

非密封放射線療法(内用療法)について

内用療法(最近は、標的アイソトープ治療とも言うそうだが)は、病巣に取り込まれた放射線同位元素が病巣を直接照射する治療法であり、外部照射のように照射の位置精度などを心配する必要はなく、集積良好な放射性化合物ができれば、外部照射はなくなってしまうのではと密かに恐れていた。私が医師になった頃から将来有望な治療法だと言われ、核医学の教授には放射線科でいちばんノーベル賞に近い領域と教えられ、がん治療なら核医学に来なさいと勧誘された。外部照射との組み合わせもあり得るのではないかなどと期待し、特にゼヴァリンのようなアイソトープ標識抗体療法には期待していたが、いまだに適応が広がっていないのは少し残念である。

しかし、 α 線核種であるRa-223による内分泌療法抵抗性前立腺癌骨転移に対する治療薬が国内承認待ちの状況であることを知り、昨年の「核医学国際治療シンポジウム」の内容を拝見して多少勉強したところ、国際的には多くの臨床試験が行われていることがわかった。今回ご執筆いただいた先生方の原稿中に紹介されている、悪性神経内分泌腫瘍に対するルテチウム-177 (Lu-177)による放射性核種標識ペプチド治療、 α 線核種であるアスタチン-211 (At-211)やビスマス-213 (Bi-213)によるがん治療などである。

国内において内用療法が広がらなかったのは、管理の大変さと診療報酬の低さなどが原因で、私の所属施設でも内用療法の入院病床は廃止になってしまった。このような状況のなかで、低線量I-131による甲状腺癌術後の残存甲状腺破壊が外来治療で可能となったこと、褐色細胞腫に対するI-131 MIBGがようやく先進医療として認められたことは、関係の先生方のご尽力の賜物であり患者さんにとって何よりの福音である。さらに、福島県立医科大学において国内初の大規模内用療法病床の建設が進んでいることも明るい兆しである。

今回、ご執筆をお願いした先生方はこの分野の最前線でご活躍の方々である。JASTRO会員のためにわかりやすい解説をお書き下さっており、ぜひ一読され内用療法のトレンドを理解していただきたい。

東京女子医科大学 唐澤久美子

がんに対する内用療法(内照射療法)の国際的状況

●金沢大学医薬保健研究域医学系 核医学 絹谷 清剛

放射性医薬品を体内に投与して、その電離放射線により対照細胞に障害を与えることによって行う治療を内用療法(内照射療法)という。国際的には種々の用語があるが、targeted radionuclide therapyという言い方がもっとも一般的であると思う。甲状腺疾患に対する放射性ヨウ素I-131によるものは70年ほどの歴史を有しており、いまだに、状況によって第一選択である。

昨今、theranosticsという用語がもてはやされている。これはtherapeuticsとdiagnosticsを融合した造語である。つまり、治療は診断をベースにリンクさせて行うことを意味するもので、なにも急に出てきた概念

でも何でも無く、医療がこの世に始まったときからの大原則である。しかし、個別化医療等々の方向性をはっきりしてきた近年、diagnosticsに関わる部分の重要性が増大してきた結果、この用語がうまく状況にフィットし、広く受け入れられたということだと理解する。diagnosticsには種々のオミックス情報などがすべて含まれるため、theranosticsという用語は非常に広い概念を含蓄する。一方、放射線・核医学の世界では、いうまでもなくdiagnosticsに相当する部分は主に画像診断である。コンパニオン診断薬という考えも広く普及したが、同一分子を診断にも治療にも用いる事ができる核医学では、そのような用語によらずとも、

はるか昔から当たり前のごとくやってきたといえる。

現在国内では、前述の甲状腺癌I-131治療、B細胞性リンパ腫に対するY-90放射免疫療法、有痛性骨転移に対するSr-89疼痛緩和療法の3種類が承認されているのみであるが、種々の国々ですでに承認された世界初の α 線核種であるRa-223による去勢抵抗性前立腺癌骨転移治療が、国内認可の前段階にある。また、自費診療として行われてきたI-131 MIBGによる悪性褐色細胞腫（パラングリオーマを含む）の内照射療法は、筆者の施設などで先進医療としての実施が開始され、将来、企業連結を行い国内承認を目指すこととなっている。神経芽腫に対する治療はまだこのトラックに乗っていないが、類似の戦略で承認へ向かうことが考えられている。また、悪性神経内分泌腫瘍に対するLu-177 PRRT（peptide receptor radionuclide therapy：一般的にソマトスタチン受容体に対する内用療法をこのように呼ぶ）が、横浜市立大学病院が特区認定されたことを受け、その仕組みの中での導入が企画され、現在準備が進行中である。

このように、徐々に国内でも進展がみられるものの、世界に目を転じると、国内開発は止まっていると感じられるほどに、種々の大規模臨床試験が走っていることに気付く。たとえば、前述のLu-177 PRRTは、種々の国々でもはやるルーチンの様に行われており、アジアでも、インド等々複数の国で実施されている。最近のトピックは前立腺癌PSMA（prostate specific membrane antigen）に対する内用療法である。Ra-223は骨転移部位のみがターゲットで、多臓器転移を有する患者には適用でなく、骨転移患者で生命予後改善を得られるにしても寛解はまず得られないが、PSMAに対する内用療法では多臓器転移患者の寛解例も報告されており、今後、急速に世界に広がるはずである。

Lu-177を用いることの利点は種々あるが、theranosticsという観点からみると、これそのものが治療用 β 線のみでなく γ 線も放出するため画像化できることに加え、PET用核種であるGa-68をカウンターパートとして同じ手法で標識可能であることが、大きな利点である。PubMed等の検索サイトでGa-68をキーワードに検索すると、ここ数年非常なスピードで文献数が増加している。PET画像の高sensitivityと特異性の高いリガンドによる高いspecificityに加え、優れた定量性を有することと、ジェネレータ核種であることから、今後も世界的にその応用は広がることであろう。

Ra-223が認知されるにしたがって、 α 線核種への注目が近年大きくなっている。高LETと高RBEゆえに、私がこの世界に入った80年代以前から一部の人々が研究を行っていたが、その供給の困難さから進捗は緩やかなものであった。しかし、米国、ヨーロッパでは、行政とアカデミアがしっかりとその重要性を理解し、広域での供給体制を構築し、着実に研究を進め、複

数の治療手法が臨床で検討されるに至っている。国内でもこのような取組が必要で有り、議論がようやく始まったところである。しかし、 α 核種は殺細胞効果は大きいものの、 β 核種もやはり重要であるため、両面での開発が必須である。

さて、内用療法といえば癌が対象と思いがちであるが、近年、癌以外で興味深い研究が見られる。 ^{213}Bi -抗体を用いたHIVに対する内用療法である。HIV感染に対する昨今の薬物療法の発達には目覚ましいものがあるが、HIVウイルスが感染しているT細胞まで除去できないそうである。そこで α 線核種を用いて、感染T細胞を除去することを目的とした。つまり、薬物療法と内用療法を併用することにより、完治を目指すものである。癌を対象とする内用療法の限界は、不均一な腫瘍内線量分布に由来する撃ち漏らしが生じることに加え、放射線耐性による生き残りが完全に排除しきれないことにある。HIV感染における内用療法の併用は、癌内用療法におけるこれらの限界がほぼ無視し得る点において、効果的であろうと推測される。つまり、腫瘍組織をターゲティングする際のバリアとなる組織間質圧などが、HIV感染T細胞のターゲティングには無関係であることに加え、対象が放射線感受性の高いリンパ球であるためターゲティングができれば放射線耐性は考慮する必要がない。さらに、 α 線核種の利用を考えたのは、 α 線の有効飛程を考えると、毒性が低くなることが期待できるため非常にスマートであると思う。

画像診断を生業とする我々の知識は、将来の個別化医療に大きく貢献することは明らかである。核医学画像の利点は、病巣描画と全身分布を一度に観察できることにあると思う。つまり、病巣集積の経時的観察により、当該療法の患者選択と効果予測などにつながることに加え、分布不調を認識することによる毒性予測も可能である。さらに一歩進んで、望ましくない体内分布がみられた場合に、それを改善する手法を選択し、その確認を行うことにより治療を行う、一層進んだ個別化医療を提案することもできるものと思う。治療薬の体内分布の可視化・解析と遺伝情報・代謝情報などの組み合わせが、将来の薬物療法の発展に大きく寄与することと夢想する。

「我が国の内用療法の現状と課題」

●滋賀県立成人病センター研究所 東 達也

甲状腺癌に対する内用療法は変革期にある。2010年退出基準の緩和と甲状腺腫瘍診療ガイドラインの出版などから、I-131の外來1,110MBqアブレーションが広がり、入院のみであった甲状腺癌に対する内用療法に外來治療という選択肢が増え、分子標的薬の導入も内用療法治療数に影響を与えつつある。が、近年の甲状腺癌の増加や内用療法実稼働ベッド数の減少はこれを上回るペースで進んでおり、多くの症例で内用療法入院待機時間は半年以上となり、ベッド数の地域格差も含めて我が国がめざす「医療の均てん化」とはほど遠い状況にある。本稿では我が国における内用療法環境の現状と問題点に関して報告し、その課題を浮き彫りにする。

I-131を用いた放射性ヨウ素内用療法は抗腫瘍効果を有するβ線以外に、周囲への被ばくを伴うγ線も伴うため、1998年退出基準が定められ、基本的にバセドウ病患者では入院不要、甲状腺癌患者では内用療法病室での入院治療が必要となった。

2007年推計によれば、甲状腺癌の罹患数は10,756名、死亡数は1,558名である⁽¹⁾。全癌中の割合は少ないものの増加は著明で、2000年に比し約36%、20%の増加である。死亡数の増加は重症患者の絶対的増加を意味し、内用療法入院も含めた包括的な医療体制整備の必要性を示唆する。

一般的に内用療法入院施設の採算性はよくない上に、2003年DPCシステムの導入と2004年国立大学の独立行政法人化により内用療法入院ベッド廃止が相次ぎ、長年180数床程度の横ばい状態で推移してきた稼働ベッド数は2002年の188から2012年135と約1/4の減少となった⁽²⁾。内用療法施設の地域差も目立ち、100万人あたりの内用療法ベッド数は、最低を示した関東圏（0.54床）は最高水準を示した北陸圏（3.91床）のわずか14%で、7倍もの格差がある⁽³⁾。内用療法施設の空白県も全国に6県あり、我が国が「がん対策基本法」等でめざす「がん医療の均てん化」とはほど遠い。

診療報酬制度での甲状腺癌に対するDPCの評価は2010年一部改善され、「放射線治療病室管理加算」の点数が一日あたり500点から2,500点に増点、また「放射性同位元素内用療法管理料」の点数が甲状腺癌に関しては月一回あたり500点から1,390点に増点された。しかし、放射性ヨウ素内用療法入院は手技料に相当するものがないばかりか、投与薬剤

である放射性ヨウ素の薬価の取り扱いも曖昧である。医科診療報酬点数表の第12部「放射線治療」の項目には他の項目で設定されている薬剤料の節がないことが原因の一つであり、学会では改善を求めている⁽⁴⁾。

2010年I-131治療患者の退出基準が緩和され、投与量1,110MBqまでは外來でのアブレーション治療を可能とする施策がなされた。また、甲状腺腫瘍診療ガイドラインが出版され、高リスク群への全摘＋アブレーションが推奨された⁽⁵⁾。その後外來治療が増え、学会等の調査では2015年現在放射性ヨウ素内用療法は入院3,000件、外來1,800件程度で推移している模様である（「核医学」誌2016年掲載予定）。また、甲状腺癌に対する分子標的治療が2014年より導入され、これまで内用療法しか治療法がなかった進行した甲状腺癌にも新たな選択肢が増え、入院治療の混雑緩和が期待された。が、現時点ではその効果は不十分である。

日本核医学会の2013年のアンケート調査では甲状腺癌患者で初診から実際の内用療法入院治療までの待機期間180日以上と回答した患者は28.1%、一年以上とした患者は56.3%と合計84.4%である⁽⁴⁾。

東らは転移のある甲状腺癌において、全摘術後に内用療法を行った198例の予後を解析し、全摘後の初回内用療法までの期間が180日を超えると死亡率が4倍以上上昇すると報告した⁽⁶⁾。悪性腫瘍の転移を持った多くの患者が無治療で半年近く待たされ、死亡リスクの上昇に曝されるという大きな社会問題である。

ドイツではバセドウ等も含めた内用療法入院治療件数は約5万件台で我が国とは桁違いである⁽⁷⁾。チェルノブイリ事故の後、ドイツでは緊急被ばく医療・内用療法併設施設を各地方に設置し、平時には内用療法施設として運営しており、治療ベッドが8万人あたり1床と膨大である（我が国は94万人あたり1床）。我が国の内用療法施設では施設当たりの治療ベッドが数床程度であるのに対し、ドイツでは一施設に治療ベッド十数床を有した大規模医療施設が少なくとも16施設もある。大規模なため、建設コストは患者あたり低予算で済む上、排水貯留設備などの共用放射線管理維持費も患者あたり低額となり経営効率もよいという利点がある。

我が国でも福島県立医科大学に「ふくしま国際医療科学センター」が設立され、日本初の大規模RI内用療法施設（RI内用療法ベッド9床＋緊急被ばく医療ベッド1床）が建設されている。このような大規模施設

の建設が進めば、採算ラインを確保しつつ、ベッド不足を解消できる可能性がある。2015年8月原子力規制庁が原子力災害対策指針の全部改定を行い、原子力災害医療・総合支援センター及び高度被ばく医療支援センターが定められ、広島大学、福島県立医科大学、弘前大学、長崎大学および放射線医学総合研究所の5施設が指定された。これらの施設にも大規模RI内用療法施設の建設を進めるよう、学会では強く要望している。

2015年6月、第189回国会においてRI内用療法の分野に関連する質問主意書が提出され、内閣総理大臣の名の下に「放射性同位元素による内用療法を含む放射線療法の更なる充実については、「がん対策推進基本計画」においても重点的に取り組むべき課題としており、政府としては、引き続き研究開発の推進等の取組を進めてまいりたい」との答弁がなされたことは、諸外国に大きく後れをとっている我が国の内用療法の発展に大変重要な意味を持つ。行政とも連携し、さらに国内・国際格差の是正に放射線関連学会を挙げて努力しなければならない。

今後は、「がん対策基本法」に沿った整備、すなわち49ある都道府県がん診療連携拠点病院を中心としたRI治療ベッドの確保・増床等を求めていく。また、すでにあるRI治療病室では改修を促し、増床を働きかける。RI治療病室1病室1床という固定観念が強いが、実は現行法では義務付けはなく、複数の患者が一つのRI治療病室に入院可能である。また、診療報酬制度上の改善や新しいRI内用療法に対応した環境整備のためさらなる法整備なども今後求める必要がある。

内用療法は甲状腺癌のみでなく、今後は新しい治療も続々と導入が期待されており、全国的な長期入院待ちという状況が早期に改善されることを期待して筆を置く。

<参考文献>

- 1: 全国がん罹患モニタリング集計 2007年罹患数・率報告(平成24年3月) 国立がん研究センターがん対策情報センター
<http://ganjoho.jp/professional/statistics/monita.html>
- 2: 小泉潔、岡本高宏、阿部光一郎、金谷信一、金谷和子、伊藤公一他。甲状腺癌の放射性ヨウ素内用療法におけるRI治療病室稼働状況の実態調査報告(第3報)。日本核医学会誌51巻4号:387-396,2014.
- 3: 小泉潔、日下部きよ子、岡本高宏、金谷信一、金谷和子、伊藤公一他。甲状腺癌の放射性ヨード内用療法におけるRI治療病室稼働状況の実態調査報告(第2報)。日本核医学会誌48巻1号:15-27,2011.
- 4: 絹谷清剛。環境改善に向けた活動。日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌30:130-136, 2013.
- 5: 日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会編: 甲状腺腫瘍診療ガイドライン。2010年版 金原出版。東京。2010.
- 6: Higashi T, Kudo T, Kinuya S. Radioiodine (^{131}I) therapy for differentiated thyroid cancer in Japan: current issues with historical review and future perspective. Ann Nucl Med. 2012;26:99-112.
- 7: 日本学術会議。提言一緊急被ばく医療に対応できるアイソトープ内用療法拠点の整備一。平成26年(2014年)3月31日。
<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t190-1.pdf>

ふくしま国際医療科学センターにおける 非密封放射線療法（RI 内用療法）の開発について

●福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター 織内 昇

わが国の内用療法は、病床数（放射線治療病床）の不足から入院が必要な ^{131}I による甲状腺がんの治療が平均で半年待ちとなっており、それが患者の予後を悪くしている¹⁾。そのため放射線治療病床の増加は、病床の機能分化や医療費の抑制を進める国の施策の如何に関わらず、喫緊の課題である。また、悪性褐色細胞腫・神経芽細胞腫に対する ^{131}I -MIBGによる治療や神経内分泌腫瘍に対する ^{177}Lu (^{90}Y) 標識ソマ

トスタチン受容体アナログによる治療は、国内未承認であり、後者では特に治療を受けるために渡航する患者が少なくない現状であるが、昨年には、それぞれ先進医療の認定、国内製薬企業による開発ライセンスの契約締結など、進展が見られている。

このような現状の中で、医療分野の研究開発を政府は推進しており、医薬品の創出に向けた研究開発に重点が置かれ、疾患領域ごとに見ると「がん研究

10か年戦略」に基づき、患者や社会のニーズに合ったがん研究を推進している。

福島県立医科大学はふくしま国際医療科学センターを設立した。これは、先端臨床研究センター、医療・産業トランスレーショナルリサーチセンター、放射線医学県民健康管理センター、ならびに先端診療部門からなり、先端臨床研究センターは、サイクロトロンで製造した放射性核種を薬剤合成して非臨床試験、臨床試験・治験を行い、新しい診断・治療薬を開発する部門である。そのためGMP基準で薬剤を合成し、動物実験を行う部署には小動物用のPET/SPECT/CTなどの機器が装備され、GLP基準に準拠した信頼性基準下で薬効薬理試験を行なう。臨床試験も同一施設で行い、円滑でスピード感のある開発を可能とする体制を整えている。これまでアカデミアが行なってきた研究のための研究から脱皮し、実用化を目指した研究を推進しようとしている。

少し詳しく述べると、このセンターには、多くの病院と同様の小型サイクロトロンのほかに、30MeVまでの加速が可能な中型サイクロトロンがあり、 ^{11}C 、 ^{15}O 、 ^{18}F などに加えて、原子量の大きな核種の製造が可能である。

内用療法に用いる核種としては、前述の ^{177}Lu をはじめとする β 線核種のほかに、 α 線核種の ^{211}At なども製造可能である。 α 線核種は β 線核種よりも有用な可能性がある。

これらの核種を標識した治療薬の開発と同時に、治療の適応判断や経過観察に用いるPETによる画像マーカーとしての標識薬開発も重要と考えている(表1)。

α 線核種の臨床応用についても進展が見られている。昨年ドイツの製薬企業は、症候性骨転移のある前立腺がんの治療薬として塩化ラジウム(^{223}Ra)の製造販売承認申請を行なった。 ^{223}Ra はカルシウムと同様に

Radionuclides	Therapy		Diagnosis
	$T_{1/2}$ (days)	Radiation	Radionuclides
^{67}Cu	2.58	β -	^{64}Cu
^{77}Br	2.42	Auger	^{76}Br
^{131}I	8.02	β -	^{124}I
^{177}Lu	6.73	β -	^{68}Ga
^{211}At	0.3	α	^{124}I

表1 治療用の放射性核種と対応するPET診断用核種

骨転移巣に集積して治療効果を発揮するが、海外の多施設共同第3相試験によると、プラセボに対して、全生存期間や骨関連事象発現までの期間を有意に延長しており、国内での承認が待たれている²⁾。

日本発の革新的な治療薬の創出や、国内未承認薬の実用化を実現し、がんによる死亡率を大きく減少させることを目標に、研究を推進していかなければならない。新規のRI標識薬を開発することは容易でなく、大きな障害も存在する。関連する分野の研究者の共同と産官学の連携によって実現を図りたいので、諸賢のご支援、ご協力を歓迎したい。

1. Higashi T, Nishii R, Yamada S, et al.: Delayed initial radioactive iodine therapy resulted in poor survival in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: a retrospective statistical analysis of 198 cases. J Nucl Med 52:683-9, 2011.
2. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 369:213-23, 2013.

アルファ線放出核種治療の国際的状況

●群馬大学大学院医学系研究科バイオイメージング情報解析学 花岡 宏史

放射性同位元素(RI)を用いたRI内用療法では、主にベータ線(β 線)を放出する核種が用いられているが、近年、より高い治療効果を期待して、高LET放射線であるアルファ線(α 線)を放出する核種を用いた『 α 線内用療法』も注目されている。 α 線は高LETであるが、組織内飛程は50~100 μm 程度と β 線(飛程数mm)と比べて非常に短く、隣接する数個の細胞に対してのみ放射線による障害を与えることができる。

そのため α 線内用療法においては、RIをどのようにして腫瘍細胞に運搬するかということが重要である。現在臨床使用されている α 線放出性核種としては、元素自体が骨転移部位に集積する性質であるラジウム-223(Ra-223、半減期11.4日)や、腫瘍に集積する性質を有する抗体等の分子に標識して用いる、アスタチン-211(At-211、半減期7.2時間)やビスマス-213(Bi-213、半減期45.6分)などが挙げられる。

ラジウムはカルシウムと同族のアルカリ土類金属であることから、骨の主成分であるハイドロキシアパタイトと複合体を形成することができる。従って、Ra-223を投与すれば、骨代謝が亢進した骨転移部位に集積し、そこから放出される α 線により近傍の腫瘍細胞にダメージを与えることができる。塩化ラジウム-223 (Xofigo[®]、以前はAlpharadinという名称) は、欧米において「骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」を対象とした治療薬として認可を受けており、我が国においても現在認可申請中である。塩化ラジウム-223の有効性としては、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした大規模な第Ⅲ相臨床試験であるALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients) studyの結果が報告されている¹⁾。Ra-223を4週間に1回、計6回投与し、Ra-223投与群 (n=614) とプラセボ群 (n=307) を比較したところ、全生存期間の中央値はRa-223群の14.9ヵ月に対してプラセボ群の11.3ヵ月 (p<0.001)、骨関連事象発現までの期間の中央値はRa-223群の15.6ヵ月に対してプラセボ群の9.8ヵ月 (p<0.001) と、Ra-223の投与によって有意な治療効果が認められた。また副作用に関しては、Ra-223群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった。これは α 線の飛程が非常に短いため、周囲の正常組織はもちろんのこと、骨に結合するにも関わらず骨髄の被ばくはほとんどないということを意味する。以上より、塩化ラジウム-223は、副作用の少ない優れた骨転移治療薬剤であるといえる。一方、骨転移疼痛緩和治療薬として我が国においても臨床使用されている、 β 線放出核種ストロンチウム-89 (Sr-89、半減期50.5日) の場合、同様に骨に集積するにも関わらず、疼痛緩和効果を示すのみで生命予後の改善は認められない。また副作用として骨髄抑制が報告されている。このような違いは、主に α 線と β 線の線質の違いに起因すると考えられ、治療効果が高く副作用の少ない α 線放出核種のさらなる医療応用が期待される。

α 線内用療法に関して、 α 線放出核種の供給および使用施設が限られているため、今のところRa-223に続く薬剤は上市されていないが、いくつかの臨床研究が報告されている。ハロゲン核種であるAt-211は、放射性ヨウ素標識薬剤を応用することが可能であり、抗体を直接標識することも可能である。第Ⅰ相臨床試験として卵巣がんの微小腹膜播種患者に対し

てAt-211標識抗体フラグメントを腹腔内投与したところ、副作用を引き起こすことなく、腫瘍に対して十分な線量を集積させることが可能であった²⁾。At-211の半減期は7.2時間であり、抗体に結合させて全身投与するには半減期が短すぎるが、腹膜播種に対して腹腔内投与を行えば、抗体は速やかにがん細胞に結合できるため、副作用の少ない有効な治療法となると考えられる。またハロゲン核種であるAt-211は化合物との結合にキレート剤を必要としないため、低分子化合物への利用も期待される。一方、金属核種であるBi-213の場合は、キレート剤を介して抗体等を標識することができる。第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験としてBi-213標識抗体による急性骨髄性白血病の治療を行ったところ、全身投与であるために骨髄抑制はみられたが、一部の患者では寛解が認められた³⁾。Bi-213は半減期が45.6分と非常に短い、血液のがんに対しては、RI標識抗体が投与直後に結合し、結合したがん細胞に選択的にダメージを与えることができるため、高い治療効果が期待できる。

以上のように α 線放出核種をがん細胞に特異的に集めることができれば、 α 線内用療法は副作用が少ない有効な治療法であると考えられる。今後、多くの薬剤が開発され、新たながん治療法の一つとなることが期待される。

文献

- 1) Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al.: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 369: 213-223, 2013.
- 2) Andersson H, Cederkrantz E, Bäck T, et al.: Intraperitoneal alpha-particle radioimmunotherapy of ovarian cancer patients: pharmacokinetics and dosimetry of 211At-MX35 F(ab')₂-a phase I study. *J Nucl Med*, 50: 1153-1160, 2009.
- 3) Rosenblat TL, McDevitt MR, Mulford DA, et al.: Sequential cytarabine and alpha-particle immunotherapy with bismuth-213-lintuzumab (HuM195) for acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*, 16:5303-5311, 2010.

標的アイソトープ治療開発における放射線医学総合研究所の役割

●国立研究開発法人放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 吉永恵一郎

はじめに

我が国の標的アイソトープ治療は甲状腺疾患に対する治療を中心として発展してきた。2000年代に入り抗体を利用した治療が保険承認され、また近年では α 線による骨転移の治療に対するRa 223の国内治療が実施されるなど新たな段階に発展してきている。

放射線医学総合研究所は放射線の環境および人体に対する影響に関する研究を推進する目的で1954年3月に創設された。これまで分子イメージング研究として疾患特異性の高い放射性薬剤を開発し、悪性腫瘍の診断法開発に取り組んできた。分子イメージング研究の次なる発展として疾患診断に止まらず、治療応用への取り組みにも着手し、次期中長期計画の研究プロジェクトの一環として開発研究を進めていく予定である。本ニュースレターでは放射線医学総合研究所のこれまでのアイソトープ治療に対する研究開発につき言及し、今後国内でのAll Japan体制による標的アイソトープ治療にどのように貢献することが出来るか言及する。

1. 新規標的アイソトープ治療用薬剤の開発

標的アイソトープ治療の機序は標的とする腫瘍細胞に取り込まれた放射性薬剤から放出される放射線のエネルギーにより細胞のDNAへの直接的な損傷を引き起こすことである。細胞障害を起こすには放射性薬剤を治療標的に送達させることが必要である。薬剤送達は生理的集積、細胞表面抗原への抗体を介した送達および細胞表面に発現したペプチドを標的とする方法が存在する⁽¹⁾。

標的アイソトープ治療に使用される薬剤は従来 β 線核種で細胞への生理的集積による集積機序を持つ薬剤に限定されており、治療薬剤が極めて限られていた。しかし、近年腫瘍細胞の表面抗原と特異的抗体の研究の進展により新たな細胞送達機序の開発が進んでいる。放医研のSugyoらは睥がんの特異的に発現するトランスフェリン受容体に特異的に結合する抗体を β 線核種である ^{90}Y で標識を行い、動物実験モデルにて腫瘍細胞の増殖抑制効果があることを報告している(図1)⁽²⁾。同様に小細胞肺癌に高発現するc-kitに対する ^{90}Y 標識c-kit抗体による治療開発を行い、用量依存性に腫瘍増殖抑制効果を報告した⁽³⁾。抗体標識は今後多くの治療薬剤開発が可能なアプローチである。

一方、国内での標的アイソトープ治療の普及として

放医研ではより多くの施設へ治療用薬剤を供給することを目指しジェネレータで産生が可能な ^{64}Cu 標識薬剤の研究開発を進めてきている。 ^{64}Cu ATSMは低酸素領域が発現している悪性腫瘍に集積する。低酸素領域は放射線治療および抗がん剤治療に抵抗性を示すが、Yoshiiらの検討では低酸素マーカーのCD133が発現している腫瘍細胞においても ^{64}Cu ATSMは対照群に比して有意に腫瘍細胞の増殖抑制効果があることを明らかにしている⁽⁴⁾。国内での治療拠点拡大を目指した取り組みの一環としてまず始めに診断用薬剤 ^{62}Cu ATSMの国内多施設共同研究を行っている。放医研にて $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ を合成し福井大学、横浜市立大学、千葉県がんセンターへ供給している。このジェネレータ供給体制を今後発展させ診断用核種の供給から治療用核種の安定供給へ向けて環境整備を行っていく予定である。

2. 標的アイソトープ治療用薬剤の合成法の開発

臨床応用されている標的アイソトープ治療用の放射性核種はほぼ全量が原子炉で合成される。原子炉による核種の製造は大量の放射能が得られる利便性がある。一方、我が国では原子炉製造核種の場合は全量を海外からの輸入に依存する必要があるため、新規薬剤の国内開発には制約も多い。そこで、我々の研究グループでは加速器を利用した治療用放射性核種の製造並びに標識合成に取り組んでいる。その一例として、 α 線放出核種として高い治療効果が期待されているAt-211について、過熱を避けるための垂直照射法および遠隔的な操作で繰返し製造可能な方法を確立した⁽⁵⁾。これらの技術開発は今後国内での技術移転が可能な開発である。

3. 多施設共同臨床研究

現在悪性神経内分泌腫瘍に対するI-131 MIBG治療につき国内で高度先進医療の準備が進んでいる。日本核医学会腫瘍免疫分科会ではガイドライン案作成委員会を設け治療の標準化などを推進してきている⁽⁶⁾。Yoshinagaらによる我が国の多施設レジストリーによる検討ではI-131 MIBG治療により疾患の進行抑制が図られ、またカテコールアミン上昇に伴う高血圧例では血圧下降の治療効果があることが示されている⁽⁷⁾。この成績はmeta analysisによる検討と合致するものである⁽⁸⁾。I-131 MIBG治療は金沢大学絹谷清剛教授の指導の下、国内治療施設が治療内

容の標準化を図り、治療成績についてもエビデンスとなりうる成果を示しており、今後のAll Japanによる治療開発研究の推進にとりモデルとなりうる取り組みと思われる。

4. 放射線医学総合研究所の貢献に対する今後の展望

放射線医学総合研究所ではこれまで述べてきたように標的アイソトープ治療につき新規治療用薬剤の研究開発、治療拠点への薬剤供給体制の構築、加速器による薬剤合成の技術開発、体内線量評価体制の整備および臨床ガイドライン整備への貢献につき取り組んできた。これらの取り組みを背景として今後臨床現場で必要とされる治療法の国内開発に対し多方面から貢献をしていく予定である。

文献

1. Jackson MR, Falzone N, Vallis KA. Advances in anticancer radiopharmaceuticals. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2013;25:604-9.
2. Sugyo A, Tsuji AB, Sudo H et al. Evaluation of Efficacy of Radioimmunotherapy with ^{90}Y -Labeled Fully Human Anti-Transferrin Receptor Monoclonal Antibody in Pancreatic Cancer Mouse Models. PLoS One 2015;10:e0123761.
3. Yoshida C, Tsuji AB, Sudo H et al. Therapeutic efficacy of c-kit-targeted radioimmunotherapy using ^{90}Y -labeled anti-c-kit antibodies in a mouse model of small cell lung cancer. PLoS One 2013;8:e59248.
4. Yoshii Y, Furukawa T, Kiyono Y et al. Internal radiotherapy with copper-64-diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) reduces CD133+ highly tumorigenic cells and metastatic ability of mouse colon carcinoma. Nucl Med Biol 2011;38:151-7.
5. Nagatsu K, Minegishi K, Fukada M, Suzuki H, Hasegawa S, Zhang MR. Production of (^{211}At) by a vertical beam irradiation method. Appl Radiat Isot 2014;94:363-71.
6. Kinuya S, Yoshinaga K, Higuchi T, Jinguji M, Kurihara H, Kawamoto H. Draft guidelines regarding appropriate use of (^{131}I) I-MIBG radiotherapy for neuroendocrine tumors : Guideline Drafting Committee for Radiotherapy with (^{131}I) I-MIBG, Committee for Nuclear Oncology and Immunology, The Japanese Society of Nuclear Medicine. Ann Nucl Med 2015;29:543-52.
7. Yoshinaga K, Oriuchi N, Wakabayashi

H et al. Effects and safety of (^{131}I) I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) radiotherapy in malignant neuroendocrine tumors: Results from a multicenter observational registry. Endocr J 2014;61:1171-80.

8. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EP. (^{131}I) I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2014;80:487-501.

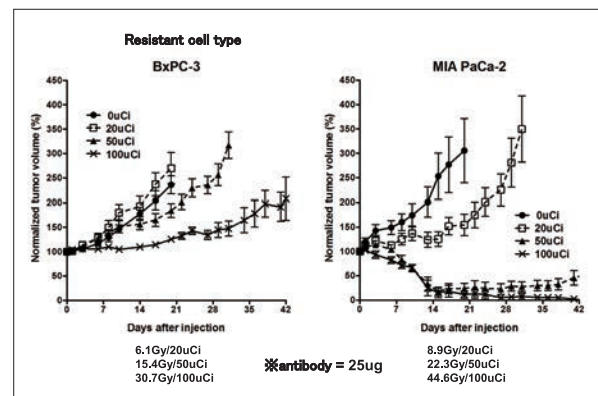


図1 ^{90}Y 標識トランスフェリン受容体抗体による治療効果。治療抵抗性細胞（左）、通常細胞（右）ともに ^{90}Y 標識トランスフェリン受容体抗体投与により用量依存性に腫瘍増殖の抑制効果を認めている。



図2 ^{90}Y 標識c-kit抗体による小細胞肺がん治療実験モデル。用量依存性に腫瘍増殖が抑制されている。

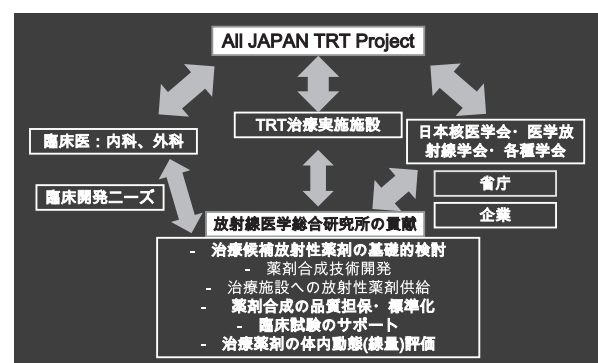


図3 放射線医学総合研究所におけるAll Japan標的アイソトープ治療プロジェクトへの貢献
TRT=Targeted radionuclide therapy