

分子イメージング と 標的アイソトープ治療 の最新成果

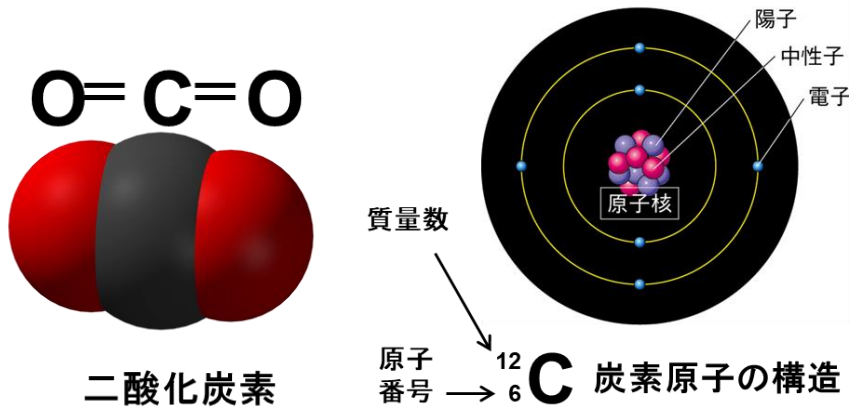
国立研究開発法人
量子科学技術研究開発機構

National Institutes for
Quantum and Radiological **S**cience and **T**echnology

分子イメージング診断治療研究部 部長
東 達也 (ひがし たつや)

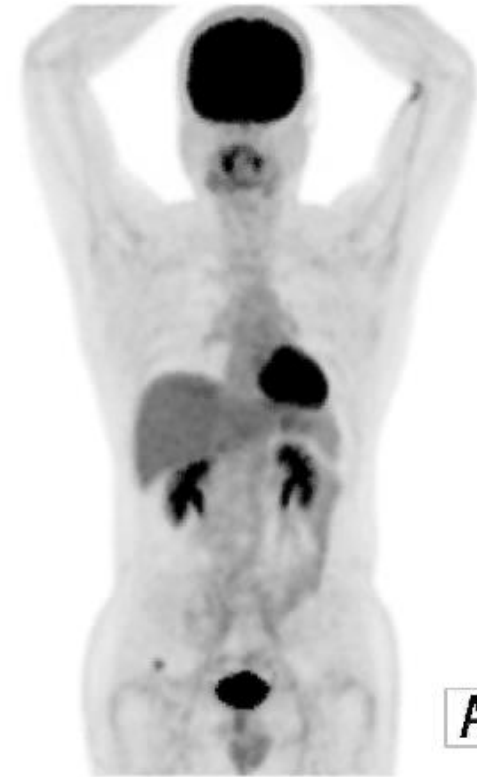
分子イメージングとは？

- 分子: 2つ以上の原子から構成される電荷的に中性な物質を指す言葉。



- 「進歩したイメージング技術で生体内での分子レベルの小さな動き、働きを見ましょう」

^{18}F -FDG PET/CT

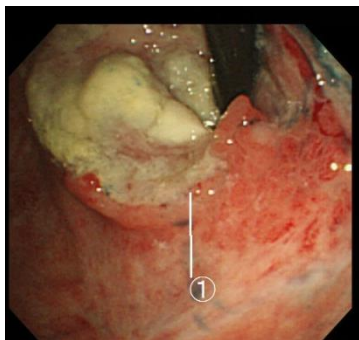


FDG = フッ素化されたブドウ糖

ブドウ糖、すなわち体内での糖代謝を見ることで、悪性腫瘍を見る

FDG-PET/CTのがん診療上の意義

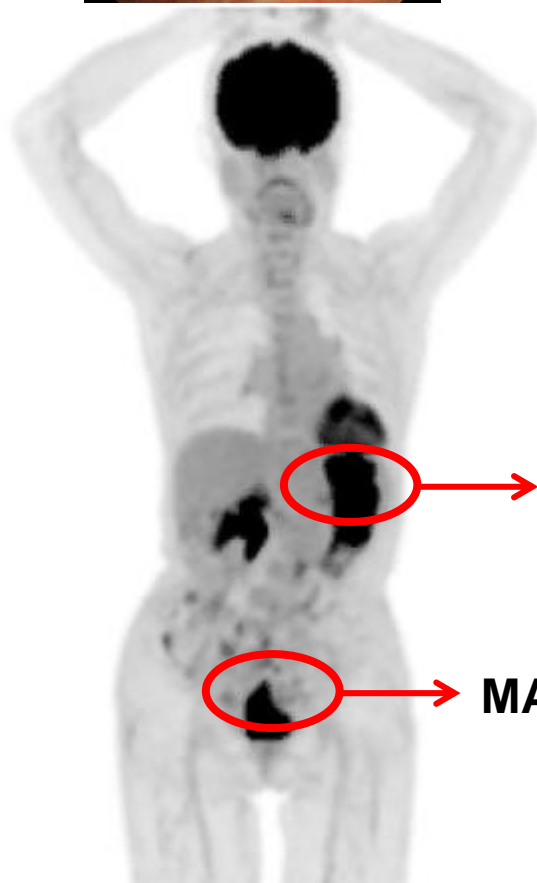
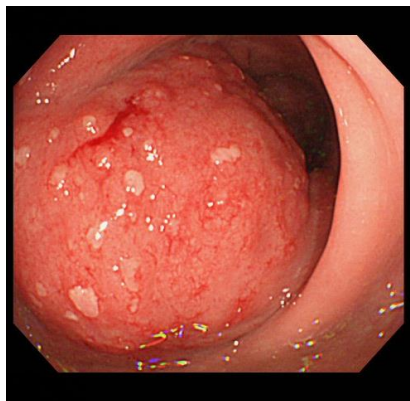
70歳代女性 胃腫瘍（リンパ腫疑い）、ステージング精査



胃：DLBCL
というリンパ腫

直腸：MALToma
という別のリンパ腫

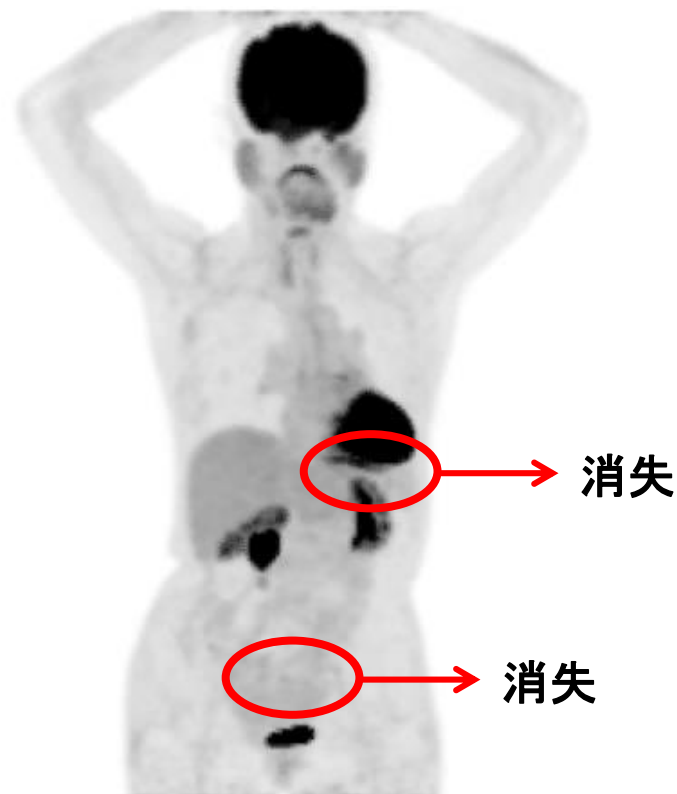
一目でステージ、
転移、併存癌、治
療効果がわかる！



DLBCL

MALToma

化学療法
R-CHOP
x8回後



PET/CTの特徴

- 一度の薬剤投与で、全身の検索が可能、病変が陽性に描出される（光る）ため：**一目で病態、全身状態が把握可能、わかりやすい**
- 検査が容易：**薬剤を投与、ベッドに寝るだけ**
：**患者さんに優しい**
- 投与する薬剤が化学物質としては非常に微量
：**副作用がまずない、患者さんに優しい**
 - 数マイクログラム程度
 - (1グラムの $1/1,000,000$)
- **機能・代謝画像と形態画像の総合画像診断**
→ **幅広い応用が可能**



分子イメージングの一例：腫瘍内低酸素検出

腫瘍内低酸素検出の臨床的意義

がん細胞は、がん組織が血液供給を超えて増殖すると、慢性の低酸素状態にさらされる

治療抵抗性
(放射線治療、抗がん剤治療)

悪性度の増強
(抵抗性、浸潤、転移形成)

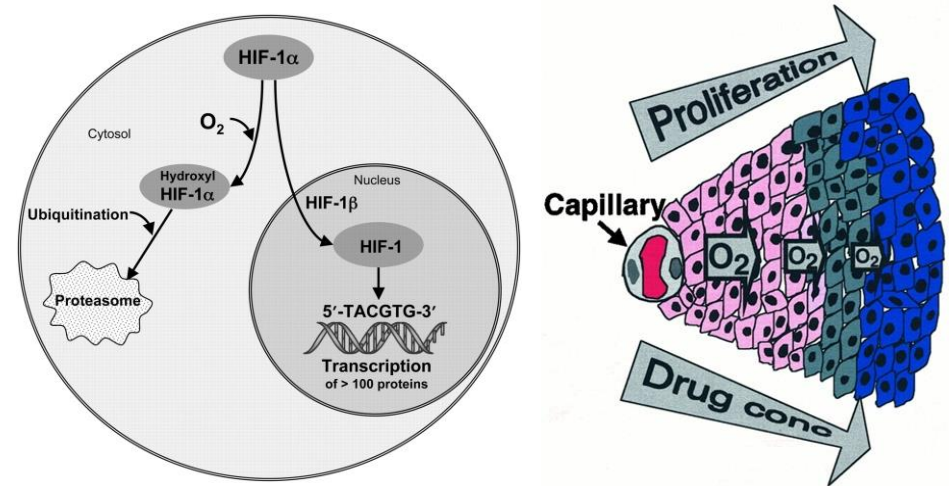
- ✓ 治療効果予測
- ✓ 予後因子
- ✓ 適正な治療方針の決定

放射線治療法の選択

X線 or 陽子線 or 炭素イオン: **重粒子線治療(低酸素に強いとされる)**

放射線治療計画

Ex. Dose painting, Image-guided IMRT



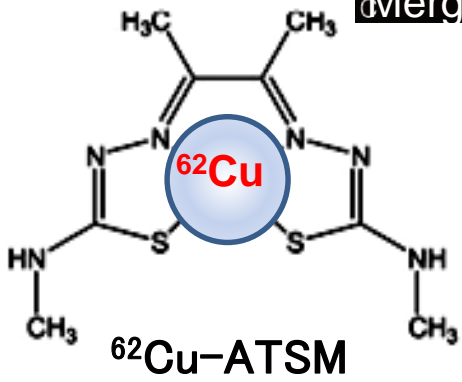
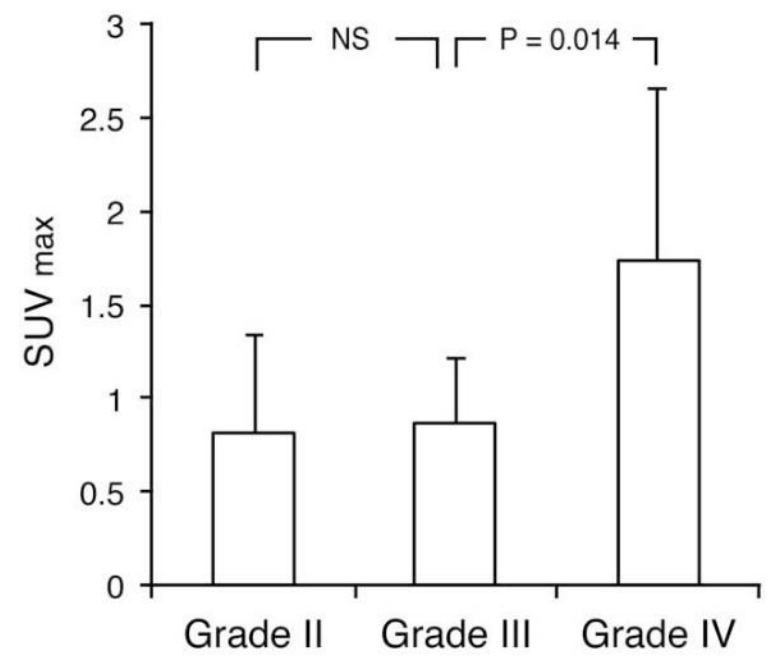
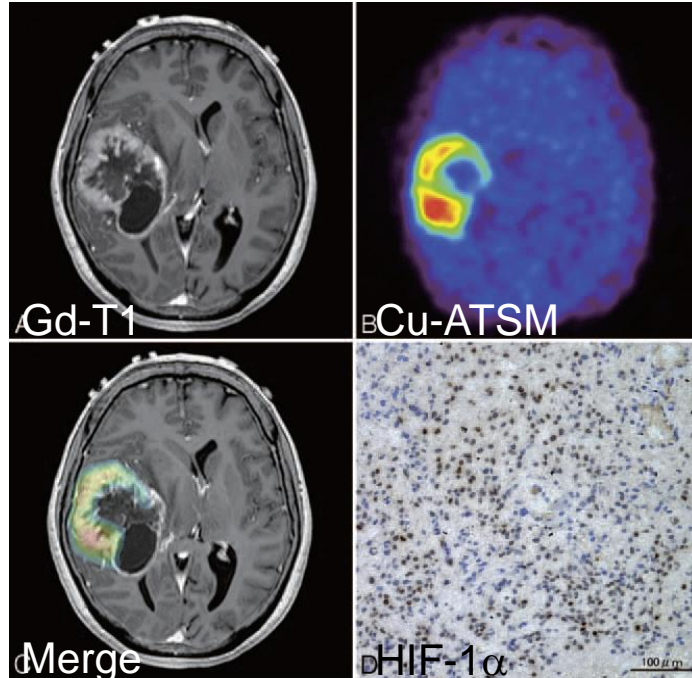
^{62}Cu -ATSM (低酸素イメージング製剤) PETによる グリオーマの性状評価

放医研QST, 横浜市立大学

対象: 22例の脳腫瘍・グリオーマ患者

手術前に:
 ^{62}Cu -ATSM PET
MRI with Gd

手術後に: HIF-1 α IHC



- 悪性度の高いグレードIVグリオーマへのCu-ATSM集積は、グレードII/IIIに比し有意に高い (Tateishi K, et al. An J Neuroradiol, 2013)

Cu-ATSMのグリオーマへの集積は、悪性度や低酸素を予測する指標になり得る

→ 重粒子線治療への応用へ

Fujibayashi Y et al. J Nucl Med. 1997;

がんの分子イメージングとは？

- 放射性核種を、分子標的を利用してがんに特異的に集積させ、診断するためのイメージング

がん細胞の標的分子



リガンド(低分子基質やホルモン)や抗体



標識アイソトープ

これらの組み合わせにより、イメージング診断薬の可能性は広がる

	低分子薬	中分子薬 (環状ペプチド)	抗体医薬
構造			
分子量	500以下	500~2000	15万程度
特異性	低い	高い	高い

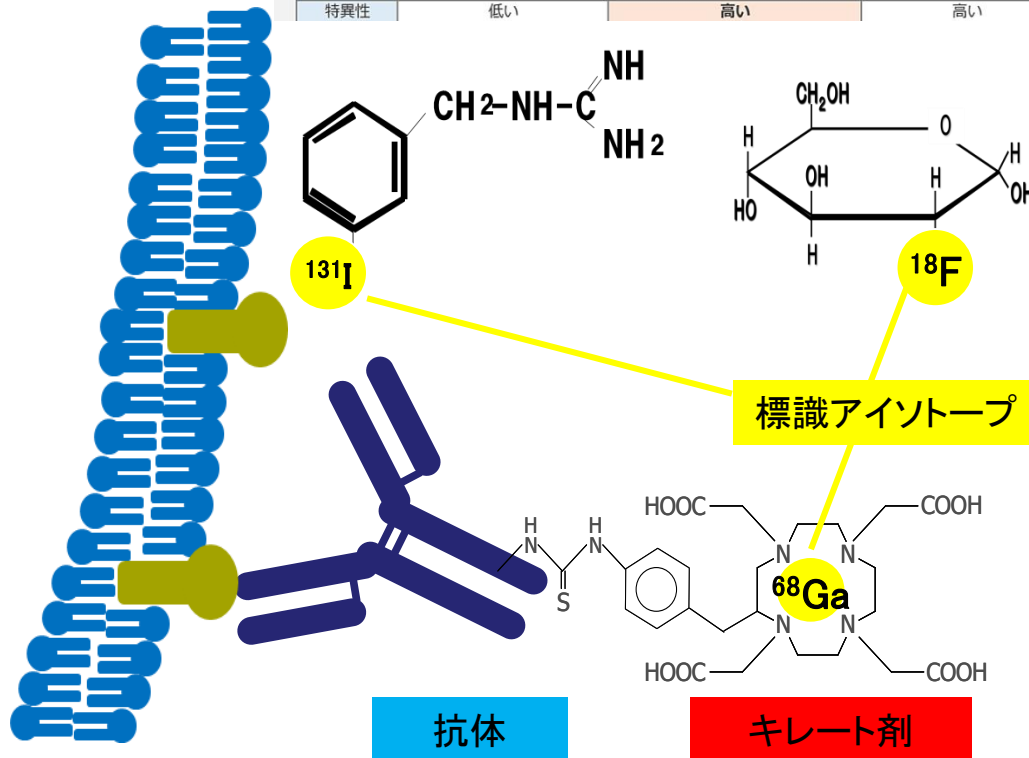
生理的集積 (fグルコース代謝, I, Ca代謝)

生理的集積 (ノルエピネフリン代謝)

ソマトスタチン受容体
CD20 (リンパ腫表面抗原)

前立腺特異的膜抗原
Prostate-specific membrane antigen (PSMA)

HER2 (受容体型チロシンキナーゼ)



低酸素領域

PET核種

^{18}F

^{11}C

^{15}O

^{68}Ga

ガンマ線放出核種

^{131}I

^{123}I

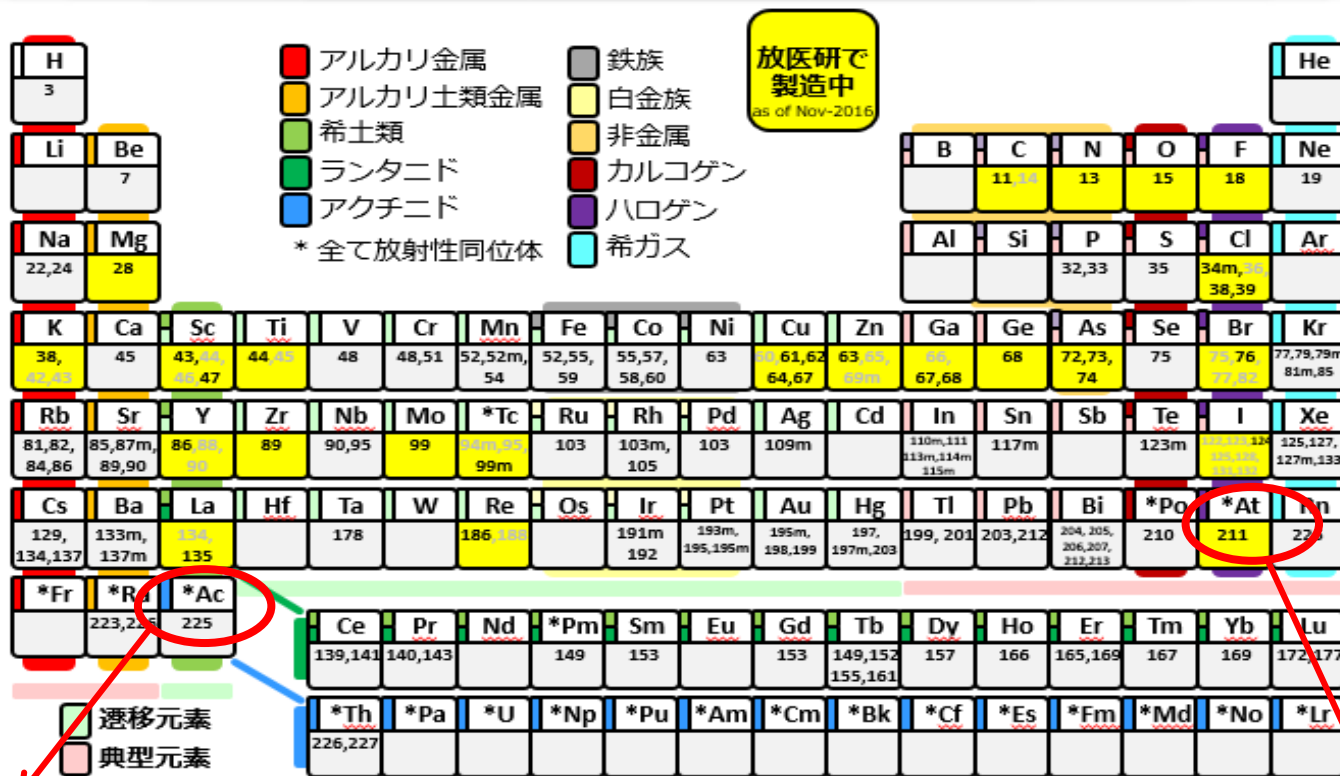
$^{99\text{m}}\text{Tc}$

^{177}Lu

β + オージェ核種

^{64}Cu

多様な治療用RIの製造技術開発の進展： アルファ核種の製造が国内でも可能に



α核種
アクチニウム225

α核種
アスタチン211

短寿命（PET 4核種）の照射装置



希少RI製造用の照射装置
ターゲット遠隔操作装置

標的アイソトープ治療(Targeted Radioisotope Therapy/TRT)とは？

- 細胞障害性の高い放射性核種を、分子標的を利用してがんの特異的に集積させる治療法

がん細胞の標的分子 + リガンド(低分子基質やホルモン)や抗体 + 標識アイソトープ

これらの組み合わせにより、TRT治療薬の可能性は広がる

	低分子薬	中分子薬 (環状ペプチド)	抗体医薬
構造			
分子量	500以下	500~2000	15万程度
特異性	低い	高い	高い

生理的集積 (I, Ca代謝)

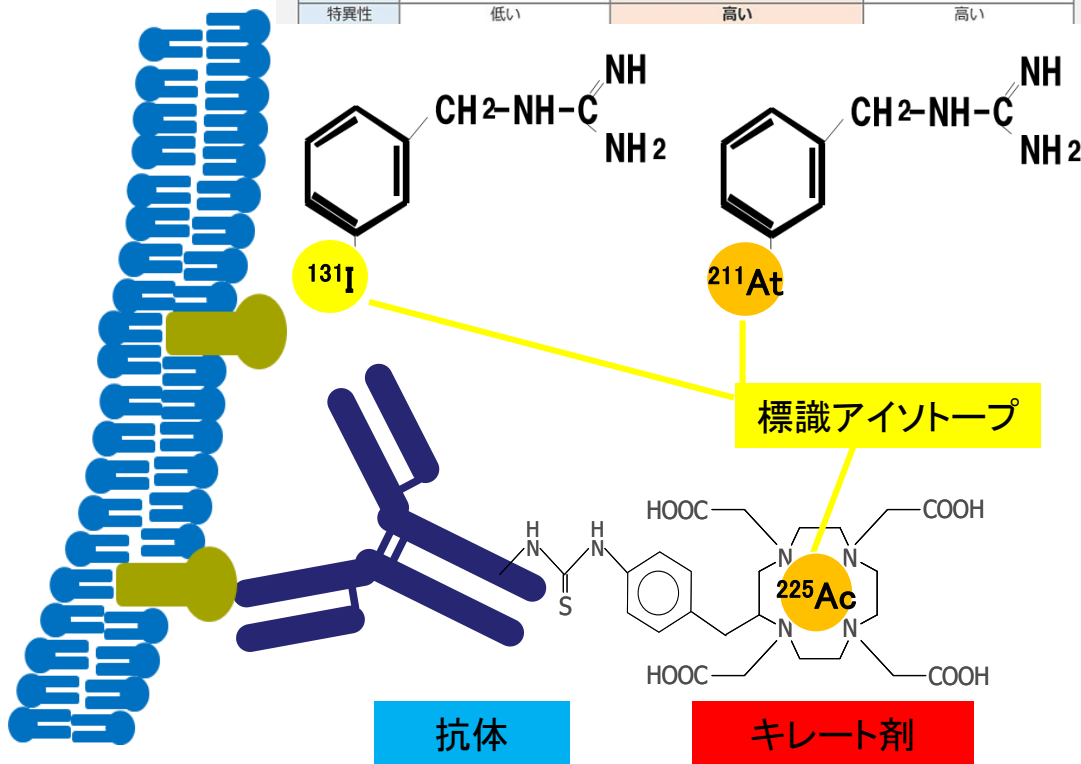
生理的集積 (ノルエピネフリン代謝)

ソマトスタチン受容体
CD20 (リンパ腫表面抗原)

前立腺特異的膜抗原
Prostate-specific membrane antigen (PSMA)

HER2 (受容体型チロシンキナーゼ)

低酸素領域



α核種

^{211}At

^{225}Ac

^{223}Ra

^{212}Pb

β核種

^{131}I

^{90}Y

^{89}Sr

^{67}Cu

^{177}Lu

β + オージェ核種

^{64}Cu

診断(diagnosis)と治療(therapy)の融合: Theranostics

Theranostics (診断と治療の融合)

Diagnosis + Therapy

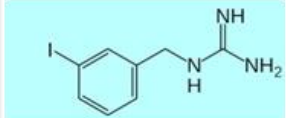
- より密接に結びついた**画像診断/分子イメージング**と**治療/標的アイソトープ治療**
- 2011年、「Theranostics誌」が創刊
- 核医学分野では γ 線核種やPET核種による画像を元に**診断**し、**標識核種**を付け替えて、 β 線、 α 線により**治療**「**標的アイソトープ治療**、**核医学治療**、**RI内用療法**」
する**という流れが加速している**
“Radio-theranostics”

国立研究開発法人
量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所
臨床研究クラスター
分子イメージング**診断治療研究部**
部長 東 達也 (ひがし たつや)
Dept. of **Molecular Imaging and
Theranostics**
National Institute of Radiological
Sciences (NIRS)
National Institutes for Quantum and
Radiological Science and
Technology (QST)

放射線治療は治療効果を全て物理線量として単純に評価可能： どの変異パターンのがんに対して有効かが、他の治療に比べてはっきりしている → 効果と副作用との兼ね合いがとりやすく、明快に**適切な量・期間の選択が可能**

標的アイソトープ治療の原理

がんに生理的集積性のある薬剤や抗体



体内に投与

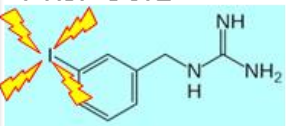


がんに選択的に集積はするが、がんそのものは特に変化無し。

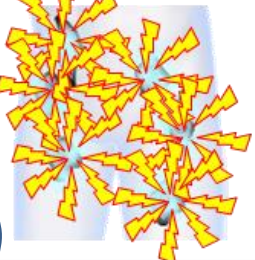
一部をRIに置換

又はRIと結合

放射線を発する薬剤に変化



体内に投与



がん内部から大量の放射線が発生、転移していたがんが死滅。

飛程の目安

アルファ線核種

μm

ベータ線核種

mm

Auger電子

nm

利点その2：放射線の飛ぶ距離（飛程）が選択可能 → 腫瘍組織のサイズにより治療法が選択可能

→ 微小転移など： α 、リンパ節転移など： β

利点その3：放射線の飛ぶ距離（飛程）が限定される → 周囲の正常組織への影響が限定

→ 骨髄、肝臓、腎臓などへの影響も最小限

利点その1：投与量が極めて微量で、薬剤としての副作用まれ

TRT: 効果>>副作用という理想的な治療法

イメージング：診断用核種

+

標的アイソトープ治療：治療用核種

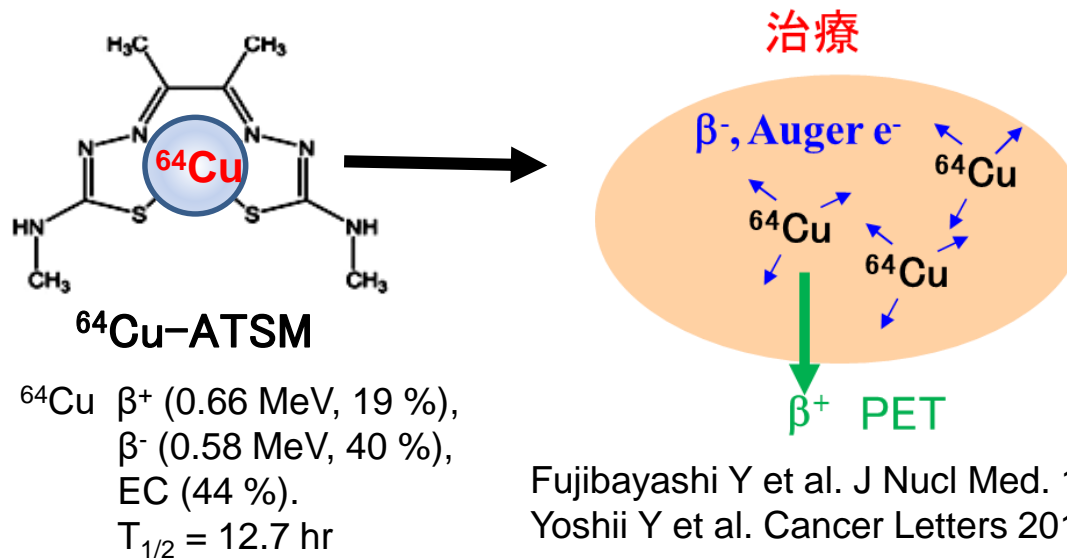
^{64}Cu -ATSMによる悪性脳腫瘍の革新的治療法開発

^{62}Cu -ATSM (低酸素イメージング製剤)で、核種を殺細胞効果のある ^{64}Cu に付け替えたもの

- ・膠芽腫(悪性脳腫瘍)は5年生存率が10%程度と極めて低い
- ・多くが再発し, 再発膠芽腫に対しては現在治療法がない
- ・原因として, 膠芽腫内部が**低酸素化**し治療抵抗性になっていると報告有

新たな治療選択肢の候補: 日本発放射性薬剤 ^{64}Cu -ATSM

低酸素下の治療抵抗性腫瘍に集積し、高い治療効果を発揮する薬剤



イメージング: PET核種 ^{64}Cu

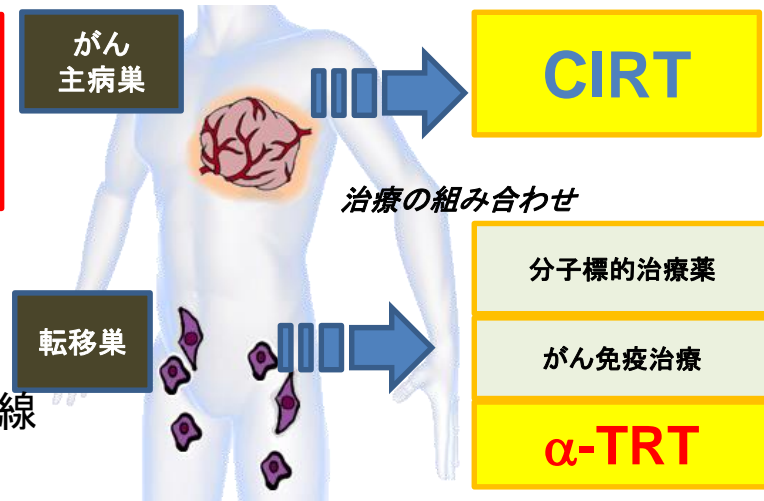
+

標的アイソトープ治療:
治療用 β^- +Auger核種 ^{64}Cu

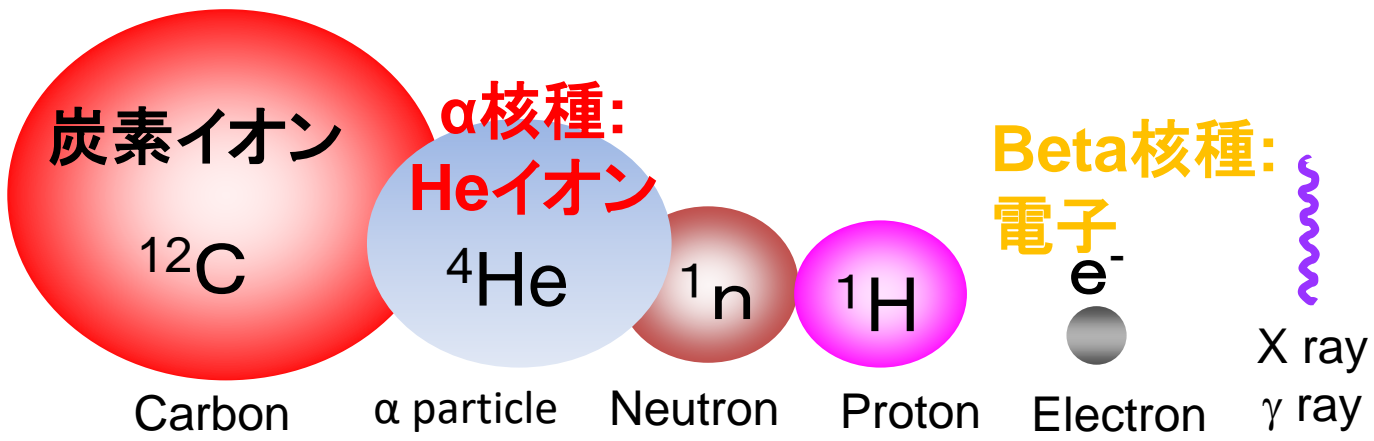
^{64}Cu -ATSMの産学官連携での研究開発が進行中

alpha線を用いた標的アイソトープ治療TRT (α -TRT):
粒子径が大きい線種を用いており、**重粒子線治療 (CIRT)** と類似する。

- α 線サイズは通常のベータ線核種の治療で放出される電子の**7,200倍重い**。
- α 線はCIRTと同様に、**高いエネルギーを付与するため**(高線エネルギー付与:High LET)
- がん細胞の**DNAをより強力に切断し**(DNA二本鎖切断)、より修復されにくい
- α 線: 体内での**飛程はがん細胞数個分程度**で、周囲の正常臓器への放射線障害が最小限



副作用の少ないCIRTと α -TRTの組み合わせは理想的なQOL志向のがん治療



↓

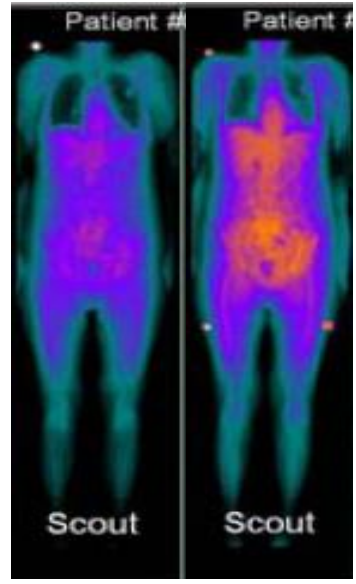
**切らずに治す
がん治療の時代へ**

Mass ratio	21,600	:	7,200	:	1,800	:	1,800	:	1	:	0
------------	---------------	---	--------------	---	-------	---	-------	---	---	---	---

新規 α 線放出核種 ^{211}At の開発研究

α 核種: アスタチン ^{211}At

- 半減期: 7.2時間、平均エネルギー: 6.79 MeV
- 飛程: 短い (55-70 μm)
- 加速器(サイクロトロン)で国内製造可
- 100% α 線放出: 基本的に入院不要
- イメージングにも応用でき、体内動態を詳細に追える

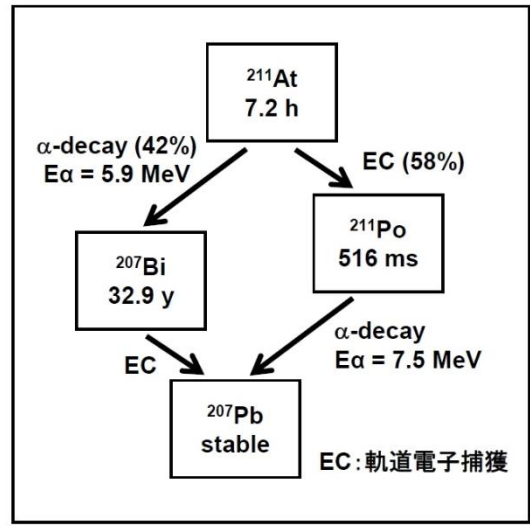


^{211}At -MX-35
F(ab')₂
卵巣癌患者腹膜
転移での撮影の
例

イメージング:
 ^{211}At 壊変 ^{211}Po X線

+

標的アイントープ治療:
治療用 アルファ核種 ^{211}At



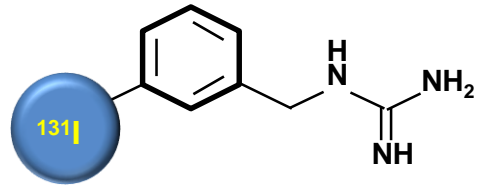
Se セレン 34	Br 臭素 35	Kr クリプトン 36
Te テルル 52	I ヨウ素 53	Xe キセノン 54
Po ポロニウム 84	At アスタチン 85	Rn ラドン 86

悪性褐色細胞腫等への応用研究;
QST: At211-MABG、
その他の癌への応用研究;
QST: At211-トラスズマブなど

悪性褐色細胞腫等、神経内分泌腫瘍に対する新規α線放出薬剤 ($^{211}\text{At-MABG}$) の開発研究

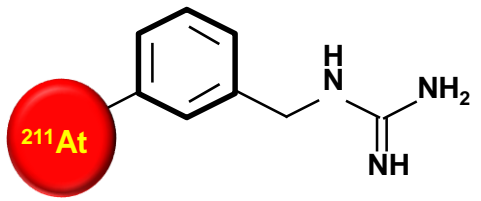
稀少癌：褐色細胞腫、神経芽腫の治療：従来のベータ線核種を用いた ^{131}I MIBGによる治療が一定の効果。しかし、奏効率は低く、骨髄障害が問題。これに代わる ^{211}At MABG：これまでモデル動物でも、治療実験の報告はなかった。：量研機構が世界初の報告。

(^{131}I -MIBG) : 従来型のβ線核種
 Meta- ^{131}I iodobenzylguanidine

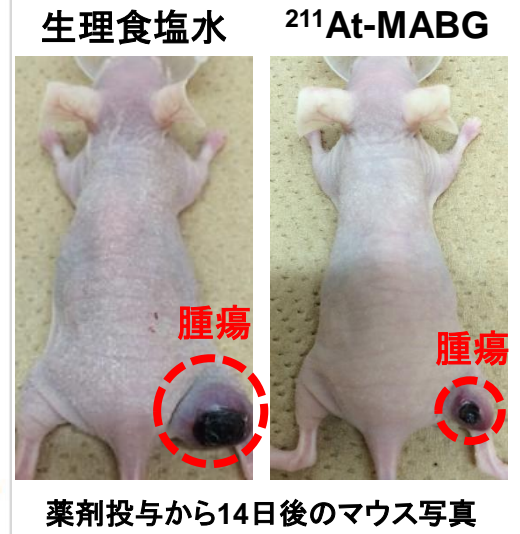
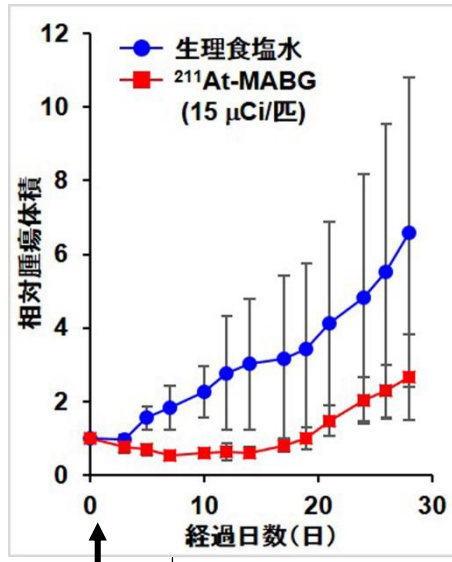


QSTでは、アルファ核種の ^{211}At の製造に成功し、さらに ^{131}I MIBGに類した構造を持つ $^{211}\text{At-MABG}$ の合成に成功した。

($^{211}\text{At-MABG}$) : 新開発のα線核種
 Meta- ^{211}At astatobenzylguanidine



担癌マウス(褐色細胞腫)による実験



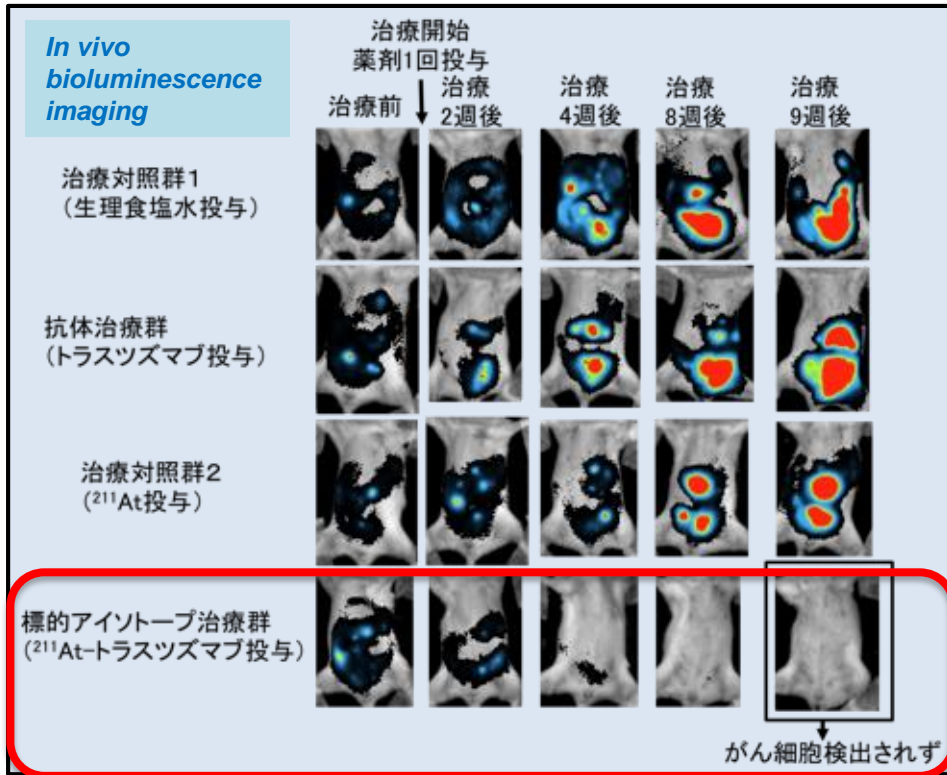
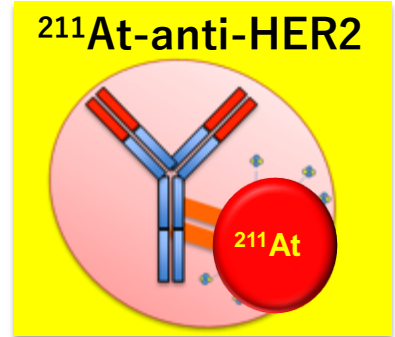
$^{211}\text{At-MABG}$ (半減期：7.2時間) の単回投与で、7日目に腫瘍サイズは半分に縮小。腫瘍増殖抑制は約20日間を示した。

$^{211}\text{At-MABG}$ (半減期7時間) の一回の投与で、2週間以上の腫瘍増殖抑制効果を確認。

乳がんや転移性胃がんに対する新規α線放出薬剤 (^{211}At -HER2抗体) の開発研究

胃がんにおける腹膜播種は予後不良、手術は不能、化学療法の効果は低い難治がんの代表の一つ (平均生存期間; 4か月程度とされる)

抗HER2抗体(トラスツズマブ)に ^{211}At を標識することに成功、この ^{211}At 標識抗HER2抗体を用いてHER2陽性の胃がんによる腹膜播種モデルの担癌マウス実験において、治療効果を確認。

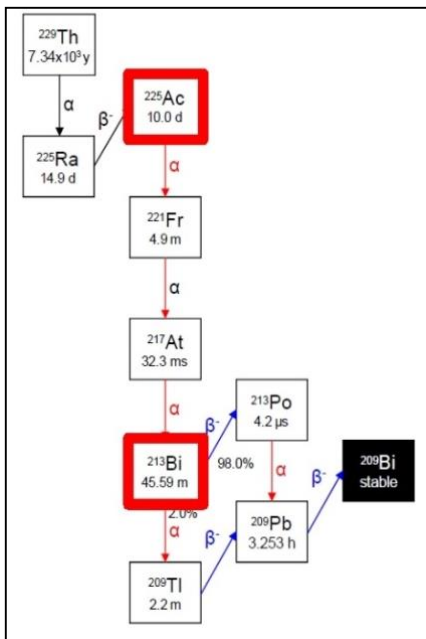


治療効果実験

Tx	n	Tumor undetectable	90% reduction	50% reduction	Progress Disease	Survivors
PBS	5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5
Tras	6	0/6	0/6	0/6	6/6	0/6
^{211}At (1 MBq)	6	0/6	0/6	0/6	6/6	0/6
^{211}At -tras (0.1 MBq)	6	0/6	0/6	2/6	4/6	0/6
^{211}At -tras (1 MBq)	6	2/6	1/6	2/6	1/6	5/6

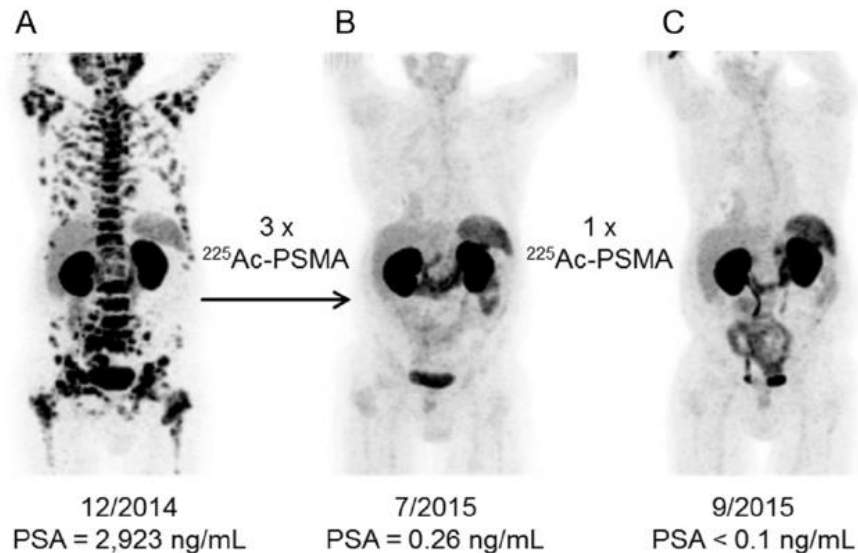
^{211}At 標識抗HER2抗体の一回の投与 (1 MBq) により、HER2陽性の胃がんによる腹膜播種を抑制した。

アクチニウム-225



- アルファ核種
- 半減期: **10日:**
比較的長い
- 平均エネルギー:
:5.787MeV、平均
飛程:47.1 μ
m

Ac-225-PSMAによる
去勢抵抗性転移性前
立腺癌治療



225Ac-PSMA-617 for PSMA targeting alpha-radiation therapy of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

Clemens Kratochwil, Frank Bruchertseifer, Frederik L Giesel, Mirjam Weis, Frederik A Verburg, Felix Mottaghy, Klaus Kopka, Christos Apostolidis, Uwe Haberkorn and Alfred Morgenstern

J Nucl Med.
Published online: July 7, 2016.
Doi: 10.2967/jnumed.116.178673

かなり進行した前立腺癌が、完全奏効CR(PSA陰性)を示している！

イメージング:

PET核種 ^{68}Ga 標識
PSMA-11によるPET

+

標的アイソトープ治療:

治療用α核種 ^{225}Ac 標識
PSMA-617によるTRT

PSMAという同じがん標的分子を利用して(核種は少し異なる)、診断と治療が融合
→ α核種の強い治療効果と相まって、注目されている！

「転移性の去勢抵抗性前立腺がん」、あきらめないでください。 2018年1月更新

177Lu

話題のPSMA治療がオーストラリアで受けられます。

治療を希望される日本の患者さんのために「特別な治療体制」をつくりました。

もしか、こんなことで治療をあきらめていませんか？

1. いろいろ試したあけく、もう薬が効かなくなった。
2. 転移多発の去勢抵抗性前立腺がんで、いい薬も治療法もない。
3. ステージDは治らない。
4. 効果のはっきりしないIVSリを続けたくない。
5. 転移が何ヶ所もあって、放射線治療ができない。
6. 抗がん剤はやりたくない、副作用に耐えられない。
7. リンパ節にも転移して、ゾーフィグでは無理。
8. 抗がん剤が効かず、医者から「もう手がない」と言われた。
9. 合併症があって、使える薬が限られる。
10. 痛みがつかなくて、緩和ケアでしかしのけない、などなど。

あきらめないでください、朗報

こうい患者さんへ、Lu-177を使った治療の体制を整える国はオーストラリアの病院の協力で、日本からの患者さん向けに「言葉の障壁のない安心治療体制」が実現しました。

私たちがしっかりとお手伝いをします。ぜひこの機会を逃さずに、1日早くこの画期的な治療であなただのクオリティ・オブ・ライフを変えて行きましょう。

この治療を実施する医療機関

THEANOSTICS AUSTRALIA

PSMA治療をオーストラリアで実施することができる専門医療機関、セラノスティクス・オーストラリア。このプロジェクトではWTV GROUP社との連携により、日本からの患者さん向けに特別な体制を組んで、治療プログラムをご提供いたします。

実際の治療サイトとなる病院

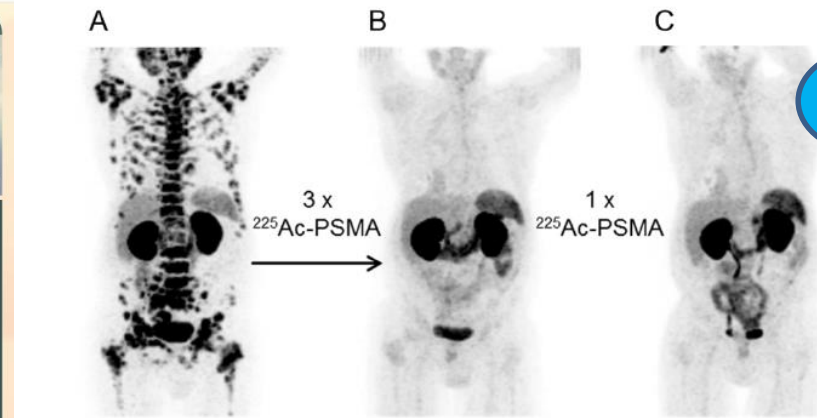
ベース Hollywood Private Hospital

マクワリ大学病院 / Wratih Private Hospital

マクワリ大学病院 / Wratih Private Hospital

オーストラリアの複数医療機関：
1回 160万円 X 4回程度

Private Theranostics Provider in Australia
We strive to develop and provide powerful innovative therapies



ドイツ ミュンヘン大

国内では治療のすべのない前立腺がん患者がすでに渡航し治療とのこと

ドラッグラグのため、海外渡航する患者さんが後を絶たない

欧米で実績のある神経内分泌腫瘍 (NET) の新しい治療 - ペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) とは

公開日 2016年11月22日 | 更新日 2018年03月27日



PRRTのスケジュール・費用など

Monday	Tuesday	3	4
1	2	11	12
8	9	10	17
15	16	18	20

スイス バーゼル大

横浜市立大学 →
バーゼル大：
1回 150万円程度 X
3-4回

スイス・バーゼル大で治療を受ける場合のスケジュールと費用の目安は以下の通りです。

- 1日目スイスまで飛行機で約15時間
- 2日目ホテル泊
- 3日目~5日目
- バーゼル大病院に入院、2泊3日でPRRT治療
- 6日目ホテル泊
- 7日目スイスから飛行機で約14時間

治療費：1,200,000円 (10,000スイスフラン)
滞航費：200,000円 (エコノミークラス)
ホテル：40,000円

このようなプランで2か月ごとに3-4回旅行という、約半年間に渡る治療計画を立てて行いますが、総額約500万円の費用がかかることが大きな問題となっています。

スイスで行う3回の治療の間には、日本で2週間ごとに血液検査 (白血球、赤血球、血小板、腎機能など) を行い、データをとってバーゼル大病院に送り、最終的には国内でCTを撮影し、治療の評価をします。

177Lu

ペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) とは、腫瘍細胞に発現する受容体 (レセプター) に特定の物質が結びつく性質を利用して、核種 (かくしゅ) と呼ばれる放射性物質が出す放射線で腫瘍細胞だけを破壊する局所療法です。神経内分泌腫瘍 (NET) の治療法として欧米では広く行われていますが、日本ではこれまで治療を受けることができませんでした。横浜市立大学ではスイス・バーゼル大と連携してPRRTの治療に取り組みしてきましたが、いよいよ日本国内でも治療を行うための環



核医学診療推進 国民会議

National Conference for
Nuclear Medicine Theranostics

核医学診療推進国民会議

設立：2016年12月1日

趣意書「我が国の核医学診療は、厚生労働省管轄の医療法や周辺の関連法規、原子力規制委員会管轄の放射線障害防止法などによって**二重三重に規制**されており、これらは新しい診断法や治療法が普及する際の足枷となっています。また、そのため、我が国では核医学内用療法の普及が著しく立ち後れてしまいました。諸外国で開発・実施され、安全性と有効性が知られていても、国内で実施できず**海外に渡航して治療を受けなければならない患者さん**がおります。国内で可能な内用療法でも、**医療機関の受け入れ可能患者数が不足**しているために、早期治療を受けることができず、予後に悪影響が生じています。治療を必要とする患者さんから、**がん診療や核医学診療に携わる多くの医療人から、迅速な問題解決を望む声**が大きくなっています。」

活動内容

活動実績

入会案内

お問合せ

リンク集

最近のトピックス

[トピックス全記事へ](#)

会合開催のご案内

2018年04月16日

マスメディア向けの核医学治療（RI内用療法） 説明会を開催しました

2018年03月05日

平成30年度診療報酬改定が厚労大臣に答申されました

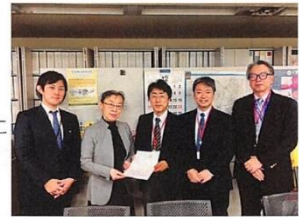
2018年02月09日

2.2) 要望書提出

1) 2017年12月1日

「神経内分泌腫瘍に対する核医学治療薬 Lutetium (¹⁷⁷Lu) Oxodotreotide の早期国内導入に関する要望書」を
厚生労働省医薬・生活衛生局長宛に提出

- 本剤の欧州承認で参照された第3相までの臨床試験、並びに実施中の国内第1相試験結果による有効性を公知として取り扱うこと
- 迅速な公知申請受理と薬事承認の実現による速やかな保険診療の開始の実現



平成 29 年 12 月 1 日

厚生労働省 医薬・生活衛生局長 宮本 真司 殿

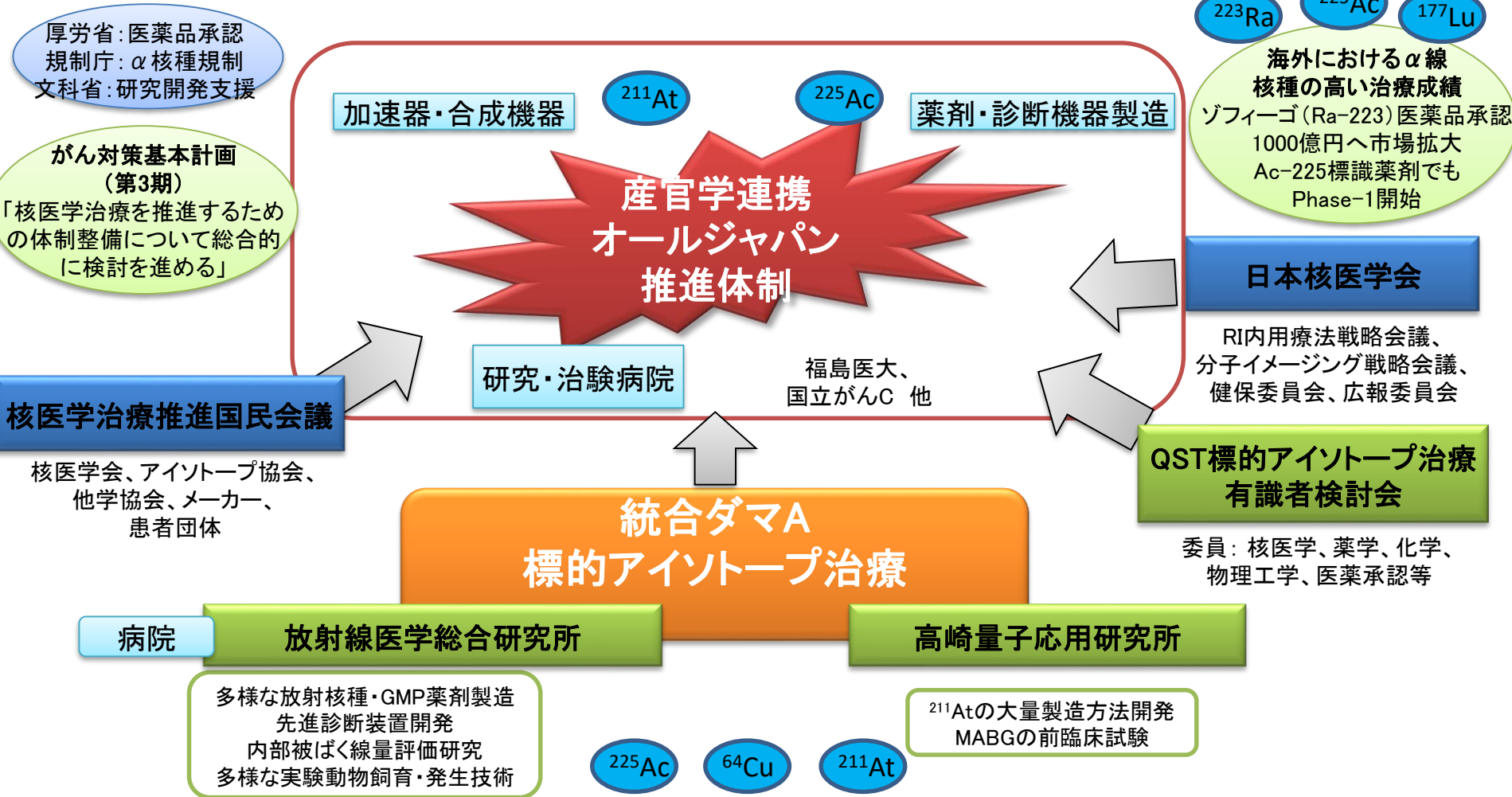
核医学診療推進国民会議
 会長 相谷清剛
 (金沢大学医薬保健研究附属医学系核医学 教授)
 副会長 大井賢一
 (特定 NPO 法人 がんサポートコミュニティ 事務局長)
 副会長 眞島喜幸
 (NPO 法人 パンキャンジャパン 理事長)

神経内分泌腫瘍に対する核医学治療薬 Lutetium (¹⁷⁷Lu) Oxodotreotide の
早期国内導入に関する要望書

希少疾患である神経内分泌腫瘍は、外科的切除が不可能な状態まで進行した場合、有効な治療選択肢が限られたアンメットメディカルニーズの高い疾患であり、核医学治療である Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) が有効とされています。本年 1 月 6 日に提出した「難治がんに対する RI 内用療法の国内導入に関する要望書」においても、PRRT を含む核医学治療の国内導入を加速させるための施策をお願いしたところです。

その中で、手術不能あるいは遠隔転移を有する進行性膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する PRRT 用薬剤である Lutetium (¹⁷⁷Lu) Oxodotreotide が、2017 年 9 月 29 日に欧州で承認を受けました。米国でもまもなく承認の見込みと伺っています。この承認は、欧米で 1,200 名の患者を対象とした第 1/2 相臨床試験及び 229 名の患者を対象とした無作為化比較対照第 3 相臨床試験に基づく確かなエビデンスをもって得られたものです。

がん死ゼロ健康長寿社会実現へ



QSTがん死ゼロ健康長寿社会シンポジウム
2018年6月9日

分子イメージング と 標的アイソトープ治療 の最新成果： まとめ

- 一目で治療効果のわかる、「診断と治療の融合 (Theranostics)」が世界的潮流となっており、今後のがん診療の主流となるだろう
- 入院を必要とせず、安全で患者に優しく、治療効果の高いアルファ線治療など新しい標的アイソトープ治療に注目が集まっている
- 導入の遅れている標的アイソトープ治療の国内展開に引き続き尽力していきたい
- 今後は、重粒子線治療(手術に替わり得る)＋アルファ線治療(抗がん剤に替わり得る)の組み合わせが、「切らずに治すがん治療」として、注目されていくだろう