

阪大における α 線核医学治療法の共同開発 ～核化学・放射化学の役割～

大阪大学
放射線科学基盤機構
豊嶋 厚史

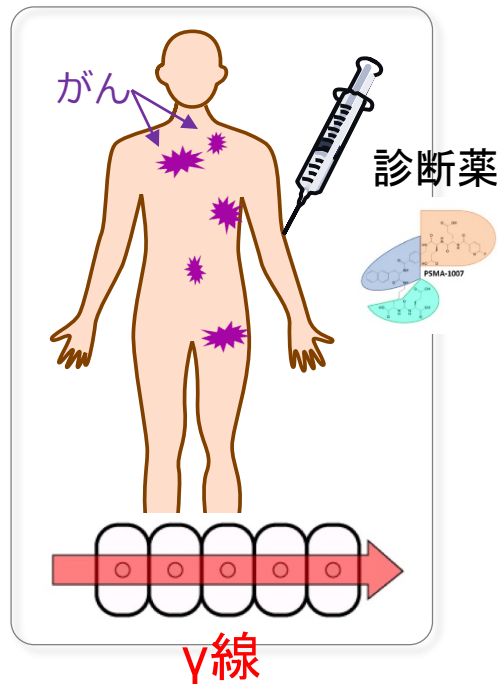
核医学ってなに？

放射線を出すプローブ(医薬品)を投与して、
目的の臓器や病変に集める

阪大院医
核医学教室
渡部先生より

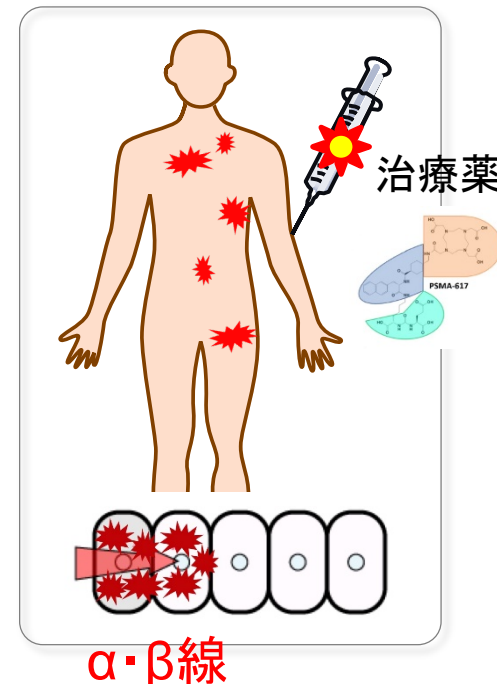
「診断」

「治療」



^{18}F -PSMA

体を通過する**ガンマ線**で画像診断



^{177}Lu -PSMA

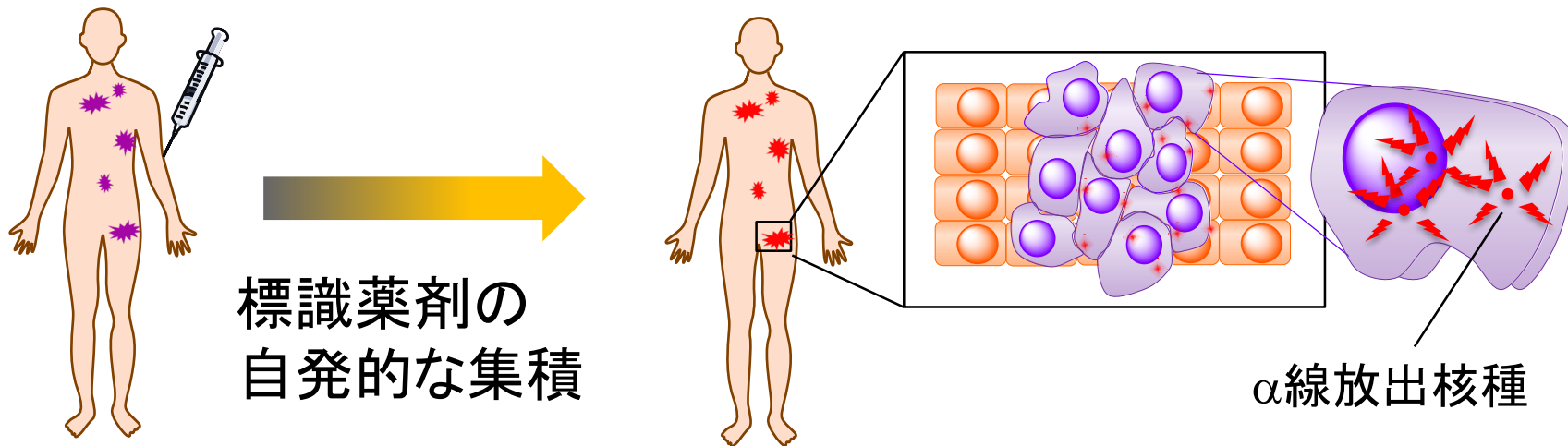
飛程の短い**α・β線**で標的治療

短寿命の α 線放出核種をプローブとして使用

→ 標識薬剤を腫瘍に集積できれば、

がん細胞を効率的に(副作用がなく)殺傷可能

→ 革新的ながん治療法と期待



アルファ線核種 (^{225}Ac)によるがん治療

前立腺がん

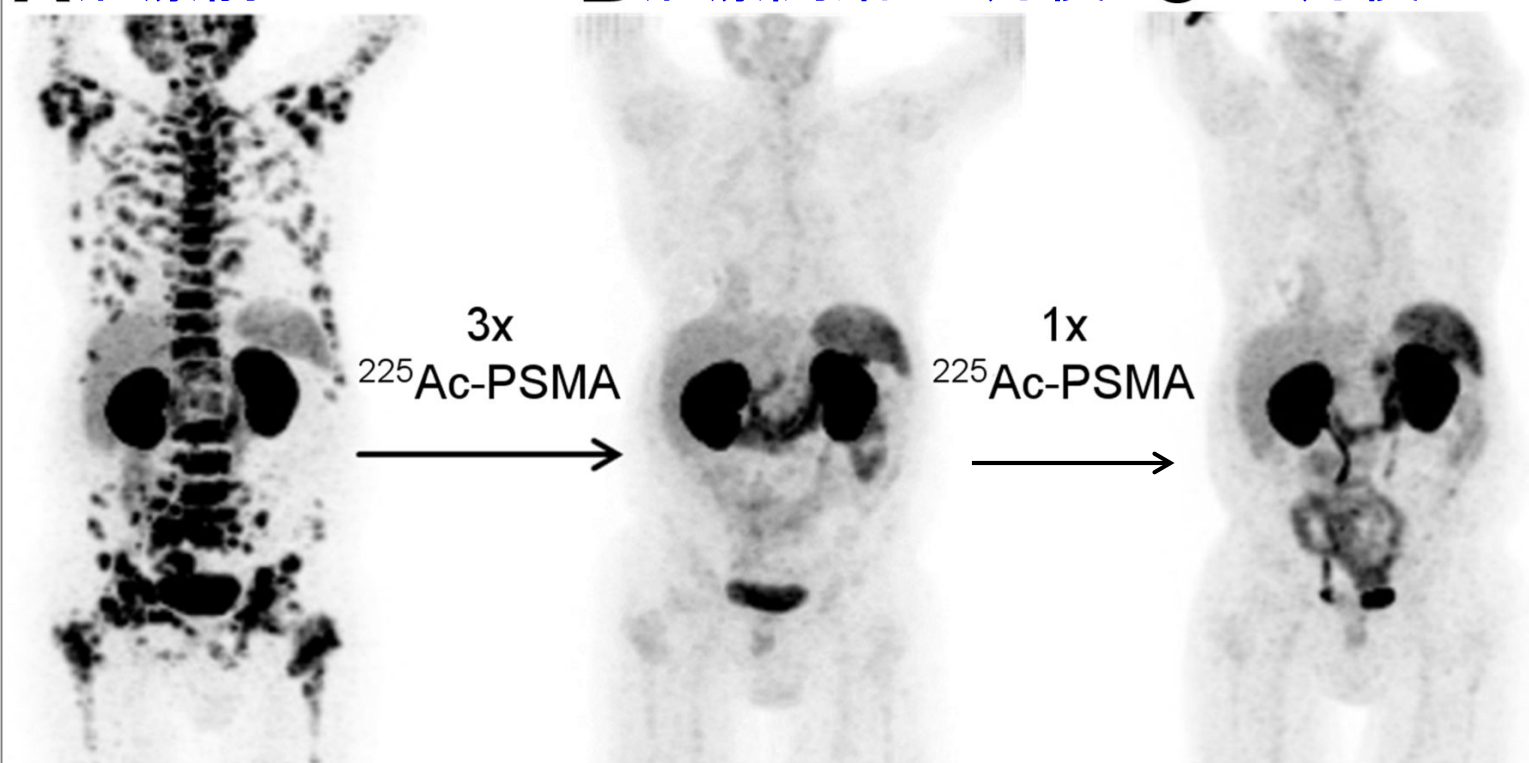
ハイデルベルグ大学

Kratochwil C JNM2016;57:1941-44.

A 治療前

B 治療開始2カ月後

C 4カ月後



12/2014
PSA = 2,923 ng/mL

7/2015
PSA = 0.26 ng/mL

9/2015
PSA < 0.1 ng/mL

PET:
 ^{68}Ga -
PSMA11

多数の骨及び
リンパ節に転移

血液マーカー(PSA)値は正常範囲まで低下

国内外でアルファ線核医学治療が大きな注目

TATの有望10核種

^{149}Tb , ^{211}At , $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$, ^{227}Th
 ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{230}U , ^{226}Th

B
NAT

入手が難しい
 → 自ら製造

安定ラインに近い
 (軽い)核種

核医学で使われている主な核種

^{51}Cr , ^{59}Fe , ^{67}Ga , $^{81\text{m}}\text{Kr}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$,
 ^{111}In , ^{123}I , ^{131}I , ^{133}Xe , ^{201}Tl

- 安定核種
- ベータプラス、EC
- ベータマイナス
- アルファ
- 自発核分裂

National Nuclear Data Center
 Information extracted from the NuDat 2 database,
<http://www.nndc.bnl.gov/nudat2/>
 "Users should feel free to use the information from NuDat 2 (tables and plots) in their work, reports, presentations, articles and books."

TAT有望10核種

核種	半減期	製造法	
^{149}Tb	4.1 h	加速器	$^{152}\text{Gd}+p$, $^{\text{nat}}\text{Ta}+p$
^{211}At	7.2 h	加速器	$^{209}\text{Bi}+\alpha$
$^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$	1 h	ジェネレータ	($^{232}\text{Th} \rightarrow$) ^{228}Th
^{227}Th	19 d	ジェネレータ	($^{235}\text{U} \rightarrow$) ^{227}Ac
^{223}Ra	11 d	加速器	$^{232}\text{Th}+p$
^{225}Ac	10 d	ジェネレータ	$^{233}\text{U} \rightarrow$ ^{229}Th
^{213}Bi	46 min	加速器	$^{226}\text{Ra}+p$, $^{232}\text{Th}+p$
^{230}U	21 d	加速器	$^{232}\text{Th}+p \rightarrow$ ^{230}Pa
^{226}Th	31 min		$^{231}\text{Pa}+p$

日本では、規制的に核燃(UやTh)の使用は厳しい

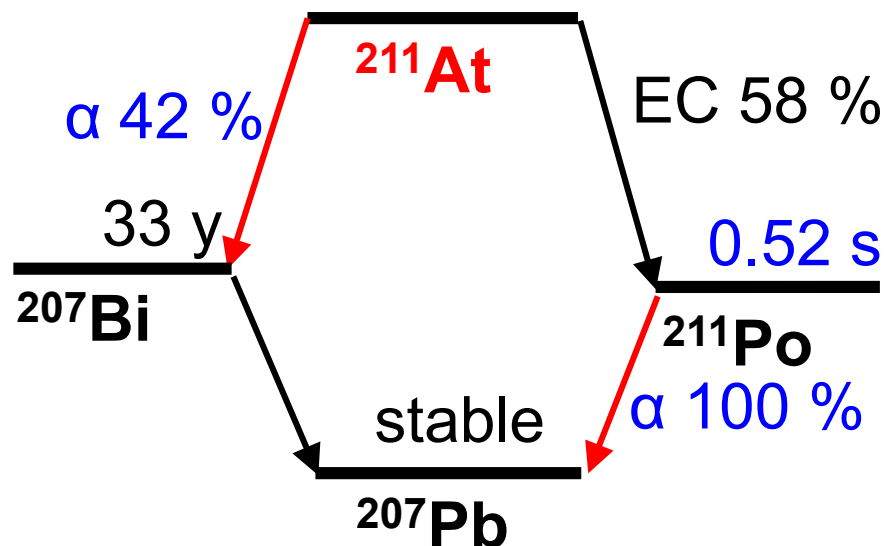
→ ^{211}At (アスタチン-211)は、製造使用が割と容易

性質はあまりわかっていない

1																	2
H																	He
3	4															10	
Li	Be															Ne	
11	12															18	
Na	Mg															Ar	
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
55	56	57	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
87	88	89	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Nh	Fl	Mc	Lv	Ts	Og
57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71			
La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu			
89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103			
Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr			

→ ^{123}I , ^{131}I 標識法が使えると期待

半減期は7.2時間



実質的な α 線放出：100%

γ 線放出率は低い → 治療

 ^{211}At : 687 keV (0.3%)

^{211}Po : 363 keV (1.6%)

570 keV (0.5%)

898 keV (1.6%)

1065 keV (1.5%)

TAT-²¹¹At薬剤 共同開発プロジェクト

- 医学系研究科
- 理学研究科
- 核物理研究センター
- 放射線科学基盤機構

大阪大学
核物理研究センター

阪大吹田キャンパス



未来医療
イメージング
センター

Small animal PET/CT・PET/MR,
mid-large size PET
1.5T-MR, Hot lab with cyclotron

Ring・AVF cyclotron

阪大病院



Clinical PET/CT (n=3),
SPECT/CT (n=2), SPECT (n=2)
GMP Hot-lab with cyclotron

RI総合センター

- 加速器製造
- 分離精製
- 薬剤合成
- 非臨床試験
(医師主導治験)



1. 加速器を用いた ^{211}At 製造

- ビーム照射装置開発、標的開発

2. ^{211}At の分離精製

- 乾式蒸留分離法の開発
- ^{211}At 定量、核種純度測定、化学的純度測定

3. ^{211}At 薬剤の合成

- ^{211}At 標識薬剤の開発

4. 動物実験(非臨床試験)、治験

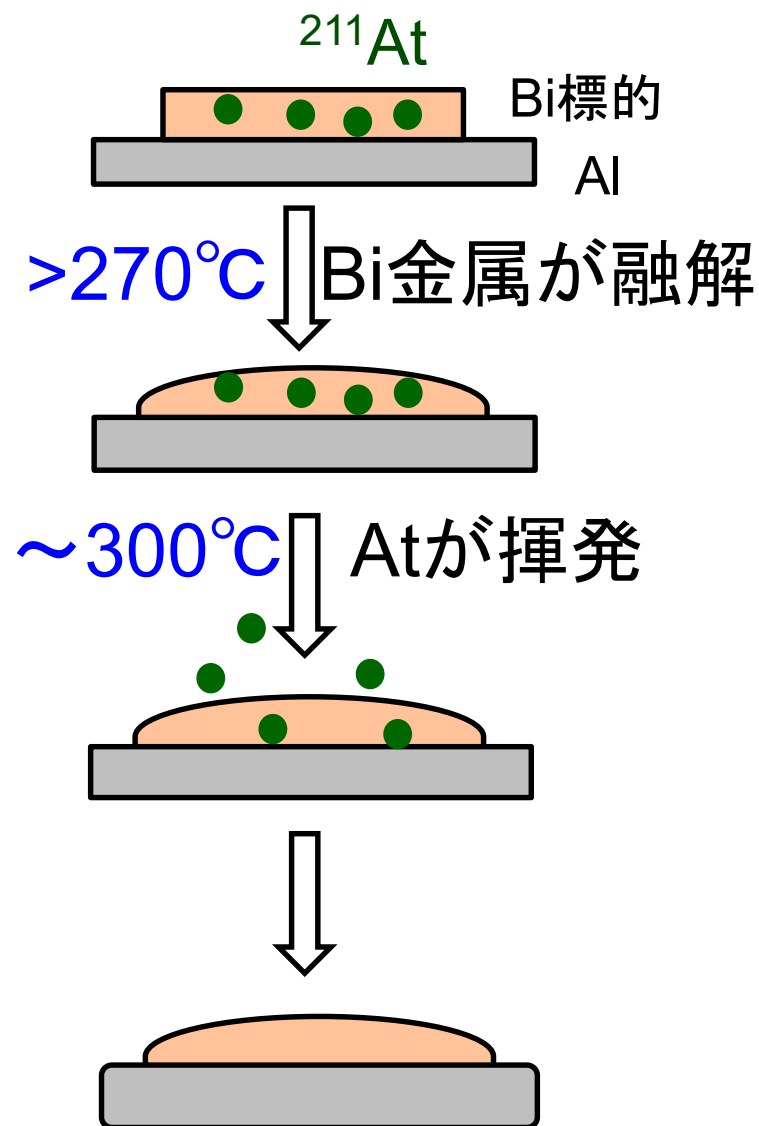
- in vitro, in-vivo実験

* 基礎化学的(理学的)研究

化学的性質、質量分析、分光分析

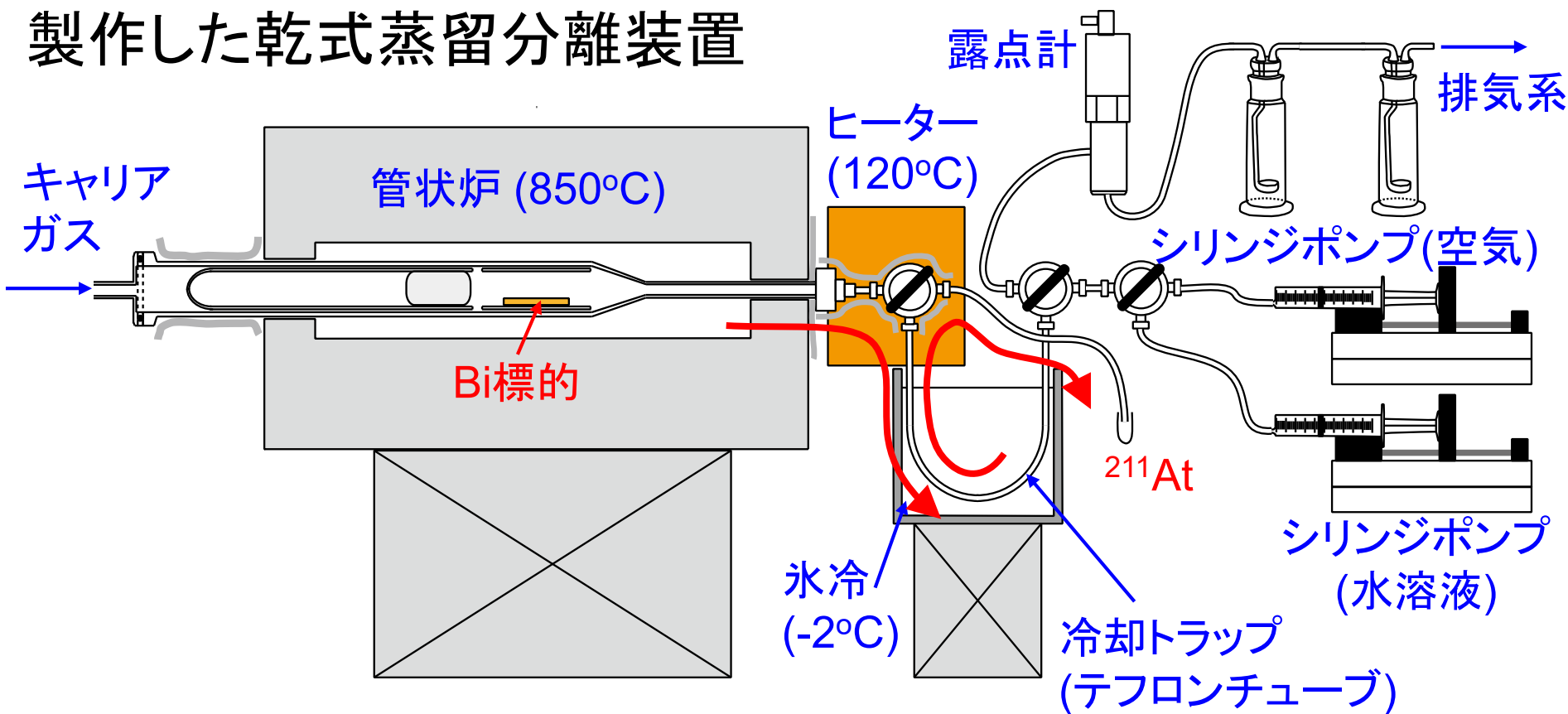
蒸留分離：
沸点の違いを利用して分離

	融点/ $^{\circ}\text{C}$	沸点/ $^{\circ}\text{C}$
Bi	271	1564
Bi_2O_3	820	1825
At	-	300, 360



^{211}At の乾式分離装置

製作した乾式蒸留分離装置



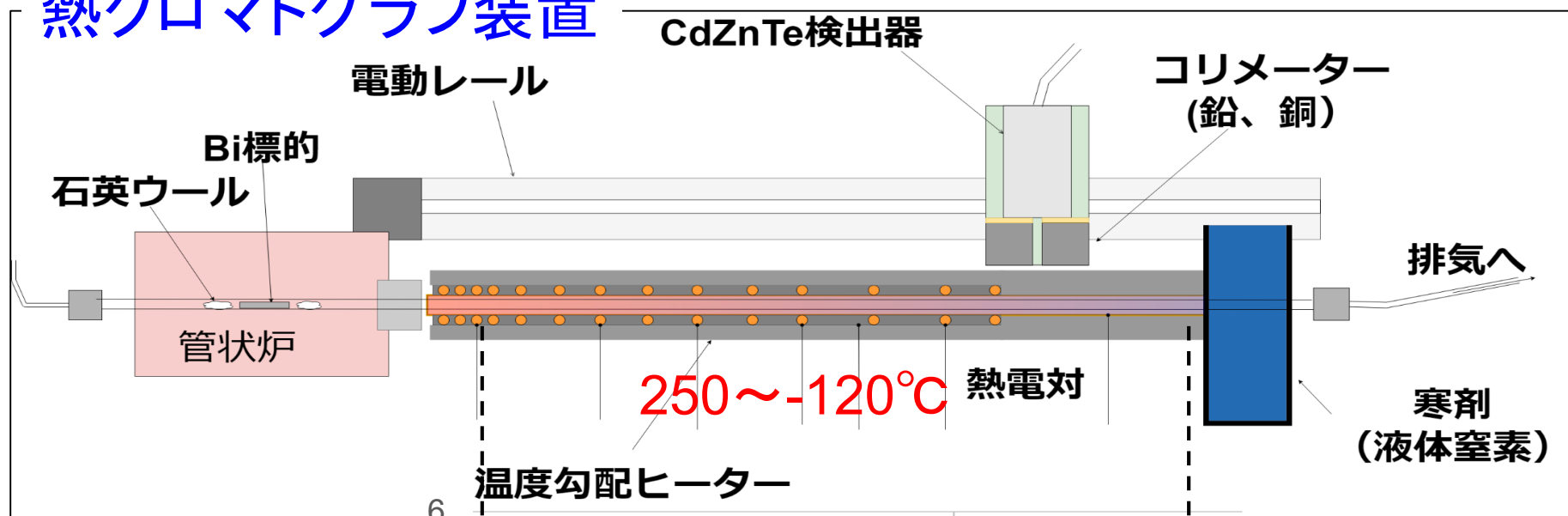
ガス条件((1)酸素分圧と(2)水分の量)を変化させて、最適条件を探す。

(医学用のため、余計な薬剤は添加できない)

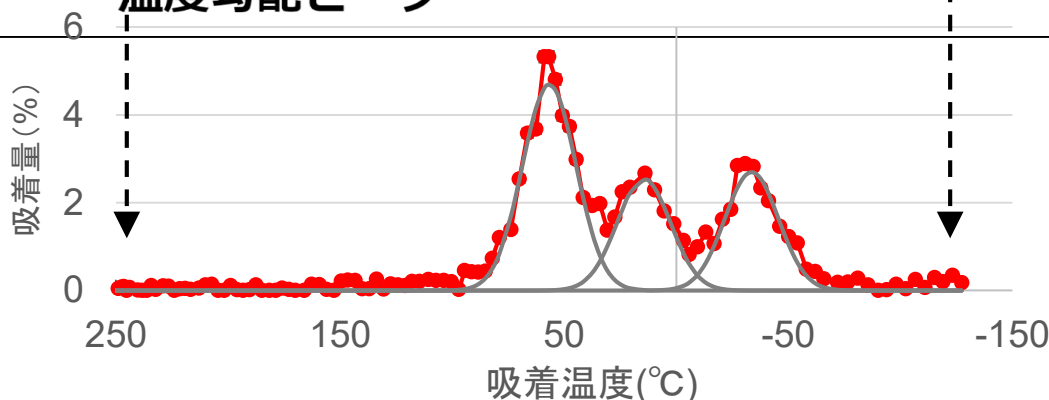
特願2017-235141
特願2018-048560

基礎化学研究①: At化合物の揮発性

熱クロマトグラフ装置

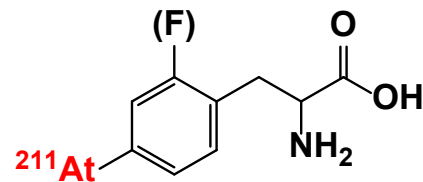
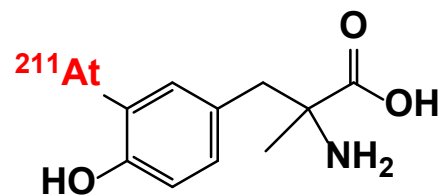
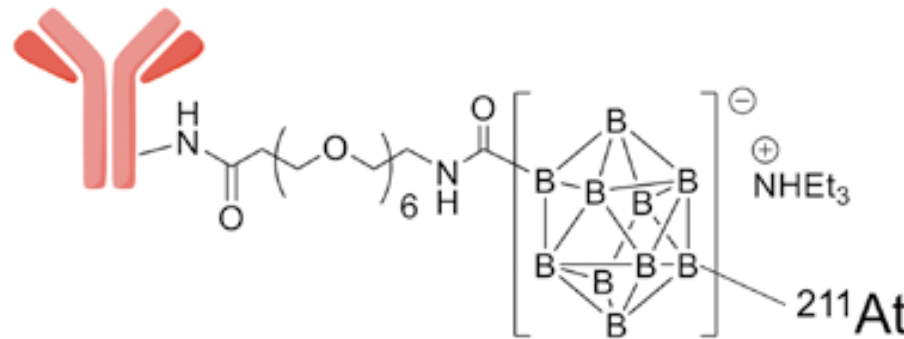


乾燥He/O₂ガス
(石英表面)



M2学生
市村総一郎
より

- ガスや吸着材を変えて、Atの吸着温度の変化を観測
→ 乾式蒸留法の効率化、高度化
- ガスクロとレーザーイオン化、質量分析 → At化合物の同定

化合物	予定効能	分子構造
^{211}At 標識アスタチン化Na ($^{211}\text{At-NaAt}$)	甲状腺がん	$^{211}\text{At-NaAt}$
^{211}At 標識フェニルアラニン ($^{211}\text{At-Phe}$)	脳腫瘍	
^{211}At 標識 α メチルチロシン ($^{211}\text{At-AAMT}$)	膵がん	
^{211}At 標識抗CD20抗体 ($^{211}\text{At-MAb}$)	リンパ腫	

甲状腺の放射線治療: $^{131}\text{I-NaI}$

複数の転移のある患者さんの中には、

^{131}I による治療に対して難治性を示す場合がある。

→ より効果が高いと期待される $^{211}\text{At-NaAt}$ の応用

現実問題

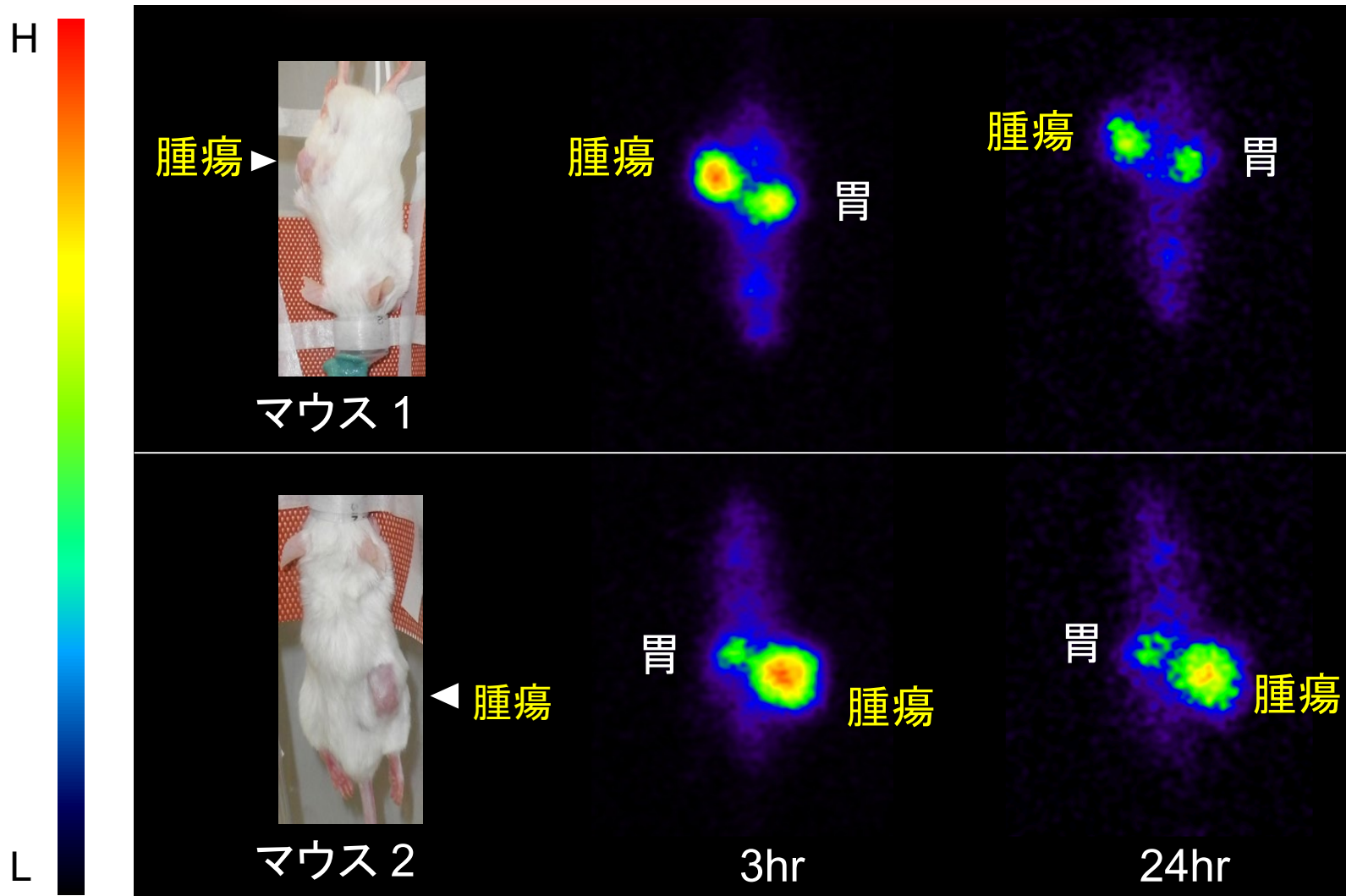
放射線治療病室への3日程度の入院(半減期8日)、
8割以上の待機患者

NaAtへの期待

日帰り通院(半減期7時間)

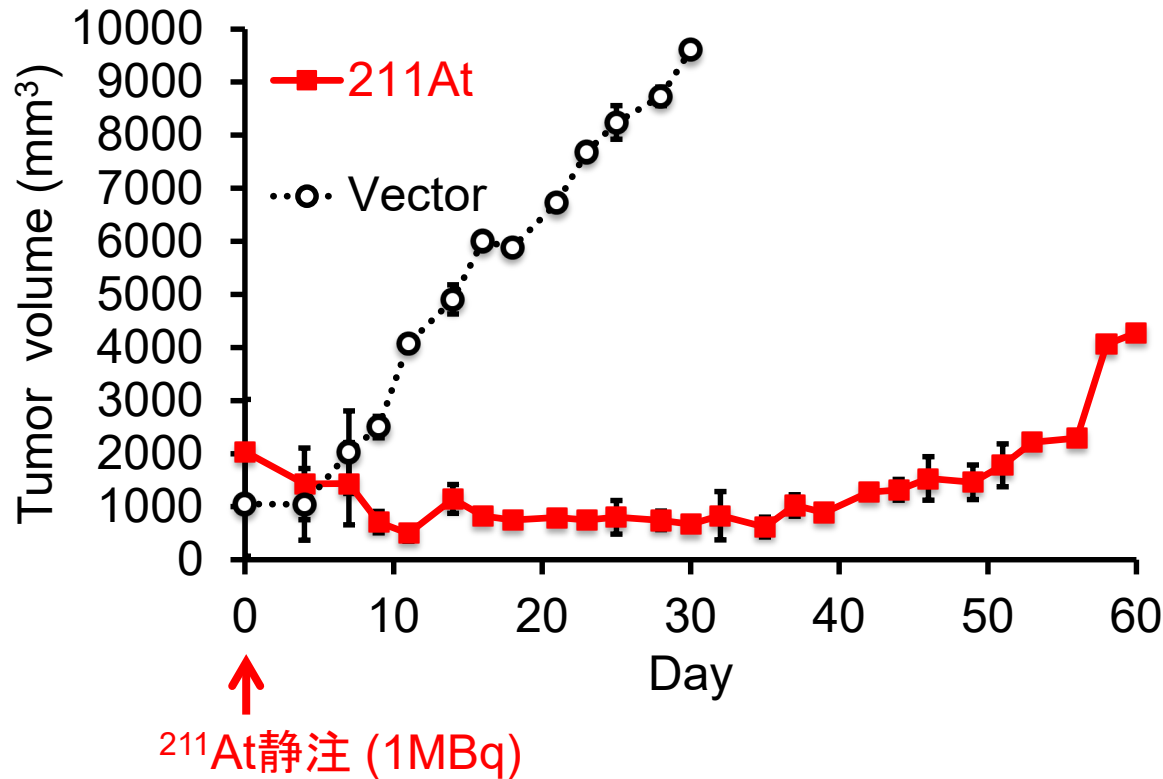
→ QOL (Quality of Life) の向上

– マウス甲状腺がんの診断と治療 –



^{211}At はマウスの腫瘍部位に著明に集積した。

– マウス甲状腺がんの増殖抑制効果 –



^{211}At を1回投与したマウスの腫瘍サイズは著明に縮小し、約30日後まで腫瘍の増殖を持続的に抑制した。

プレスリリースと新聞掲載



国立大学法人 大阪大学
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1
TEL: 06-6877-5111 内
www.osaka-u.ac.jp

Press Release

研究成果

2019年3月27日

分野: 生命科学・医学系 キーワード: 核医学、放射性医薬品、放射線、加速器、核・放射化学

体内から原子の力でがんを攻撃 ～加速器を用いてがん治療薬を製造する新技術～

【研究成果のポイント】

- ◆ 加速器を用いて、がん治療効果の高いアルファ線を放出する治療薬の製造に成功。
- ◆ 体外から放射線を当てることなく、注射薬で全身のがん病巣の外来治療が可能に。
- ◆ 通常の治療が効かない転移性甲状腺がんに対する画期的な治療となることが期待される。

概要

大阪大学 大学院医学系研究科の渡部 直史 助教、畑澤 順 教授(核医学)らの研究グループは、本学核物理研究センターの加速器^{※1}ならびに同放射線科学基盤機構の設備を利用して、高エネルギー^{※2}化ナトリウム([At-211] NaAt)の製造に成功しました。これまで、主にベータ線という放射線を用いて、がんに対する治療が行われてきましたが、十分な治療効果が得られないことがありました。

今回、開発したアスタチン製剤を分化型甲状腺がん^{※3}のモデルマウスに投与したところ、著明な腫瘍縮小効果が確認されました(図1)。今後、多発転移のある進行甲状腺がんにおける画期的な治療法となることが期待されます。現在、大阪大学医学部附属病院での医師主導試験に向けて、準備が進められています。

本研究成果は、米国科学誌「Journal of Nuclear Medicine」に、2月22日に公開されました。

研究の背景

これまでの放射性医薬品を用いた治療においては、ベータ線という放射線を用いた核医学治療が主に行われてきました。しかし、ベータ線は比較的低エネルギーが弱く、治療効果が十分でないことがありました(図2)。近年、より治療効果が高く、周囲の正常細胞への影響が少ないアルファ線を用いて、進行がんに対する治療が注目を集めており、これまで大阪大学はアルファ線核種であるアスタチンの製造で世界をリードしてきました。

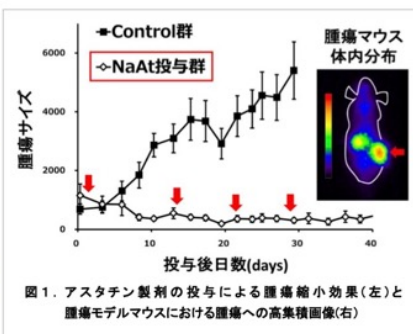


図1. アスタチン製剤の投与による腫瘍縮小効果(左)と腫瘍モデルマウスにおける腫瘍への高集積画像(右)

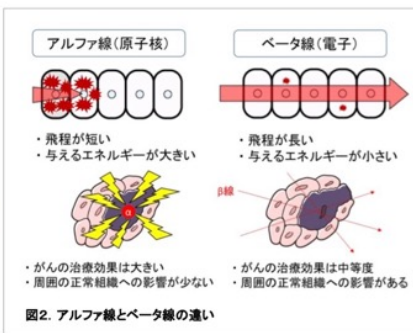


図2. アルファ線とベータ線の違い

毎日新聞

2019年(平成31年)3月28日(木) 13版 総合 2

41道府県議 あす告示

統一地方選

第19統一地方選の41道府県議決行が市議決が府県議決を待たずに進んだ

統一地方選の41道府県議決行が市議決を待たずに進んだ

統一地方選の41道府県議決行が市議決を待たずに進んだ

空自も馬毛島訓練

F35B離着陸 買収額批判で政府検討

空自も馬毛島訓練 F35B離着陸 買収額批判で政府検討

空自も馬毛島訓練 F35B離着陸 買収額批判で政府検討

独裁不正の温床

日産特別委 経営陣の責任触れず

日産特別委 経営陣の責任触れず

日産特別委 経営陣の責任触れず

甲状腺がん 新治療法

短飛程「アルファ線」注射

大阪2年後試験目指す

大阪2年後試験目指す

大阪2年後試験目指す

放射線科学基盤機構

吉村 崇
白神 宜史
兼田 加珠子
角永 悠一郎
寺本 高啓
永田 光知郎
鈴木 智和
今 教禎

医学研究科

畑澤 順
金田 安史
金井 好克
下瀬川 恵久
渡部 直史
大江 一弘

理学研究科

篠原 厚
深瀬 浩一
樺山 一哉
笠松 良崇
下山 敦
真鍋 良幸
神田 晃充
池田 卓海
市村 聡一郎
尾幡 穂乃香
中川 創太

核物理研究センター

中野 貴志
福田 光宏

理研

羽場 宏光
小森 有希子
横北 卓也

量研機構放医研

永津 弘太郎
峯岸 克行

EPS

安藤 秀高

日本メジフィジックス

馬庭 貴司

京都メディカルテクノロジー

高橋 成人

テリックスファーマ ジャパン

西村 伸太郎



安心・安全・スマートな長寿社会実現のための
高度な量子アプリケーション技術の創出
Quantum Innovation for Safe and Smart Society