

画像診断と治療の融合 theranostics のための放射性同位元素の利用

佐 治 英 郎

Application of Radioisotopes for Theranostics, a Combination of Diagnostics and Therapy

Hideo Saji

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University; 46-29 Yoshida
Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan.

(Received September 9, 2014)

Radioisotopes emit radiation with various characteristics. These characteristics have been used for various applications of radioisotopes in clinical fields. For example, diagnostic nuclear medicine is a technique that uses gamma-emitted radionuclides with high permeability into the body and can visualize changes in physiological and biochemical processes throughout the distributed and interrelated systems of living tissues and organs. Therapeutic nuclear medicine is a technique that uses beta-emitted radionuclides with high radiation damage to the cell and can be used for internal radiation therapy. Therefore, a strategy in which the same ligand is labeled with beta-emitted or gamma-emitted radioisotopes, *i.e.*, a theranostics approach, is useful because an extensive availability of diagnostics and therapeutics is possible. In this presentation, some examples of a theranostics approach for radiolabeled compounds will be reported, including the results of our recent research.

Key words—radioisotope; diagnosis; therapy; theranostics; functional unit coupling radiopharmaceutical

1. はじめに

放射性同位元素はいろいろな物理的性質を有する放射線を放出する。そこで、この特徴を生かして、種々の性質を有する放射性化合物が合成され、多くの分野で利用されている。この利用分野の1つに医療分野があり、疾患の診断及び治療に多くの放射性化合物が用いられ、注目されている。^{1,2)}

診断の分野においては、 γ 線が物質を透過する能力を有することを利用して、 γ 線を放出する放射性同位元素を構成元素とする化合物を合成し、それを体内に投与して、その放射性同位元素から放出されて体の外に出てきた γ 線を体外で測定し、その情報をコンピュータで処理することにより、その化合物の体内での分布挙動を画像として表すことが行われている（この分野を核医学画像診断分野という）（Fig. 1）。また、治療の分野においては、 β^- 線のような粒子放射線は、物質透過性はないが、単位長

さあたりに与えるエネルギーが極めて大きい、すなわち細胞に対して障害（致死作用）を与える能力が高いことから、 β^- 線を放出する放射性同位元素を構成元素とする化合物を合成し、それを体内に投与して病変部位に分布させ、体内から病巣選択的に放射線照射を行って細胞を死滅させて治療することが行われている（この治療法を内用療法又は内部照射療法という）（Fig. 1）。¹⁾

2. 臨床診断及び治療に用いられる体内投与型放射性化合物の条件

臨床診断及び治療のための医療目的で用いられる体内投与型放射性化合物は、診断、治療のどちらの場合も、体内に投与して、対象とする生体内分子と特異的に相互作用し、目的部位に選択的に分布することが基本条件である。その上で、診断、治療にそれぞれ必要とされる条件を満たす必要がある。

2-1. *In vivo* 診断用放射性化合物 *In vivo* 診断用放射性化合物は、 γ 線やX線を放出し、半減期の短い放射性同位元素を用いて、その半減期に応じて投与後早期に標的部位での分布量の差をつくりだすこと、すなわち、周辺組織に比べて標的組織での放射能の集積が高いことが要求される。この目的

京都大学大学院薬学研究科（〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29）

e-mail: hsaji@pharm.kyoto-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第134年会シンポジウムS05で発表した内容を中心に記述したものである。

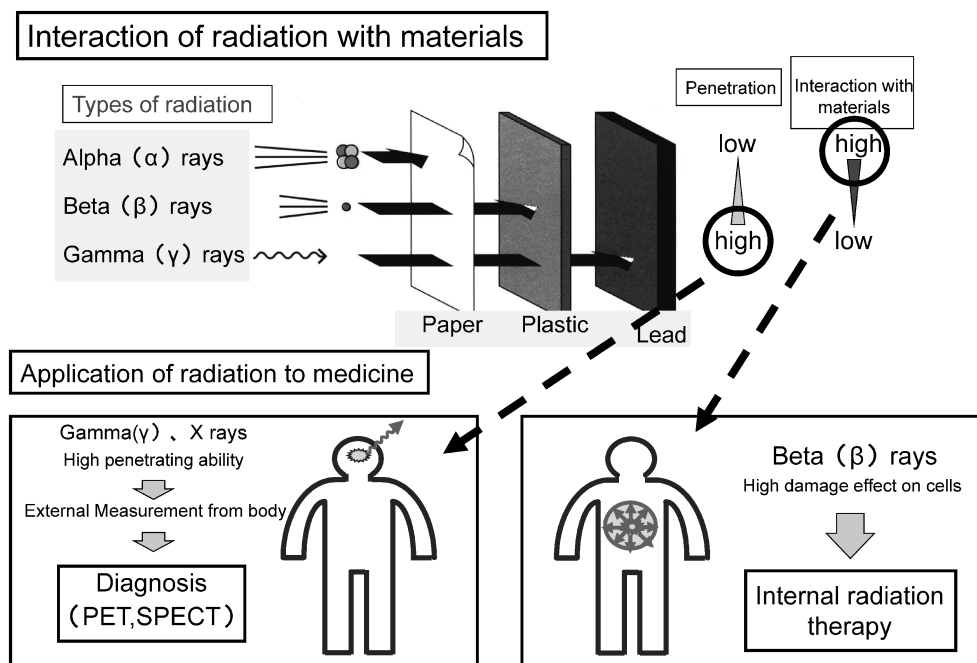


Fig. 1. Characteristics of Radiation and Its Medical Application

に用いられる放射性同位元素としては、体外計測により投与された放射性医薬品の体内での挙動に関する情報をできる限り多く得られるとともに、放射線による被曝をできる限り低減させることを原則として、①高い物質透過性と検出感度を示すガンマ (γ) 線を放出し、細胞障害作用に強い α や β 線を放出しないこと、②被曝線量の低減化のために、精度ある放射能定量が可能な範囲以内で、半減期の短いこと、③放出される γ 線、X 線等のエネルギーは、体内透過性を含めて測定効率の高い 100–200 keV [単光子放出断層撮像 (single photon emission computed tomography; SPECT) 用] か、ポジトロン (β^+) 壊変して 2 本の電磁波を放出する場合は 511 keV [陽電子放出断層撮像 (positron emission tomography; PET) 用] であること等が要求され、 ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{201}Tl , ^{18}F , ^{111}In などの放射性同位元素が用いられている。¹⁾

2-2. 内部照射療法用放射性化合物 *In vivo* 治療用放射性化合物は、放射性核種の持つ細胞や組織に対する破壊作用 (致死作用) を利用するもので、目的とする標的組織のみに速やかにかつ効率的に分布し、その部位で一定時間留まる機能を持つことが要求される。この選択性の高い組織集積性は、*in vivo* 診断用放射性医薬品にも求められているもの

であり、基本的には同じ分子設計的な考え方であるが、ほかの部位への分布を極力少なくしなければならないので、分布の特異性においてはより厳密さが求められる。そのため、診断用の放射性医薬品にくらべて利用可能な化合物は限られている。

この *in vivo* 治療用放射性医薬品に用いられる放射性同位元素は、①組織破壊性の高い α 線、 β^- 線、などを放出すること、②目的部位以外への分布があるので、その部位への被曝を軽減するために半減期は比較的短いこと、③ β^- 線のエネルギーは隣接部位への影響と対象組織での治療効果との関係から 0.6–2.3 MeV 程度のもの (組織によってエネルギーが吸収される距離にすると約 1–5 mm となる) 等が要求され、わが国では ^{131}I , ^{89}Sr , ^{90}Y , 海外ではそれら以外に ^{223}Ra , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re などの放射性同位元素が用いられている。¹⁾

3. 画像診断と治療の融合 theranostics に有効な放射性化合物の分子設計：機能性ユニット結合型放射性化合物

臨床分野では、診断と治療の融合、診断 (diagnostics) と治療 (therapy) の両輪が互いに助け合って、患者個々の病気の性質を的確にとらえ、それに適切な治療をして、効果的な治療を的確に進めていくことによって患者に大きな寄与ができる。こ

$$\text{Theranostic} = \frac{\text{Diagnostic}}{\downarrow \text{PET, SPECT}} + \frac{\text{Therapeutic}}{\downarrow \text{Radiation}}$$

Fig. 2. Theranostics

のような画像診断と治療の融合は *theranostics* と呼ばれ、その発展が期待されている (Fig. 2).^{2,3)}

一方、前述したように、診断、治療のどちらの場合も、用いられる放射性化合物には、体内に投与して、対象とする生体内分子と特異的に相互作用する化合物とすることが必要であり、目的部位に選択的に分布する、ターゲティングに適した化合物の分子設計が必要である。したがって、*theranostics* の考えを基盤とすれば、化合物の基本構造は同じで、用いる放射性同位元素を診断と治療にそれぞれ適したものにすることができれば、診断、治療に有効な放射性化合物を効率よく開発することが可能と考えられる。

ところで、診断や治療に用いられる放射性化合物は、従来、生体内の分子との相互作用や組織環境での作用がわかっている化合物を対象に、その構成元素のどれかをそれ自身の放射性同位元素で置換したというものが多かった。しかし、この概念では有効な化合物の開発には限界がある。そこで、これに対して、目的に合った化合物を新たに合理的に効率よく設計するという観点に立って、1つの分子を「標的認識ユニット」「リンカーユニット」「シグナル放出ユニット」の各ユニットの集合体として捉える化合物設計が注目されている (この設計法を、われわれは「機能性ユニット結合型分子プローブ」と呼んでいる) (Fig. 3).⁴⁾ すなわち、この方法では、「標的認識ユニット」「シグナル放出ユニット」に対して、それぞれイメージングや治療の標的に発現している標的分子、利用する放射性同位元素に応じて最

適な各ユニットを選択することで、種々の標的分子及び診断、治療にそれぞれ対応できる汎用性の高い分子プローブ設計が可能となる。さらに、血液を含めて非標的な臓器、組織からのクリアランスが遅い場合、あるいは標的分子、組織への移行が遅い場合には、「標的認識ユニット」と「クリアランスの速いシグナル放出ユニット」のカップリングを *in vivo* で行うことにより体内動態を制御し、シグナルユニット分子の投与早期での選択的な分布を実現することもできる。

この分子設計の概念は、最近注目されている抗体などのタンパク質や生理活性ペプチドを母体とする分子プローブの設計に有効であることはもちろん、概念として有機低分子化合物の場合にも有効である。特に、イメージングによる診断目的に用いる放射性同位元素の元素と治療に用いる放射性同位元素の元素とが同じ、又は類似した化学的性質を有する元素同士である場合には、「シグナル放出ユニット」の放射性同位元素を変えるだけで、同じ化合物を用いて画像診断と治療を行うことができることとなり、極めて効率的な診断と治療のための放射性化合物の開発、そして、*theranostics* が可能となる。

その例として、 ^{123}I と ^{131}I 、 ^{111}In と ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と $^{186,188}\text{Re}$ などの組み合わせがある。

3-1. ^{123}I と ^{131}I ^{123}I は半減期 13 時間で、画像診断に適切な 159 keV の電磁波を放出する放射性同位元素である。一方、 ^{131}I は主に 0.606 MeV の β^- 線を放出し、半減期が 8 日である放射性同位元素である。これらはいずれもヨウ素の同位元素であるため、同一の放射性化合物を得ることができ、 ^{123}I と ^{131}I の組み合わせは *theranostics* に適した組み合わせである (Fig. 4)。

実際、ヨウ化物イオンは甲状腺に選択的に取り込まれることを利用して、放射性のヨウ化物イオンが、それぞれ診断、治療に用いられている。すなわ

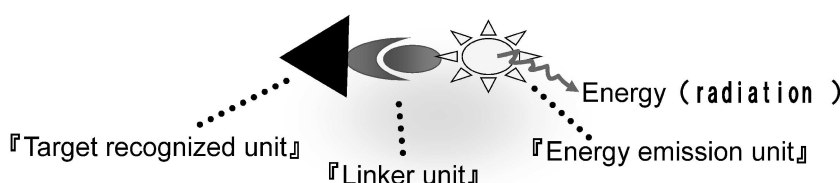


Fig. 3. Functional Unit Coupling Radiopharmaceutical

⁵³I**Radioisotopes of iodine**

Nuclide	Type of decay	Half life	Principal emission of beta ray (MeV)	Principal emission of gamma ray (keV)	Medical application
¹²³ I	*EC	13 h		159	Diagnosis
¹³¹ I	β ⁻	8.02d	0.606 (90%)	364	Therapy

*EC: Electron Capture

Fig. 4. Characteristics of Radioisotopes of Iodine

⁴⁹In**Radioisotope of Indium**

Nuclide	Type of decay	Half life	Principal emission of beta ray (MeV)	Principal emission of gamma ray (keV)	Medical application
¹¹¹ In	*EC	67 h		171, 245	Diagnosis

*EC: Electron Capture

³⁹Y**Radioisotope of Itrium**

Nuclide	Type of decay	Half life	Principal emission of beta ray (MeV)	Principal emission of gamma ray (keV)	Medical application
⁹⁰ Y	β ⁻	64.0h	2.28 (100%)		Therapy

Fig. 5. Characteristics of Radioisotopes of Indium and Itrium

ち、¹²³I⁻は甲状腺全体の機能検査（甲状腺摂取率検査）や形態の診断に用いられており、一方、¹³¹I⁻は甲状腺機能亢進症や甲状腺腫の治療に用いられている。¹⁾また、metaiodobenzylguanidine (MIBG)が交感神経系の神経終末から取り込まれることから、¹²³I-MIBGは心臓の診断、¹³¹I-MIBGは腫瘍の治療に用いられている。これらの低分子だけでなく、抗体やペプチド、さらにはナノ粒子の場合にも、同様な相互利用が行われている。

3-2. ¹¹¹In と ⁹⁰Y In と Y は周期表の第3族に属する金属元素であり、キレート生成において類似した性質を有する。また In には、放射性同位元素として半減期 67 時間で、画像診断に有効な放射線を放出する ¹¹¹In があり、一方、Y には、放射性同位元素として主に 2.28 MeV の β⁻線を放出し、半減期が 64 時間の、治療（内用療法）に適した放射性同位元素 ⁹⁰Y がある。したがって、¹¹¹In と ⁹⁰Y の組み合わせは theranostics に適した組み合わせとなる (Fig. 5)。

代表的な例として、イブリツモマブ チウキセタンの ¹¹¹In 及び ⁹⁰Y 標識体がある。^{5,6)} 両化合物は、

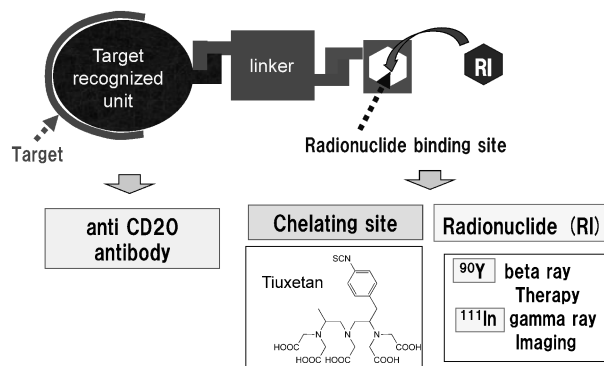


Fig. 6. Ibritumomab Tiuxetan

再発性・抵抗性で悪性が低いか又は難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫やマントル細胞リンパ腫などにおいては CD20 というタンパク質が細胞膜表面に高く発現していることから、これらのリンパ腫の診断及び治療を目的として、CD20 に対するモノクローナル IgG1 抗体イブリツモマブを標的認識ユニットとして用い、リンカーを介して、In, Y と高いキレート形成能のある diethylene-triamine-pentaacetic acid (DTPA) 誘導体（チウキセタン）を

^{43}Tc Radioisotope of Technetium					
Nuclide	Type of decay	Half life	Principal emission of beta ray (MeV)	Principal emission of gamma ray (keV)	Medical application
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	*IT	6.01 h		141	Diagnosis
*IT: Isomeric Transition					

^{75}Re Radioisotope of Rhenium					
Nuclide	Type of decay	Half life	Principal emission of beta ray (MeV)	Principal emission of gamma ray (keV)	Medical application
^{186}Re	β^-	90.6h	0.93 (21%), 1.07 (71%)	137	Therapy
^{188}Re	β^-	17.0h	1.97 (26%), 2.12 (71%)	155	Therapy

Fig. 7. Characteristics of Radioisotopes of Technetium and Rhenium

結合させたイブリツモマブ チウキセタンのキレート部位に、 ^{111}In 及び ^{90}Y をそれぞれ結合させたものである (Fig. 6). この場合にはリガンドは全く変えずに、放射性同位元素のみを入れ替えることによって診断と治療ができ、金属放射性化合物を対象とする theranostics の代表的なものである。実際、臨床的には、まず ^{111}In -イブリツモマブ チウキセタンを投与し、投与 48-72 時間後の撮像にて、異常な分布が認められないか、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンの適切性を評価し、問題なければ ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンを投与して治療が行われる。なお、 ^{90}Y -イブリツモマブ チウキセタンによる抗体 (リツキシマブ) のみ用いた場合よりも投与による高い治療反応率を示し、リツキシマブでは効果がない患者に対しても有望な結果が得られている。

3-3. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と $^{186,188}\text{Re}$ Tc と Re は周期表の第 7 族に属する金属元素であり、キレート生成において類似した性質を有する。また Tc には、放射性同位元素として半減期 6 時間で、画像診断に有効な放射線を放出する $^{99\text{m}}\text{Tc}$ があり、一方、Re には、放射性同位元素として、それぞれ、主に 1.1 MeV 又は 2.1 MeV の β^- 線を放出し、半減期が 91 時間又は 17 時間の、治療 (内用療法) に適した放射性同位元素 ^{186}Re , ^{188}Re がある (Fig. 7)。したがって、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と $^{186,188}\text{Re}$ の組み合わせは theranostics に適した組み合わせとなる。

例えば、筆者らは、造骨機能の盛んな部位にはビスホスホネート誘導体が高く集積することから、ビ

スホスホネートを標的認識ユニットとして用い、リンカーを介して、Tc, Re と高いキレート形成能を有する mercaptoacetylglycylglycylglycine (MAG3) を結合させた化合物のキレート部位に、それぞれ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と $^{186,188}\text{Re}$ を結合させた化合物を合成し [Fig. 8(a)], それらの体内分布を検討した。^{7,8)} その結果、いずれの化合物においても、造骨能の高い骨や骨腫瘍に高い集積を示した。さらに、 ^{186}Re -MAG3-ビスホスホネート化合物は腫瘍の増殖抑制効果を示した [Fig. 8(b)].⁸⁾ この場合も、イブリツモマブ チウキセタンの ^{111}In 及び ^{90}Y 標識体の場合と同様に、リガンドは全く変えずに、放射性同位元素のみを入れ替えることによって診断と治療ができ、金属放射性化合物を対象とする theranostics の例となる。

4. おわりに

Theranostics という考えは、診断と治療を融合して、疾患の性状を的確にとらえ、それに適切な治療をして、効率的、効果的な治療を行おうというものである。この目的に適した放射性化合物 (放射性薬剤) として、化合物の基本構造は同じで、用いる放射性同位元素を診断と治療にそれぞれ適したものにするという機能性ユニット結合型放射性化合物が考えられ、実際それが可能となっている。今後は、同じ元素あるいは類似した性質を有する元素の放射性同位元素の組み合わせを考えていくことにより、有効で、効率的な放射性診断剤と内容照射療法剤の開発が促進されることが期待される。

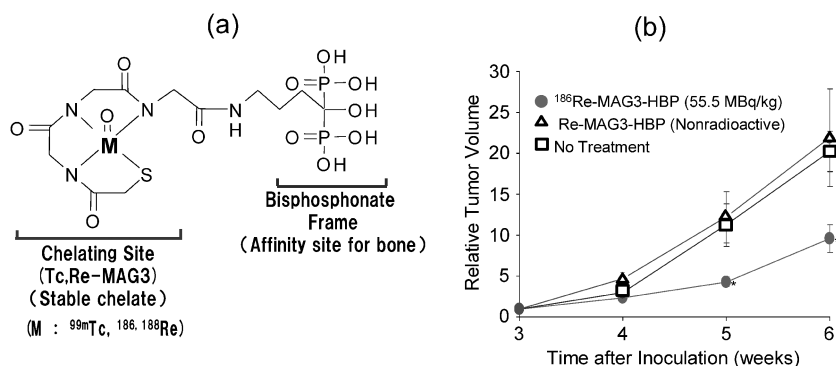


Fig. 8. (a) Chemical Structure of ^{99m}Tc and $^{186,188}\text{Re}$ Complex-conjugated Bisphosphonate for Bone Imaging and Radiation Therapy, and (b) Curves Depicting Inhibition of the Growth of Tumor in Therapy Using ^{186}Re -MAG3-bisphosphonate Derivative
(b) Data are expressed as the tumor volume relative to that on the day of treatment in rats.

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Pene F., Courtine E., Cariou A., Mira J. P., *Crit. Care Med.*, **37** (Suppl.), S50–S58 (2009).
- 2) Janib S. M., Moses A., MacKay J. A., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **62**, 1052–1063 (2010).
- 3) Saji H., Ono M., Temma T., Ueda M., Kimura H., “Nanobio gijutsu to saishin souyaku ouyoukenkyu,” ed. by Hashida M., Saji H., Medical Do, Osaka, 2012, pp. 132–143.
- 4) Saji H., Ohmomo Y., Magata Y., “Shinhoushakagaku houshasei iyakuhingaku,” 3rd ed., ed. by Saji H., Nankodo, Co., Ltd., Tokyo, 2011, pp. 123–188.
- 5) Milenic D. E., Brady E. D., Brechbiel M. W., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3**, 488–499 (2004).
- 6) Watanabe T., Terui S., Itoh K., Terauchi T., Igarashi T., Usubuchi N., Nakata M., Nawano S., Sekiguchi N., Kusumoto S., Tanimoto K., Kobayashi Y., Endo K., Seriu T., Hayashi M., Tobinai K., *Cancer Sci.*, **96**, 903–910 (2005).
- 7) Ogawa K., Mukai T., Inoue Y., Ono M., Saji H., *J. Nucl. Med.*, **47**, 2042–2047 (2006).
- 8) Ogawa K., Mukai T., Asano D., Kawashima H., Kinuya S., Shiba K., Hashimoto K., Mori H., Saji H., *J. Nucl. Med.*, **48**, 122–127 (2007).