

大阪大学における α 線核医学治療とセラノスティクス研究



技術解説

樺山 一哉*

Frontiers of Targeted Alpha Therapy and
Theranostics at The University of Osaka

Key Words : Astatine-211, alpha-emitting radionuclide, cancer therapy, theranostics

1. はじめに

がん細胞を狙い撃ちする標的 α 線治療 (Targeted Alpha Therapy, TAT) は、放射性核種から放出される高エネルギーの α 粒子によってがん細胞を破壊する新しい治療法である。近年、診断と治療を一体化するセラノスティクス (theranostics) の概念も浸透してきた。これは、狙った分子標的に結合する薬剤に対して、放射性同位体 (ラジオアイソトープ, RI) を診断用と治療用で使い分けることで、がんの可視化から放射線治療までを一貫して行う手法である。診断には主にポジトロン断層撮影 (PET) 用の核種が用いられ、治療には α 線や β 線を放出する核種が用いられる。

本稿では、大阪大学における α 線核医学治療とセラノスティクス研究の展開について、 ^{211}At (アスタチン-211) を中心とした最新動向を紹介する。大阪大学は加速器による ^{211}At の製造設備を有し、この核種を用いた世界初の医師主導治験を主導するなど、本分野において日本発のリーダーシップを示している。

2. ^{211}At の化学的特性と標識技術

^{211}At (アスタチン-211) は、天然ではごく稀に存在する元素アスタチンの放射性同位体であり、 ^{209}Bi (ビスマス-209) 標的に加速器で α 粒子を照

射して人工的に製造されるハロゲン元素である。半減期は約7.2時間で、崩壊の約42%は α 崩壊 (5.87 MeVの α 線放出) を経て安定核種に至り、残りは電子捕獲により短寿命の ^{211}Po (ポロニウム-211) へ崩壊し、そこから α 線を放出する。半減期が数日以上と長い ^{225}Ac (アクチニウム-225、約10日) や ^{223}Ra (ラジウム-223、約11.4日) など、他の注目される α 線核種と比べ、 ^{211}At は半減期が短いため、患者体内に長く留まらず、副作用リスクを低減できる利点がある。この特性を活かし、大阪大学では2010年代中盤から、部局横断的な連携により ^{211}At を利用した薬剤開発を推進してきた。2018年には、筆者が所属する放射線科学基盤機構が発足し、「 α 線核医学治療法開発プロジェクト」が本格的に始動している (図1)。

もともと、 ^{211}At を用いた放射性医薬品の開発には、克服すべき技術的課題もある。第一に、その短い半減期ゆえ、製造から投与までの迅速なプロセスが不可欠である。核種を病院内に保有していない場合は、製造元からの輸送時間を含め、製剤化を迅速に行わなければならない。大阪大学では幸いにも、吹田キャンパス内の核物理研究センターに加速器 (サイクロトロン) を備えており、必要な ^{211}At を学内で安定的に供給できる体制を整えている。

第二に、 ^{211}At は元素として不安定で、標識化合物から遊離 (脱離) しやすい点が挙げられる。アスタチン陰イオン (At^-) はヨウ化物イオン (I^-) と類似した挙動を示し、体内で遊離すると甲状腺や胃などヨウ素親和性の高い臓器に取り込まれてしまう。実際、 ^{211}At 標識化合物を合成する際に適切な処理を行わないと、溶液中で一部の ^{211}At が酸化され遊離し、投与時に正常甲状腺などへ集積する現象が報告されている。この問題に対し、大阪大学の研究では、標識後の製剤に抗酸化剤 (例えばアスコルビン酸な



*Kazuya KABAYAMA

1974年1月生まれ
大阪大学 放射線科学基盤機構
教授 博士 (薬学)
専門/糖・脂質生化学、放射線化学生物学
TEL : 06-6850-5192
E-mail : kaba@irs.osaka-u.ac.jp

ど)を添加することで、遊離 ^{211}At の発生を抑制し、正常組織への非特異的集積を低減できることを示した¹⁾。

3. LAT1 標的 α 線治療薬 (低分子)

LAT1 (L-type amino acid transporter 1) は、必須アミノ酸の細胞内取り込みを担う膜輸送体タンパク質であり、正常組織では胎盤や血液脳関門など限られた部位にのみ発現する。一方で、栄養要求の高い多くの悪性腫瘍では高度に発現していることが知られている。このため、腫瘍細胞型アミノ酸トランスポーターとも呼ばれる LAT1 は、腫瘍イメージング用 PET トレーサーの標的分子として有用であるだけでなく、その選択性を利用して抗がん治療薬の送達経路に応用する研究も進められてきた。

大阪大学の研究チームでは、この LAT1 を分子標的とする世界初の α 線核医学治療薬の開発に成功した²⁾。その候補化合物は「 ^{211}At Astatate- α -methyl-L-tyrosine」、略して ^{211}At AAMT と呼ばれ、日本語では「アスタチン標識 α -メチル-L-チロシン」である。 α -メチルチロシン (α -MT) は、天然のアミノ酸 L-チロシンの α 位にメチル基を付加したアナログであり、LAT1 に対して高い親和性を示すことが知られている。

動物での効果検証には、膵臓がん細胞をマウスの皮下に移植した系 (マウス膵臓がんモデル) を用いた。 ^{211}At AAMT を単回投与した群では、対照群と比較して腫瘍の顕著な成長抑制が認められた。

4. GPC1 標的放射性抗体 (高分子)

GPC1 (glypican-1) は、細胞膜に結合したヘパ

ラン硫酸プロテオグリカンの一種であり、膵臓がんをはじめとする複数の固形がんでは異常発現し、腫瘍の進展・悪化に関与する一方、正常組織での発現は低レベルにとどまる分子標的である。大阪大学大学院医学系研究科と我々の研究チームは、この GPC1 を標的とした新規の放射性抗体を共同開発し、セラノスティクスへの応用可能性を示した³⁾。

まず、GPC1 を認識するマウス由来の単クローン抗体 (クローン 01a033) に、PET 診断用の長寿命放射性金属である ^{89}Zr (ジルコニウム -89) を標識してマウス膵臓がんモデルに投与し、免疫 PET イメージングを実施した。

次に、この抗 GPC1 抗体に治療用の ^{211}At を標識し、同モデルを用いて標的 α 線治療効果を評価した。 ^{211}At 標識抗 GPC1 抗体 (投与量: 約 100 kBq) を 1 回静脈投与したところ、非標識抗体を投与したコントロール群に比べて腫瘍増殖が有意に抑制され、明確な抗腫瘍効果が認められた。投与マウスの腫瘍組織解析では、DNA 二本鎖切断マーカーである γ H2AX の強発現 (すなわち深刻な DNA 損傷) が確認され、 α 線照射による細胞死誘導が示唆された (図 2)。

一方で、細胞内への取り込み (抗体の内在化) を阻害する薬剤を併用した場合には、DNA 損傷指標が減弱し、治療効果も大きく低下した。これは、標的抗体ががん細胞表面に結合した後、細胞内に取り込まれ核周辺へ移行することで、初めて十分な DNA 損傷効果を発揮することを示す結果であり、 α 線療法において抗体の内在化能が治療成功の鍵を握る重要因子であることを明らかにしたものである。幸い、今回用いた GPC1 抗体は時間経過とともに

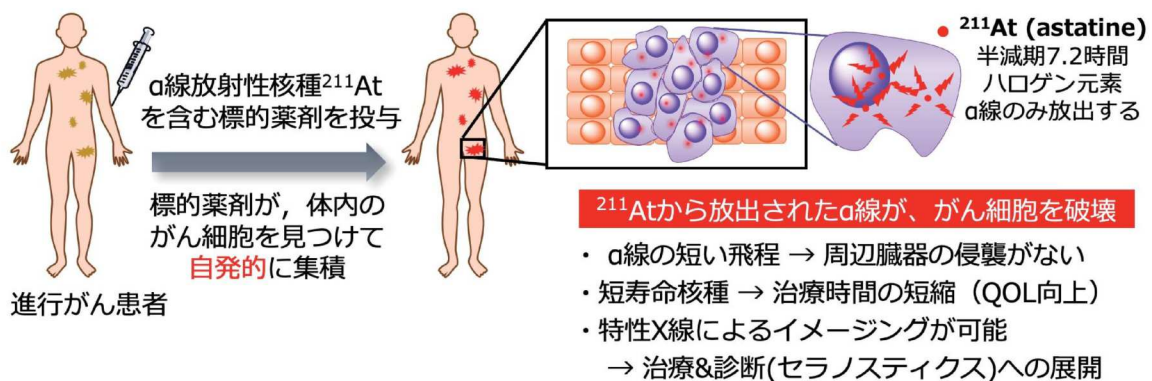


図1. ^{211}At を利用した α 線核医学治療法

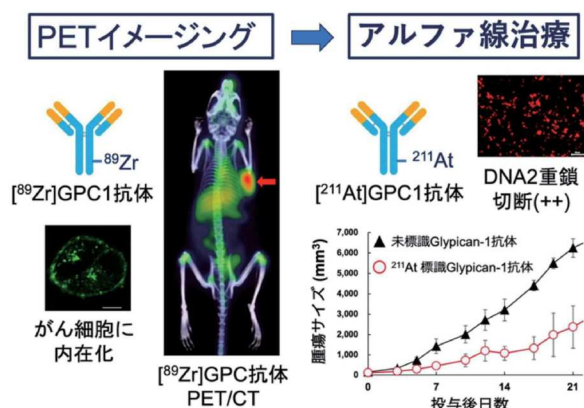


図2.膵臓がんを画像で描出し、 α 線で治療するセラノスティクス技術 (2023年10月16日 大阪大学プレスリリースより抜粋)

細胞内へ移行する性質を持っており、これが高い治療効果の発現に寄与したと考えられる。

5. 臨床試験と製造基盤の現状

大阪大学における ^{211}At を用いた標的 α 線治療薬の開発は、基礎研究から臨床試験へと着実に進展している。同大学医学部附属病院では2021年より、 ^{131}I 放射性ヨウ素治療が効かなくなった進行甲状腺がん患者を対象に ^{211}At アスタチン化ナトリウム($^{211}\text{At}[\text{NaAt}]$)注射液の医師主導第I相治療(Alpha-T1)を開始した。世界で初めて ^{211}At を人体に投与する試験の一つであり、単回静脈投与による安全性・薬物動態・放射線線量・予備的有効性を評価し、第II相試験に向けた至適投与量を検討するものである。2023年までに11例への投与が完了し、主要な有害事象もなく順調に進行している(投与量: 1.25 ~ 5.0 MBq/kg)。

また、前立腺がんに対しても大阪大学発の α 線治療薬が臨床段階に入った。前立腺がん細胞の表面に多く発現しているタンパク質、PSMA(Prostate Specific Membrane Antigen)を標的とした低分子化合物を ^{211}At で標識した $^{211}\text{At}[\text{PSMA-5}]$ について、2024年より医師主導第I相試験(Alpha-PS1)が開始され、転移性去勢抵抗性前立腺がん患者を対象に反復静脈投与で安全性や有効性を評価し、第II相試験に向けた適切投与量を決定する計画である。試験開始前には少数例での先行投与・画像評価により有望性が示されている。

これらの臨床研究を支えるため、学内では ^{211}At

製造から製剤調製までのインフラ整備が進んでいる。数年後に稼働予定のTAT専用サイクロترون棟による大量生産体制に加え、病院内の合成設備も増強され、安全かつ迅速な治験薬製造が進められている。 ^{211}At は半減期が短く輸送に不向きなため、地域ごとの生産拠点確保が重要であり、西日本では大阪大学、東日本では理化学研究所や、QST(量子科学技術研究開発機構)が供給拠点として機能している。さらに、 ^{225}Ac など他の有望な α 核種についても国内生産基盤の構築が模索されている。

製造・供給体制と並び、安全性評価と線量管理の基盤整備も不可欠である。大阪大学と日本原子力研究開発機構(JAEA)は、患者のPET/CT画像から薬剤分布を推定し、モンテカルロ計算コードPHITSで吸収線量を算出するシステムを開発した⁴⁾。腫瘍内薬剤分布や高LET放射線の生物効果を考慮した等効果線量モデルにより、正常組織への影響や治療効果の予測も可能となった。これにより患者ごとに最適な投与量・間隔を設定する「オーダーメイド治療計画」が実現し、安全かつ効果的なTATが期待される。

6. 今後の展望

大阪大学発の α 線核医学治療とセラノスティクス研究は、 ^{211}At をキーテクノロジーとして、基礎から臨床まで一貫した成果を上げてきた。今後の展望として、まず適応疾患の拡大が挙げられる。現在進行中の甲状腺がん・前立腺がんに加え、膵臓がんなど他の難治性がんへの応用も視野に入っている。

世界的な展開という観点では、日本発の技術が国際競争力を持つ産業へと成長する好機でもある。大阪大学が先駆けて実施した ^{211}At 製剤の臨床研究は、日本が本分野でリーダーシップを握る可能性を示した。核医学治療への関心は世界的に高まっており、国内で確立した技術やノウハウを国際的に展開する絶好の機会と捉えることができる。

安全性と有効性の両立も将来展望の重要な課題である。 α 線治療は「劇的な効果が得られる反面、副作用が強いのではないか」という懸念を持たれることがある。しかし実際には、 α 線は飛程が短く、標的部位以外ではほとんどエネルギーを放出しないため、全身的な副作用(骨髄抑制や消化管障害など)は β 線治療に比べて少ないと考えられる。むしろ注

意すべきは、薬剤が蓄積する特定の正常臓器への局所的影響である。例えばPSMA 標的薬では唾液腺や腎臓、LAT1 標的薬では腎臓や膵臓、抗体薬では肝臓や脾臓への放射線影響が問題となり得る。

α 線核医学治療のセラノスティクス研究に期待されるのは、「がん克服」への新たな道筋を切り開くことである。現在は限られた施設・疾患での試験段階にとどまるが、将来的には画像診断で個々の患者のがん特性を的確に把握し、それに適合する α 線治療薬をタイムリーに提供できる時代が訪れる可能性がある。

謝辞

本研究をご指導およびご支援いただきました関係の先生方ならびに学生の皆様に、心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Liu Y, et al. Enhancement of ^{211}At uptake via the sodium iodide symporter by the addition of ascorbic acid in targeted α -therapy of thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2019;60(9):1301-1307.
- 2) Kaneda-Nakashima K, Zhang Z, Manabe Y, et al. α -Emitting cancer therapy using ^{211}At -AAMT targeting LAT1. *Cancer Sci.* 2021 Mar;112(3):1132-1140.
- 3) Watabe T, Kabayama K, Naka S, et al. Immuno-PET and Targeted α -Therapy Using Anti-Glypican-1 Antibody Labeled with ^{89}Zr or ^{211}At : A Theranostic Approach for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Nucl Med.* 2023;64(12):1949-1955.
- 4) Sato T, Furuta T, Liu Y, et al. Individual dosimetry system for targeted alpha therapy based on PHITS coupled with microdosimetric kinetic model. *EJNMMI Phys.* 2021;8(1):4.

