時の心筋イメージングでは虚血部位は欠損像として描出されます。

心筋血流イメージングの臨床的意義は、心筋虚血の検出、心筋生存能(バイアビリティ)の判定、予後評価、リスク層別化、心不全の重症度評価を行うことができる点にあります。

5-2 心筋代謝イメージング

心筋は絶えず拍動を続けるため、恒常的に大量のエネルギーを産生し、消費します。心筋代謝イメージングでは、その心筋に特徴的なエネルギー産生系に代謝基質として取り込まれるトレーサを利用します。心筋代謝のイメージングには、 β -methyl-p-[^{123}I]-iodophenyl-pentadecanoic acid ([^{123}I]BMIPP)を用いる心筋細胞の脂肪酸代謝イメージングと、[^{18}F]FDGを用いる糖代謝イメージングがあります。心筋は他臓器にはない大きなエネルギーを必要とするため、正常心筋細胞は好氣的条件下で豊富なエネルギー(ATP)を産生できる脂肪酸代謝を主に利用します。脂肪酸代謝イメージングでは、[^{123}I]BMIPPは主にトリグリセライドとして貯蔵されますが、その集積は心筋細胞のCD36を介した脂肪酸の摂取、細胞内での貯蔵、ミトコンドリアへの輸送、 β 酸化を含めた心筋細胞での脂肪酸代謝の全体像を反映しています。心筋虚血で酸素濃度が低下すると、直ちに代償性の嫌氣的グルコース代謝に切り替わるため、心筋細胞への脂肪酸取り込み([^{123}I]BMIPPの集積)は低下します。このため、心筋血流シンチグラフィーとの乖離が認められる場合の心筋の生存能(viability)評価に有用です。心疾患全般に適応がありますが、冠動脈疾患で最も有用性が高いです。



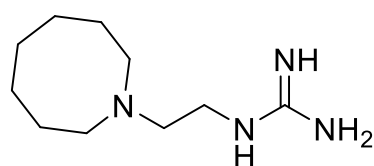
心筋細胞がエネルギー産生系として利用する糖代謝の割合は、様々な要因で変化します。特に血液中の糖濃度に大きく影響を受けるため、糖代謝イメージングを行う場合は血糖値のコントロールが重要になります。 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ による心臓イメージングでは、空腹時の正常心筋は脂肪酸代謝が優位で $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ を取り込みません。一方、食後や糖負荷後の心筋は糖代謝優位となり、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ は心臓に高い集積性を示します。

このような $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ の集積特性は、臨床検査において活動性病変の評価や、正常心筋や虚血心筋と梗塞心筋とを鑑別する心筋バイアビリティの判定に利用されています。このバイアビリティ評価では、生存性のある虚血心筋は血流低下を認めても糖代謝があります。一方、生存性のない搬痕化した心筋は、血流および糖代謝ともに低下する所見を示します。なお、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ による心臓イメージングは、心臓サルコイドーシス(心臓肉芽腫病変)の診断にも利用されていますが、これは $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ が活性型マクロファージに集積する性質に基づくものです。

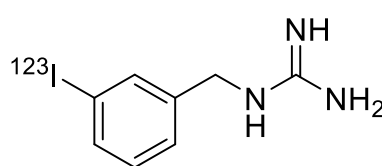
5-3 心臓交感神経イメージング

交感神経は、交感神経系血管運動神経、心臓、腎臓、副腎交感神経などに分布し、これらが統合して全身循環系の協調的調節を行っています。心臓は交感神経と副交感神経により二重の支配を受けていますが、心不全などの疾患では、交感神経の活動は低下した心機能を代償するために活発化し、心臓の心拍数増加や収縮力および弛緩速度の上昇の原因となっています。このように心臓交感神経機能の異常は心疾患の病態と深く関わっていることから、重要なイメージング対象となっています。

心臓交感神経系イメージングの代表的な薬剤である meta- $[^{123}\text{I}]\text{iodobenzylguanidine}$ ($[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$)は、アドレナリン作動性神経遮断薬であるグアネチジンを元に設計された化合物です。体内に入るとグアネチジンと同様に交感神経終末にノルエピネフリン(NE)トランスポーター(uptake-1)経由で取り込まれ、代謝分解されずに顆粒小胞内に蓄積します。小胞内の $[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$ は、交感神経の活動に応じてシナプス間隙に放出されます。したがって、 $[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$ のイメージングで得られる情報は、シナプス終末への取り込み・小胞内への貯蔵・分泌・再吸収・血中への放出の過程を反映したものとなります。



Guanethidine



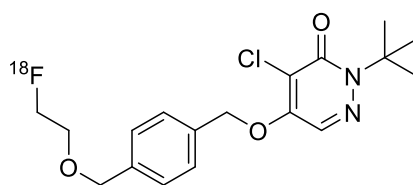
^{123}I -MIBG

臨床的には、 ^{123}I MIBG による心臓イメージングは心臓交感神経機能を客観的に評価できる数少ない検査法であり、心不全の重症度評価、予後予測、治療効果などの評価において有益な情報を提供します。慢性心不全患者の ^{123}I MIBG シンチグラフィーの所見では、初期像において ^{123}I MIBG の取り込みが低下し、遅延像においては放出増加とスピルオーバーの亢進により一旦取り込まれた ^{123}I MIBG が急速に減少します。心疾患ではないですが、自律神経疾患のパーキンソン病の鑑別診断においても ^{123}I MIBG の心臓イメージングは役立っています。パーキンソン病においても心臓交感神経機能が障害され、 ^{123}I MIBG は神経終末に取り込まれずイメージングでは心臓が欠損した画像が得られます。

5-4 次世代の心臓イメージング

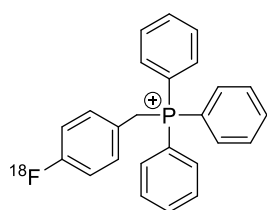
心臓の核医学イメージングは、上述の通り臨床検査技術として確立し、広く医療の現場に浸透しています。そのイメージングモダリティはシンチグラフィーや SPECT が主流ですが、臨床研究では ^{18}F FDG とともに普及してきた PET による心臓イメージングが展開されています。PET イメージングは、画質や定量性の観点でシンチグラフィーや SPECT よりも優れており、利用する RI の ^{11}C や ^{18}F は低分子化合物の標識自由度が高く、多様な分子設計が可能になって新規トレーサ開発に有利です。ここでは、今後の発展が期待されている心臓機能イメージングを目的とした PET トレーサを紹介します。

臨床で重要な役割を担っている心筋血流イメージングでは、 ^{18}F 標識トレーサの研究が進んでいます。 ^{18}F Flurpiridaz は、ミトコンドリアコンプレックス-1(MC-1)の阻害剤で、受動拡散で心筋ミトコンドリアに到達し、MC-1 に結合して滞留します。血流量を正確に定量評価しようとする場合、血液から心筋へのトレーサの移行率は血流の速度によらず一定であることが望ましいです。すなわちトレーサは血流速度に比例して心筋に集積することが理想的です。 ^{15}O H₂O はその理想的な心筋移行性を示すトレーサですが、 ^{18}F Flurpiridaz はそれに次ぐ優れた移行性を示すトレーサです。 ^{18}F Flurpiridaz の臨床 PET 研究では、正常な心筋は明瞭に描出され、虚血部位も検出できることが確認されています。現在、国内外で治験が進行しており、近い将来新しい PET 用心筋血流イメージング剤として承認、普及していくことが期待されています。

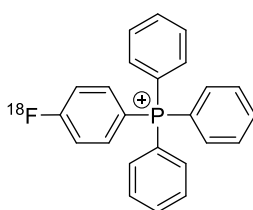


^{18}F -Flurpiridaz

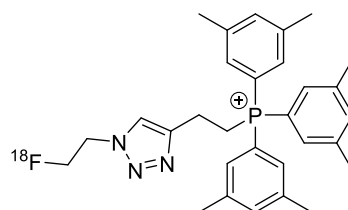
[^{18}F]Flurpiridaz 以外の血流イメージング剤としては、 ^{18}F 標識ホスホニウム誘導体の開発研究が進められています。代表的なトレーサとしては [^{18}F]BnTP や [^{18}F]TTP、 [^{18}F]Mitophos などがあります。これらの化合物はいずれも脂溶性のカチオン化合物であり、細胞膜透過性があるため心筋内に移行してマイナスに帯電したミトコンドリア内部に保持されます。この心筋集積機序は [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]テトロホスミンや [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]MIBI と同じであることから、 ^{18}F 標識ホスホニウム誘導体の心臓イメージングで得られる画像情報もそれらと同様の性質になることが期待されます。



^{18}F -BnTP

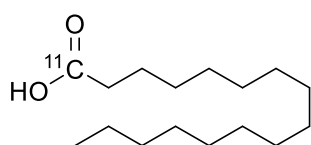


^{18}F -TPP

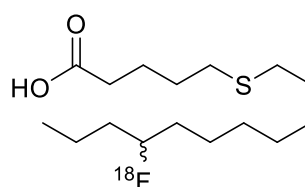


^{18}F -Mitophos

心筋代謝のイメージングでは、脂肪酸代謝のイメージングを目的として [^{11}C]パルミチン酸や 14(R,S)-[^{18}F]Fluoro-6-thia-heptadecanoic acid ([^{18}F]FTHA)が開発されています。 [^{11}C]パルミチン酸は内因性のパルミチン酸と同じ化学構造であり、心筋に取り込まれると β 酸化を受けてアセチル CoA まで分解されて TCA サイクルに入ります。代謝産物は心筋から排泄されるため、その放射能の洗い出しを測定すれば β 酸化の程度を評価できます。 [^{18}F]FTHA は構造中にチオエーテルを有し、 β 酸化の途中で代謝が止まり、ミトコンドリア内に蓄積します。この集積機序は [^{123}I]BMIPP と同じであるため、イメージングにより得られる画像情報も同様のものとなります。アセチル CoA の基質となる [^{11}C]酢酸も心筋代謝イメージング剤としての有用性が示されています。 [^{11}C]酢酸から生成する [^{11}C]アセチル CoA は TCA サイクルに取り込まれ、 [^{11}C]CO₂ と H₂O に分解されます。 [^{11}C]酢酸の代謝率は心筋酸素消費量と良好な相関性を示すことから、心筋の酸素代謝の指標として用いることができます。臨床的には、心筋バイアビリティの評価や心不全の診断・治療への応用を目的とした研究が進められています。

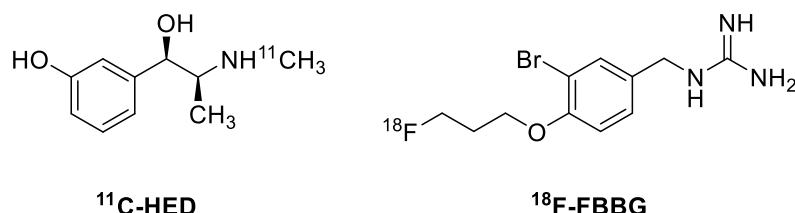


^{11}C -Palmitate

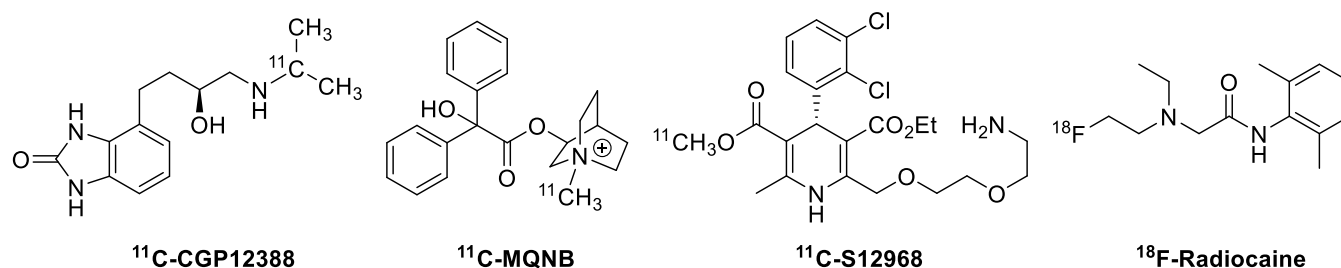


^{18}F -FTHA

心臓交感神経系のイメージングでは、 $[^{123}\text{I}]$ MIBG のように NE トランスポータ経由で神経終末に取り込まれる N- $[^{11}\text{C}]$ methyl-meta-hydroxyephedrine ($[^{11}\text{C}]$ HED)が開発されています。臨床所見として、 $[^{11}\text{C}]$ HED は心筋集積の定量評価や画質の点で $[^{123}\text{I}]$ MIBG よりも優れていることが明らかにされています。そして $[^{123}\text{I}]$ MIBG と同様に心不全の予後予測や治療効果の評価に有用であることが示されており、さらに虚血性心疾患の評価への有用性も示唆されています。このように NE トランスポータのイメージングは臨床的有用性が高いことから、 ^{11}C よりも半減期的に利便性の高い ^{18}F で標識されたトレーサの開発も進んでいます。 $[^{18}\text{F}]$ Flubrobenguane ($[^{18}\text{F}]$ FBBG, $[^{18}\text{F}]$ LMI1195)は $[^{123}\text{I}]$ MIBG と同じベンジルグアニジン骨格を有する ^{18}F 標識誘導体であり、その動態も $[^{123}\text{I}]$ MIBG と同じく NE トランスポータで神経終末に取り込まれたのち、顆粒小胞体に集積します。 $[^{18}\text{F}]$ FBBG は臨床的に $[^{11}\text{C}]$ HED と同等のイメージング性能を有することが確認されており、今後の幅広い利用が期待されています。



そのほかのトレーサとしては、心臓交感神経節後機能の評価を目的とした β アドレナリン受容体リガンドの $[^{11}\text{C}]$ CGP12388 や副交感神経節後機能の評価を目的としたムスカリン様アセチルコリン受容体リガンドの N- $[^{11}\text{C}]$ methyl-quinuclidin-3-yl benzilate ($[^{11}\text{C}]$ MQNB)などがあり、交感神経・副交感神経の機能と心疾患との関連性を調べるイメージング剤として利用されています。また、心臓伝導に関与しているイオンチャンネルリガンドの $[^{11}\text{C}]$ S12968 (Ca^{2+} チャンネル)や $[^{18}\text{F}]$ Radiocaine (Na^{+} チャンネル)による心臓イメージング研究も行われており、各チャンネルの発現密度や薬物相互作用を画像評価することに成功しています。



診療で用いられる心臓イメージングでは、心臓の血流やエネルギー代謝などの生理機能を画像評価し、心疾患の程度・状態や治療効果などを調べています。一方、臨床研究で利用され、次世代の心臓イメージングとして期待されているトレーサでは、脳神経や腫瘍における分子イメージングと同様のアプローチで、心臓の輸送体、受容体、酵素などの分布や機能を画像評価するものが多くあります。脳神経・腫瘍分野では、臨床での分子イメージング研究が推進されたことにより、分子レベルでの病態機序の解明や早期診断、分子標的薬の薬効評価などに大きく貢献してきました。心臓イメージングにおいても分子標的型イメージング研究を今以上に推進することで、分子標的型の新しい心疾患の診断や治療の開発につながることを期待されます。

◆ 引用文献

- (1) 西村恒彦(編), BRABD NEW 心臓核医学—機能画像が病態をとらえる, 金原出版株式会社 (2012).
- (2) 玉木長良, 真鍋治 (編), わかりやすい核医学, 文光堂 (2016).
- (3) Manabe, O., Kikuchi, T., Scholte, A.J.H.A., Mahdiui, M.El, et al., Radiopharmaceutical tracers for cardiac imaging, J. Nucl. Cardiol., 25, 1204-1236 (2018).
- (4) Luyten, K. and Schoenberger, M., Molecular Imaging of Cardiac Metabolism, Innervation, and Conduction., E.M.J. Cardiol., 5, 70-78 (2017).
- (5) Werner, R.A., Chen, X., Rowe, S.P., Lapa, C., et al., Moving into the next era of PET myocardial perfusion imaging: introduction of novel ^{18}F -labeled tracers, Int. J. Cardiovasc. Imaging, 35, 569-577 (2019).

第6章 腫瘍イメージング

岡山大学学術研究院医歯薬学域

上田 真史

第6章では、腫瘍イメージングを目的として開発され、承認を受けて臨床診断に利用されている放射性医薬品、および臨床研究や前臨床研究段階にある有望な放射性トレーサ・薬剤について紹介します。

6-1 腫瘍イメージング概要

「国立がん研究センターがん情報サービス」で公開されている「最新がん統計（2022年3月18日更新・確認版）」によれば、生涯でがん罹患する確率は、男性で65.0%、女性で50.2%、生涯でがんによって死亡する確率は、男性で26.7%、女性で17.9%となっています。がんによる死亡数は、第二次世界大戦以降一貫して増え続けており、1981年から現在に至るまで、全国の死因第一位となっています。

がんの治療法として一般的なのは、手術、放射線治療、薬物療法ですが、手術や放射線治療を行うためには、がん（固形がん＝腫瘍）が体のどこにあるかをあらかじめ知っておく必要があります。そのため、腫瘍の存在の有無を診断するための放射性医薬品や放射性トレーサが開発され、臨床診断に用いられています。この詳細は6-2で紹介します。また近年の研究により、抗がん剤や放射線治療が効きやすい腫瘍もあれば効きにくい腫瘍もあることが明らかとなったり、特定のタンパク質を発現する腫瘍を効率的に治療するための「分子標的薬」と呼ばれる新たな抗がん剤が開発されたりしています。つまり、腫瘍の存在の有無だけではなく、その腫瘍がどのような性質を有するか、を見極めた上で治療方針を決定する必要がある、それを可能とするような放射性トレーサも開発されています。この詳細は6-3や6-4で紹介します。

6-2 腫瘍全般に集積する放射性トレーサを用いたイメージング

腫瘍細胞は活発に分裂を繰り返し、無秩序に増殖することから、正常細胞に比べて栄養要求性が高いことが知られています。そのため、腫瘍全般に集積して、その存在の有無を診断するための放射性医薬品・トレーサとして、糖やアミノ酸に類似した構造を有する化合物がいくつか開発されており、代表的なものを以下に紹介します。

(1)[^{18}F]FDG

[^{18}F]FDG は、ブドウ糖（グルコース）の 2 位の水酸基が ^{18}F で置換されたグルコース類似体であり、グルコースと同様の経路で細胞内に取り込まれます。グルコースの場合は多段階の代謝を受け、最終的に水と二酸化炭素になる過程で ATP が産生されたり、グリコーゲンとして肝臓に貯蔵されたりしますが、[^{18}F]FDG の場合は 1 段階目のヘキソキナーゼによる代謝（リン酸化）で止まり、それ以上代謝されることはありません。リン酸化された [^{18}F]FDG は細胞外に出ることができず、細胞内に蓄積します。腫瘍細胞では糖の取り込みと代謝が活発に行われていますので、結果的に [^{18}F]FDG もたくさん細胞内に蓄積することとなり、腫瘍診断が可能となります。また腫瘍の存在の有無が診断できるということは、治療効果を評価することにも使えます。図 6-1 はその具体例ですが、治療前には強い [^{18}F]FDG 集積（矢印部分）を認めますが、放射線治療と抗がん剤投与を受けた後には、その集積が消失しており、治療が奏功したことが分かります。

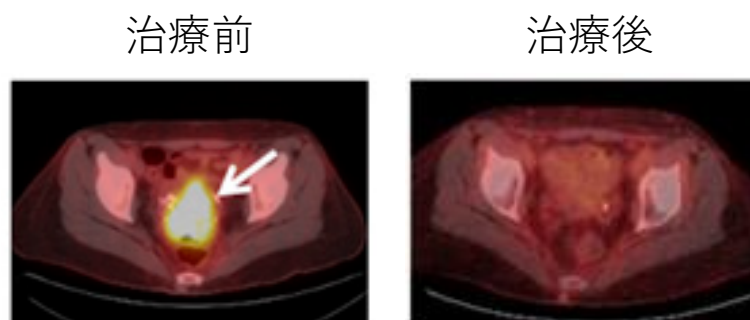


図 6-1 子宮頸がん治療前後の [^{18}F]FDG-PET/CT 画像
(文献(1)をもとに改変)

(2)[^{11}C]メチオニン

前述した [^{18}F]FDG は保険適用も受けている有用な腫瘍診断薬ですが、脳は生理的条件下ではグルコースのみをエネルギー源として利用するため、正常な脳にも高い集積を示し、脳腫瘍の診断が困難になる場合があります。腫瘍細胞では糖代謝だけでなく、タンパク質合成も活発に行われており、その原料となるアミノ酸の取り込みも亢進しています。 [^{11}C]メチオニンは、アミノ酸の一種であるメチオニンを ^{11}C で標識した化合物で、正常脳組織への取り込みが少なく、脳腫瘍を明瞭に描出できる特徴があります。保険適用は受けていないものの、自由診療として、国内の複数の病院で検査が実施されています。

一方、第 1 章で紹介されている通り、 ^{11}C の半減期は 20.4 分であり、その減衰の早さから部位や疾患によっては診断に十分な画像コントラストが得られない場合があります。この問題を克服するため、半減期が 110 分とより長い ^{18}F で標識されたフェニルアラニンやチロシンなどのアミノ酸トレーサ（[^{18}F]フェニルアラニンや [^{18}F] α -メチルチロシンなど）

も開発され、臨床研究が実施されています。さらに、非天然アミノ酸であるフルシクロピンを ^{18}F で標識した ^{18}F フルシクロピンが2021年2月に国内で承認されました。

6-3 特定の腫瘍に集積する放射性トレーサを用いたイメージング

腫瘍の性質の一つに「治療抵抗性」があり、これには腫瘍内の酸素分圧の低さが密接に関わっていることが知られています。すなわち、低酸素な腫瘍ほど抗がん剤や放射線治療に対して抵抗性を示すことから、腫瘍が低酸素かどうかを診断するための放射性トレーサが開発されています。また、前立腺がんを発現するマーカータンパク質を標的とした放射性トレーサ開発も世界中で盛んに行われており、それらについて紹介します。

(1) ^{18}F FMISO

分子内にニトロイミダゾール基を有する化合物は、低酸素環境下でニトロ基がアミノ基まで還元され、細胞内に存在するタンパク質やグルタチオンなどに結合することで、細胞外に排出されなくなることが知られています。そのような性質を利用した腫瘍内低酸素領域をイメージングするための放射性トレーサがいくつか開発されており、中でも ^{18}F FMISO（図6-2）は、世界的に最も研究の進んでいる低酸素イメージング用放射性トレーサの一つです。実際の臨床画像を図6-2に示します。AとB、CとDはそれぞれ同一患者の画像で、 ^{18}F FDGは両方の患者に集積していることが分かります（図6-2 BとDの矢印部分）。一方、 ^{18}F FMISOの場合は、A（矢印部分）では集積を認めますが、C（矢じり部分）では集積を認めず、集積性に差があることが分かります。両トレーサの集

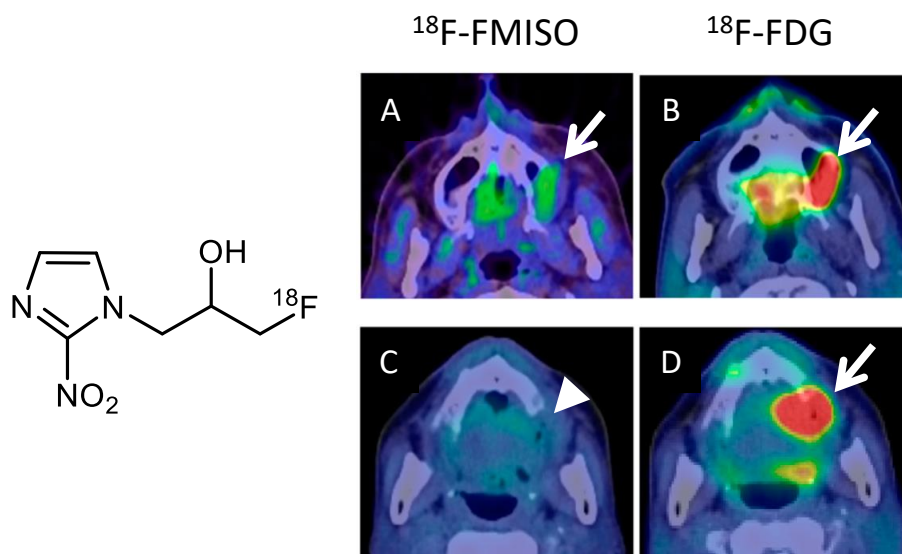


図6-2 ^{18}F FMISOの構造と ^{18}F FDGとの集積比較
(文献(3)をもとに改変)

積量と抗がん剤治療の効果を比較した臨床研究では、 $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ の集積は治療抵抗性と相関しましたが、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ では相関せず、 $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ によって、「治療抵抗性」という腫瘍の性質を明らかにすることができたと報告されています⁽²⁾。

(2)前立腺特異的膜抗原 (PSMA) を標的とする放射性トレーサ・薬剤

前立腺特異的膜抗原 (PSMA) はその名の通り、前立腺がん細胞に多数発現しているタンパク質です。非対称ウレア構造を持つ化合物が高い結合性を示すことが知られており、 ^{18}F 、 ^{68}Ga 、あるいは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で標識された核医学診断用放射性トレーサが数多く開発されているだけでなく、 ^{177}Lu や ^{225}Ac で標識された核医学治療用放射性薬剤も開発がすすめられ⁽⁴⁾、世界的にホットな研究領域の一つとなっています。

6-4 抗体・ペプチドを用いたイメージング

これまでは低分子の放射性医薬品・トレーサを紹介してきましたが、抗体をベースにした「分子標的薬」の効果をあらかじめ予測するため、抗体を RI で標識した放射性トレーサが開発されています。また、抗体よりも分子量が小さく、血中クリアランスに優れるペプチドを母体とする放射性トレーサも開発され、診断・治療に利用されていますので、その代表例を紹介します。

(1)抗体を標識した放射性トレーサ・薬剤

現在、世界では 50 品目を超える抗体医薬品が承認されていますが、価格が高額であり、本当に効果がある患者を見極めて投与できる技術開発が望まれています。RI で標識された抗体医薬品を投与して、腫瘍集積性をあらかじめ評価することで、それが可能となることが期待されています。例えば、乳がんに対する分子標的薬であるトラスツズマブを ^{64}Cu で標識することで、治療対象となる乳がんのみならず、脳転移巣まで検出できた臨床研究結果が報告されています⁽⁵⁾。また、2018 年にノーベル生理学・医学賞の対象となって一躍脚光を浴びた免疫チェックポイント阻害薬についても、使用される抗体を標識した前臨床研究や臨床研究が進められています⁽⁶⁾。

承認されている放射性医薬品としては、悪性リンパ腫の治療に用いられる ^{90}Y 標識抗 CD20 抗体 (ゼヴァリン[®]) の集積性をあらかじめ評価する目的で、 ^{111}In 標識抗 CD20 抗体 (ゼヴァリン[®]) が使用されています。

(2)ソマトスタチン受容体を標的とする放射性ペプチドトレーサ・薬剤

ソマトスタチンは 14 個のアミノ酸からなる環状ペプチドで、神経伝達物質として働いています。膵臓や消化管などに発現する神経内分泌腫瘍には特定のソマトスタチン受容体

が発現しており、それに結合性を有するペプチドとしてオクトレオチド誘導体が知られています。非標識体も治療薬として使用されていますが、 ^{68}Ga や ^{111}In で標識された核医学診断用の放射性トレーサ、および ^{90}Y や ^{177}Lu で標識された核医学治療用の放射性薬剤が開発されており⁽⁷⁾、 ^{177}Lu 標識ソマトスタチン受容体結合ペプチドは 2021 年 6 月に国内での製造販売が承認されました。

6-5 今後の展開予測

腫瘍の治療でおそらく最も効果的なのは、転移のない小さな原発巣の段階で発見し、手術で取りきることだと思われます。ただし、冒頭でも述べた通り、二人に一人ががんになる今のご時世で、すべてのがんを小さい時点で発見するというのは恐らく不可能であり、抗がん剤治療や放射線治療も引き続き重要な役割を果たすはずです。製薬業界においては、いわゆる低分子化合物のみで治療薬を開発し続けることには限界があり、抗体医薬品をはじめとする生物学的製剤に開発に注目が集まっています。これらの薬剤は高価であるだけでなく、標的とするタンパク質が発現していない場合には全く効果が期待できません。一方で、標的タンパク質が発現している場合には切れ味鋭い効果が期待できることから、奏功すると思われる患者を適切に選び出して使用する必要があります。このようなテーラーメイド医療を支援できるような放射性医薬品・トレーサに対する期待が益々高まることと思われます。

また、放射線治療装置や加速器の発展により、放射線治療の照射精度が高まったり、ホウ素中性子捕捉療法などの新たな治療法の実施可能場所が広まりつつあったりします。例えば ^{18}F FMISO を用いた低酸素イメージングを行いながら、リアルタイムで放射線照射強度を変えたり、ホウ素薬剤を RI で標識して分布をモニタリングしながら中性子を照射したりするなど、放射性医薬品・トレーサと機器を組み合わせた診断・治療の融合（セラノスティクス）についても、今後の展開が期待されます。

◆引用文献

- (1) Schwarz JK, Grigsby PW, Dehdashti F, and Delbeke D. The role of ^{18}F -FDG PET in assessing therapy response in cancer of the cervix and ovaries. *J Nucl Med.* 50 Suppl 1: 64S-73S (2009).
- (2) Sato J, Kitagawa Y, Yamazaki Y, Hata H, et al. Advantage of FMISO-PET over FDG-PET for predicting histological response to preoperative chemotherapy in patients with oral squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 41(11): 2031-2041 (2014).
- (3) Sato J, Kitagawa Y, Yamazaki Y, Hata H, et al. ^{18}F -fluoromisonidazole PET uptake is correlated with hypoxia-inducible factor-1 α expression in oral squamous cell carcinoma. *J Nucl Med.* 54(7): 1060-1065 (2013).
- (4) Wester HJ, and Schottelius M. PSMA-Targeted Radiopharmaceuticals for Imaging and Therapy. *Semin Nucl Med.* 49(4): 302-312 (2019).
- (5) Tamura K, Kurihara H, Yonemori K, Tsuda H, et al. ^{64}Cu -DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer. *J Nucl Med.* 54(11): 1869-1875 (2013).
- (6) Broos K, Lecocq Q, Raes G, Devoogdt N, et al. Noninvasive imaging of the PD-1:PD-L1 immune checkpoint: Embracing nuclear medicine for the benefit of personalized immunotherapy. *Theranostics.* 8(13): 3559-3570 (2018).
- (7) Ballinger JR. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. *Br J Radiol.* 91: 20170969 (2018).

第7章 治療研究（ β 線放出核種）

鈴鹿医療科学大学薬学部

飯田 靖彦

核医学治療の主な標的はがんです。放射線でがんを治療する場合、手術が困難な状況、また他の治療法と併用して行う外部照射がほとんどですが、近年、放射性医薬品を使った核医学治療も増えてきています。身体への負担が少なく、1回～数回の投与で完了し、生体内に散らばったがん細胞にも有効に作用するのが特徴です。現在、核医学治療に利用される RI には、 α 線放出核種、 β^- 線放出核種があり、本章では後者について紹介します。

7-1 様々な β^- 線放出核種の利用

核医学治療では RI を効率よく標的組織（＝がん組織）に集積させると同時に、非標的組織からは速やかに排出する必要があります。標的に集める手段としては、標的部位特異的に発現している何らかのターゲットに結合する、あるいは標的部位特異的に発現している何かによって代謝され、代謝物が細胞内に滞留するなどが考えられます。核種の生理的集積を利用する方法もあります。これまでに開発された放射性医薬品の集積機序を参考にするとわかりやすいでしょう。

核医学治療に利用されている、あるいは利用の研究が進んでいる β^- 線放出核種を表 7-1 に示します。様々なエネルギー、半減期の RI が研究されていますが、 ^{131}I は低分子化合物に導入し、利用することも可能です。金属元素の場合、錯体化合物としての利用の他、

表 7-1 核医学治療への利用が期待される β^- 線放出核種
(赤字は既に国内で利用されている RI を示す)

核種	物理的 半減期	主な β^- 線エネルギー (MeV)	最大飛程	主な γ 線エネルギー (keV)
^{32}P	14.3 日	1.71 (100%)	7.9 mm	---
^{64}Cu	12.7 時間	0.579 (39%)	1.9 mm	511
^{67}Cu	61.8 時間	0.377 (57%)	1.1 mm	185
^{90}Y	64.0 時間	2.28 (100%)	11.0 mm	---
^{131}I	8.03 日	0.606 (90%)	2.0 mm	365
^{153}Sm	46.3 時間	0.705 (50%)	2.5 mm	103
^{177}Lu	6.65 日	0.498 (79%)	1.6 mm	208
^{186}Re	89.2 時間	1.07 (74%)	4.5 mm	137
^{188}Re	17.0 時間	2.12 (70%)	10.2 mm	155

キレート剤を介しペプチド、タンパク質に結合させることが考えられ、いずれの RI を利用するのが最も有効かは条件により異なってきます。キレート剤との結合安定性も重要ですが、放射性薬剤の分布動態や用いる RI の性質も治療効果に影響します。 ^{90}Y は最もエネルギーが強く、広範囲の組織に損傷を与えます。 ^{177}Lu は半減期が長く、組織に長く滞留すると組織のダメージが大きくなります。

7-2 β^- 線のエネルギー、半減期の影響

放出される β^- 線のエネルギーが強いとがん細胞への障害性も強く、また広範囲のがん細胞に影響を及ぼすことができます。すなわち高エネルギー β^- 線放出核種を使えば高い治療効果が期待できますが、全てにおいて高エネルギー β^- 線が適しているとは限りません。

半減期が等しく、同じ体内動態を示す高エネルギー β^- 線放出核種と低エネルギー β^- 線放出核種が存在したとします。さらに β^- 線のエネルギーが、体内で全て吸収されると仮定した場合、全身の吸収線量は放射線のエネルギーに依存します。吸収線量が等しくなるよう投与量を調整すると、がん組織へのダメージも同等になることが予想されます（実際には、がん組織が小さいと高エネルギー β^- 線は周辺に抜けるため、吸収線量が低くなる可能性もあります）。組織毎に放射線感受性は異なるため、RI が多く集積する組織に近接する組織の放射線感受性が高い場合、高エネルギー β^- 線放出核種を投与した際の実効線量が高くなります（図 7-1）。治療用放射性医薬品の投与量は実効線量に基づいて算出されるため、このケースでは低エネルギー β^- 線放出核種を利用した方が有利となる可能性があります。

	高エネルギー β^- 線	低エネルギー β^- 線
β^- 線のエネルギー	10	1
吸収線量	10	1
吸収線量	低エネルギー β^- 線の投与量を増やすと 10	10
実効線量	高エネルギー β^- 線が周囲に抜けていて 感受性の高い隣接組織が存在すると 9 2	1 0 0

図 7-1 高エネルギー β^- 線の場合、赤で示す高感受性組織が隣接する緑の組織の影響を受け、実効線量が高くなる。

がん組織のサイズが影響することもあります。吸収線量に対する β -線のエネルギー、標的組織のサイズ、標的組織内での RI の分布の影響を調べた報告によると、標的組織内に RI が均一に分布していれば、 β -線のエネルギー、標的組織のサイズに関わらず吸収線量は一樣となりますが、分布が不均一の場合は、がん組織のサイズによって吸収線量に偏りができます⁽¹⁾。がん組織が小さければ低エネルギー β -線でも偏りは少ないのですが、がん組織のサイズが大きいと吸収線量に偏りが生じ、低エネルギー β -線では十分な治療効果を期待できなくなる可能性があります（図 7-2）。

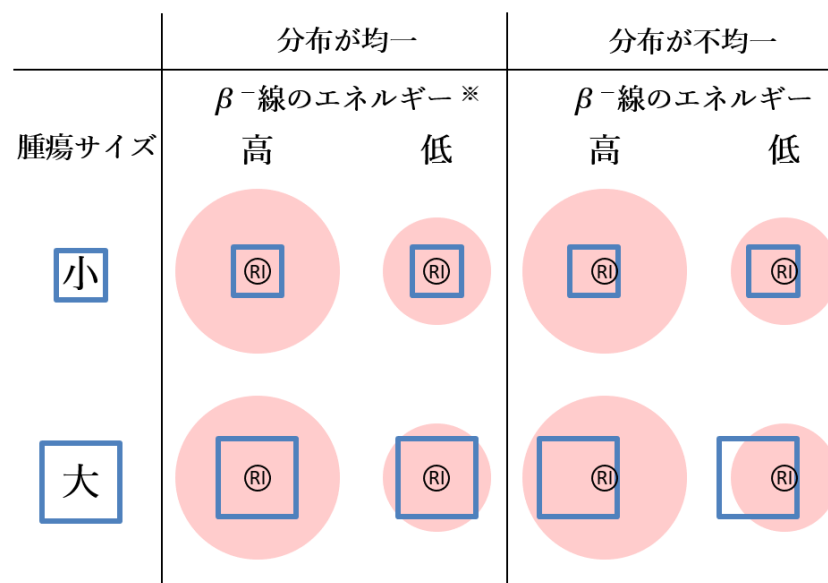


図 7-2 分布が不均一の場合、 β -線のエネルギーが低く、腫瘍が大きいと照射されない部位が出てくる可能性がある（右下）。

（※ β -線のエネルギー範囲を赤で示す。）

核医学治療では放射線の障害作用を利用しますから、ある程度の半減期を有する必要がありますが、必ずしも長い方が有利とは言えないかも知れません。 β -線のエネルギーが等しく、半減期が異なる RI が、早期に標的組織に集積、排出され、また非標的組織には滞留する分布動態を示したと仮定します（図 7-3 A）。標的組織の吸収線量は半減期の影響を受けにくい一方、非標的組織では吸収線量に大きな差が生じます。非標的組織の吸収線量が等しくなるまで半減期の短い RI の投与量を増やすと、標的組織に大きなダメージを与えることができます（図 7-3 B, C）。標的組織に滞留し、非標的組織からは速やかに排出される RI の場合（図 7-3 D）は、半減期の長いものが有利となります（図 7-3 E, F）。分布動態により標識に用いる RI を変えることで、効率的な治療が実現できるかも知れません。

核医学治療の治療効果は、放出される β -線のエネルギー、放射性薬剤の体内動態、標的となるがん組織の性状により左右され、様々な RI を使い分けることで最適な治療効果が得られる可能性があります。また複数の RI を併用することで治療効果を高めることも期待されます。

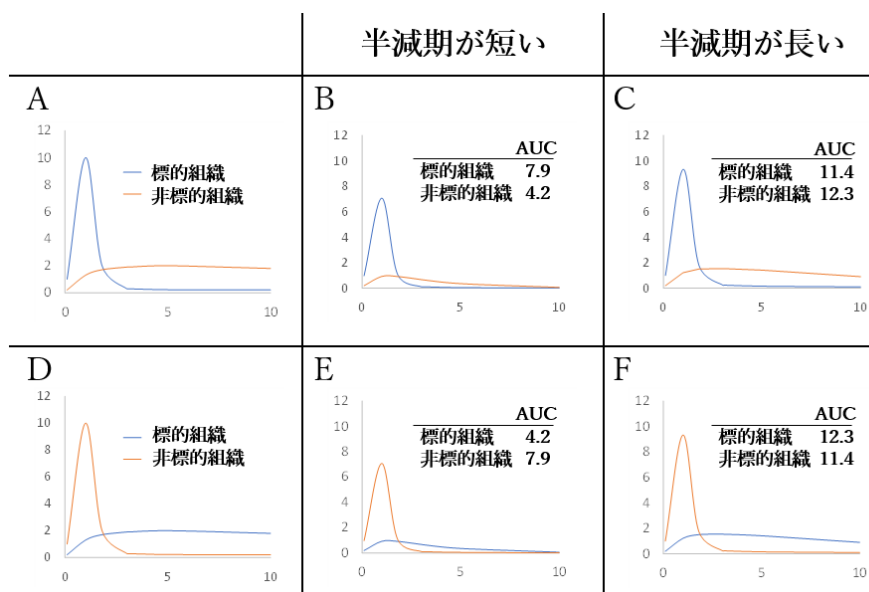


図 7-3 A の動態を示す化合物の場合、非標的組織の吸収線量から、B は C の約 3 倍投与可能になる。一方、D の動態を示す場合、E は F の約 1.4 倍までしか投与できず、標的組織の吸収線量は F の約 1/2 となる。

7-3

^{131}I の利用

^{131}I ヨウ化ナトリウム (^{131}I NaI) カプセルは、甲状腺機能亢進症、甲状腺がんおよび転移巣の治療に用いられています。 I^- は甲状腺ホルモン T_3 、 T_4 の合成に利用されるため、甲状腺に生理的に取り込まれます。この特異的集積を利用して ^{123}I ヨウ化ナトリウム (^{123}I NaI) カプセルが甲状腺機能診断に使われており、 $^{123}\text{I}^-$ を $^{131}\text{I}^-$ に置き換えることで治療薬となります。特に数 mm 以下の小さな転移性腫瘍に有効で、甲状腺に取り込まれなかった $^{131}\text{I}^-$ は速やかに尿中に排泄されます。 $^{131}\text{I}^-$ は γ 線も放出するため、治療の際は入院が必要となります。

^{131}I はこの他、アドレナリン作動性神経遮断薬グアナネチジンを母体化合物として設計された 3-ヨードベンジルグアニジン (^{131}I) 注射液 (^{131}I MIBG 注射液) として、褐色細胞腫およびその転移巣の治療に用いられます⁽²⁾。MIBG は心筋の交感神経終末に存在する uptake 1 (NE トランスポーター) によって神経終末に集積することから、その ^{123}I 標識体は心筋交感神経測定剤として診断目的に利用されています。

治療用放射性薬剤には、診断用よりも高い標的/非標的比が求められます。RI 標識抗体を使った治療は、抗原抗体反応を利用して高い標的特異性を達成しており、このような方法を放射免疫療法と呼びます。⁹⁰Y 標識抗 CD20 抗体（ゼヴァリン®）は、悪性リンパ腫に高発現している CD20 を認識するモノクローナル抗体に ⁹⁰Y を結合させた放射性医薬品で、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、マントル細胞リンパ腫の治療に用いられます⁽³⁾。⁹⁰Y は β^- 線しか出さないため、体内動態を調べる際には γ 線放出核種である ¹¹¹In を代用します。 β^- 線しか出さないことから入院する必要はありません。

⁹⁰Y の治療効果が高い理由の 1 つにクロスファイアエフェクトがあります。⁹⁰Y の最大飛程は 11 mm であるため、⁹⁰Y 標識抗体が結合していない周辺のがん細胞にも損傷を与えることができると考えられています（図 7-4）。

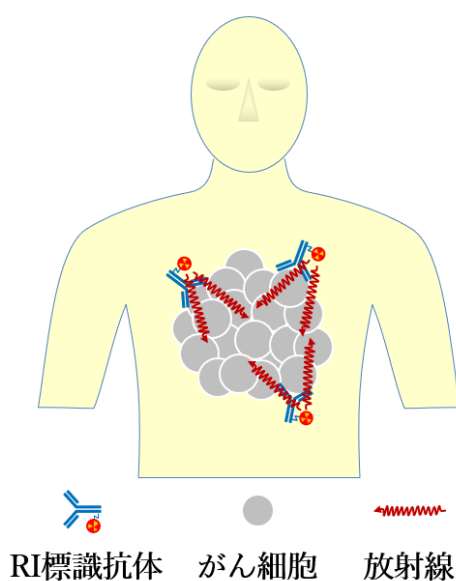


図 7-4 クロスファイアエフェクト

⁶⁴Cu labeled diacetyl-bis(*N*⁴-methylthiosemicarbazone) ([⁶⁴Cu]Cu-ATSM) は、低酸素組織において ⁶⁴Cu²⁺ が外れ、細胞内に滞留するとの報告がある錯体化合物です⁽⁴⁾。がんは概ね低酸素状態にあることから、[⁶⁴Cu]Cu-ATSM (あるいは ⁶⁴Cu²⁺) は、がんを集積します。⁶⁴Cu は β^+ 線だけでなく β^- 線も出すことから、がん治療効果が期待されますが、半減期が 12.7 時間と短いです。Cu の放射性同位体には、エネルギーは弱いですが β^- 線を出し、半減期が 61.8 時間の ⁶⁷Cu が存在し、⁶⁷Cu 標識薬剤による治療にも期待が寄せられています。

この他、現在国内では ¹⁷⁷Lu 標識ソマトスタチン受容体結合ペプチド (ルタテラ®) がソマトスタチン受容体陽性神経内分泌腫瘍の治療を目的として使用されています。国内で利用できる治療用放射性医薬品はそれほど多くありませんが、海外では様々な治療薬剤が開発・利用されています。核医学治療は患者への負担が少なく、がん治療において選択肢の 1 つになり得る有望な治療法です。今後、治療用放射性薬剤の研究がさらに進展することを期待しています。

◆ 引用文献

- (1) Fujimori, K. and Furudate, M., Dosimetry and radiation dose distribution in tumors for radioimmunotherapy: the effect of tumor size, *Kaku Igaku*, 31, 241-248 (1994)
- (2) Yoshinaga, K., Oriuchi, N., Wakabayashi, H., Tomiyama, Y., et al., Effects and safety of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) radiotherapy in malignant neuroendocrine tumors: results from a multicenter observational registry, *Endocr J.*, 61, 1171-1180 (2014)
- (3) Scholz, CW., Pinto, A., Linkesch, W., Lindén, O., et al., ⁹⁰Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial, *J Clin Oncol.*, 31, 308-313 (2013)
- (4) Lewis, JS., McCarthy, DW., McCarthy, TJ., Fujibayashi, Y., et al., Evaluation of ⁶⁴Cu-ATSM in vitro and in vivo in a hypoxic tumor model, *J Nucl Med.*, 40, 177-183 (1999)

第 8 章 治療研究（ α 線放出核種）

千葉大学大学院薬学研究院

上原 知也

近年、世界初の α 線治療薬剤であるゾーフィゴ®（ラジウム-223：去勢抵抗性前立腺がんの治療薬）の上市や、その後のアクチニウム-225を用いた前立腺がんに対する α 線の高い治療効果が報告されて以来、 α 線放出核種を用いた核医学治療薬剤の開発研究が盛んになっています。この章では、 α 線放出核種を用いた臨床で使用されている核医学治療薬剤、さらには現在研究段階である核医学治療薬剤について紹介します。

8-1 α 線放出核種の概要

α 線とは、第 1 章でも紹介されたように、その本質は+2 の電荷を有するヘリウム核であり、物質との相互作用が高く、飛程が極めて短いという性質を有します。すなわち、短い距離内に多くのエネルギーを与える（高エネルギー付与：高 LET）ため、高頻度に DNA 二重鎖切断を可能とし、生物学的効果が高いとされています。そのため、がん細胞近傍に α 線放出核種を送達することができれば、高いがん治療効果が見込めるだけでなく、飛程が短いため、周囲の正常組織への影響も低くすることができます。このようなことから近年、がんに対する α 線治療薬剤の開発が盛んになっています。一方、本邦では α 線を使用できる施設は限定されており、 α 線放出核種を用いた研究を行うためには、はじめにそれらが使用できる施設を確認する必要があります。

8-2 既存の治療薬

現在、本邦を含め世界で認可されている α 線治療薬剤は、ラジウム-223 (^{223}Ra)を用いた $^{223}\text{Ra}]\text{RaCl}_2$ （薬剤名：ゾーフィゴ®、図 8-1）のみです。 ^{223}Ra は半減期 11.4 日でラドン-219 に壊変しますが、その後次々と放射壊変が生じ、最終的に安定な鉛-207 (^{207}Pb)になります。壊変で ^{207}Pb にたどり着くまでに、 ^{223}Ra は 4 つの α 線と 2 つの β 線を放出します。 ^{223}Ra はアルカリ土類金属の最下段に位置し、カルシウムと同族であることから、生体内では、カルシウムと同様にリモデリングが盛んな骨組織に集積します。がんの骨転移部位は骨組織のリモデリングが盛んであるため、結果的に ^{223}Ra が集積します。ゾーフィ

ゴ®は骨に転移した去勢抵抗性前立腺がんに対する治療薬として認可されており、第 III 相臨床試験において、プラセボ投与群と比較し、生存期間の有意な延長を示すなど、高い治療効果を示しています。一方で、副作用に関しては、 α 線の生物学的効果の高さから副作用が大きいと思われるかもしれませんが、実際には、好中球減少や血小板減少が僅かに報告されるなど、軽微なものでした。

^{223}Ra は α 線、 β -線以外にも僅かではありますが、 γ 線も放出します。そのため、研究などでは、この γ 線や制動放射線を利用して核種の分布を知ることができます。一方、 ^{223}Ra は壊変時に途中希ガスである ^{219}Rn を経由するため、揮発する懸念があります。しかし、臨床で使用される量の ^{223}Ra から生じる ^{219}Rn の物質量は極微量であり、溶液中の ^{219}Rn の濃度は、飽和濃度を超えることはなく、溶液中からの飛散の可能性は少ないと考えられており、安全に取り扱うことができます。



図 8-1 α 線治療薬剤 (バイエルファーマナビより許可を得て掲載)

8-3

基礎研究用の治療薬

現在研究で用いられている主な α 線放出核種はアクチニウム-225 (^{225}Ac)とアスタチン-211 (^{211}At)です。これらを用いた薬剤開発について簡単に紹介します。

^{225}Ac は半減期約 10 日であり、安定同位体のビスマス-209 に壊変するまでに、4 つの α 線と 2 つの β -線を放出します。そのため、高い治療効果が期待できます。 ^{225}Ac をそのまま生体に投与すると肝臓や脾臓への集積を示し、特にがん細胞への集積を示すわけではありません。そのため治療薬剤として用いるためには、何か標的指向性の分子に結合させる必要があります。 ^{225}Ac はアクチノイド系列に属する金属であり、適切なキレート剤を用いることにより錯体を作ることができます。現在最も汎用されているものは、1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (DOTA)を母体骨格とする二官能性キレート剤になります。これまでに、前立腺がんを発現する前立腺がん特異的膜抗原 (PSMA)に対するリガンドに DOTA を結合して ^{225}Ac 標識した薬剤、 ^{225}Ac -PSMA-617

(図 8-2) を用いた治療研究において、末期のがん患者を寛解に導いた症例が報告されています⁽¹⁾。さらに、DOTATOC や Substance P また抗体を ^{225}Ac 標識したのも臨床研究されています。 ^{225}Ac を用いた基礎研究では、アクチニウムには安定同位体が存在しないため、その錯体構造を評価することは困難です。そのため、しばしばランタンにより錯体構造を推定することが行われています。また、 ^{225}Ac は DOTA と安定な錯体を形成しますが、その標識には加熱を必要とするため、室温で標識可能な配位子の研究も行われています。一方、 ^{225}Ac の欠点もあります。 ^{225}Ac は先程も記しましたが、安定同位体になるまでに、4つの α 線を放出します。そのため、 α 線を放出した際に生じる反跳エネルギーにより、核種がキレート剤から離脱し、再分布する可能性が指摘されています。また、 ^{225}Ac はその製造が難しく、現時点での世界の流通量は非常に僅かです。世界のみならず本邦においてもその開発法が研究されており、徐々に供給量が増えてきている段階になります。

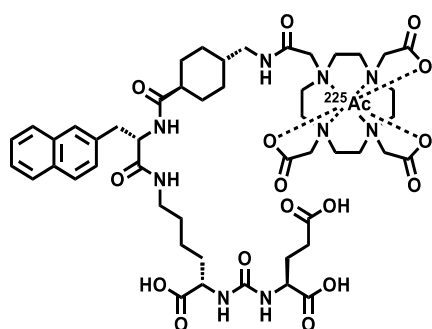


図 8-2-1 $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac-PSMA-617}$ の構造

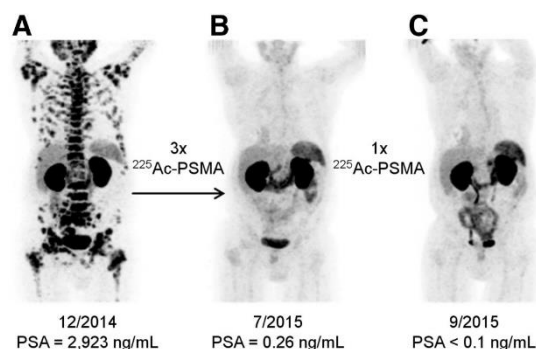


図 8-2-2 $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac-PSMA-617}$ を用いた前立腺癌の治療⁽¹⁾

^{211}At は半減期約 7 時間の α 線放出核種であり、安定同位体の鉛-207 に壊変するまでに、 α 線を1つしか放出しません。そのため ^{225}Ac のように反跳エネルギーによる核種の離脱や再分布を考慮する必要がない利点があります。さらに、 ^{211}At はビスマス-209 を用いて中型サイクロトロンにより製造することができ、本邦においても幾つかの施設で安定に製造されています。そのため、現時点では、 ^{211}At は ^{225}Ac より取り扱いやすい α 線放出核種と考えられます。 ^{211}At はハロゲン族に属する α 線放出核種であることから、放射性ヨウ素

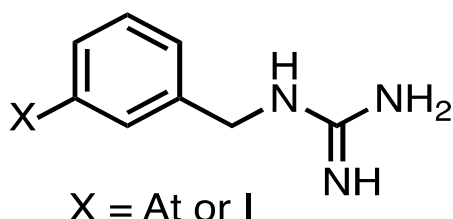


図 8-3 MABG (X=At)および MIBG (X=I)の構造

標識薬剤で行われていた研究や薬剤を、 ^{211}At に変更するような薬剤設計が多く行われています。本邦においても ^{131}I による甲状腺がんの治療を ^{211}At に変更し、 ^{131}I 標識 MIBG (meta- ^{131}I -iodo-benzylguanidine、図 8-3)による褐色細胞腫などの治療を ^{211}At 標識 MABG (meta- ^{211}At -astato-benzylguanidine、図 8-3)に変更した臨床研究がまさに始まろうとしているところです。外国では、 ^{211}At 標識抗体による臨床研究も行われています。一方、 ^{211}At はヨウ素と同様にハロゲン属であり、性質は似ていますが、異なる部分も多くあります。 ^{211}At をそのまま生体に投与すると放射性ヨウ素のように甲状腺への集積を示しますが、放射性ヨウ素に比べ、高い脾臓集積も示します。また、放射性ヨウ素標識薬剤である SIB (succinimidyl iodobenzoate、図 8-4)を用いて放射性ヨウ素化した薬剤は生体内で安定であります、SAB (succinimidyl astatobenzoate、図 8-4)を用いて ^{211}At 化した薬剤は生体内で容易に脱アスタチン化されることが知られています⁽²⁾。そのため、生体内で安定に ^{211}At を保持できるような標識薬剤の研究も行われており、ボロンケージ誘導体やグアニジノ誘導体⁽³⁾、ネオペンチル誘導体⁽⁴⁾などの化合物が開発されています (図 8-5)。

その他、ビスマス-212/213 やテルビウム-149 などが世界的には研究されていますが、半減期が短く、本邦での研究例はほとんどありません。

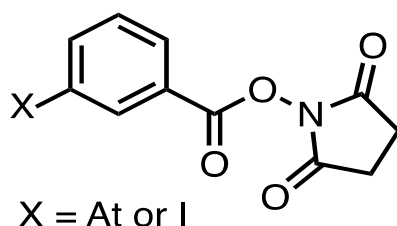


図 8-4 SIB (X=I), SAB (X=At)の構造

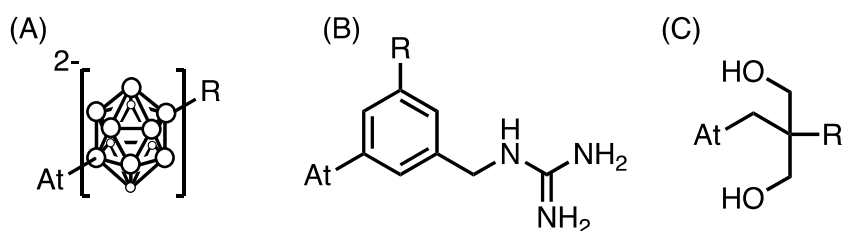


図 8-5 ^{211}At 標識用の(A)ボロンケージ誘導体、(B)グアニジノ誘導体、
(C) ネオペンチル誘導体の構造

α 線放出核種を用いた治療薬剤は、高い治療効果が期待できますので、今後更に多くの薬剤開発の研究が行われると思われます。特に世界的には ^{225}Ac を用いた研究が数多く行われていますが、先程も記しましたように、 ^{225}Ac の供給量は少なく、その開発法が年々開発されている段階です。そのため現在のところ、本邦では ^{211}At を用いた研究の方が盛んに行われています。しかし本邦においては、いずれの核種におきましても、どこかの RI 取扱施設でも使用できるわけでは無く、それらの使用が許可された限られた施設のみになります。また、製造場所も限られておりので、使用する際にはどこで利用可能かを事前に調べておく必要があります。

◆ 引用文献

- (1) Clemens, K., Frank, B., Frederik L. G., Mirjam, W., Frederik, A. V., et al, ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *J Nucl Med*, 57, (12), 1941-1944, (2016)
- (2) Vaidyanathan, G., Zalutsky, M, R., Astatine radiopharmaceuticals: prospects and problems, *Curr Radiopharm*, 1, 177-196, (2008)
- (3) D. Scott. W., Ming-Kuan. C., Donald. K. H., Holly. N., et al, Reagents for Astatination of Biomolecules. 5. Evaluation of Hydrazone Linkers in ^{211}At - and ^{125}I -Labeled closo-Decaborate(2-) Conjugates of Fab' as a Means of Decreasing Kidney Retention , *Bioconjugate Chem*, 22, 1089-1102, (2011)
- (4) Hiroyuki Suzuki, Yuta Kaizuka, Maho Tatsuta, Hiroshi Tanaka, et al, *Neopentyl Glycol as a Scaffold to Provide Radiohalogenated Theranostic Pairs of High In Vivo Stability*, *J Med Chem*, (64), 15846-15857, (2021)

第9章 セラノスティクス

京都薬科大学薬学部

木村 寛之

「セラノスティクス (Theranostics)」とは、治療 (Therapeutics) と診断 (Diagnostics) を組み合わせた新しい医療技術であり、患者個々における病態像を画像診断の技術を用いて正確に捉えた上で、適切な治療を施すことを目指しています。近年、セラノスティクスは特になん治療の領域で注目されています。本章では、セラノスティクスについて概説します。

9-1 セラノスティクスとは

セラノスティクスを実現する画像診断技術として、分子イメージング技術が重要です。分子イメージング技術は、組織/細胞レベルにおいて生化学的・分子生物学的なプロセスの可視化を可能とし、基礎研究・臨床研究・創薬研究などへ応用されています。生体分子イメージングには、可視光・蛍光・近赤外光などの光を利用する方法、核磁気共鳴現象を利用する MRI (magnetic resonance imaging、核磁気共鳴画像診断)、放射線を用いる PET (positron emission tomography、陽電子放射型断層撮影) や SPECT (single photon emission computed tomography、単光子放射型断層撮影) などが広く知られています。さらに近年、蛍光イメージングの感度の高さや分解能の高さに加え、超音波イメージングの透過性の高さを併せ持つ光音響イメージングのような新しいイメージング法も開発されつつあります。これらの中でも特に、疾患の特長を捉えることのできる放射性トレーサを用いた PET や SPECT 分子イメージング技術は、全身の疾患部位をくまなく詳細に三次元情報にして精査できる強力な画像診断法であり、非侵襲的に局所病変の分子病態を定量的評価できる唯一のアプローチです。得られた画像情報を治療に応用すれば患者個々への最適な治療が可能となります。

近年、ラジオセラノスティクス (Radio-Theranostics) プローブの開発が積極的に行われています。PET や SPECT のように病巣を目で見えるようにできる診断用放射性薬剤を使った「分子イメージング技術」で“病気の診断”を行うとともに、同じ仕組みで治療用放射性薬剤を患部に送り込み病巣だけを狙った「核医学治療」で“病気の治療”ができるようになる方法です。ラジオセラノスティクスは、まさに医 (放射線医学)・薬 (診断用放射

性薬剤・治療用放射性薬剤）・工（医療機器）の融合によって成り立つ最先端医療と言っても過言ではありません。

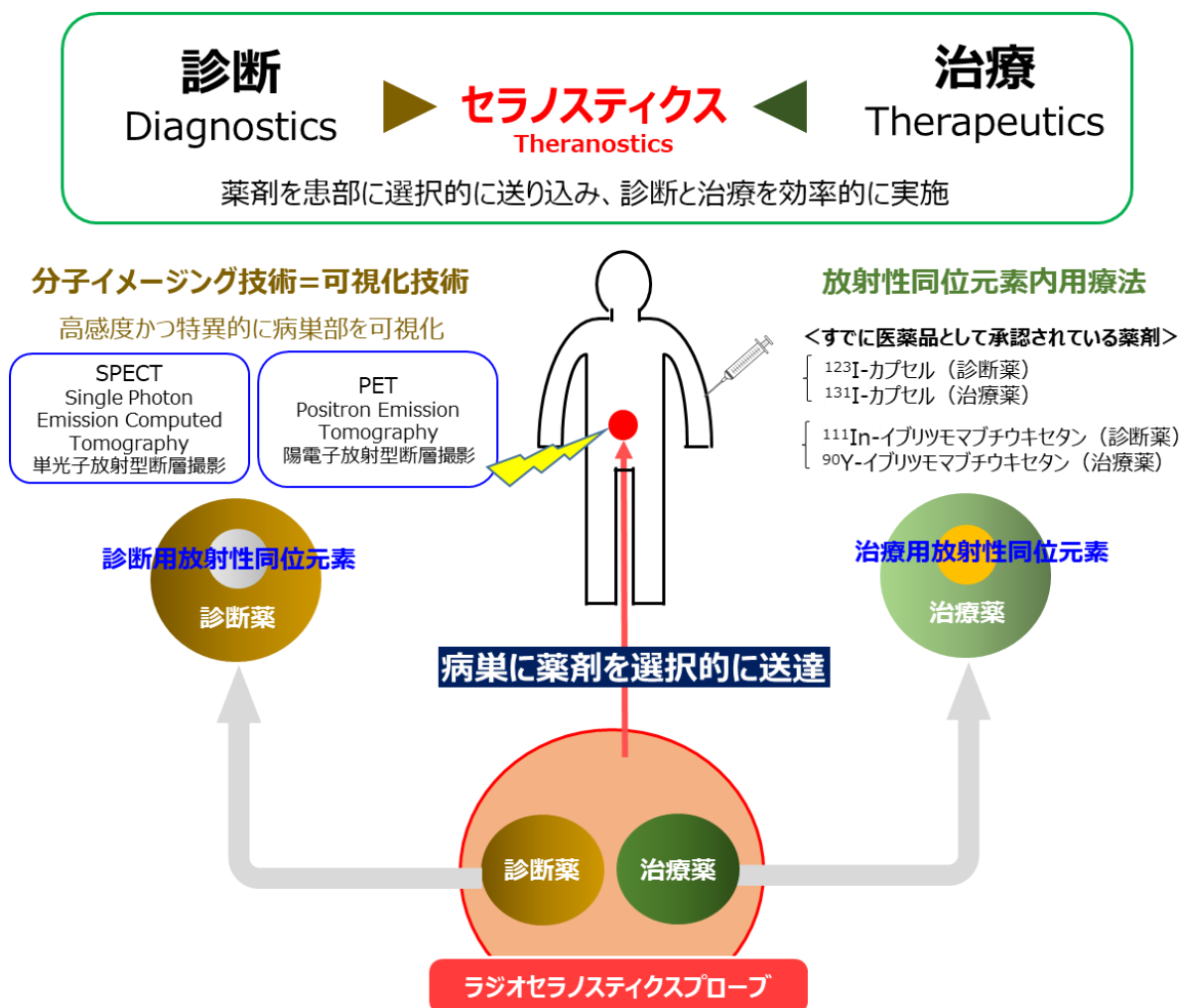


図 9-1 ラジオセラノスティクス

9-2 ラジオセラノスティクスの実例と今後

核医学の領域では、以前から放射性医薬品を使用した核医学画像診断と核医学治療を融合することで、ラジオセラノスティクスを実現しています。既に医薬品として承認されている、 $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ カプセル(甲状腺疾患の診断と治療)や $^{90}\text{Y}/^{111}\text{In}$ 標識抗 CD20 抗体 (ゼヴァリン®) (B 細胞性非ホジキンリンパ腫の診断と治療)はこれに該当する薬剤と言えます。現在、世界的に注目されているのが、神経内分泌腫瘍の細胞膜上に発現するソマトスタチン受容体を標的とした $[^{111}\text{In}]\text{In-DTPA-Octreotide}/[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-Dotatate}$ (ルタテラ®) や、前立腺がんの細胞膜に発現する前立腺特異的膜抗原 (PSMA: Prostate specific membrane

antigen) を標的とした [^{68}Ga]Ga-PSMA/[^{177}Lu]Lu-PSMA です。他にも、fibroblast activation protein、neurotensin receptor 1、carbonic anhydrase IX、carbohydrate antigen 19-9などを標的としたラジオセラノスティクスプローブの開発が積極的に進められています。

新しい医療としてラジオセラノスティクスが定着するためには、超えないといけないハードルはあるものの、最適な診断と治療の融合は今後の医療において重要な役割を果たすと考えられています。そのためにも、新しいラジオセラノスティクスプローブの開発が必要不可欠と言えます。

特集 RI を用いた医薬研究者のキャリアパス

京都薬科大学薬学部

木村 寛之

本章では、執筆者が国立大学と私立大学の薬学部での研究・教育を通して感じた、RIを用いた研究者のキャリアパスイメージについて述べます。ただし、教育経験の浅い若手教員の意見であることをお許しいただきたいです。

キャリアパスイメージ

放射性医薬品の開発や分子イメージング研究を経験することは、薬全般の知識を学ぶだけにとどまらず、放射線医療や核医学、デジタルサイエンスなどの先端的な学問、さらには自然科学の領域も学ぶことができます。従って、放射性医薬品の開発や分子イメージング研究を経験した学部学生や大学院生は、多様性に満ちた進路を選択できる可能性があります。

これまでの教育経験を踏まえて以下のような進路が考えられます。

- ①大学教員（薬学部、医学部、RI センター、理工学部、保健学部、医療科学部・放射線技術学科など）
- ②製薬企業（分析、薬物動態、製剤/薬剤などの研究開発領域、品質管理部門、治験部門など）
- ③医療機関（（核医学認定）薬剤師、PET 薬剤合成業務）
- ④行政機関（厚生労働省をはじめとする各省庁、地方公務員、科学捜査研究所、税関職員、保健所など）
- ⑤そ の 他（医療機器メーカー、放射線安全管理企業、各種研究所など）

学部学生や大学院生が、放射性医薬品の開発や分子イメージング研究を通じて、新しい診断・治療法に対する深い理解と実践能力を身につけることで、次世代の医療を支えることができる研究者、教育者、医療従事者、企業人へと成長することを願っています。

本誌を読んだ後に

本誌を読んでRIの利用や研究に興味を持たれた方は、当協会WEBサイト（[J-RAM 放射性試薬の総合情報サイト](#)）に、以下の資料も掲載しておりますので参考にしてください。

① [小動物用 PET、SPECT による分子イメージング研究ガイド](#)

実務的な分子イメージング研究の大まかな流れを理解することができます。

② [ライフサイエンス分野のための RI 実験ガイド](#)、[放射性試薬の安全取扱いガイド](#)

RI の取扱などの基本を再確認できます。（RI 研究・実験初学者向け）

③ [全国の RI 施設一覧](#)

国内の RI 実験施設を確認できます。

メ モ

編集・発行

公益社団法人日本アイソトープ協会

第2期理工・ライフサイエンス部会 RI 利用推進専門委員会

創薬研究レビュー作成ワーキンググループ

- 主査 間賀田 泰寛（浜松医科大学光先端医学教育研究センター）
委員 飯田 靖彦（鈴鹿医療科学大学薬学部）
上田 真史（岡山大学学術研究院医歯薬学域）
上原 知也（千葉大学大学院薬学研究院）
小野 正博（京都大学大学院薬学研究科）
木村 寛之（京都薬科大学薬学部）
古本 祥三（東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター）
山本 由美（東北医科薬科大学薬学部）
津國 浩之（公益社団法人日本アイソトープ協会）

（注1）印刷物等に転載するには、転載許可が必要です。

（注2）委員の所属等は執筆時のものです。

お問い合わせ先

（公社）日本アイソトープ協会 学術振興部 学術課

TEL：03-5395-8081

E-mail：gakujuitsu@jrias.or.jp

初版 2022 年 4 月

