

ラジオアイソトープから飛び出すアルファ線で進行がんをピンポイント攻撃

—医・理・核物連携によるアルファ線内用療法実用化のための次世代加速器開発—



研究ノート

福田 光宏*

Pinpoint attack on advanced cancer by alpha particles emitted from radioisotopes

Next generation accelerator development for practical use of targeted

radioisotope therapy using alpha particles by cooperation among Graduate

School of Medicine, Graduate School of Science and Research Center of Nuclear Physics

Key Words : radioisotope, alpha particle, Astatine, cyclotron, targeted radioisotope therapy

1. はじめに

昔は、がんは治らない病気と思われており、「余命〇ヶ月・・・」という医師の冷徹な宣告が伝えられると本人や家族は泣き叫んで悲痛な時間を過ごすということが多かったように思われる。しかしながら、今は、がんは治る病気、治せる病気、闘う病気へと進化し、患者本人が病気を公表して闘病生活を送る、というようなケースが多々見受けられるようになってきた。これも、がんの診断・治療技術が格段に進歩し、早期発見・早期治療によって命が長らえられるようになった証であり、がんは決して不治の病ではなくなったことは人々に勇気と希望を与えている。一方で、初診時に既に進行しているがんや原発巣以外へ転移しているがんは現在の治療技術でも手の施しようがなく、できるだけ苦しまずに延命するのが精一杯の手立てとされている。がん病巣が全身にどんなに散らばっていても、がん細胞だけに集中砲火を浴びせる治療法がないものかと誰しも思うところであるが、それを現実のものに近づけてくれる治療法がラジオアイソトープ (RI) を用いた内用療法である。

内用療法自体の歴史は古く、ベータ線を放出する¹³¹I、³²P、⁸⁹Srなどを用いた治療が数十年前から行われている。特にカプセルに入った¹³¹Iを経口投与

して甲状腺がんやパセドウ病を治療したり、¹³¹Iで標識したMIBG (メタヨードベンジルグアニジン) で褐色細胞腫や神経芽細胞腫などを治療したりする方法は既に実用化されている。しかしながら、ベータ線は体内での飛程が長く (最大3mm程度)、平均エネルギーも0.2MeV前後で低いことから、様々な病巣への適応には難がある。そこで注目されているのがアルファ線を放出するRIを用いた内用療法である。表1にアルファ線内用療法に適した主なRIを示す。これらの中でも²¹¹At (半減期7.2h) は平均6.8MeVのアルファ線を放出し、体内組織での飛程が55 μ m程度と短いことから、がん細胞内に²¹¹Atで標識した薬剤が取り込まれさえすれば、がん細胞内で停止したアルファ線が大きなエネルギーをがん細胞に付与して死滅させることができる。

表1 アルファ線内用療法に適した主なアイソトープ

核種	半減期	主なアルファ線のエネルギー (MeV)	平均飛程 (μ m)
²¹³ Bi	46 min	8.4	75
²¹¹ At	7.2 h	5.9, 7.5	55
²²³ Ra	11.4 d	5.8	>50
²²⁵ Ac	10.0 d	5.9	>50

²¹¹Atは、サイクロトロンで加速したアルファビーム (⁴Heイオンビーム) を²⁰⁹Biターゲットに照射することによって生じる²⁰⁹Bi(α , 2n)²¹¹At反応で生成される。照射したターゲットから²¹¹Atを化学的に分離・抽出し、がん細胞へ取り込まれやすい分子などをこの²¹¹Atで標識化し、病巣へデリバリーすれば治療が可能となる。大阪大学には、²¹¹Atの生成 (核物理研究センター)、²¹¹Atの分離・抽出 (理学研究科化学専攻、ラジオアイソトープ総合センタ



* Mitsuhiro FUKUDA

1959年5月生

大阪大学大学院 理学研究科 物理学専攻 後期課程 (1988年)

現在、大阪大学核物理研究センター

加速器研究部門 教授 理学博士

加速器・放射線物理学

TEL : 06-6879-8931

FAX : 06-6879-8899

E-mail : mhfukuda@rcnp.osaka-u.ac.jp

医・理・核物の連携による新しいアルファ線内用療法の開発

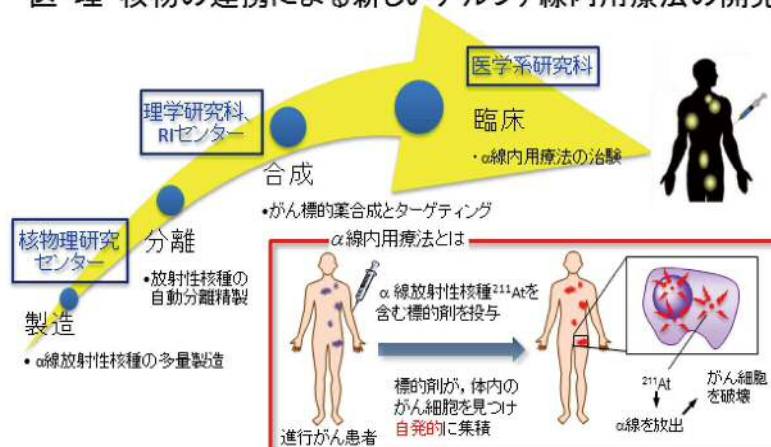


図1 アルファ線内用療法の実現を目指した大阪大学における連携研究の流れ

一)、がん細胞へデリバリーする物質への ^{211}At の標識化(理学研究科化学専攻)、 ^{211}At 標識物質を用いた内用療法の臨床(医学系研究科)を実施する研究環境と専門家が全て揃っているという強みがある。図1に ^{211}At の生産からアルファ線内用療法の臨床に至るまでの研究開発の流れを示す。アルファ線内用療法の実用化の鍵をにぎるのは、高強度のアルファビームを供給する小型加速器“スケルトン・サイクロトロン”の開発と高強度ビームを用いたRIの多量製造、RIの分離抽出過程での被曝を低減する分離精製装置の自動化、ターゲティング分子へのRI合成とデリバリーの迅速化などである。国内唯一のFirst-in-Human 治験が可能な放射性医薬品臨床施設において内用薬の治療効果と副作用の検証を行うことにより、アルファ線内用療法の早期実現を目指している。本稿では、大阪大学の医学系研究科・理学研究科・核物理研究センター・ラジオアイソトープ総合センターの4部局が有機的に連携して取り組む ^{211}At のアルファ線内用療法の研究プロジェクトとその起点となる“スケルトン・サイクロトロン”の開発について紹介する。

2. がんの罹患と生存率の現状

近年、食生活が豊かになり、生活環境も格段に改善されてきて不自由のない生活を送ることができるようになってきた反面、生活習慣と三大疾病(がん、脳卒中、急性心筋梗塞)の因果関係が取りざたされており、がんの罹患数(ある年に新たにがんを診断された数)や死亡数(ある年にがんで亡くなった人

の数)は年々増加傾向にある。独立行政法人国立がん研究センターの「2015年のがん統計予測」[1]によれば、大腸がん、胃がん、肺がんの罹患数は13万例を超えて群を抜いており、前立腺がんや乳がんとともに今後もまだまだ増え続けそうな勢いである。死亡数では肺がんが断トツに8万例近くもあり、大腸がんとうつがんが5万例前後で後を追っている。これらの絶対数が増えている要因の一つには高齢者の増加が挙げられるが、それを考慮しなくても胃がんとうつがんの死亡数は横ばいもしくは減少傾向にあり、高齢化に伴う効果を差し引けば大腸がんとうつがんも実質的には同様の傾向を示しているようである。

一方で、近年のがんの診断・治療技術の進歩は目覚ましく、早期に発見できればがんは治せる病気になってきている。がんの治療法を大きく分けると外科療法、化学療法、放射線治療が代表的である[2]。限局化された病巣が中程度までの進行であれば切除により根治性を高められることから、昔から外科療法はがん治療の代表格として適応されてきた。しかしながら、患者の年齢や合併症のリスクなどから適応が限定されたり、施術できたとしても部位の機能を失うことによって術後の生活に支障を来したりして、必ずしも万能というわけではなかった。化学療法は、抗がん剤などを注射や経口などにより投与して病巣に薬剤を運び、がん細胞を死滅させる治療法であり、特に原発巣から離れた場所に転移したがんを死滅させる或いはがんの増殖を抑えることが可能である。しかし、薬効の限界から根治性が必ずしも

高いとは言えず、薬剤による副作用も強かったりして、単独の治療法としては難がある。それに対して体外から放射線を照射する治療法は、病変が限局化されていれば臓器等の機能と形態を保持しながら治療することができることから QOL（生活の質：Quality of Life）を向上させるだけでなく、通院だけで治療が行えるなど患者の負担を軽減できるという利点を備えている。ただ、現状では、早期がんの場合のみ外科療法と同程度の治療成績を収めているものの、病巣の進行状態や形状などによっては放射線治療の適応に限界があり、治療費の負担も大きい。

それぞれの治療法には一長一短があるが、状況に応じて複数の治療法を併用する場合もあり、全体的には以前に比べて5年相対生存率は明らかに向上している。図2に大阪府の地域がん登録データから抽出した5年相対生存率の年次変化を示す。1993年に全部位の5年相対生存率は48%であったが、2007年には61%まで上昇している。部位別で見ると、大腸がん、悪性リンパ腫、胃がんの5年相対生存率が60%を超えているのに対して、肝臓がんと肺がんの5年相対生存率が35%以下に留まっており、これらのがんの治療率を高めることが当面の課題とされている。

がんの予防・早期発見の努力の一方で、がん患者の1/3は初診時に既に隣接臓器への浸潤や遠隔転移などが見られるような進行がんに冒されているとい

う実態があり、これまで有効な治療法が確立されていないことから、これらの患者の5年相対生存率は15%以下に留まっている。従って、RIを搭載したターゲティング分子ががん組織へ自発的に集積し、RIの崩壊によって放出されるアルファ線ががん細胞だけをピンポイントで破壊するアルファ線内用療法は、進行がん治療の道を切り拓く新しいがん治療法として多いに期待されている。

3. アルファ線内用療法に必要なRIの生成量

RIは加速器で得られるイオンビームや原子炉で生み出される中性子などを用いて生成される。 ^{211}At の場合には、30MeV前後のアルファビームを ^{209}Bi ターゲットに照射すると最も収量が多いが、エネルギーが30MeVより高くなると $^{209}\text{Bi}(\alpha, 3n)^{210}\text{At}$ 反応で生成される ^{210}At の混入量も増えてくる。 ^{210}At は複数のガンマ線を放出するため、多量の混入は避ける必要があることから、 ^{211}At の生成には28MeV程度までエネルギーを下げるのが望ましい。一方で、ターゲティング分子に標識した ^{210}At のガンマ線をSPECT（単一光子放射断層撮影装置）で観測することにより、患部へ取り込まれたアスタチンの集積度合いを診断することも可能である。その場合は、アルファビームのエネルギーを40MeV以上に上げて ^{211}At の混入を防ぐ必要がある。

アルファ線内用療法に必要なRIの量は、初期値

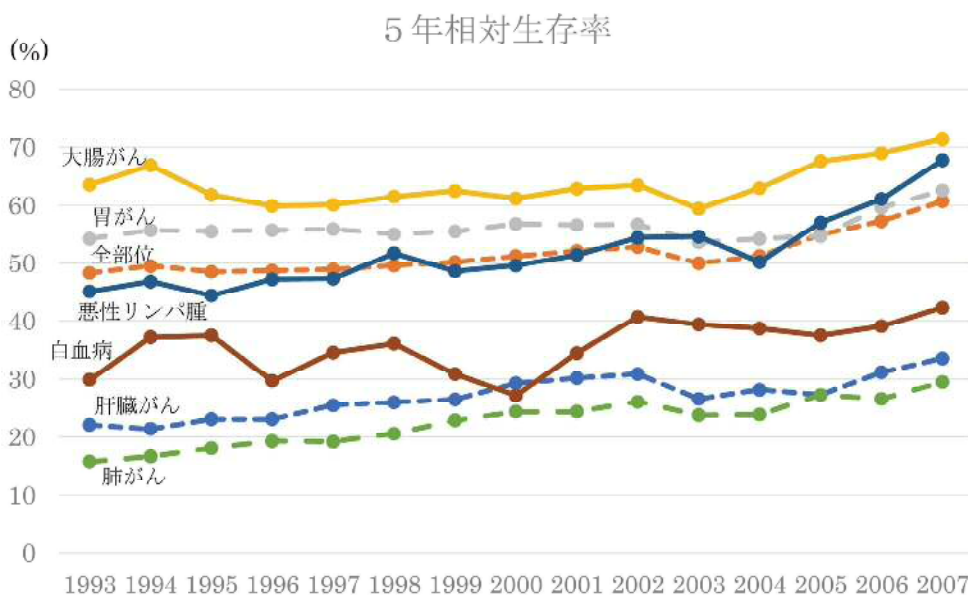


図2 大阪府における部位別5年相対生存率の年次推移 (男女合計)

として患者一人当たり 37MBq 程度と推定される。国内でアルファ線内用療法の適応が想定される進行がん患者数を年間 3000 人程度と仮定すると一日当たり約 10 名の患者に治療を施す必要があり、370MBq / 日の放射性薬剤の供給が求められる。28MeV のアルファビームを用いてビーム電流 $1\mu\text{A}$ 、照射時間 1 時間で生成される ^{211}At の平均収量を 28MBq とし [3]、化学分離処理や薬剤合成、医療現場までの搬送時間などを考慮して必要数量の 8 倍程度を生産すると仮定すると、一日当たり 370MBq の ^{211}At を生産するのに必要なアルファビームのビーム電流と照射時間の積は $\sim 13\mu\text{A}\cdot\text{h}$ と見積もられる。アルファ線内用療法の実用化とともに将来的な適応患者数が増えていくことを想定すると、アルファビームを供給する加速器には数百 μA のビーム電流を出力する性能が求められる。

4. RI 製造用高強度小型サイクロトロンの開発

PET 用 RI と同様に、病院内でアルファ線内用療法のための RI を製造するためには、小型で汎用性・安定性・信頼性に優れた高強度のサイクロトロンが必要とされる。 ^{210}At 及び ^{211}At を生成するためには 40MeV 以上の ^4He イオンビームを供給する必要がある、PET 用 RI の製造のほかに中性子などを用いた SPECT 用 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の国内生産、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 用熱外中性子照射などのオプションも想定すると、最大 30MeV の高強度水素イオンビームも必要とされる。

従来型の常伝導サイクロトロンは、銅製のホロウ・コンダクターを用いたコイルと鉄心・鉄磁極を組み合わせた電磁石を用いて加速に必要な等時性磁場を形成している。コイルに数百アンペア以上の電流を流した際に発生するジュール熱はコイルの支持体などを介した熱伝導やコイル表面からの輻射熱、周辺空気の対流などによって磁極や鉄心の温度を上昇させ、鉄材の膨張を引き起こして磁極間隙での磁束密度を変化させる要因になっていた。これにより、加速粒子の回転周期が変化し、固定周波数の加速電圧に対して相対的に粒子の加速位相が変動することから、ビームの強度と質を低下させていた。また、鉄材のヒステリシスによって磁場の再現性に難があり、数十分以上をかけてコイル電流値を周期的に変化させながら励磁して磁場の再現性を高めるといった工

夫が必要であった。さらに、励磁電流が大きくなると消費電力が増えるため運転コストが大きくなるだけでなく、鉄心の存在により機器配置の空間的な自由度が大幅に制約されるといった問題もある。

そこで、これらの課題の解決策として、高温超伝導コイルを採用した空芯型のスケルトン・サイクロトロンの開発に取り組んでいる [4]。スケルトン・サイクロトロンとは、鉄材を極力用いずに多数の空芯コイルの組み合わせによって磁場分布を形成する新しいタイプのサイクロトロンであり、鉄心を取り去ってコイルだけの骨組みにしたところから“スケルトン”と名付けている。スケルトン・サイクロトロンのコイルには、臨界温度が 100K を超え、クエンチに対するマージンが大きいイットリウム系高温超伝導線材を採用する予定である。この高温超伝導コイルは、NbTi 等の低温超伝導線材を用いたコイルと同様に、省電力で 3T を超える高磁場を発生でき、安定した磁場分布を形成することができる。図 3 にスケルトン・サイクロトロン電磁石の概念図を示す。スケルトン・サイクロトロン電磁石は、等時性磁場を形成するためのメインコイルとトリムコイル、ビームを鉛直方向に集束させるためのセクターコイル、ビームの入射と中心領域での初期加速軌道を最適化するためのセンターコイル、ビーム引出しのための磁気チャンネルコイルなどから構成される。これらのコイルは立体的に軸対称な位置に配置し、加速平面を対称面として上下に分離したクライオスタットの内部に固定される。鉄心を極力用いずに空芯化することによって同じコイル電流値での磁場の再現性が向上し、電磁石の運転が極めて容易になる。また、空間の大部分を占めていた鉄心や磁極を排除することによって加速電極や共振空洞、入射・引出用静電

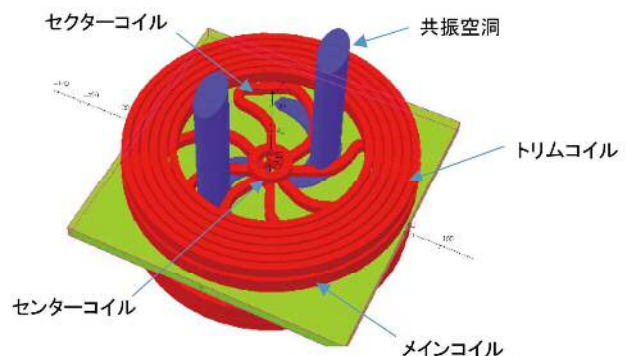


図3 スケルトン・サイクロトロン電磁石の概念図

チャンネル、ビーム診断プローブなどの機器配置の自由度が高まり、サイクロトロンコンパクト化やビーム強度増強に必要とされる空間電荷効果への対策が容易になるなどの利点生まれる。

5. おわりに

アルファ線内用療法は、RIで標識したターゲット分子をがん細胞に取り込ませ、RIから放出されたアルファ線によりがん細胞をピンポイントで死滅させる画期的な治療法である。これまで有効な治療法がなかった進行がんを対象とするアルファ線内用療法の実現を目指し、大阪大学では、理学研究科、医学系研究科、核物理研究センター、ラジオアイソトープ総合センターが部局の枠を超えた横断的な連携強化により革新的な研究開発に挑戦している。これは、学内に物理学、化学、医学、薬学、工学など様々な分野の専門家が集結し、加速器から病院に至るまでのあらゆる設備が整っているという大阪大学ならではの強みを最大限活かしたプロジェクトであり、H27年度からは「医理連携による進行がん治療のための国際医療拠点形成事業」が本格的にスタートした [5]。今後、新たな医療技術の国際標準化や医療イノベーション創出（新放射性医薬・医

療機器の開発）などを目標に、アルファ線内用療法における国際的な標準治療拠点の形成を目指して邁進していく。

[参考文献]

1. http://www.ncc.go.jp/jp/information/pdf/press_release_20150428_shiryō_01.pdf
2. 公益財団法人医用原子力技術研究振興財団ホームページ <http://www.ncc.go.jp/jp/>
3. M.R. Zalutsky and M. Pruszyński, “Astatine-211: Production and Availability”, *Curr. Radiopharm.* 2011 July; 4(3): 177-185.
4. M. Fukuda, H. Ueda, K. Hatanaka, et. al., “Design study of the skeleton cyclotron magnet using a high-temperature superconducting coils”, *Proceedings of the 11th Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan*, Aomori, Japan, August 9-11, 2014, pp. 101-104.
5. 概算要求プロジェクト「医理連携による進行がん治療のための国際医療拠点形成事業」キックオフシンポジウム
<http://www.rcnp.osaka-u.ac.jp/~medsci/MedSci-Sympo2015/index.html>

