



医療における RI の利用と製造供給 —大阪大学のアルファ線核医学治療法開発 を中心に—

大阪青山大学 学長/大阪大学 IRS

篠原 厚

医療分野において特に最近活発に利用が進んでいる RI 利用を概観する。次に具体例として、大阪大学放射線科学基盤機構で進めているアルファ線核医学治療法開発の進捗状況、RI 製造法開発、短寿命 RI 供給プラットフォームなどを中心に紹介する。最後に、原子力委員会から出された関連するアクションプランなども踏まえ、我が国の RI 製造供給の現状と課題を考える。

医療における RI の利用と製造供給

—大阪大学のアルファ線核医学治療法開発を中心に—

大阪青山大学/大阪大学 IRS

篠原 厚

1. はじめに、放射線・放射能関連研究を取り巻く日本の状況

放射線や放射性同位体（RI）に関連する基礎科学分野の進展は目覚ましく、さらにそれらを利用する応用研究や産業・医療分野でも新しいニーズが創出されている。特に最近、放射線・RI を利用する新しい診断治療が広がっており、新しい RI 核医学治療法の開発が注目を浴びている。放射線関連分野の経済規模は 4 兆円を優に超えているが、増加を続けているのは医療・医学分野でありほぼ半分の経済規模を占める[1]。しかし、医学・薬学分野での RI 薬剤の診断や治療における RI 安定供給や急増する研究開発ニーズへの多様な RI 供給の必要性などの観点で、輸入に頼ってきた日本の RI 供給体制が課題となってきた。

一方で、放射線や RI、核燃料物質の安全管理や安全取り扱いは、従来から国の責任で行われているが、東日本大震災における福島第一原子力発電所事故以降、国際的にもますます厳格な管理運営が要請されている。福島事故に関連する今後の環境回復、廃炉、健全な原子力社会の維持のためには、そして上記で述べた放射線・RI 関連分野の発展のためには、大学における当該分野の人材育成の機能強化が必須であり、研究のさらなる活性化（人的資源）と教育・研究環境の整備が課題である。

本講演では、RI の医学利用とその製造供給の日本の現状を概観し、具体例として、大阪大学の放射線科学基盤機構で進めているアルファ線核医学治療法開発の進捗状況、RI 製造法開発、短寿命 RI 供給プラットフォームなどを中心に紹介する。また、原子力委員会から出されたアクションプランなども踏まえ、日本の RI 製造供給の課題と今後を考えたい。

2. 放射線・放射性同位元素の医学利用

最近の医療では、放射線による診断は無くてはならないものとなっており、X 線 CT やテクネチウム-99m (^{99m}Tc) 等による各種シンチグラフィ（SPECT）に加え、PET の普及が目覚ましい。また、治療面でも、X 線治療やガンマナイフに加え、粒子線治療が増加し、多くの施設が設置されつつある。また、最近では、ホウ素中性子捕獲療法（BNCT）も開始された。一方、RI を使った内用療法（核医学治療法）も徐々に増加しているが、特に最近、ラジウム-223 (^{223}Ra) によるアルファ線核医学治療法の出現で急増している。このような中、RI 利用の大半を占める ^{99m}Tc の安定供給や、PET において ^{18}F -FDG に代わる機能イメージングのための新しいイメージング核種の開発などが課題となっている。また、放射線治療では、最近、診断と同時に治療を行うセラノスティックス（Theranostics＝治療 Therapeutics＋診断 Diagnostics）が大きな流れとなっている。その中で、特に最近注目されているのがアルファ線核種を使った核医学治療法である。

図1にアルファ線核医学治療法（TAT）の概念図を示す。アルファ線は物質中での飛程が短く（体内では数十マイクロメートル程度）、線エネルギー付与が大きいという特徴を持っている。そのため、アルファ線放出核種で標識した薬剤を腫瘍特異的に集積させることができれば、アルファ線放出核種の近くにある細胞だけを殺傷し、周りの正常な細胞に悪影響を与えることのない、非侵襲性のがん治療が可能になると期待される。また、アルファ線が体外には漏れず、投与量もベータ線放出核種に比べて圧倒的に少量で済むため、医療従事者に対する二次被ばくはほとんどないと考えられる。さらに、短寿命のアルファ線放出核種では、通院治療も視野に入れることができる患者にやさしい治療法になると期待されている。このTATに適応できそうな候補核種は10種類ぐらいあるが、その内、 ^{223}Ra は、すでに2016年に日本でも初のアルファ線核医学治療薬（製品名：ゾーフイゴ）として認可されており、様々な病院で実際の使用が始まっている。また現在、世界的に最も注目を浴びているTAT薬剤は、ドイツのハイデルベルグ大学病院が報告[2]した、アクチニウム-225 (^{225}Ac) を用いた ^{225}Ac -PSMA-617 である。この治療法では、末期の前立腺がんについて、その劇的な有用性が報告されている。現在、この ^{225}Ac 標識薬の開発が世界的には主流となっているが、 ^{225}Ac の供給については、欧米では核燃料であるトリウム-232 からのミルキング法やトリウム-232 を標的とした核反応により製造されているが、わが国では放射線の規制の面からこれらの製造法で大量の ^{225}Ac を得るのは難しいのが現状である。そこで我々は、 ^{225}Ac に加え、加速器を用いた製造が可能で、かつ半減期の短いアスタチン-211 (^{211}At) に着目している。 ^{211}At の半減期は7.2時間で通院治療が可能となることが期待できる[3]。

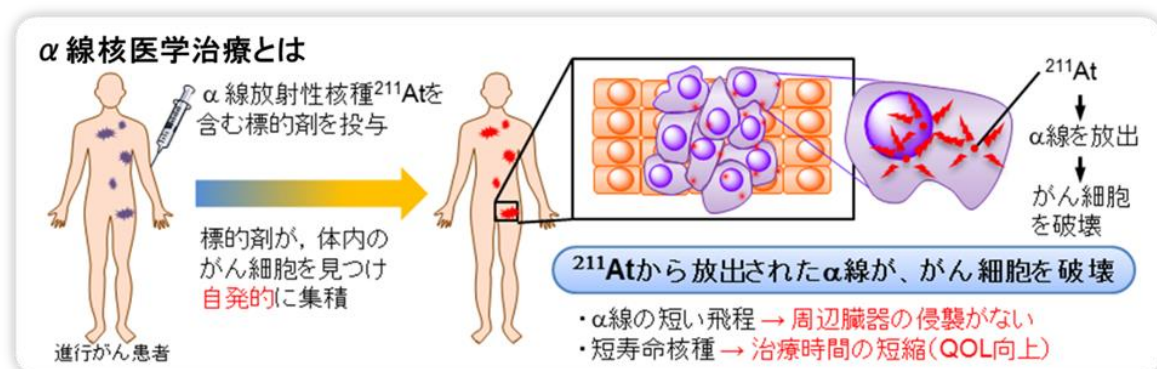


図1. アルファ線核医学治療法の概念 (^{211}At を例に)

3. 医学応用に向けた RI 製造

RI の利用分野は先に述べたように広く、それらの分野の発展のためにも、しっかりとした製造供給体制が必要であるが、日本は、学術目的の短寿命核種以外は基本輸入に頼っている。特に医学利用では、その安定供給が要請されるが、その点が大きな課題となっている。

医学目的の RI はこれまで原子炉で作られているものが多いが、近年、国際状況に加え製造用原子炉の老朽化が問題となり、周知のように $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の世界的な供給不足なども起こっている。そこで、世界の潮流としては（核種によるが）可能な範囲で加速器による製造供給に切り替わりつつあり、米国やカナダなどは大規模製造供給体制を国策として進めている。加速器による RI 製造は核図表の中のかんりの核種が製造可能なことから、医学利用に限っても、新規のイメージング核種や核医学治療用の新しい核種の研究開発も可能となる。

しかしながら、日本では組織的な RI 製造供給体制は無く、昨年ようやく医療用 RI の国産の再開が閣議決定され、その実現のためのアクションプラン[4]が作られた（後述）。一方、

学術研究に供することを目的に、市販されていない短寿命 RI を加速器により製造供給する取組みが、大阪大学核物理研究センター（RCNP）が中心となり、国内の RI 製造実績のある代表的な加速器施設が連携して 2016 年からスタートしている。

「短寿命 RI 供給プラットフォーム（RIPF）」（図 2 参照）と称するこの取組みは、科研費の新学術研究として始まったが、その成果が高く評価され現在も継続されており、関連分野の研究進展や RI ユーザーの拡大に大きく寄与している。RI の供給は年 2 回の公募により募集されており、図にも示されているように RCNP

- 基礎開発・研究用放射性同位体（研究用 RI）の安定供給
- 安全取り扱いのための技術支援



図 2. 短寿命 RI 供給プラットフォーム [5]

のホームページや関係する種々のホームページ等に情報がリンクされているので、関心のある方は是非訪れてもらいたい [5]。ただやはり、学術の範囲を超える（医学分野で要請される）大規模、安定供給のためには、国が主導する形で、関連企業の参画を促し専用施設の整備を進める必要がある。

4. 大阪大学の挑戦 1（放射線科学基盤機構の設置）

ここでは、全国の大学に先駆けて組織された、学内の放射線関連施設を一元化し、大学全体として放射線や核燃料物質の完全管理と部局横断的な教育研究を進める組織である大阪大学の放射線科学基盤機構（IRS）[6]を簡単に紹介する。この機構は、放射線科学部門、放射線管理部門、放射線教育部門、そして附属ラジオアイソトープ総合センター（RI センター）の 3 部門・1 附属センターからなり、学内の 14 放射性同位元素使用施設（設置当初は 17 施設であったが設置後統合が進んだ）が連携した全学組織となっている。専任教職員（特任等を含む）16 名、14 関連部局からの兼任教職員約 123 名を有している。

設置時から、概算要求「放射線科学基盤機構設置による新規医療イノベーションの推進」（H30-R3）により文科省からの支援も受け、アルファ線核医学治療法開発を中心に、人材育成（医療人材、アジア人材）、放射線教育にも注力し、学内の加速器施設と医学部附属病院とも連携して産学共創による新規医療応用の推進を目指している。また同時に、新しい部局横断的な研究体制や全学的な教育プログラムの構築、国内外の関連機関との連携強化により、次世代の放射線・RI に関連する革新的イノベーション創出にも貢献することをミッションとしている。RI センターは、組織整備後も全学の放射線利用教育研究の共同利用施設としてのミッションを引き継ぎ、さらに学外にも開かれた非密封 RI の使用施設となっている。一方で、豊中キャンパス内の事業所・施設の統合や、吹田キャンパスにおける医学部施設との統合なども組織整備の一環として進め、RI の医学利用の管理面・施設面での中心的役割も果たしている。また、当該分野の研究の促進には放射線管理面でも合理的な運用が望まれるが、全国の RI センターの中でも中心的役割を果たし検討を進めている。

5. 大阪大学の挑戦2（アルファ線核医学治療法開発の紹介）

大阪大学では、吹田キャンパスの核物理研究センター（RCNP）で主に製造法開発を進めており、図3に示すように、自動 ^{211}At 製造装置を設置した専用照射コース（Fコース）で、AVFサイクロトロンからの28.2 MeVの ^4He ビームを ^{209}Bi に照射して製造している。数時間の照射で、100～200 MBqの ^{211}At を製造することができる。RCNPの加

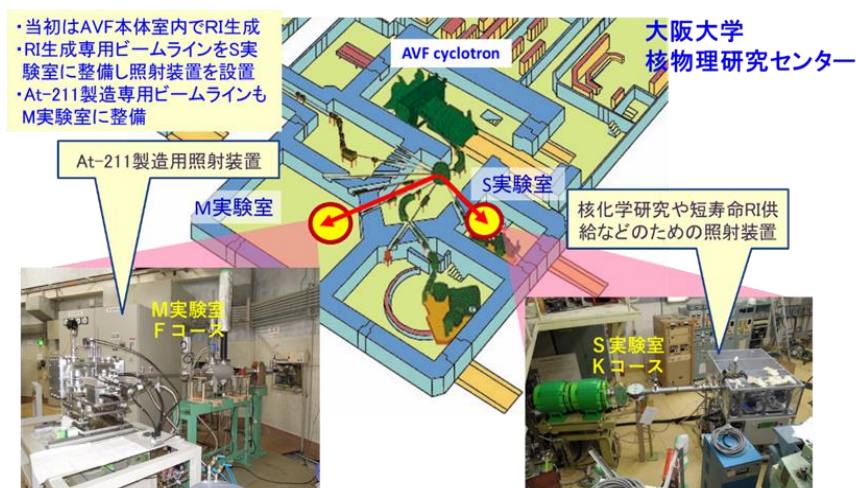


図3. RCNP・AVFサイクロトロンのRI製造用ビームライン

速器のグレードアップ工事のため2年ほど停止していたが、現在、改修を終え、大強度ビーム（最終的には一桁以上の大量製造が可能）に向けた調整を進めている。また、それに合わせて照射装置も大強度用に改良を行っている。

照射したBiターゲットは、研究用のものは、RIセンター（吹田本館）に運ばれ、乾式蒸留法で ^{211}At の分離精製を行っている。そのAt溶液を使って、種々の薬剤合成を行い、細胞実験、動物実験、安全性試験などが、本機構が中心となり、医学系研究科や理学研究科の連携チームや他大学との共同研究チームなど5～6チームで進められている。現在、阪大チームで進めている主な候補薬剤を表1に示す。この中で、一番先行している甲状腺がんを標的とする ^{211}At -NaAt（図4）[7]は、すでに安全性試験も終わり、現在、第一相の医師主導治験が進められている。また、我々が特に注目してきたのが、がん細胞型の大型中性アミノ酸トランスポーターLAT1である。LAT1はがん種を問わず高く発現するもので、LAT1を分子標的とする ^{211}At 標識アミノ酸誘導体の開発を進めている。これまでに、ヒト膀胱がん細胞株を用いた動物実験において、著明な腫瘍抑制効果を確認した。この開発が進めば、がん種を問わずに使用できる有用な核医学

治療薬となると期待される。また、金ナノ粒子への標識薬剤の新しい可能性も示されつつあり、抗体薬剤についても、既に核医学治療薬として使われている抗体にアルファ線放出核種を標識することにより、より高い効果が得られることも確認されている。さらに最近、研究レベルであるが、 ^{225}Ac の供給も国内で可能となり、

表1. ^{211}At 標識医薬品の候補（大阪大学）

化合物	予定効能	分子構造
^{211}At 標識アスタチン化Na (^{211}At -NaAt)	甲状腺がん	^{211}At -NaAt
^{211}At 標識 α メチルチロシン (^{211}At -AAMT)	すい臓がん	LAT1特異性
^{211}At 標識フェニルアラニン (^{211}At -Phe)	脳腫瘍	LAT1特異性
^{211}At 標識Auナノ粒子 (^{211}At -AuNP)	局所投与	
^{211}At 標識抗CD20抗体 (^{211}At -MAb)	悪性リンパ腫	

すでに新たな薬剤開発も始まっている。図5に膵臓がんの間質をターゲットにした ^{225}Ac -FAPi の動物実験の結果を示す [3, 8]。これにより、がん細胞の増殖を支えているがん間質を α 線で攻撃することで、治療効果が得られることが世界で初めて確認され、TAT に新たな可能性が示された。このように、大阪大学では ^{211}At -NaAt に続き、治験を目指す多くの候補薬剤の開発が

進んでおり、いくつかは非床研究の段階にある。TAT の開発は、もちろん、大阪大学のみならず、福島県立医科大学、QST の量子医科学研究所、理化学研究所などでも精力的に進められており、日本は ^{211}At の TAT に関しては世界をリードしていると考えている。

一方で、アルファ線核医学治療薬は一回の投与でかなり高い効果を長時間示すことが明らかになっている。半減期から考えると説明のつかない結果で、アルファ線の暴露により体内の免疫細胞が活性化された結果と考えているが、興味ある研究課題で、今後の基礎研究の進展も楽しみである。

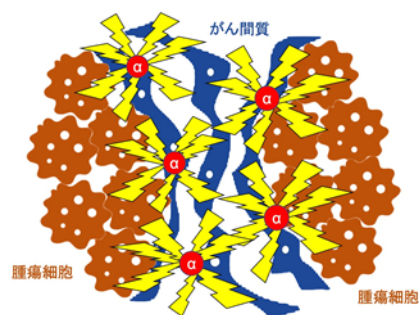


図 5. ^{225}Ac を用いた膵臓がん治療 (Ac-FAPi-04) [3, 8]

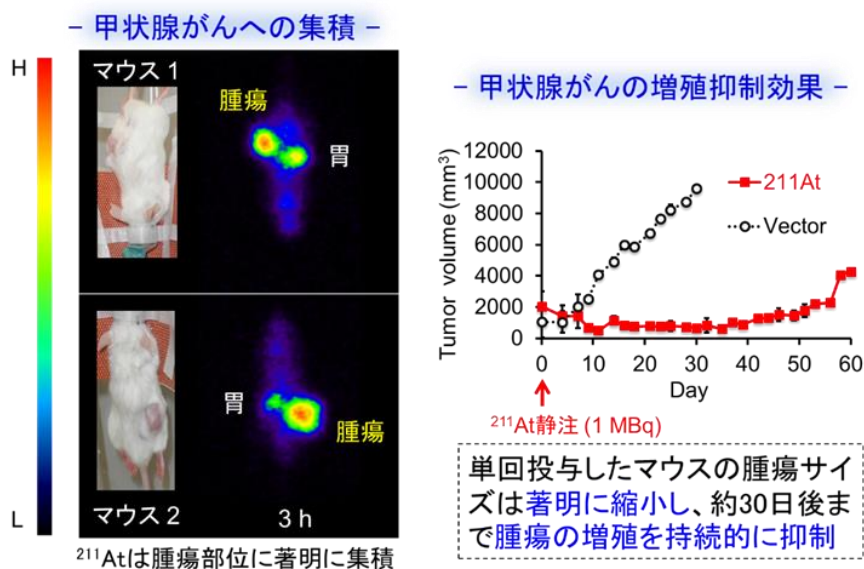
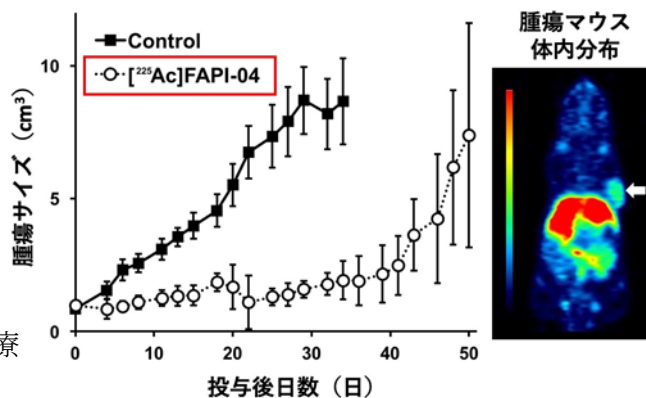


図 4. ^{211}At -NaAt の集積と腫瘍増殖抑制効果 [7]



6. おわりにかえて、今後の構想と課題

周期表の 3 分の 1 を占める放射性元素の基礎研究を進めることで、上記のような医学利用のみならず、新しいイノベーションが創設される可能性がある。しかしながら、日本の RI 供給は、国内製造は行わず輸入に頼る方針となっており、少なくとも商業ベースの大規模製造の技術、設備、環境は立ち遅れている。その中でも深刻なことは人材の空洞化と思われる。研究レベルでは、先に述べたように阪大 RCNP が主導する短寿命 RI 供給プラットフォームが実働しているが、さらなる充実が必要である。一方で、これら RI を使う施設については、特に大学の状況を見ると課題だらけで、全国的には施設の老朽化がひどく、高度な設備や装置を

持つ共同利用施設においても、法規制のせいか RI・核燃(特に非密封)を使える施設は少なく、科学研究を推進する障害となっている。今、具体的に新しい RI や放射線のニーズが上昇している時、さらに、 ^{99m}Tc の供給不安定の問題も含め、医療分野からも国内での RI 安定供給の要請がある今、関連企業参画の下で国家的視野と規模で、法規制の合理的運用を含めた RI の国内供給や利用体制の整備を進める必要があると考える。そのような中、2021 年 6 月 18 日に閣議決定(成長戦略フォローアップ)で医療用 RI の国産の再開が謳われ、原子力委員会から本年 5 月 31 日に「医療用等ラジオアイソトープ製造・利用推進アクションプラン」[4]が発出された。私はこのプランの作成の専門委員として関与したので、簡単にその内容を紹介し、RI 製造と関連する分野の課題と将来について考える切っ掛けとしたい。

このプランでは、今後 10 年の間に、① $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ の一部国産化による安定供給、②国産 RI による核医学治療、③核医学治療の医療現場での普及、そして④核医学分野を中心とした RI 関連分野を日本の「強み」とすることを目標に、以下の 4 つの事項をアクションプランとして提示している。

- (1) 重要ラジオアイソトープの国内製造・安定供給のための取組推進
- (2) 医療現場でのラジオアイソトープ利用促進に向けた制度・体制の整備
- (3) ラジオアイソトープの国内製造に資する研究開発の推進
- (4) ラジオアイソトープ製造・利用のための研究基盤や人材、ネットワークの強化

これらはすべて全力で進めるべきものであるが、プランは単にプランであり、やはり関係者が一丸となって取り組まなければ実現しない。ここで紹介したような核医学治療法を社会実装するには、ここではあまり触れなかった放射線規制の合理的運用と合わせて、周辺分野も広く取り込んだ産官学連携の多方面からの取組が必要である。国産の RI 製造供給体制の構築は、研究・医療の安全保障という観点からも必須と考えている。さらに大学人の立場からは、特に(4)が気になるところで、先に述べたように設備環境を含めた研究基盤の強化と、人的強化、そして何より若手の育成が最重要課題である。10 年後にはアクションプラン通りに、RI 関連分野が大きく発展し日本の「強み」となることを祈念したい。

参考文献・資料

- [1] 令和 2 年度 原子力白書、第 7 章 (p. 207, p. 212) を参照
- [2] C. Kratochwil, *et al.*, J Nucl Med., **57**, 1941-1944 (2016).
- [3] 渡部直史, 他, Isotope News, **10**(771), 2 (2020).
- [4] 原子力委員会のホームページ内の「医療用等ラジオアイソトープ製造・利用専門部会 (<http://www.aec.go.jp/jicst/NC/senmon/radioisotope/index.htm>)」よりダウンロード出来る。
- [5] 核物理研究センターのホームページ (<https://www.rcnp.osaka-u.ac.jp/>) にリンクあり。
- [6] 放射線科学基盤機構のホームページ (<https://www.irs.osaka-u.ac.jp/>) を参照。
- [7] T. Watabe, *et al.*, J Nucl Med., **60**, 1301-1307 (2019).
- [8] T. Watabe, *et al.*, J Nucl Med., **61**, 563-569 (2020).

講演者略歴



篠原 厚（しのはら あつし）

所 属 大阪青山大学 学長

住 所 〒562-8580 大阪府箕面市新稲 2-11-1

連 絡 先 TEL/FAX : 072-737-6946/072-722-5190

E-mail: a-shinohara@osaka-aoyama.ac.jp

学 職 歴 1978 年 大阪大学理学部化学科 卒業

1985 年 大阪大学大学院理学研究科・博士後期課程 修了

1985 年 理学博士（大阪大学）「パイ中間子原子の原子過程とそ
それに続く核吸収反応」

職 歴 1985 年 日本学術振興会特別研究員

1987 年 名古屋大学助手・理学部

1998 年 京都大学助教授・原子炉実験所

1999 年 大阪大学教授・大学院理学研究科

2010 年 大阪大学評議員

2011 年 大阪大学大学院理学研究科長。理学部長

2016 年 大阪大学ラジオアイソトープ総合センター長

2018 年 大阪大学放射線科学基盤機構長

2021 年 大阪大学停年退職、名誉授教授

2021 年 大阪青山大学・学長補佐（健康科学部・教授）

2022 年 大阪青山大学・学長 現在に至る

研究・活動 2005 年—2021 年 国際学術雑誌 Radiochimica Acta の Co-Editor

分野など 2010 年—2016 年 日本化学会・ディビジョン主査

2018 年—2022 年 日本放射化学会・会長

専門分野：核化学・放射化学

主な研究テーマ：超重元素の核的化学的研究、エキゾチックアトムの化学的
研究、福島原発事故に関連した環境放射能研究、RI の製造研究と医学利用