

アスタチン標識リガンドを用いたPSMA標的 α 線治療 PSMA-targeted alpha therapy using astatine-labeled ligands



夢はバラ色

渡部直史*

Graduate School of Medicine and Institute for Radiation Sciences,
Osaka University

Key Words : Astatine, Targeted alpha therapy, PSMA, prostate cancer

はじめに

前立腺癌は世界的に増加傾向にあり、国内男性で新規罹患数の最も多い癌となっている。国立がん研究センターのがん情報サービスによると、2019年に国内で前立腺癌と診断された人は94,748人であり、年間12,759人の方が亡くなっている。前立腺癌には初期段階では手術、放射線治療、ホルモン療法などの様々な治療が実施されるが、こういった標準治療に抵抗性となり、多発転移を伴う場合は非常に予後不良である。強力な抗癌剤を用いた化学療法も実施されるが、副作用も多く、患者さんにとっては負担の大きな治療であり、治療を繰り返すうちに薬が効かなくなってしまうことも少なくない。

近年、狙った標的に結合する化合物に、標識する核種を変えることで、癌の診断から治療まで一貫して実施するセラノスティクス (Theranostics) が注

目を集めている。セラノスティクスは、TherapyとDiagnosticsを融合した造語であり、癌を標的とした画像診断と治療を一貫して実施する新たな医療技術である。核医学セラノスティクスではまずPET (Positron Emission Tomography: 陽電子放出断層撮影) と呼ばれる画像診断で標的分子の発現を確認する。その後、標識核種をポジトロン放出核種から α 線または β 線放出核種に切り替えることで、全身の病変に対して、標的アイソトープ治療 (核医学治療) を行うという流れである。通常の放射線治療 (外照射) が局所治療であるのに対して、核医学治療は抗癌剤のように多発転移に対する治療として実施可能である (図1)。

最近、世界で新たなPET診断薬、核医学治療薬が次々に登場しており、日本国内でも保険収載されるなど実臨床への導入も進みつつある。特にPSMA

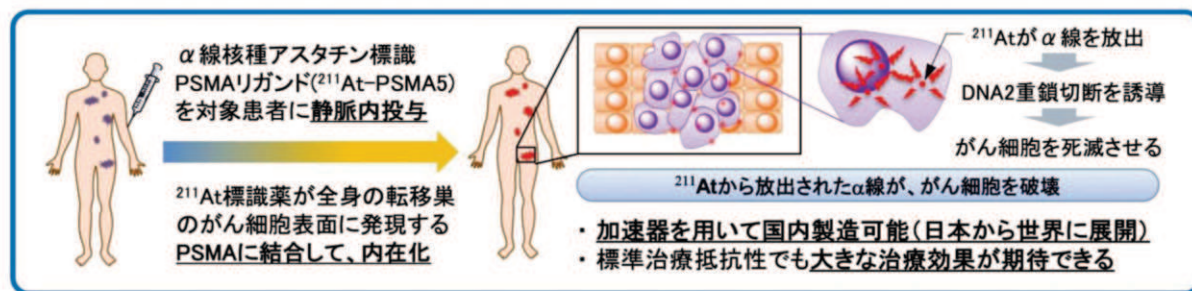


図1. アスタチン標識 PSMA リガンド (^{211}At PSMA-5) を用いた標的アルファ線治療



* Tadashi WATABE

1979年10月生まれ
大阪大学大学院医学系研究科 (博士課程) 卒業 (2013年)
現在、大阪大学大学院医学系研究科 放射線統合医学講座 放射線医学 講師 医学博士
専門/核医学
TEL : 06-6879-3434
E-mail : watabe.tadashi.med@osaka-u.ac.jp

(前立腺特異的膜抗原: Prostate Specific Membrane Antigen) を標的としたセラノスティクスは世界で爆発的な広がりを見せ、前立腺癌の診療に大きな変革をもたらした。本コラムでは前立腺癌におけるPSMAを標的とした α 線治療を中心に詳しく解説したい。

PSMA (前立腺特異的膜抗原) について

前立腺癌の細胞膜には9割以上の高頻度で前立腺特異的膜抗原 (Prostate Specific Membrane Antigen, PSMA) が発現している。PSMA は前立腺癌の原発巣及び転移巣のいずれにも発現し、特に転移巣で高発現する。PSMA を標的としたPET 画像診断薬は大変良好な病変への集積性を有しており、従来のCT や骨シンチといった画像診断では再発・転移を同定できない場合においても、明瞭に病変を検出することが可能である (図2)。

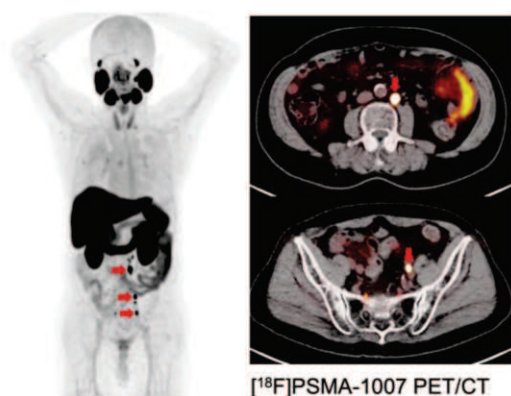


図2. ポジトロン放出核種の¹⁸Fで標識したPSMA標的PET画像：従来手法では同定不可能な多発リンパ節転移(赤矢印)を検出可能

また、PSMAは病理学的悪性度(グリソンスコア)に相関して、発現が増加するほか、去勢抵抗性前立腺癌で発現が増強する。PSMAに特異的に結合して細胞内で放射線(α線・β線)を放出し、癌細胞死を誘導するリガンド(核医学治療薬)については当初からGame changerとして注目され、β線核種の¹⁷⁷Lu(ルテチウム)で標識されたPSMA標的薬([¹⁷⁷Lu]PSMA-617、商品名:Pluvicto)は既に欧米で承認されている。[¹⁷⁷Lu]PSMA-617は標準治療に比べて、有意に生存期間を延長させることが示されており、転移を有する去勢抵抗性患者において大変有効な治療である¹⁾。しかし、β線核種では十分な治療効果が得られない患者も多く、より有効性の高い治療として、α線を用いた核医学治療に注目が集まっている。α線は短い飛程で高いエネルギーを放出することから従来のβ線核種を用いた治療に不応性の患者であっても治療効果が期待できる。実際にPSMAを標的とした核医学治療においては、β線核種の¹⁷⁷Lu標識PSMA標的治療では増悪し

た患者においても、α線核種のアクチニウム(²²⁵Ac)標識に切り替えたことで完全寛解に至ったことが報告されている²⁾(図3)。

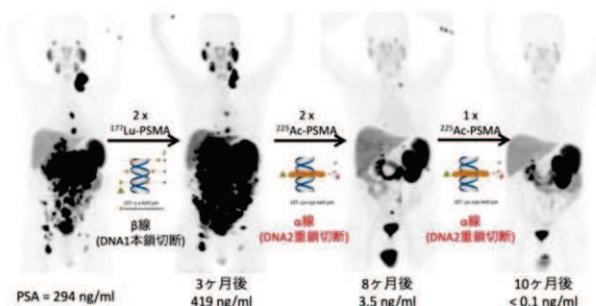


図3. 進行前立腺癌におけるPSMA-PET画像：ルテチウム(¹⁷⁷Lu)によるβ線治療では抵抗性であったが、アクチニウム(²²⁵Ac)を用いたα線治療によって完全寛解となった症例²⁾

このため、世界的にはアクチニウム(²²⁵Ac)を用いた治療薬の開発が盛んである。²²⁵Acは半減期10日のα線放出核種であり、デリバリーに適している。しかし、²²⁵Acの製造には希少RIであるラジウム(²²⁶Ra)が必要であることなどから、世界的に供給が限定されているのが現状である。

そこで、最近では他のα線核種に注目が集まってきている。アスタチン(²¹¹At)は半減期7.2時間のα線放出核種であり、加速器(中型サイクロトロン)を用いて、天然同位体のビスマス(²⁰⁹Bi)にαビームを照射することで製造可能である。β線治療用核種(¹³¹I、¹⁷⁷Luなど)は医療用の原子炉での製造が必要であることから、日本国内では原則輸入に頼っているが、アスタチンは加速器を用いた国内製造が可能である。またアスタチンはヨウ素の同族元素であり、ヨウ素によく似た性質を示すことがわかっている³⁾。現在、大阪大学では難治性分化型甲状腺癌患者を対象に[²¹¹At]NaAtを用いた第I相医師主導治験を実施しており、これまでに11名の患者の投与を終え、経過観察を行っている(治験責任医師: 渡部直史, jRCT2051210144)。

さらに大阪大学では2番手のシーズとして、アスタチン標識によるPSMA標的α線治療薬([²¹¹At]PSMA-5)の開発に成功した。担癌モデルマウスを用いて、[²¹¹At]PSMA-5(0.4MBq)の単回投与を行ったところ、大変良好な抗腫瘍効果を認めた⁴⁾(図4)。また副作用についても、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)相談で合意した内

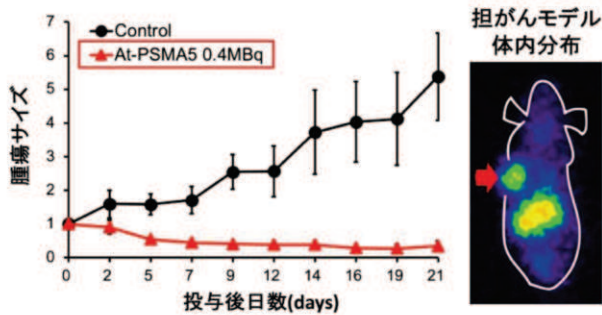


図4. 前立腺癌モデルマウスにおける単回投与後の抗腫瘍効果(左)と担癌モデルにおける体内分布(右):腫瘍への高集積(矢印)が確認できる

容で非臨床安全性試験(拡張型単回投与毒性試験)を実施し、げっ歯類において、35MBq/kgまでの用量において重篤な副作用は観察されなかった。 ^{211}At は化合物から遊離しやすいとも言われているが、本化合物については比較的安定であり、投与24時間後に甲状腺や胃に多少の集積を認めるものの、高用量の投与においても、病理組織学的に問題となるような異常所見を認めないことも確認した⁵⁾。

さらに阪大病院核医学診療科内に設置されているアスタチン自動分離精製装置、標識合成装置を用いて、大阪大学核物理研究センター、または理化学研究所 仁科加速器科学研究センターから原料としてアスタチン(Biターゲット)を搬入し、6ロット試験(各施設より連続して3ロットを製造)を実施し、いずれの施設から搬入した場合においても、安定して治験薬をGMP(Good Manufacturing Practice)基準で製造できることを確認した(図5)。

^{211}At [PSMA-5]については、AMED橋渡し研究(シリーズF)において、大阪大学発ベンチャーのアルファフュージョン社と共に医師主導治験(Phase-I)の準備を完了させ、2024年4月に治験審査委員会

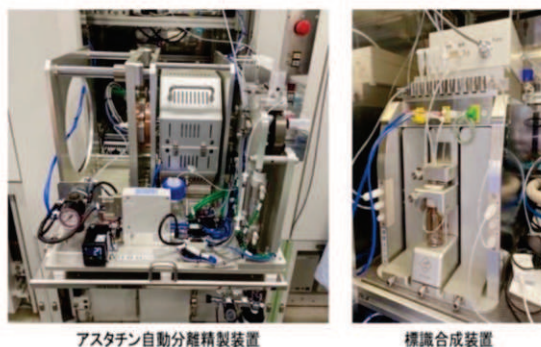


図5. アスタチン自動分離精製装置と標識合成装置(阪大病院 GMP エリアに設置済み)

の承認を得て、PMDAに治験届を提出した(治験責任医師:渡部直史, jRCT2051240038)。その後、6月に世界初となる1例目への投与(First in human)を行った。引き続き被験者のエントリーを続け、安全性ならびに有効性の評価を行っていく予定である。

今後の展開について

大阪大学では多くの癌に発現しているL型アミノ酸トランスポーター1(LAT1)を標的とした ^{211}At 標識アミノ酸誘導体(^{211}At -Phenylalanine, ^{211}At - α -methyl-L-tyrosine)の標識合成に成功し、代表的な難治性癌である脳腫瘍ならびに膵臓癌モデルにおいて、高い治療効果を確認している^{6,7)}。LAT1は正常臓器での発現がほとんどないため、副作用の少ない癌種横断的な治療となることが期待される。さらにLAT1同様に多くの癌組織内の癌関連線維芽細胞に発現するFAP(線維芽細胞活性化タンパク)を標的とした $^{225}\text{Ac}/^{211}\text{At}$ 標識FAPI化合物も開発しており、現在、化合物の最適化を行っている^{8,9)}。

さらに、アスタチンの供給についても、大阪大学核物理研究センター内に α 線核医学治療社会実装拠点(TATサイクロトロン棟)が完成し、今後、専用の加速器が設置され、 ^{211}At の大量製造が予定されている(図6)。本拠点からの供給が開始されれば、多施設での治験が格段に進めやすくなり、 ^{211}At 標識薬の承認に向けた動きがさらに加速することは間違いない。

また国内外でアスタチンの製造から標識合成、非臨床・臨床評価までを一貫して、実施するためのネ



図6. α 線核医学治療社会実装拠点 TAT サイクロトロン棟(大阪大学)の完成予想図

ットワークとして、世界アスタチンコミュニティ (WAC) や日本アスタチンコミュニティ (JAC) も立ち上がった。今後、WAC ならびに JAC がアスタチン創薬の世界での実用化に向けたハブとなってくれることに期待したい。

おわりに

海外ではアカデミアだけでなく、大手製薬を含む様々な企業がセラノスティクスの分野に次々と参入しており、 α 線標的治療を含む同分野はさらに拡大を続け、実臨床の中での適応が増えていくことは確実である。一方で、セラノスティクスをさらに発展させていくためには、さらなる人材育成を推進し、十分な使用量を確保するために規制面での柔軟な対応を働きかけていく必要がある。

アスタチンを用いた核医学治療についても実臨床に向けては乗り越えるべき課題も残されているが、まずは医師主導治験でアスタチン標識薬の有効性・安全性を明らかにし、将来的に革新的な癌治療薬として世界中の患者さんに使われるようになることを目指したい。

参考文献

- 1) Sartor O, de Bono J, Chi KN, *et al.* N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103
- 2) Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, *et al.* J Nucl Med. 2016 Dec;57(12):1941-1944
- 3) Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Liu Y, *et al.* J Nucl Med. 2019 Sep;60(9):1301-1307
- 4) Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, *et al.* Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023 Feb;50(3):849-858
- 5) Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Kadonaga Y, *et al.* Int J Mol Sci. 2024 May 23;25(11):5667.
- 6) Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, *et al.* Oncotarget. 2020 Apr 14;11(15):1388-1398
- 7) Kaneda-Nakashima K, Zhang Z, Manabe Y, *et al.* 2021 Mar;112(3):1132-1140
- 8) Watabe T, Liu Y, Kaneda-Nakashima K, *et al.* J Nucl Med. 2020 Apr;61(4):563-569
- 9) Aso A, Nabetani H, Matsuura Y, *et al.* Int J Mol Sci. 2023 May 12;24(10):8701

