

# 1. 日本発 $\alpha$ 線放出核種を用いた がん治療薬剤の開発

## — 製造からイメージングまで

石岡 典子 / 渡辺 茂樹 / 大島 康宏 / 坂下 哲哉  
河地 有木 量子科学技術研究開発機構高崎量子応用研究所放射線生物応用研究部

薬としての「 $\alpha$ 線」という言葉が、核医学分野においてだいぶ浸透してきた。 $\alpha$ 線は、物質との相互作用が大きい(=細胞殺傷能力が高い)ことから、古くからその特性を生かした治療薬の開発が行われてきたが、ターニングポイントとなったのは、2013年の去勢抵抗性前立腺がんの治療薬であるゾーフィゴ〔塩化ラジウム ( $^{223}\text{Ra}$ )〕の実用化であろう。世界初の  $\alpha$  線放出放射性医薬品となったゾーフィゴは、2016年にわが国においても承認され、2017年の治療件数は4000件以上に達している。ゾーフィゴが使えるようになったちょうどその頃、拍車をかけるように  $\alpha$  線の高い治療効果を示す報告が発表され、世界が驚愕した。その報告は、Heidelberg大学の転移性前立腺がんに対する臨床研究に関するものであり、 $\alpha$  線放出核種であるアクチニウム-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ) を標識した治療薬による全身性転移巣の消失事例<sup>1)</sup>である。ゾーフィゴの承認と  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617の報告により、これまで地道に進められてきた  $\alpha$  線放出放射性医薬品開発が全世界的に活気づいた。

$\alpha$  線放出核種を用いた治療は、targeted alpha therapy (以下、TAT) と呼ばれており、 $^{149}\text{Tb}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{212}\text{Pb}$  ( $^{212}\text{Bi}$ )、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{223}\text{Ra}$ 、 $^{224}\text{Ra}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{226}\text{Th}$ 、 $^{227}\text{Th}$ 、 $^{230}\text{U}$  の10核種が臨床利用可能な核種として取り上げられている。これらの核種を用いた治療薬の開発は、欧米中心に行われており、治療効果が確認され、臨床へと進んでいる薬剤も存在する。国内に目を向けると、アスタチン-211 ( $^{211}\text{At}$ )

に限定的ではあるが、複数の研究機関が熱心に取り組んでおり、切磋琢磨している状況である。本稿では、 $^{211}\text{At}$  治療薬の臨床応用に向けて量子科学技術研究開発機構高崎量子応用研究所(以下、QST高崎)が取り組んでいる製造・標識・薬剤評価・線量評価・画像化研究について、各分野の専門家が、背景も含めた最新情報を紹介する。

### $^{211}\text{At}$ 製造とその標識法の開発の現状

$^{211}\text{At}$  は、半減期7.2時間の放射性ハロゲンであり、米国やフランス、デンマークなどの欧米諸国を中心として加速器を用いて製造されている。現在、わが国において  $^{211}\text{At}$  の製造を実施している施設は、北から、東北大学、福島県立医科大学、QST高崎(東海センター含む)、理化学研究所、QST放医研、大阪大学の6施設である。一般的には、加速器で加速した28~29 MeVのヘリウムビームをビスマス(Bi)標的に入射して  $^{211}\text{At}$  を生成させた後、照射したBiを650~850°Cに加熱することで  $^{211}\text{At}$  を気化させて精製する乾式法が用いられている<sup>2)</sup>。QST高崎では、乾式法に比べて、安定した回収率、将来の装置化が容易などの点から、Bi標的を酸で溶解して溶媒抽出などにより精製する湿式法<sup>3)</sup>、東海センターでは  $^{211}\text{At}$  の遠隔地への頒布をめざした新たな製造法として  $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$  ジェネレータ<sup>4)</sup>の開発が進められている。

ここに挙げた大半の施設がめざすところは、照射・分離・回収技術の三拍子揃った施設であり、安定供給とそのスケールに耐える製造に見合った技術として成熟させていくことが期待される。

$^{211}\text{At}$  は  $^{18}\text{F}$  や放射性ヨウ素と同族元素であることから、その薬剤化には有機反応に基づく直接標識を必要とする。刻々と変化する  $^{211}\text{At}$  の化学形や治療核種としては短い半減期を考慮すると、生体内で安定な位置に短時間のうちに標識できる反応が望ましい。それらの条件を満たすものとして、芳香族化合物(主にベンゼン環)にあらかじめ有機金属基(スズ、タリウム、水銀など)を導入した標識前駆体を合成しておき、酸化剤存在下で有機金属基と  $^{211}\text{At}$  を交換する反応が用いられてきた<sup>5)</sup>(図1)。特に、有機スズ化合物を用いるスズ-アスタチン交換反応は、室温中、数分で約90%の  $^{211}\text{At}$  を標識できることから最もよく使われている。しかし、有機スズ化合物は酸や熱に弱いと、合成経路が複雑になる傾向にあるとともに、有機スズ化合物の潜在的毒性が懸念される。そこで、筆者らはこのような課題を解決するために、酸や熱に比較的強く、低毒性のケイ素に着目し、ケイ素-アスタチン交換反応による薬剤化を行ってきた。特に、がん細胞選択的な集積が期待できるフェニルアラニンモデルとして、ケイ素-アスタチン交換反応による  $^{211}\text{At}$  の標識を試みた。酸化剤である *N*-クロロスクシンイミド存在下、70°Cで10分