

# 放射性標識プローブによる包括的がん診断・治療

——ラジオセラノスティクス——



小川 数馬

## 1 はじめに

現代の医療において、画像診断が必須の技術であることに疑いの余地はない。その画像診断で最も汎用されている X 線検査は、生体に X 線を照射し、透過した X 線を検出している。つまり、体内組織の X 線透過性の相違を画像化している。一方、放射性プローブ（放射性同位元素（RI）で標識した化合物）を用いる positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT) 核医学診断（分子イメージング）では、プローブを投与し、生体内で RI が崩壊時に放出する放射線を体外から専用のカメラで検出し、画像化する。すなわち、プローブの体内分布を画像化している。これら診断画像の大きな相違は、X 線検査が組織の形を視る形態画像診断であるのに対し、核医学画像はプローブの特徴に依存して生体内の代謝機能、血流量、受容体発現量などを測る機能画像であることである。

## 2 放射線内用療法（RI 内用療法）

RI には種々の放射物理学的性質を有する様々な核種が存在する。医療応用に重要な要素には、放出する放射線の種類、そのエネルギー、核種の半減期などがある。体内から放出された放射線を体外のカメラで検出するためには放射線の透過性が高い必要があるため、診断（イメージング）用プローブに用いる RI には、SPECT イメージのための  $\gamma$  線もしくは PET イメージのための陽電子（ポジトロン）（近傍の電子と結合し 180 度方向に 2 本の消滅放射線を放出。それらを同時計測することにより画像化）を放出する RI が選択される（表 1）。一方、細胞殺傷性の高い  $\beta$  線や  $\alpha$  線を放出する RI を用い、標的組織に集積させ、体内から放射線を照射する治療法が RI 内用療法である。体外から放射線を照射して治療を行う放射線治療が基本的には局所療法であるのに対し、RI 内用療法は全身療法であるため、外部放射線照射が

Comprehensive Diagnosis and Treatment of Cancer Using Radiolabeled Probes; Radiotheranostics.

表 1 代表的な診断用 RI とその性質

RI	半減期	PET/SPECT	代表的な薬剤（適応）
$^{99m}\text{Tc}$	6.0 時間	SPECT	$^{99m}\text{Tc}$ -MDP（骨代謝異常疾患） $^{99m}\text{Tc}$ MIBI（心筋血流）
$^{111}\text{In}$	2.8 日		$^{111}\text{InCl}_3$ （骨髄）
$^{123}\text{I}$	13.3 時間		$\text{Na}^{123}\text{I}$ （甲状腺） $^{123}\text{I}$ -IMP（脳血流）
$^{201}\text{Tl}$	3.0 日		$^{201}\text{TlCl}$ （心筋血流）
$^{67}\text{Ga}$	3.3 日		$^{67}\text{Ga}$ クエン酸ガリウム（腫瘍）
$^{18}\text{F}$	109.8 分	PET	$^{18}\text{F}$ FDG（腫瘍）
$^{11}\text{C}$	20.4 分		$^{11}\text{C}$ メチオニン（腫瘍）
$^{13}\text{N}$	10.0 分		$^{13}\text{N}$ アンモニア（心筋血流）
$^{15}\text{O}$	2.0 分		$^{15}\text{O}$ 酸素ガス（脳血流、脳酸素代謝）

MDP：メチレンジホスホン酸，MIBI：2-メトキシイソプロチルイソニトリアル，IMP：N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン，FDG：フルオロデオキシグルコース。

表 2 日本で使用されている治療用 RI とその性質

RI	半減期	放射線の種類	薬剤（適応）
$^{131}\text{I}$	8.0 日	$\beta$ 線/ $\gamma$ 線	$\text{Na}^{131}\text{I}$ （甲状腺癌，甲状腺機能亢進症）
$^{89}\text{Sr}$	50.5 日	$\beta$ 線	$^{89}\text{SrCl}_2$ （骨転移部位の疼痛緩和）
$^{223}\text{Ra}$	11.4 日	$\alpha$ 線	$^{223}\text{RaCl}_2$ （骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌）
$^{90}\text{Y}$	2.7 日	$\beta$ 線	$^{90}\text{Y}$ 標識抗 CD20 抗体（悪性リンパ腫）

困難な多発性転移や微少転移部位であっても治療効果が期待できる。現在、日本で承認され、使用されている RI 内用療法用薬剤を表 2 に示す。

## 3 セラノスティクス

セラノスティクスという言葉は、治療 (therapeutics) と診断 (diagnostics) を組み合わせた造語で、診断と治療の融合により安全に効果的に医療を行う手法として、近年注目されている。一方、特定の医薬品に対し、安全に効果的に使用するために、その医薬品に適した患者かどうかを判別する、つまり適合する患者を層別する検査をコンパニオン診断という。アメリカ食品医薬品局 (FDA) は、新規に開発される医薬品と同時にコンパニオン診断法も開発することを推奨するガイドラインを発売している。例えば、肺がん治療薬ゲフィチニブ（イレッサ®）は epidermal growth factor receptor (EGFR) の遺伝子変異が治療効果に大きく影響することが報告された<sup>1)</sup>。このことを受け、2011 年添付文書改訂にて「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺がん」と適応症が改められ、現在は、投薬前のがん組織 EGFR 遺伝子変異解析が必須となっている。つまり、

非小細胞肺癌患者の中から EGFR 遺伝子変異陽性肺癌患者を事前に層別化することにより、ゲフィチニブなどの EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤による効果的な使用が可能となる。このような分子標的薬剤使用前の遺伝子変異解析は、正に、個別化医療が実施されている好例であると言える。

#### 4 ラジオセラノスティクス

RI を用いたセラノスティクスがラジオセラノスティクスである。「セラノスティクス」は最近使われ始めた言葉であるが、RI (放射性薬剤) を用いて診断・治療を行う核医学では特別新しい概念ではない。甲状腺がんに対するヨウ化ナトリウム ( $^{131}\text{I}$ ) カプセル治療では、 $^{131}\text{I}$  が細胞殺傷性の  $\beta$  線と同時にイメージング可能な  $\gamma$  線も放出することから、まずは少量を投与し (近年は診断用 RI である  $^{123}\text{I}$  が使用される)、画像診断により治療時の投与量や治療方針を決定する。次いで、治療量の  $^{131}\text{I}$  を投与し、その後、イメージングにより状態を観察する。正にセラノスティクスである。

上述の放射性ヨウ素による甲状腺がん治療は、画像診断と治療で同じ元素を用いたラジオセラノスティクスであるが、化学的性質が類似した異なった元素の診断用 RI と治療用 RI とを組み合わせることによるラジオセラノスティクスも可能である。例えば、悪性リンパ腫治療に用いられている  $^{90}\text{Y}$  標識抗 CD20 抗体は、配位子である diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) 誘導体を抗体にコンジュゲートした DTPA 誘導体結合抗 CD20 抗体を  $^{90}\text{Y}$  標識することにより  $^{90}\text{Y}$  標識抗体が作製される。この薬剤の使用前には、診断用 RI である  $^{111}\text{In}$  により標識された  $^{111}\text{In}$  標識 DTPA 誘導体結合抗 CD20 抗体を患者に投与し、画像診断 (イメージング) により  $^{90}\text{Y}$  標識抗 CD20 抗体の分布を予測し、患者の層別化を行っている<sup>2)</sup>。ここで、 $^{111}\text{In}$  と  $^{90}\text{Y}$  が共に標識部位である DTPA 誘導体と安定な錯体を形成すること、両標識抗体の体内分布が同等であることによりこのラジオセラノスティクスは可能となる。

多くの PET 用 RI はサイクロトロンで製造されるが、親核種である  $^{68}\text{Ge}$  の半減期が長いために放射平衡を利用したジェネレータ溶出が可能なる  $^{68}\text{Ga}$  は近年注目されている PET 用 RI である。この  $^{68}\text{Ga}$  と治療用 RI である  $^{177}\text{Lu}$  とを組み合わせた RI 標識 (prostate specific membrane antigen) PSMA リガンドによる前立腺がんに対するラジオセラノスティクスの臨床研究が進んでいる<sup>3)</sup>。PSMA は、前立腺がんの腫瘍マーカーである prostate specific antigen (PSA) とは異なり、基本的には血液中には漏洩がなく、他の前立腺疾患で発現が上昇しない。そのため、前立腺がん診断・治療の有望な標的分子と考えられている。PSMA を標的としたラジオセラノスティクスの一例を図 1 に示す<sup>4)</sup>。図 1A は、前立腺がん患者に対する  $^{68}\text{Ga}$  標識 PSMA リガンド投与による PET 画像で、多くの骨転移病巣、リンパ節転移病巣が描出されている。図 1B は、3 回の  $^{177}\text{Lu}$  標

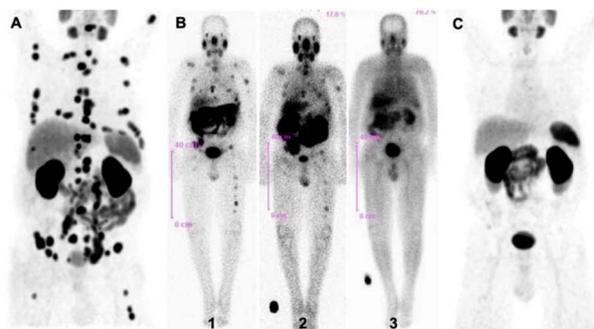


図 1 骨転移への放射線照射とホルモン治療後の 76 歳の患者の画像

識 PSMA リガンド投与後のシンチグラフィ ( $^{177}\text{Lu}$  はイメージング可能な  $\gamma$  ガンマ線も放出する) が示されている。そして、図 1C では、 $^{177}\text{Lu}$  治療後の  $^{68}\text{Ga}$  標識 PSMA リガンド PET 画像が示されており、治療前に描出された数多くの転移病巣がほぼ完全に消失しており、ラジオセラノスティクスの有用性が示されている。この PSMA を標的としたラジオセラノスティクスが日本でなされる日もそれほど遠くないかもしれない。

#### 5 おわりに

ラジオセラノスティクスでは、事前の診断用プローブを用いた画像動態解析により、治療用プローブ投与時の各組織吸収線量の予測、つまり、治療効果や副作用の予測や厳密な投与量設定が可能となる。また、治療後の画像診断により治療効果を確認しつつ、的確な治療を行っていくことができる。ラジオセラノスティクスは、個別化医療、精密医療を具現化した診断・治療法であると言え、今後、益々の発展が期待される。

#### 文 献

- 1) T. J. Lynch, D. W. Bell, R. Sordella, S. Gurubhagavatula, R. A. Okimoto, B. W. Brannigan, P. L. Harris, S. M. Haserlat, J. G. Supko, F. G. Haluska, D. N. Louis, D. C. Christiani, J. Settleman, D. A. Haber : *N. Engl. J. Med.*, **350**, 2129 (2004).
- 2) K. Kaneko, I. Choi, M. Nakagawa, K. Shinozaki, N. Uike : *Eur. Radiol.*, **24**, 3191 (2014).
- 3) K. Rahbar, A. Afshar-Oromieh, H. Jadvar, H. Ahmadzadehfar : *Mol. Imaging*, **17**, 1536012118776068 (2018).
- 4) R. P. Baum, H. R. Kulkarni, C. Schuchardt, A. Singh, M. Wirtz, S. Wiessalla, M. Schottelius, D. Mueller, I. Klette, H. J. Wester : *J. Nucl. Med.*, **57**, 1006 (2016).



小川数馬 (Kazuma OGAWA)  
 金沢大学新学術創成研究機構 (〒920-1192 金沢市角間町)。京都大学大学院薬学研究科修士課程医療薬科学専攻修了。博士 (薬学)。《現在の研究テーマ》がんの診断・治療を目的とした放射性プローブの開発。《趣味》ビール。  
 E-mail : kogawa@p.kanazawa-u.ac.jp