

企画セッション（核データ部会主催・「シグマ」調査専門委員会共催）
「三体核力研究と核データ応用への期待」

(4) 三体核力の医学応用への期待

北海道大学
大学院薬学研究院
小川 美香子

mogawa@pharm.hokudai.ac.jp

1. はじめに

放射性医薬品を用いた病気の診断および治療は、それぞれ「核医学診断」「核医学治療」と呼ばれる。これらは、がん細胞などの特定の細胞を標的とする分子（標的指向性分子）に、放射性同位元素（Radioisotope, RI）を結合させた化合物を用いることで実現される。たとえば、がん細胞に選択的に取り込まれる化合物に RI を標識し、それを患者に投与することで、体内のがんの可視化や、がん細胞の選択的な破壊が可能となる。

標的指向性分子としては、小分子有機化合物、中分子のペプチド、高分子である抗体などが用いられる。投与された薬剤は、標的細胞に結合、あるいは細胞内に取り込まれ、そこから放射線を放出する。しかし、標的以外の組織にも薬剤が一時的に分布する可能性があり、その部位からの放射線放出は診断精度の低下（擬陽性）や、治療時の副作用の原因となるため、非標的部位からの薬剤の迅速な排泄が求められる。

RI に求められる性質は、診断用か治療用かによって異なる。放射線の種類やエネルギー、核種の崩壊様式、半減期などを考慮する必要がある。また、病状の進行を待てないことも多く、必要時に薬剤が確実に供給される体制も重要である。ただし、核医学で用いられる薬剤の投与量は極めて微量であるため、元素としての毒性が高いものでも、RI として利用できる可能性がある。たとえば、通常は人体に有害とされる鉛の放射性同位体も、臨床で応用可能である。

本稿では、診断用および治療用の RI に求められる理想的な特性について概説する。

2. 核医学診断用 RI

核医学診断では、体内に投与された放射性医薬品から放出される放射線を体外で検出する必要がある。そのため生体透過性が高いエネルギーを持つ γ 線・X 線を放出する RI が利用される。

PET (Positron emission tomography) では、ポジトロン放出核種から生じる消滅 γ 線を検出に用

いる。511 keV の γ 線は生体透過性が高いため定量性が高いイメージングが可能であり、また、2本の消滅 γ 線を同時計測することにより線源の位置情報を正確に得ることもできる。ただし、ポジトロンのエネルギーが大きく飛程が長いと、線源の場所と消滅 γ 線が発生した場所が離れてしまうため、ポジトロンのエネルギーが小さい RI のほうが望ましい。また、511 keV という高いエネルギーは定量性の向上には貢献するものの、被ばくの観点では注意が必要である。したがって、生体内への長時間にわたる残留を避けるため、核種の物理的半減期が長すぎないものを選ばれる。一般的には、数時間程度の半減期を持つ核種が適している。PET 用 RI として多用される F-18 は、半減期が 110 分であり、標識合成から薬剤検定まで 2 半減期内で終了することができれば、十分量の薬剤を臨床へ提供することができる。一方、C-11 は有機化学的視点からは F-18 より取り扱いが容易であるものの、半減期が 20 分と短いため標識合成に用いることができる化学反応に限られる。PET 用薬剤は半減期が短いため病院内の小型サイクロトロンにより現場で製造し薬剤は院内製造されるが、F-18 標識フルデオキシグルコース(^{18}F FDG)に関しては、製薬会社からのデリバリーによる提供も可能となっている。なお、O-15 のように非常に半減期が短い (2 分) RI の場合は、薬剤を合成してから投与するまでの時間に余裕がないため、例えば 15O 標識ガス (酸素、一酸化炭素、二酸化炭素) の検査では、サイクロトロン室内でこれらのガスを製造したのち、そのまま患者に吸引させる。

また、被ばくの観点では半減期は短いほうが適しているが、標的指向性部位の体内動態を考慮した半減期を持つ RI で標識する必要がある。たとえば、標的指向性部位として用いられる抗体は、そのたんぱくがヒト起源であるか、他の動物種により作られたものと組み合わせられたものであるかにより投与後の体内動態が異なるが、一般に、数日から一週間の血中半減期を持つ。血中に投与された薬剤は、腫瘍などの標的組織へ徐々に集積する。よって、半減期が短い RI で標識した場合、まだ血中に RI 標識抗体が残存し腫瘍への十分な集積を得られていない状態で画像化することとなる。すると、その抗体が結合するがん細胞の抗原たんぱくに特異的な放射能集積と血中に残存する放射能を分離して検出することができず、特異性の低い画像となる。よって、欧米では Zr-89 (半減期 3.3 日) 標識抗体による PET イメージングが行われている。半減期が長い被ばくが懸念されてはいるものの、抗体の血中クリアランスを待った数日後のイメージングが可能であるため、特異性の高いイメージングが達成されている。

SPECT (Single photon emission computed tomography) では、シングルフォトン放出核種により標識されたイメージング剤を用いる。シンチカメラを被験者の周りに回転させてデータを収集し、そのデータを元にコンピュータ処理を行い、断層画像を作成する。位置情報を得るためコリメータを利用する。したがって、ヒトの体は通り抜けるが、コリメータの壁は突き抜けないエネルギーのフォトンが利用される。現在臨床では、Tc-99m, In-111, I-123 などが利用されている。PET と同様に半減期が短いほうが被ばくの観点からは適しているものの、PET よりエネルギーが低いフォトンを利用するため、多少半減期は長くても臨床応用が可能であ

る。

Tc-99m は生体を透過することができる電磁波のエネルギー(141 keV)を持つが、そのエネルギーはカメラのコリメータを透過するには低いため、ある程度の定量性を持った分解能の高い画像を与えることができる。さらに、Tc-99m は、病院内で Mo-99 からジェネレータで製造することができるため、薬剤の用時調整が可能であり緊急検査にも利用できるという大きな利点を持つ。そのため、半減期は 6 時間とやや短く利用できる標的指向性部位は限られるものの、臨床において頻繁に利用されている RI である。一方、In-111 は、300 keV とやや高い γ 線の放出も伴うためコリメータでの遮蔽が不十分となり、分解能は Tc-99m には劣るものの、半減期が 2.8 日と長く、抗体のような血中半減期が長い標的指向性部位の利用も可能である。また、In-111 や I-123 は比較的長い半減期を持ち、製薬会社からの市販薬剤として供給されるため、病院内での合成を必要としない点も大きな利点である。

3. 核医学治療用 RI

治療用の RI には、粒子線を放出するものが用いられる。なかでも Y-90 などエネルギーの大きい β 線を放出する核種が従来より利用されてきた。これは、腫瘍組織をある程度広い範囲にわたり照射するためである。投与される放射性薬品の物質量（モル数）は、一般的な治療薬に比較すると圧倒的に少ない。つまり、すべてのがん細胞の殺傷のために十分な数が取り込まれることはなく、取り込み量が少ない細胞も存在すると考えられる。よって、それらの細胞を含め照射するには飛程が長く低 LET の β 線が有利である。また、細胞に十分量の放射線を照射するため、一般に、診断用に比較し半減期が長い RI が用いられる。そのため、抗体のような血中半減期が長い標的志向部位と組み合わせた薬剤の利用も可能である。

近年、高 LET 放射線の核医学治療への利用が大きな注目を浴びている。 α 線等の高 LET 放射線は、DNA 二重鎖切断能は高いものの、飛程が短いため十分量薬剤が取り込まれた細胞以外は殺傷できず、結果として治療効果は高くないと考えられてきた。例えば、 α 線放出核種では、細胞 1 - 2 個分の飛程しかないため、殺傷できたとしても隣の細胞までであり、 β 線のように広い範囲を照射することはできない。しかし、2016 年に Kratochwil らにより、 α 線放出核種である Ac-225 標識薬剤による非常に高いがん治療効果が報告され[1]、世界中で α 線放出核種による核医学治療研究が一気に加速した。

なお、 α 線核医学治療への注目が集まるより先に、がん治療において、腫瘍はがん細胞のみで構成されているわけではないため、がん細胞を取り囲む環境（腫瘍微小環境）が重要であることがわかってきた。すなわち、2018 年のノーベル賞に輝いた免疫チェックポイント阻害薬に代表されるように、がん細胞をとりまく免疫細胞などの腫瘍微小環境を構成する細胞が腫瘍の増殖や転移に大きな影響を及ぼすことが明らかにされ、がん免疫を活性化する薬剤ががん治療にとって有効であることが示された。がん微小環境と放

射線治療の関係を考慮すると、核医学治療において低 LET 長飛程の β 線を利用した場合には、がん細胞だけでなく周囲の免疫細胞まで影響が及ぶ可能性が高い。一方で、高 LET 短飛程の α 線の場合には局所的に放射線が照射されるため、周囲の免疫細胞への影響は小さい。すなわち、がん細胞への照射が不十分な場合においても、免疫細胞によるがん細胞の殺傷効果が期待できる。実際、これまでに、 α 線核医学治療によりがん免疫が活性化されることが報告されている[2,3]。

なお、がん免疫の活性化のためには、従来の放射線治療に期待されていたアポトーシスではなく、免疫原性細胞死 (Immunogenic cell death, ICD) によりがん細胞を殺傷することが重要である。ICD のためには、治療により薬剤が標的とする抗原たんぱくの構造が完全に失われないことがポイントとなる。樹状細胞は抗原たんぱくの一部を主要組織適合性複合体 (major histocompatibility complex, MHC) と呼ばれる分子に結合させて細胞表面に提示し、T 細胞がこれを認識することで免疫を活性化する。この観点においても、局所的に影響を及ぼす高 LET 放射線が有利であると考えられている。なお、オージェ電子の飛程は極めて短いため、ICD を効率的に引き起こす可能性があり、今後の研究の展開が期待されている。

現在注目されている α 線放出核種として、Ac-225, Pb-212, At-211 が挙げられる。Ac-225 は半減期 10 日であり、治療用 RI に適した半減期を持つ。しかしその製造には地球上の埋蔵量が限られる Ra-226 や、核燃物質である Th-229 を必要とするため、安定した供給体制を確立することは容易ではない。治療を必要とする患者数に見合う十分な放射エネルギーを確保するには、製造原料の限界が大きな障壁となっている。特に、医療用原子炉の利用が限られている本邦においては入手が非常に限られる。

そこで、安定核種である Bi-209 からサイクロトロンで製造可能な At-211 を用いた薬剤が、本邦をはじめとした Ac-225 の入手が容易でない国で注目されている。At-211 は、半減期が 7.2 時間とやや短いことが欠点とも考えられるが、繰り返し投与での治療により、その欠点が克服される可能性はある。また、副作用の観点からは、万一毒性が懸念された場合においても減衰を待つことで対応が可能であり、安全性は高いとも言える。ただし、抗体など血中半減期が長い標的指向性部位の利用は不適であるため、血中半減期が短い小分子の薬剤開発が必須である。現在、世界的に At-211 薬剤の開発が進められている。

Pb-212 は、ジェネレータを用いて Th-228 から製造可能な RI である。半減期が 10.6 時間と比較的短く、加えて β 線も放出するため腫瘍微小環境への影響は懸念されるが、院内で用時調整可能であることから有用性の高い RI として注目されている。薬剤の体内動態を考慮した薬のデザインが必須であるものの、現在、欧米においては種々の薬剤開発が進められている。

4. おわりに

診断用 RI として最適な性質は、生体を透過するエネルギーを持つ電磁波（X 線あるいは γ 線）放出核種であること、数分から数日の半減期を持つこと等である。また、治療用 RI として最適な性質は、 β 線あるいは α 線放出核種であること、1 日から数日の半減期を持つこと等である。加えて、双方に必要な性質として、金属の場合安定な標識錯体が得られること、共有結合での標識の場合その結合が安定であることが挙げられる。さらに、安定した供給が可能であることも極めて重要である。実際、過去には世界的な医療用原子炉の老朽化により、Mo-99 の供給が一時的に停止し、日本国内で Tc-99m 製造用ジェネレータの入手が困難となった。これにより Tc-99m 標識薬剤による診断が滞り、多くの医療機関に深刻な影響を及ぼした。もし原子炉に頼らない Mo-99 の製造が達成されれば、このような事態を防ぐことができる。

また、診断・治療それぞれに最適な性質を持つ RI は他にも存在する可能性がある。三体核力の研究を通し、簡易に利用可能な新しい核データが創出されれば、物理・化学的性質を含め理想的な RI が供給される未来が来ると期待する。

参考文献

- [1] C Kratochwil, et al. : 「225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer」、J Nucl Med, No.57, p.1941 (2016).
- [2] JB Gorin, et al. : 「Antitumor immunity induced after α irradiation」、Neoplasia, No.16, p.319 (2014).
- [3] T Ertveldt, et al. : 「Targeted α -Therapy Using 225Ac Radiolabeled Single-Domain Antibodies Induces Antigen-Specific Immune Responses and Instills Immunomodulation Both Systemically and at the Tumor Microenvironment」、J Nucl Med, No.64, p.751 (2023).