

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—

篠原 厚

大阪青山大学/大阪大学IRS

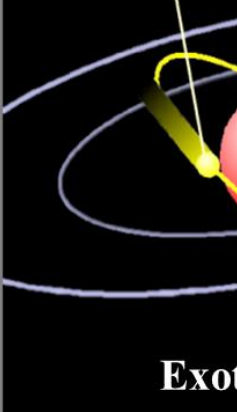
0. はじめに

自己紹介 + 私の研究分野

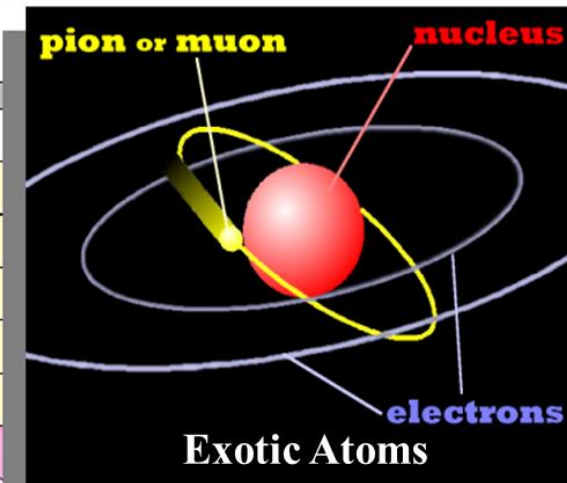
核化学・放射化学、中間子化学、環境放射能、**核医学利用**、
阪大では「**新しい原子の創造**—超重元素とエキゾチックアトムの化学」を旗印に、
放射化学に関連する種々の研究を進めてきました。

Periodic Table of the Elements

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12					
1	1 H																
2	3 Li	4 Be															
3	11 Na	12 Mg															
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn					
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd					
6	55 Cs	56 Ba	*	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg					
7	87 Fr	88 Ra	**	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Uun	111 Uuu	112 Uub					
-																	
*Lanthanoids			57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
**Actinoids			89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr



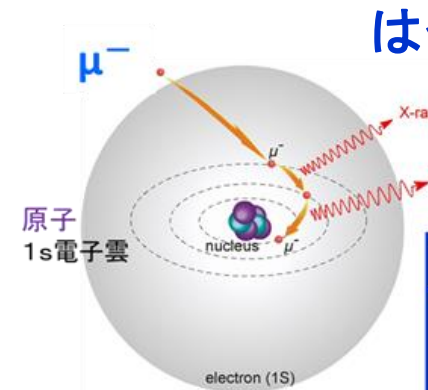
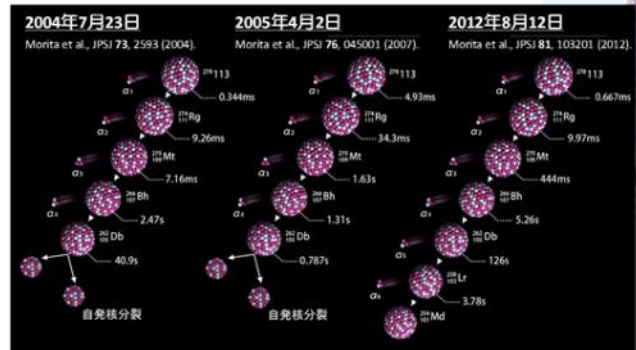
Exo



104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Nh	114 Fl	115 Mc	116 Lv	117 Ts	118 Og
-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

放射化学が関連する最近のトピックス(私的観点)

ニホニウムの創生 周期表最下段の化学



はやぶさ2の試料分析を実施

ミュオン原子の形成

- ・エネルギーは200倍
- ・軌道半径は1/200

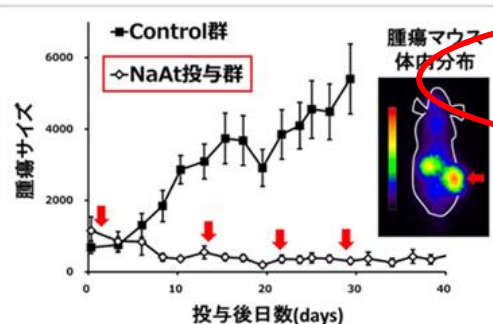
宇宙地球試料分析

生命誕生の謎に迫る



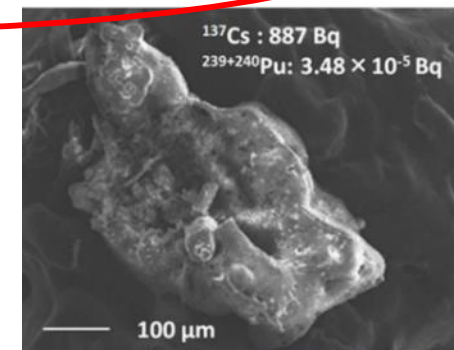
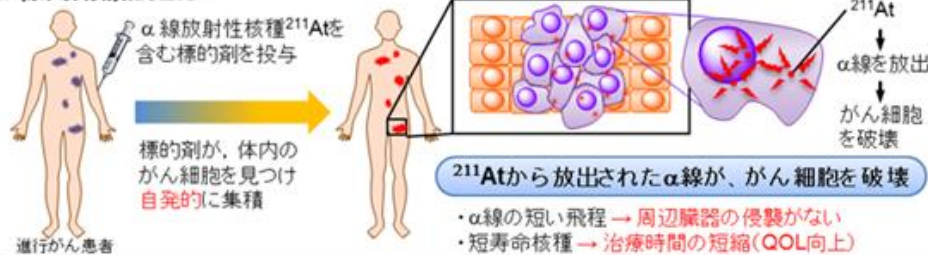
太陽系形成とその発達
過程の解明
生命材料有機物の探索

放射化学はココに(個人的)

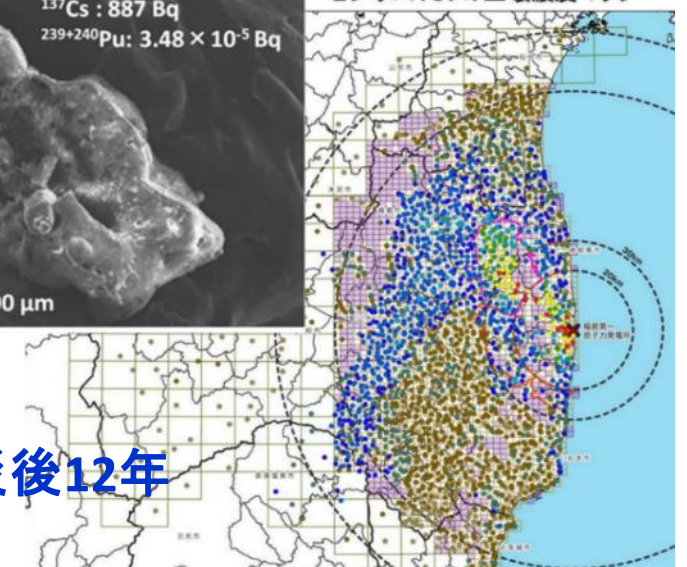


新しいがん治療法 最初の治験がスタート

α線内用療法とは



セシウム137の土壌濃度マップ



3月11日で
東日本大震災後12年

0. はじめに
1. 放射線・放射能関連研究を取り巻く我が国の状況
2. 放射線・放射性同位元素の医学利用
3. 医学応用に向けたRI製造
4. 大阪大学の挑戦1（放射線科学基盤機構の設置）
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）
6. 今後の構想と課題（アクションプランを中心に）
7. まとめ

1. 放射線・放射能関連研究を取り巻く状況

1. 放射線・RI関連研究の課題と背景
2. RI利用の推移

1. 2. 放射線・RI関連研究の課題と背景

放射線・放射能(放射性同位体:RI)や核燃料物質を利用する研究では新しいニーズが創出されつつあります。新元素の発見とその科学、新しい量子ビームやプローブによる新分野の開拓、さらに、医学・薬学分野でのRI薬剤による診断や治療に対する研究開発ニーズの急増……。また、福島原子力発電所事故に関連して、今後の環境回復、廃炉、健全な原子力社会の維持のためにも、当該分野の研究の活性化と教育・人材育成の重要性が増してきています。

特に、このような分野で必要なRI供給には、人材育成の機能強化が喫緊の課題であり、研究のさらなる活性化(人的資源)と教育・研究環境の整備が必要です。

1995.2.24 閣議決定(特殊法人の整理合理化について)

→科学技術庁「海外からの輸入可能な中長寿命ラジオアイソトープは製造中止」

2008.7.24 日本学術会議・提言「我が国における放射性同位元素の安定供給体制について」

2017.9.6 日本学術会議・提言「大学等における非密封放射性同位元素使用施設の拠点化について」

2021.6.18 閣議決定(成長戦略フォローアップ)

→原子力委員会(2022.5.31)「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」

RIの医学利用の促進について一国策

現在もイノベーション戦略や原子力白書には重要な課題として取り上げられ、2021.6.18に閣議決定(成長戦略フォローアップ)がなされた。

総合イノベーション戦略2019

令和元年6月21日 閣議決定

第5章 特に取り組みを強化すべき主要分野

⑤ 放射線・放射性同位元素分野

放射線等の利用は、工業、医療、農業、環境保全などの幅広い分野で利用され、経済規模は4兆3,700億円(2015年度)と推定されるなど、国民生活に広く関係しており、

このため、関係府省庁においては、放射線利用促進に向けた課題を明確にするとともに、放射線防護に係る安全確保を全てに優先しつつ、今後、理学、工学、医学などの分野間連携を促進することや、複数の専門領域を融合させ、国や大学、研究機関だけでなく、民間企業も連携した、オールジャパン体制で取り組むことを通じて、放射線等を戦略的かつ有効に活用していくことが求められる。

[閣議決定等]

がん対策推進基本計画(第3期)(平成30年3月9日閣議決定)

(現状・課題)

核医学治療(RI:Radioisotope 内用療法等)の体制については、近年、有効ながん種が拡大されつつあるが、全国的な放射線治療病室の不足など、体制面が不十分との指摘がある。

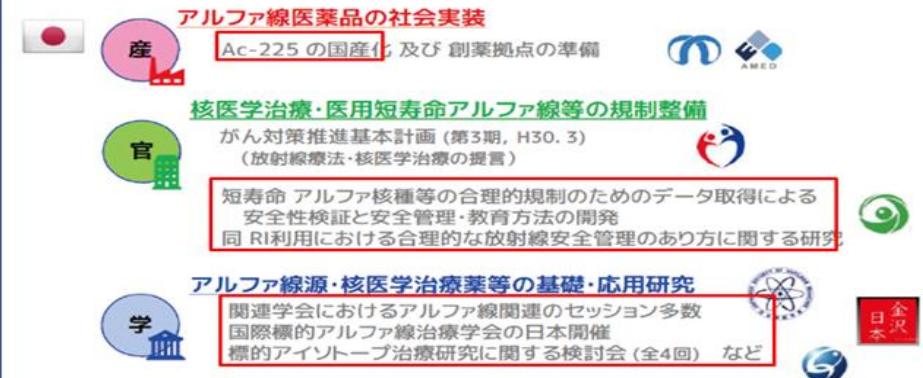
(取り組むべき施策)

国は、関係団体等と連携しながら、核医学治療について、当該治療を実施するために必要な施設数、人材等を考慮した上で、核医学治療を推進するための体制整備について総合的に検討を進める。

平成30年度版

原子力白書

第7章 放射線・放射性同位元素の利用の展開



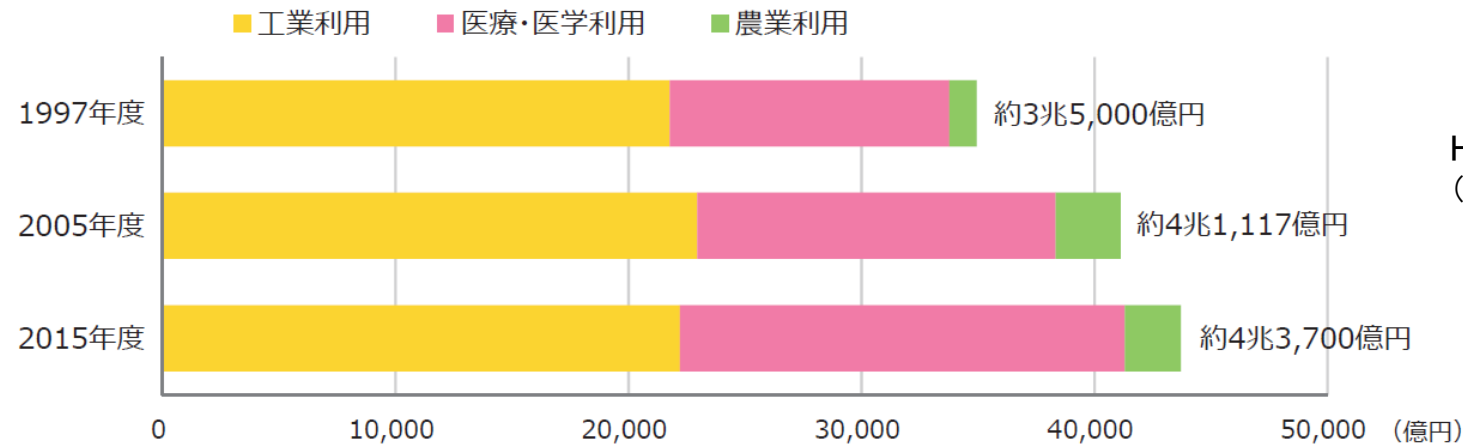
コラム ～大阪大学放射線科学基盤機構の設置について～

放射線や放射性同位元素の利用分野は多岐にわたります。今後も、放射線・放射性同位元素の利用を通じて、新たな領域も含めたイノベーションを創出することが期待されています。一方で、厳しい安全管理に関する規制によって、利用が限られてしまうこともあります。

大阪大学は、放射線科学に関連した分野において、機動性のある新しい教育や研究と、大学にある関連施設を一元化することによって、放射線の安全管理に係る体制の充実化と合理化を図るために、2018年4月1日に大阪大学放射線科学基盤機構を設置しました。

放射線や放射性同位元素の利用は新たなイノベーションのツールとして有効ですが、横断的な分野や新たな領域でのイノベーション創出には、それぞれの専門家や施設の連携は欠かせません。大阪大学放射線科学基盤機構はその先駆的な組織といえます。

放射線利用の経済規模



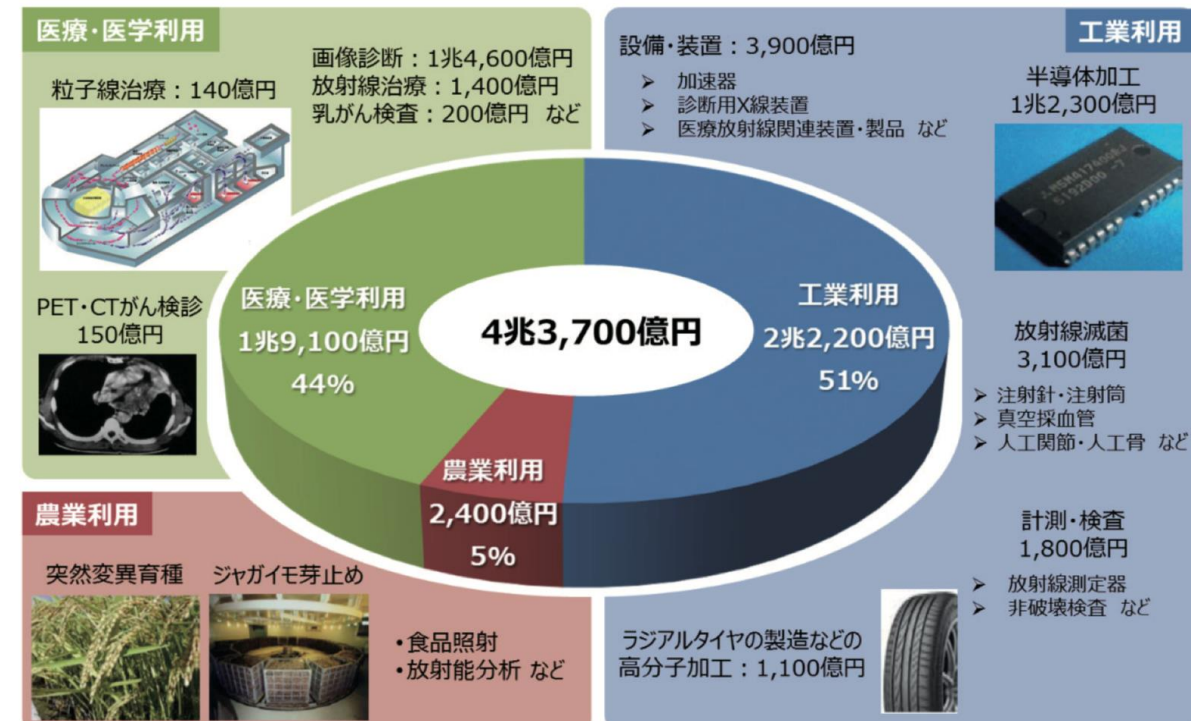
H29 原子力白書より
(出典)内閣府「放射線利用の経済規模調査」(2017年)

我が国の放射線利用の経済規模の推移

医学分野の利用が増大
将来さらに拡大

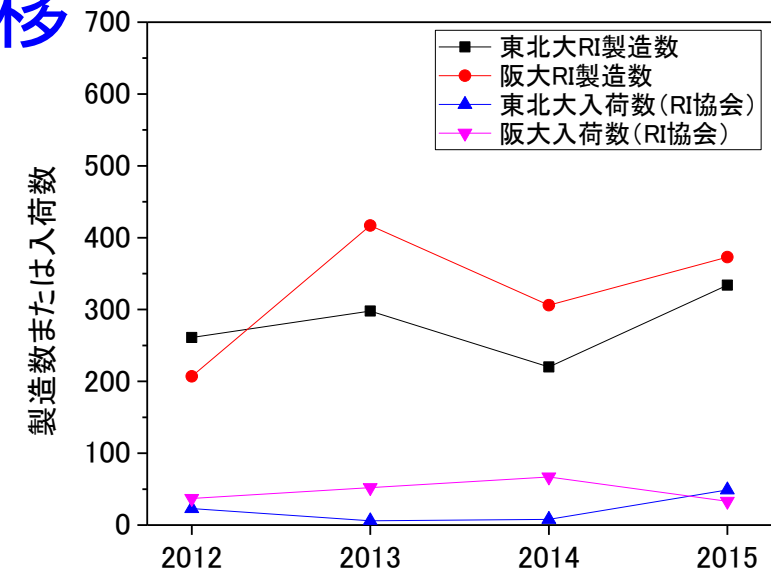
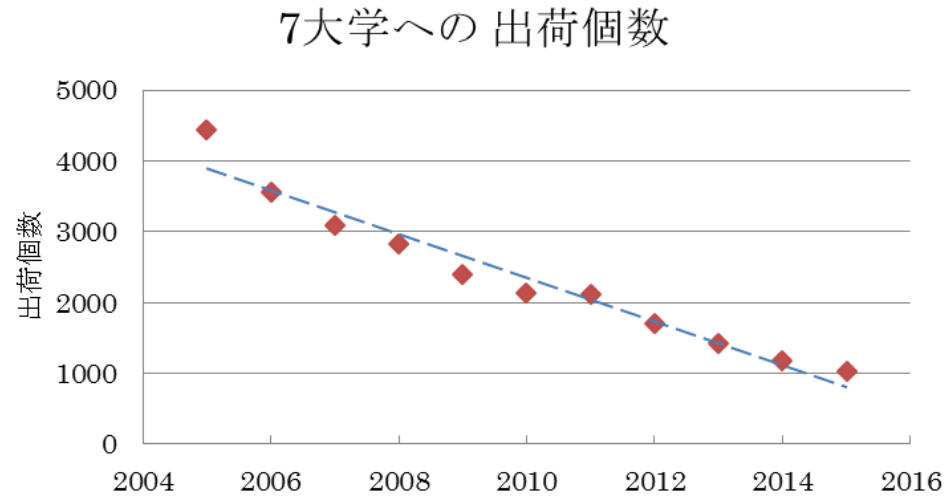
エネルギー分野以外のニーズは維持

放射線利用の内訳(2015年)



1. 2. RI利用の推移

■ 学術研究におけるRI利用の推移



● 加速器製造できる医療用RIを用いた核医学診療の推進

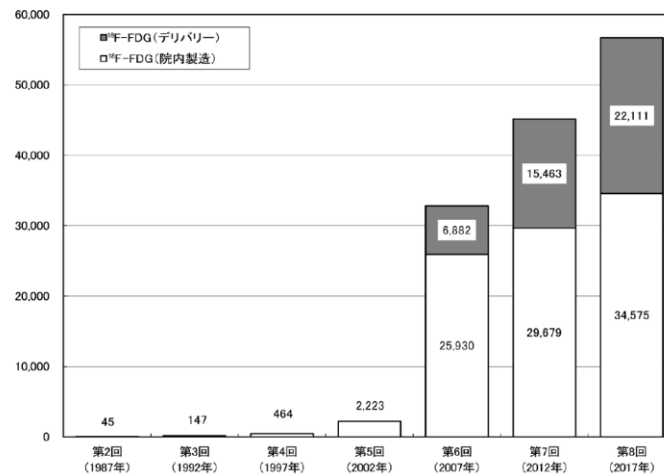
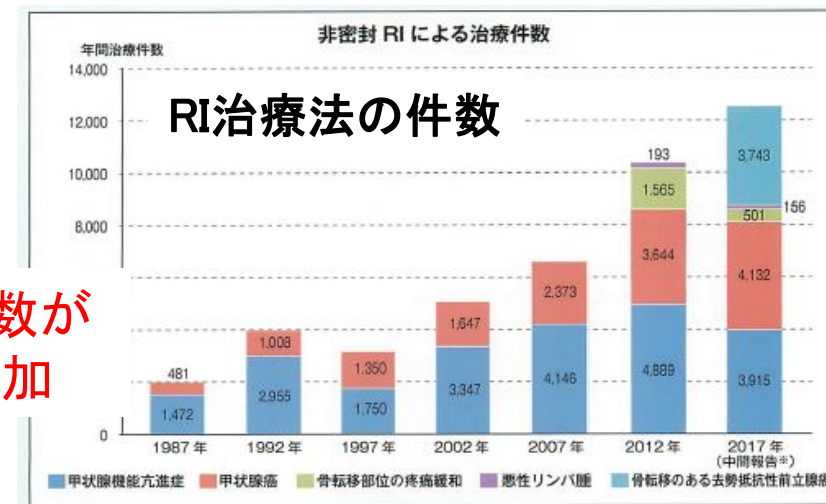


図8 ^{18}F -FDG 検査件数 (月間)

年、件数が
幅に増加



第8回全国
核医学診療
実態調査

RIを利用する研究分野

基礎研究

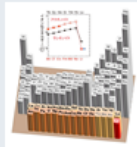
応用研究

RIを必須
とする研究
領域

超重元素科学

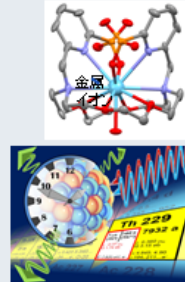


二ホニウムなど新元素(超重元素)の合成とその性質の解明

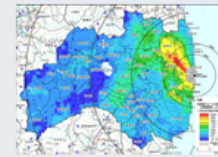


アクチノイド化学

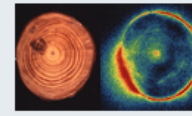
アクチノイドの基礎化学的性質や原子核と電子の特殊な相互作用の解明



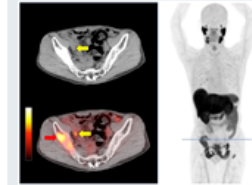
環境放射能研究



短寿命RIを用いて、長寿命RIの環境中動態を検証・モデル化

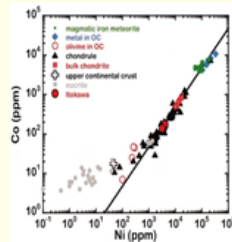


核医学・核薬学



短寿命RIを用いて放射性薬剤を開発し、がんの最先端画像診断・治療を実施

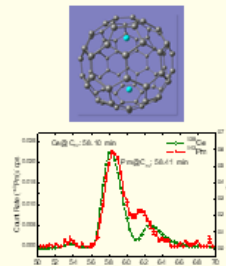
宇宙地球科学



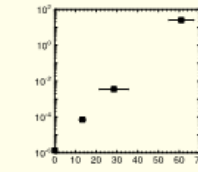
イトカワで回収した微粒子からRIを製造し、含有元素を分析

無機化学

色素増感型の太陽電池として期待される金属内包フラーレンの性質の解明



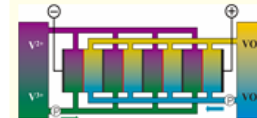
固体物性



短寿命RIを用いたガンマ線振動角相関法で分析

透明電極など機能性材料として期待されるZnOの電気伝導度が大幅に上昇

電気化学



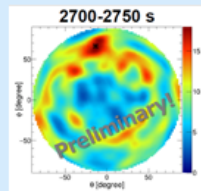
バナジウム・レドックスフロー(VRF)電池

環境負荷が小さいと期待されるVRF電池の膜透過を48Vを用いて正確に評価

マテリアル
サイエンス

RI利用の
他分野への
波及

大気物理学

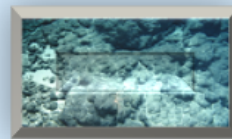


バースト中のガンマ線分布

短寿命RIを用いて、雷ガンマ線のイメージングに用いるハイブリッドカメラを開発

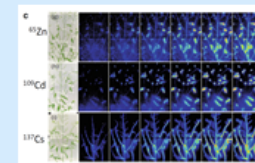
海洋化学

海水中資源が濃集するクラストの採取・回収



短寿命RIを用いた、クラスト中のZrとHfの分別挙動研究

農学・植物学



シロイズナズナ中の亜鉛、カドミウム、セシウムの動態

生きた植物中における様々な金属イオンや水分子の動態を解明

都市環境科学



熔融スラグ(一般廃棄物や下水道汚泥の焼却灰)

熔融スラグからRIを製造し、銅、マンガン、金など有用金属の含有調査、分離回収

ライフ
サイエンス

2. 放射線・放射性同位元素の医学利用

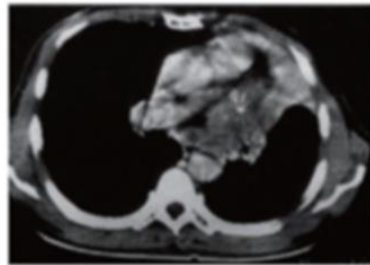
1. 放射線・放射性同位元素の医学利用
2. 最近の放射線治療の方向
3. アルファ線核医学治療法とは

2. 1. 放射線・放射性同位元素の医学利用

【医療】

<放射線による診断>

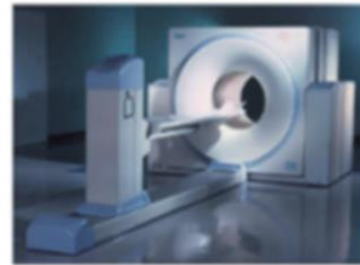
- レントゲン
- X線CT
- PET
- シンチグラフィ (SPECT)



CT画像

<放射線による治療>

- X線治療
- ガンマナイフ
- 粒子線治療
- ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)
- 核医学治療 (RI内用療法)

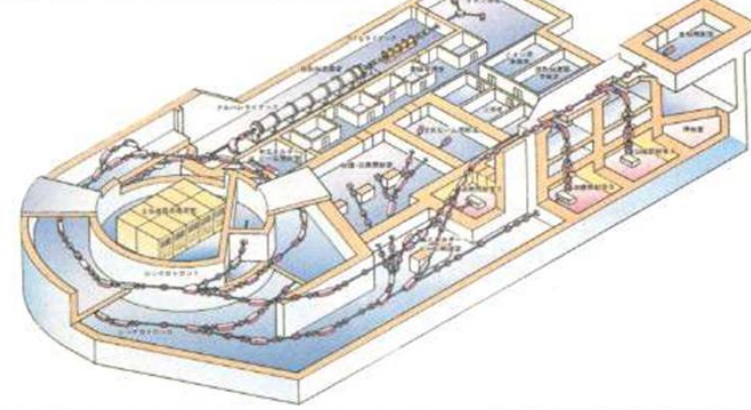


PET-CT装置

放射線・RIの医学利用

- 新しいモダリティー機器、治療法の開発
- 利用件数は急上昇

重粒子線治療施設



陽子線治療(18)
重粒子線治療(7)

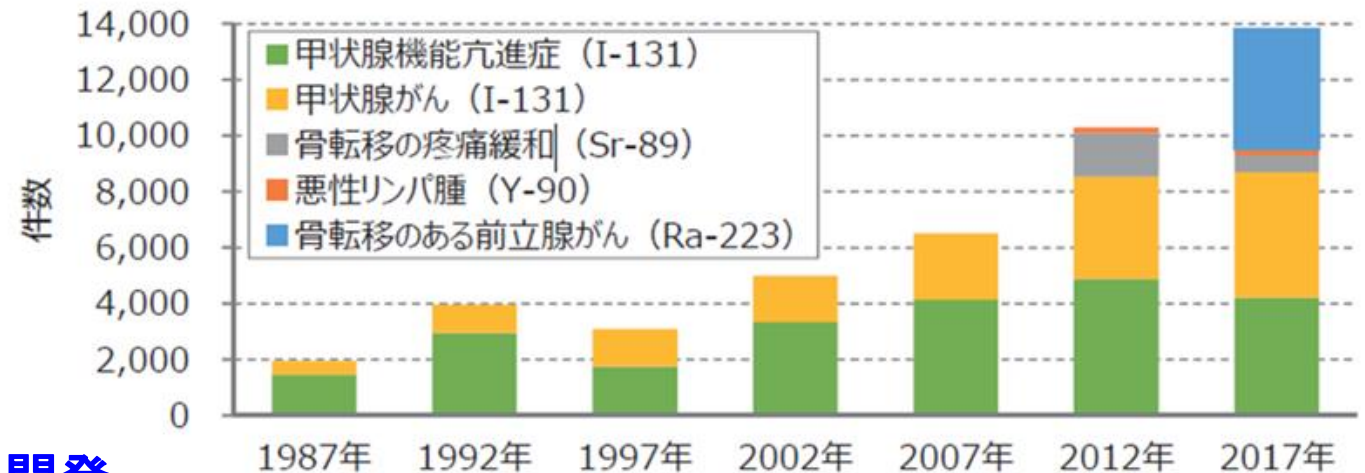


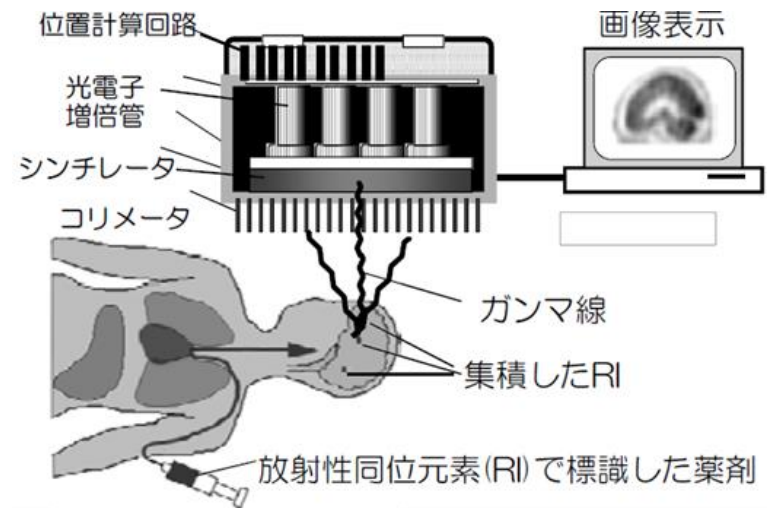
図 7-10 非密封 RI を用いた核医学治療件数 (年間) の推移

(出典) R3原子力白書、RI協会「核医学診療の現状と課題」(2021年)¹²⁾より

■ 放射線による核医学診断

SPECT

Single Photon Emission Computed Tomography (単一光子放射断層撮影装置)



Tc-99m(半減期6時間)

医学利用最多のRI

全輸入→給供の不安定さ

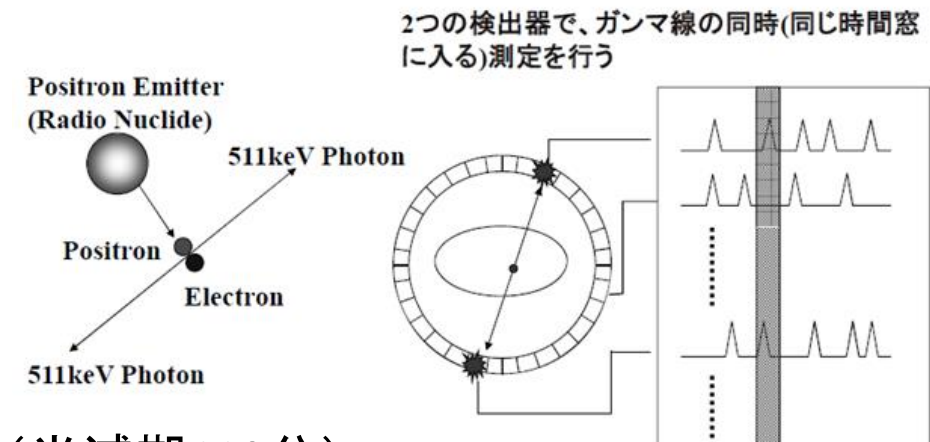


国内製造に向けて

PET

→PET/CT、PET/MRI

Positron Emission Tomography (陽電子放射断層撮影)



F-18(半減期110分)

FDG(グルコース)

→エネルギーの消費が多いところに集積



機能イメージングへ

半減期、標識法の制限

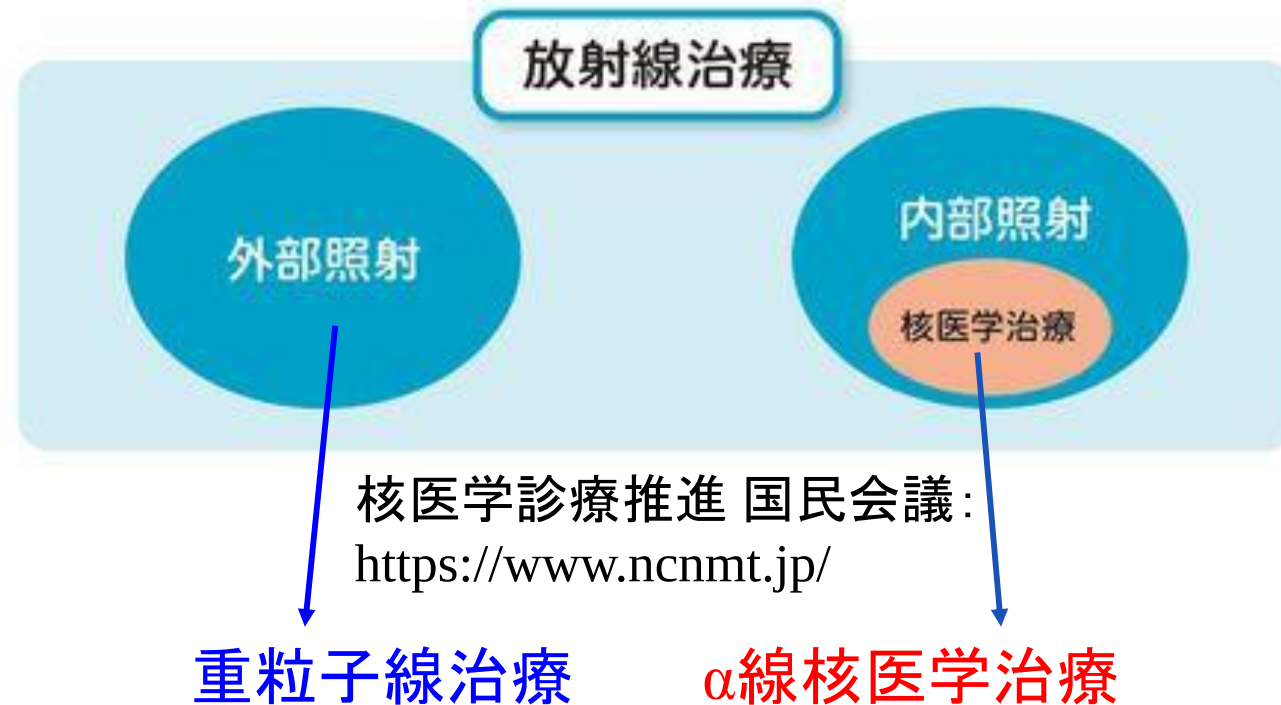
⇒新しいイメージング核種の開発



■ 放射線による治療

放射線治療:

からだの外からがんに向かって放射線を当てる「外部照射」と、密封放射線源や放射性医薬品を用いてからだの内側からがんやその周辺に放射線を当てる「内部照射」に大きく区別される。



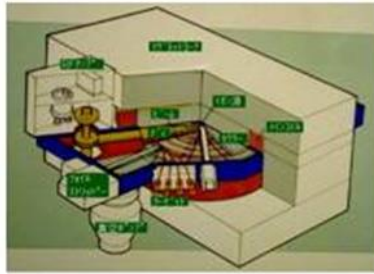
核医学治療(RI内容療法):

放射性物質を含む医薬品(以下、放射性医薬品という)を静脈注射もしくは経口投与し行う治療法です。投与後速やかにがん細胞に集まる薬剤を用いて、治療したい部分に放射線を照射し、正常な細胞への影響を少なくするとともに、一度で複数の場所にあるがんの治療が行える特徴があります。

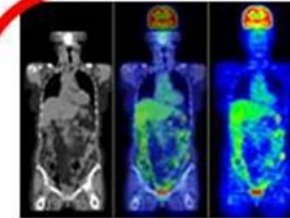
2019年11月現在日本では、I-131、Y-90、Ra-223の原子(放射性同位体)を用いた放射性医薬品が核医学治療に使われています。

2. 2. 最近の放射線治療の方向

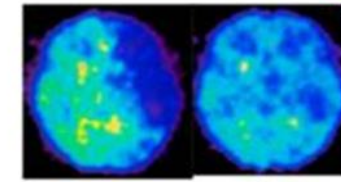
診断 (PET)
RIイメージング
粒子加速器



気体ターゲット
照射
 ^{18}F
 ^{11}C
 ^{15}O
 ^{13}N



がんの早期診断



脳卒中の早期診断



認知症の早期診断

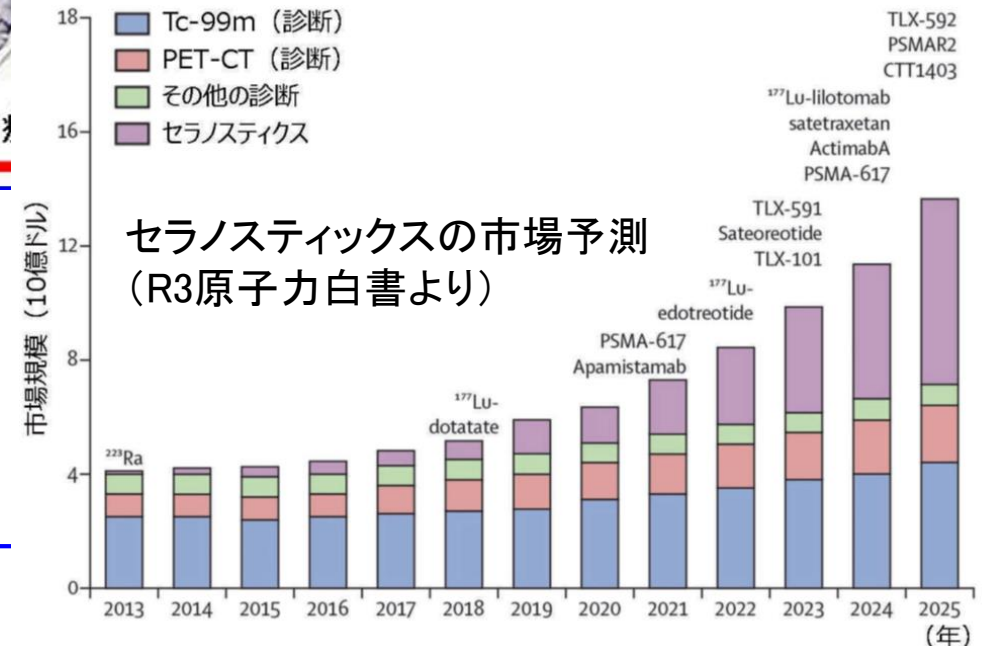
診断
+
治療

セラノスティックス

(Theranostics =
治療Therapeutics + 診断Diagnostics)

核医学治療法 (^{131}I 、 ^{89}Sr 、 ^{177}Lu 、 ^{223}Ra 、、、)

放射線治療: ガンマ線ナイフ、陽子線・重粒子線治療、BNCT



2. 3. アルファ線核医学治療法とは

背景・必要性

- ・がん患者の1/3は、初診時に有効な治療法のない初診時進行がん.
- ・低コストで高齢者にとっても優しい治療法の開発が急務.
- ・難治性がんを主な対象とし、副作用の低い治療法として、**アルファ線核医学治療法(TAT)**に大きな期待が寄せられている.



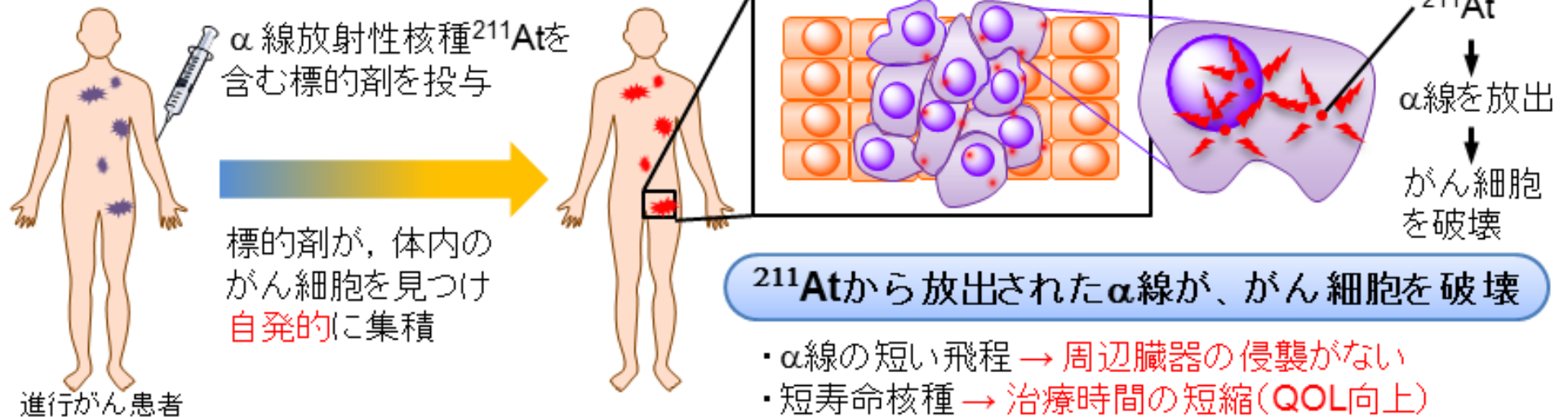
現状

- ・ベータ線内用療法(患者負担大、施設不足)
- ・ ^{223}Ra による治療開始
(^{225}Ac 、 ^{211}At に期待、世界で競争)

100%アルファ線放出
X線→イメージング可能

加速器製造可能
RI製造-分子合成-核医学-病院

α 線内用療法とは



■ 背景: アルファ線治療薬 (ゾーフィゴ、 ^{225}Ac -PSMA)

ゾーフィゴ

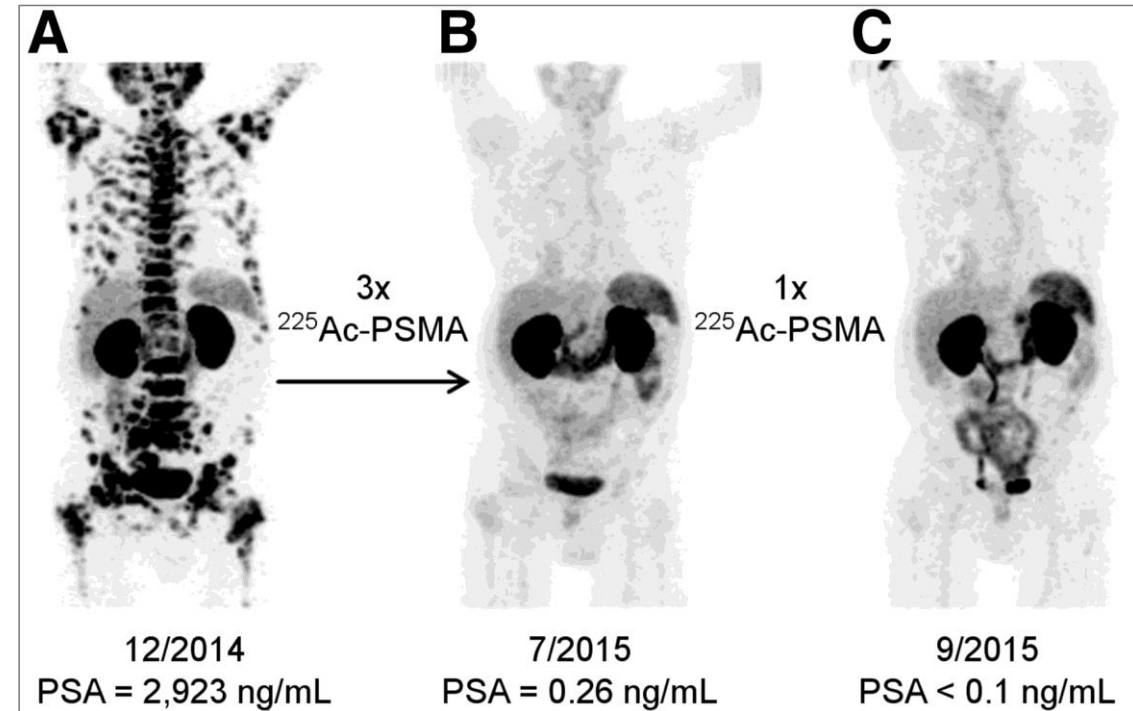
(世界初のアルファ線治療薬)



- 有効成分: 塩化ラジウム (^{223}Ra - RaCl_2), Bayer
- 効能効果: 骨転移治療 (前立腺がん)
- 世界初の骨転移治療薬、世界初の α 線治療薬

^{225}Ac -PSMA617による前立腺がんの治療

Kratochwil C JNM2016;57:1941-44.



治療前

治療開始2カ月後

4カ月後

PETイメージング: ^{68}Ga -PSMA11

治療前には多数の骨及びリンパ節転移が認められたが、 ^{225}Ac 薬剤の4回投与でがん病巣はほぼ消失し、血液マーカー(PSA)値は正常範囲まで低下した。

(本剤はHeidelberg大/Novartisによる臨床試験中)

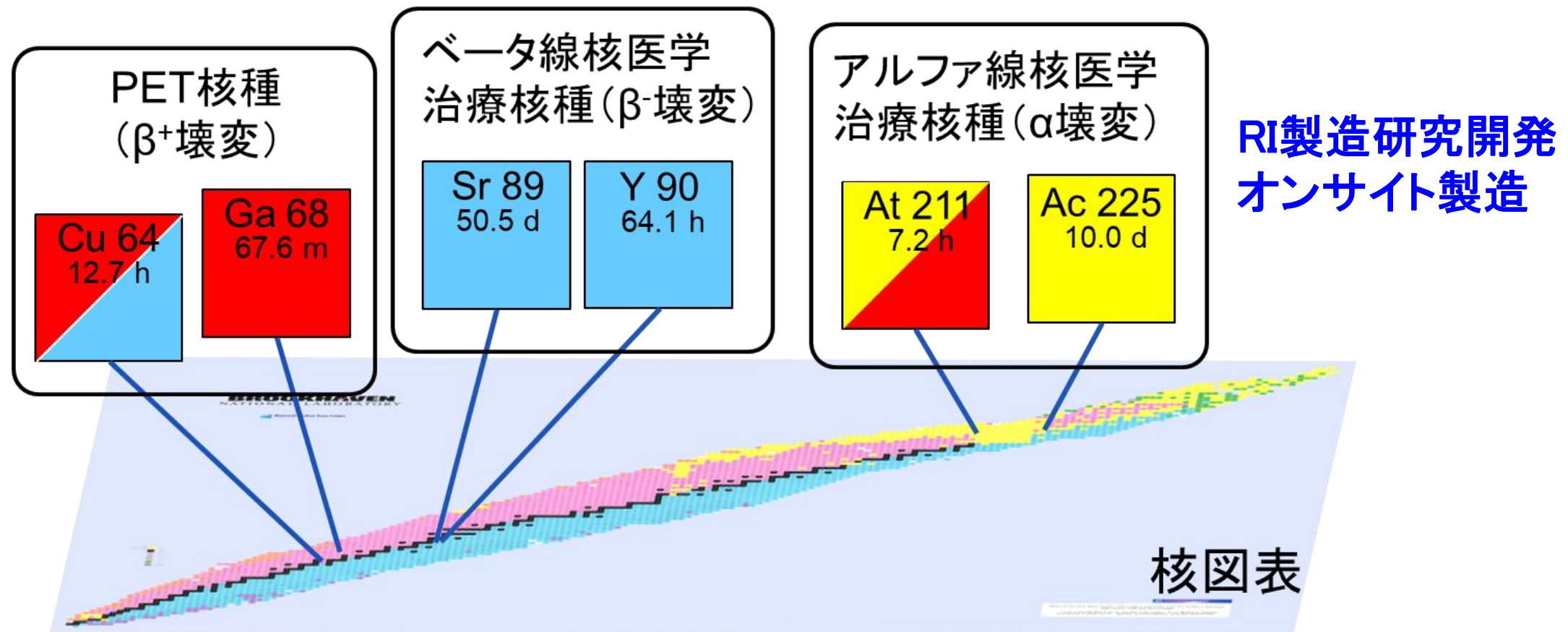
3. 医学応用に向けたRI製造

1. 医学応用に向けたRI製造
2. RI製造の世界の動向
3. 我が国のRI製造・供給の現状

3. 1. 医学応用に向けたRI製造

核種製造: **新たな医学応用核種**の製造 (放射線医療イノベーションの基盤技術)

分離精製: 供給核種の**化学分離**→ 診断薬や治療薬の**原料**となる**短寿命RI**を供給

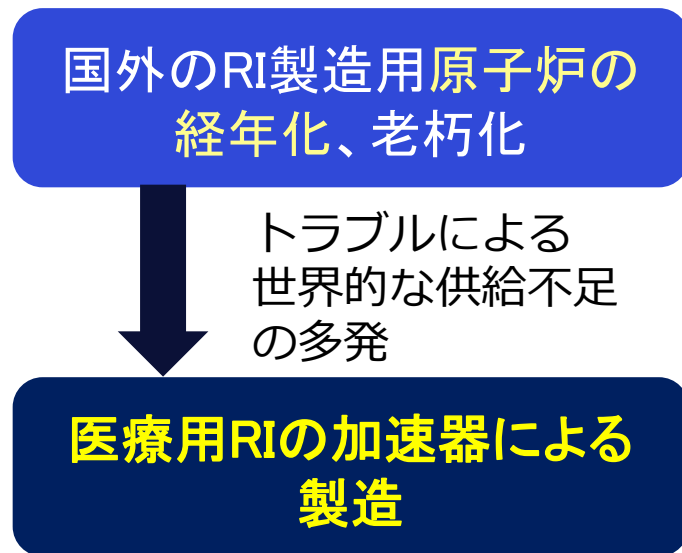


核図表上の大部分のRIを製造可能

■アルファ線核医学治療の有望10核種

核種	半減期	製造法	
^{149}Tb ($I\alpha = 17\%$)	4.1 h	加速器	$^{152}\text{Gd}+p, ^{\text{nat}}\text{Ta}+p$
^{211}At	7.2 h	加速器	$^{212}\text{Bi}+\alpha$
$^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$	1 h	ジェネレータ	$^{232}\text{Th} \rightarrow ^{228}\text{Th}$
^{227}Th	19 d	ジェネレータ	$^{235}\text{U} \rightarrow ^{227}\text{Ac}$
^{223}Ra	11 d	加速器	$^{232}\text{Th}+p$
^{225}Ac	10 d	ジェネレータ	$^{233}\text{U} \rightarrow ^{229}\text{Th}$
^{213}Bi	46 min	加速器	$^{226}\text{Ra}+p, ^{232}\text{Th}+p$
^{230}U	21 d	加速器	$^{232}\text{Th}+p \rightarrow ^{230}\text{Pa}$
^{226}Th	31 min		$^{231}\text{Pa}+p$

3. 2. RI製造の世界的動向



製造方法	製造RI	医学利用
原子炉	Mo-99/Tc-99	診断
	Y-90、I-131、Xe-133、Re-186、 Lu-177、Ra-223、	治療
加速器	Cu-64、Ge-68/Ga-68、I-123、、	診断
	Sc-47、Cu-67、At-211、 Ac-225、、	治療
その他	Ac-225(ジェネレーター)、、	治療

国際的な現状

- 加速器による医療用RI製造が世界的な潮流
(**米国、カナダ、、大規模製造供給体制が国策**として進められている)
- 我が国では、RI製造供給体制が欠如 (過去に国策として排除)
- 最近、わが国でも加速器を用いたRI製造法についての幾つかの提案あり。最近、医療用RI (がん治療用4核種) の原子炉による**国内製造の方針**が出た(⇒**アクションプラン**)。
現状は加速器製造RIの供給が関連企業で一部あるのみ。

☞ 早急にRIの国内製造供給体制の整備が必要(研究の安全保障上も)

3. 3. 我が国のRI製造・供給の現状

最近注目されている新しい医療用RIと供給体制の要請

^{223}Ra : 初のTAT薬剤として実用、すべて輸入による

^{225}Ac : TATに向け最も研究が進んでいる、我が国では供給が課題

^{211}At : TAT有力候補、我が国では加速器供給が可能、大規模化が課題

^{177}Lu : β 線治療で最新、原子炉による製造のため輸入

$^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ 、 ^{230}U 、 ^{227}Th 、 ^{149}Tb 、 ^{149}Pm 、 ^{47}Sc 、・・・ 開発途上、主にRI供給に課題

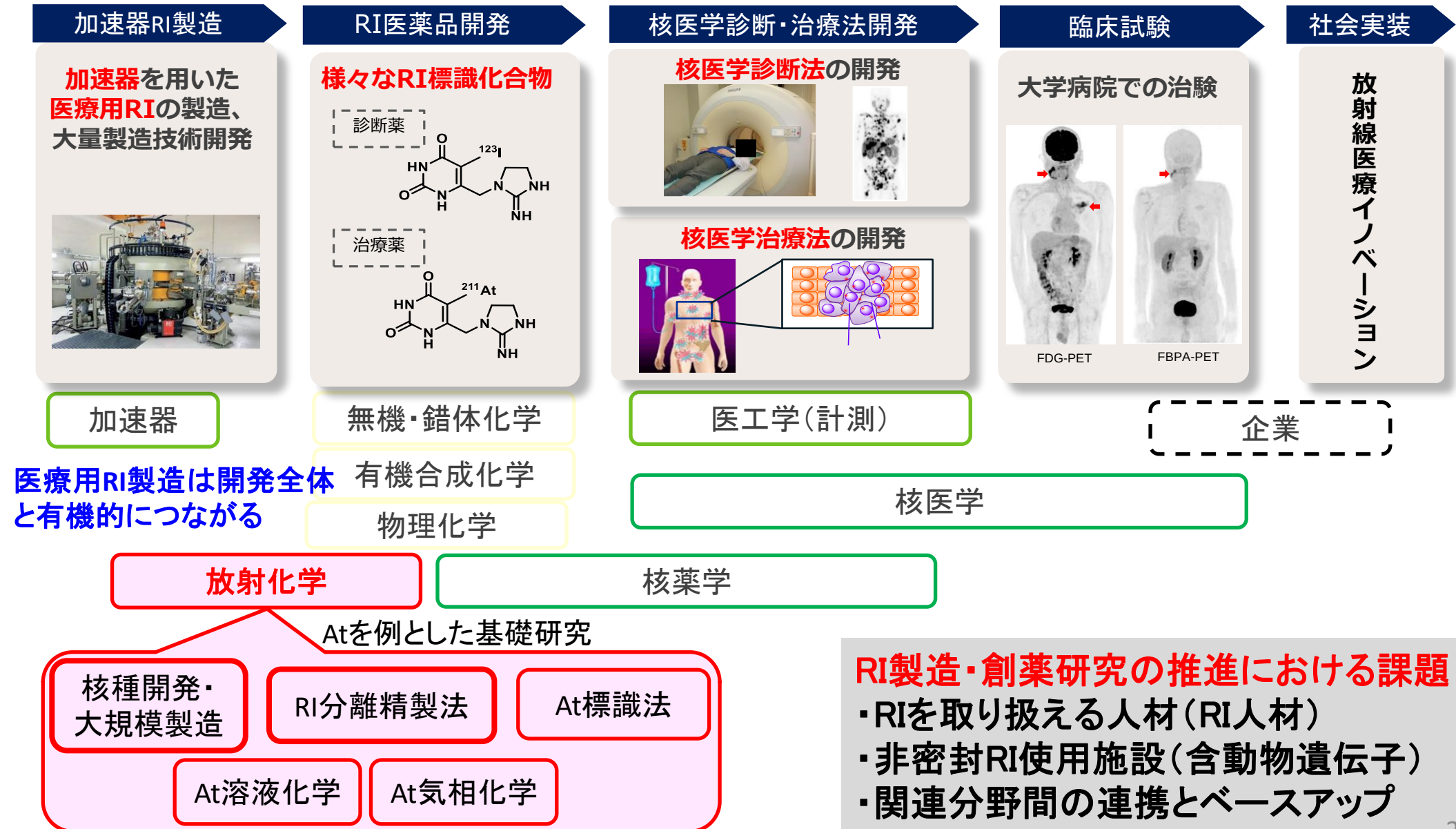

基礎研究の推進⇒研究レベルの多様なRI供給  **RIPF※** + 個々に製造
医療応用研究⇒RI大量供給・安定供給  **RIPF(強化)** + **国**
社会実装(治療)⇒RI大規模安定供給体制  **国** + **企業**

国策としてRIの国内
製造供給体制の整備
が必要

※ 短寿命RI供給プラットフォーム(RIPF)

学術研究に短寿命RIを製造供給する国内の
加速器施設の連携プログラム

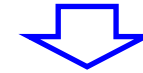
核医学治療法開発の流れとRI製造の位置づけ



■ 短寿命RI供給プラットフォーム(2016～)

- 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

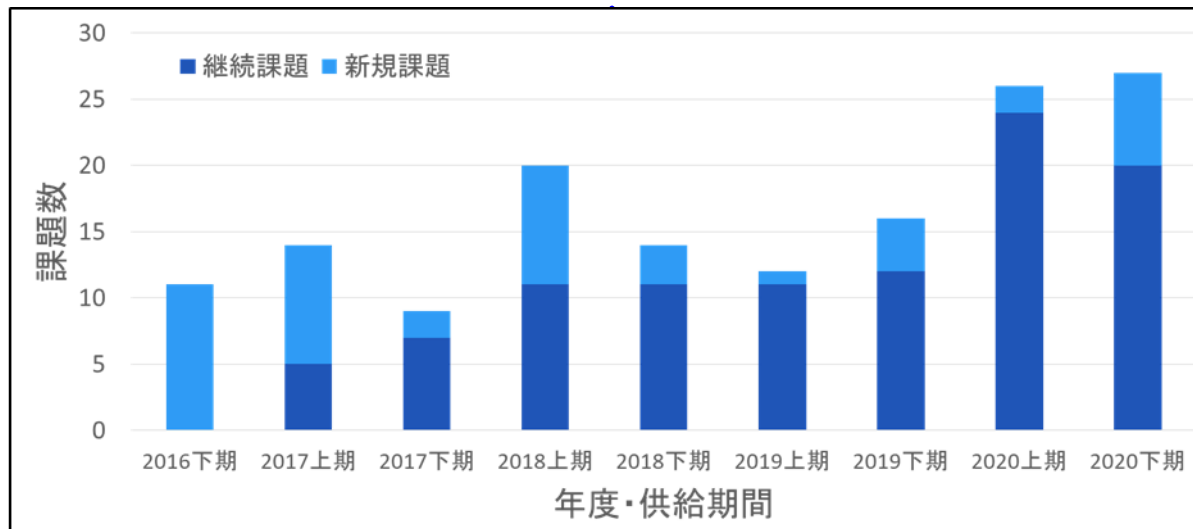
半年に一回、公募



RCNP website

<http://www.rcnp.osaka-u.ac.jp>

医学利用の基礎研究レベルでも
安定供給が必須
治験段階では**絶対安定供給**



支援課題週は右肩上がり。医学、化学、薬学、物理学、環境、工学、農学と幅広いが5割強が医学と化学。

東北大学

サイクロトロン・
ラジオアイソトープセンター
電子光理学研究センター



理化学研究所

仁科加速器研究センター



大阪大学

核物理研究センター

量子科学技術
研究開発機構

量子医科学研究所
高崎量子応用研究所

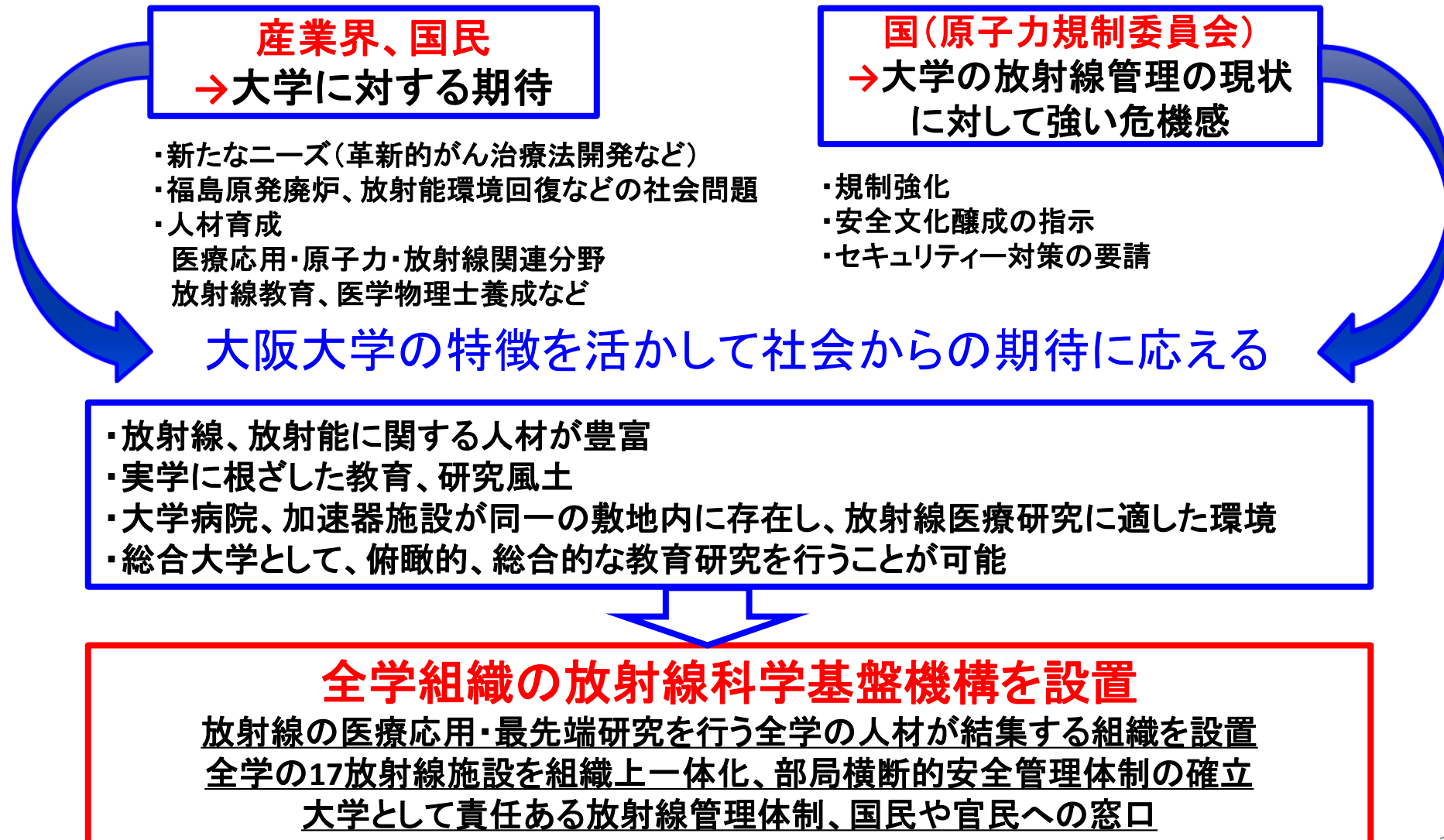


4. 大阪大学の挑戦1

1. 放射線科学分野の課題と背景
2. 放射線科学基盤機構の設置
3. 各部門の概要と教育研究の紹介

4. 1. 放射線科学分野の現状と課題

背景・課題(放射線安全管理、教育研究)



4. 2. 放射線科学基盤機構の設置

大阪大学
放射線科学基盤機構
Institute for Radiation Sciences

内部専用ページ English

機構の紹介 放射線科学 放射線管理 放射線教育 附属RIセンター



大阪大学放射線科学基盤機構
発足記念式典・記念シンポジウム
2018.8.1 千里ライフサイエンスセンター

📅 2018年8月1日

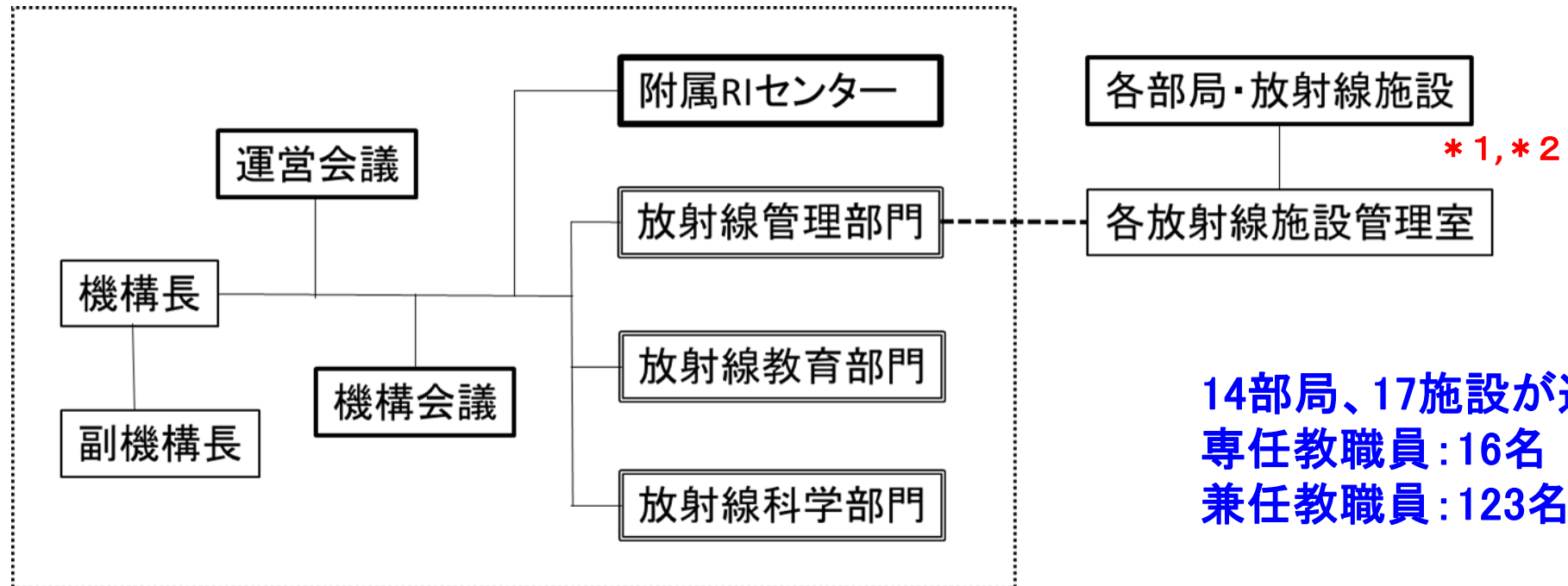
放射線科学基盤機構発足記念行事

ホームページ:
<http://irs.osaka-u.ac.jp>

Institute for Radiation Sciences (IRS)
What's New

大阪大学 概算要求 組織整備(H30~H34)
放射線科学基盤機構の設置による放射線医療イノベーションの推進

■ 放射線科学基盤機構(H30.4.1設置)の組織



14部局、17施設が連携
専任教職員:16名
兼任教職員:123名

* 1 放射線関連施設:

- (1) 理学研究科放射性同位元素実験室(※注)
- (2) 理学研究科放射線科学実験室(※注)
- (3) 医学系研究科放射性同位元素等使用施設
- (4) 医学系研究科保健学専攻放射性同位元素等使用施設
- (5) 医学部附属病院放射性同位元素等診療施設
- (6) 歯学部附属病院放射性同位元素等診療施設
- (7) 工学研究科放射性同位元素等使用施設
- (8) 工学研究科自由電子レーザー研究施設放射線発生装置等使用施設
- (9) 生命機能研究科放射性同位元素等使用施設
- (10) 微生物病研究所放射性同位元素実験室

- (11) 産業科学研究所放射性同位元素等使用施設
 - (12) 蛋白質研究所放射性同位元素実験室
 - (13) レーザー科学研究所放射性同位元素等使用施設
 - (14) 超高圧電子顕微鏡センター放射線発生装置等使用施設
 - (15) RIセンター(吹田本館)放射性同位元素等使用施設
 - (16) RIセンター(豊中分館)放射性同位元素等使用施設(※注)
 - (17) 核物理研究センター放射性同位元素等使用施設
- ※注 H30.4.1よりRI総合センター(豊中分館)に統合済み

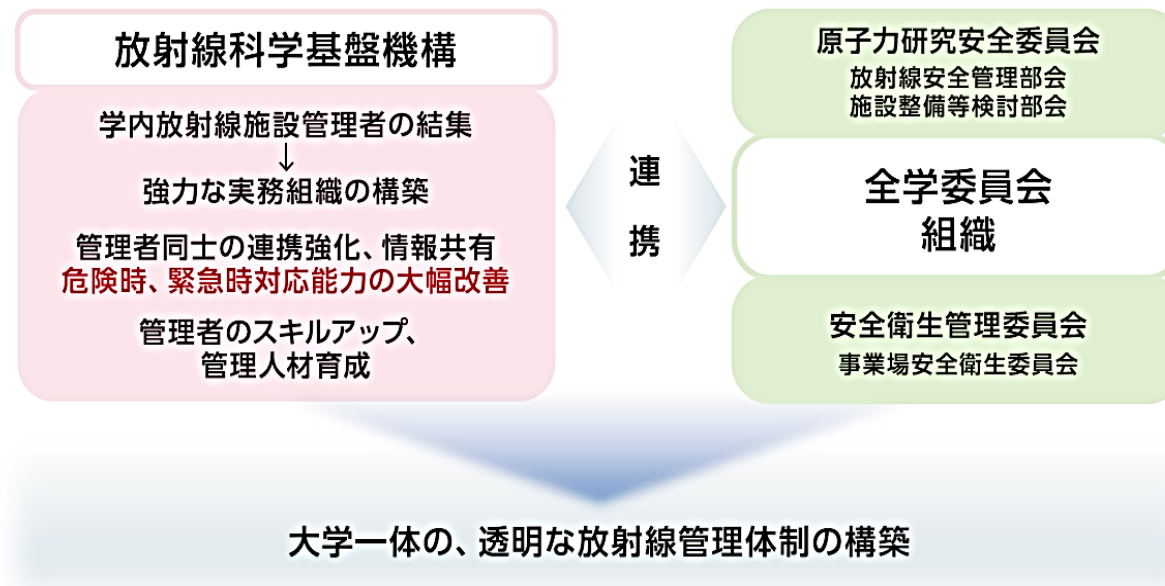
* 2 核燃料使用施設(J施設):

工学研究科・環境エネルギー工学専攻
理学研究科・放射線科学実験室
核物理研究センター

● 附属アイソトープ総合センター

放射線科学基盤機構附属ラジオアイソトープ(RI)センターは、放射性同位元素等の安全管理や施設の共同利用を通して、放射性同位元素にかかわる教育・研究の進展に資することを目的としています。そのため、機構内のすべての部門と一体となって、本学の放射性同位元素等の安全管理に必要な共通業務を行うとともに、施設を大阪大学内外の共同利用に供します。

● 放射線管理部門



学内の放射性同位元素使用施設と核燃料物質使用施設の安全管理を、各管理室と連携し、全学の放射線管理を統括している。このような安全文化の醸成やリスク管理を可能とする全学体制は、全国の大学に先駆けた試みです。

● 放射線教育部門

国際的な教育拠点を目指し、学内外で放射線・原子力教育、人材育成を進めています。IAEAとの連携による医療人材育成プログラムを進めるほか、がんプロフェッショナル養成プランとして実践してきた医学物理士養成プログラムなどの教育プログラムを部局横断的に推進します。また、全学の放射線教育訓練、放射線関連アウトリーチ活動などのミッションを持っています。



サイクロトロン制御室において照射状況をモニター

国際医療人材育成プログラム準備

放射線教育プログラムの構築

医療人材育成プログラムの実施
社会人教育、アウトリーチ
全学教育プログラムの実施



2020年2月28日、大阪大学核物理研究センターにて。IAEAのグロッシー事務局長が大阪大学を訪問

教育プログラム

- 卓越大学院
「多様な知の協奏による先導的量子ビーム応用」
- 副プログラムの連携
「高度がん医療人材育成プログラム」「放射線科学」
- 共通教育
「【総合】放射線の自然科学、社会学、人文学」
リレー形式の講義
- IAEA医療人材育成コンソーシアム

国際スクール

- JSTさくらサイエンスプログラム:放射線計測のスクールを大阪で開講し、東南アジアの学生を受け入れ。(これまで2014年度から6回)IEEE Nuclear and Plasma Sciences Society
- KEKと共催で放射線計測のスクール
(2014年大阪・2016年ベトナム・2018年南アフリカ・2019年マレーシア)

浜通り環境放射線研修会
(RCNP、他機関と連携
2016年から7回継続実施)



● 放射線科学部門

産学官連携室、施設維持共同利用管理室および推進する各研究プロジェクトが中心となり、放射線関連研究を部局横断的に進めます。放射線関連研究の産学共創、共同利用などの窓口となります。研究プロジェクトとしては、現時点で医学系研究科、理学研究科、核物理研究センターと連携して「アルファ線核医学治療開発プロジェクト」が進められています。今後、新規研究プロジェクトを随時立ち上げていきます。



放射線科学部門

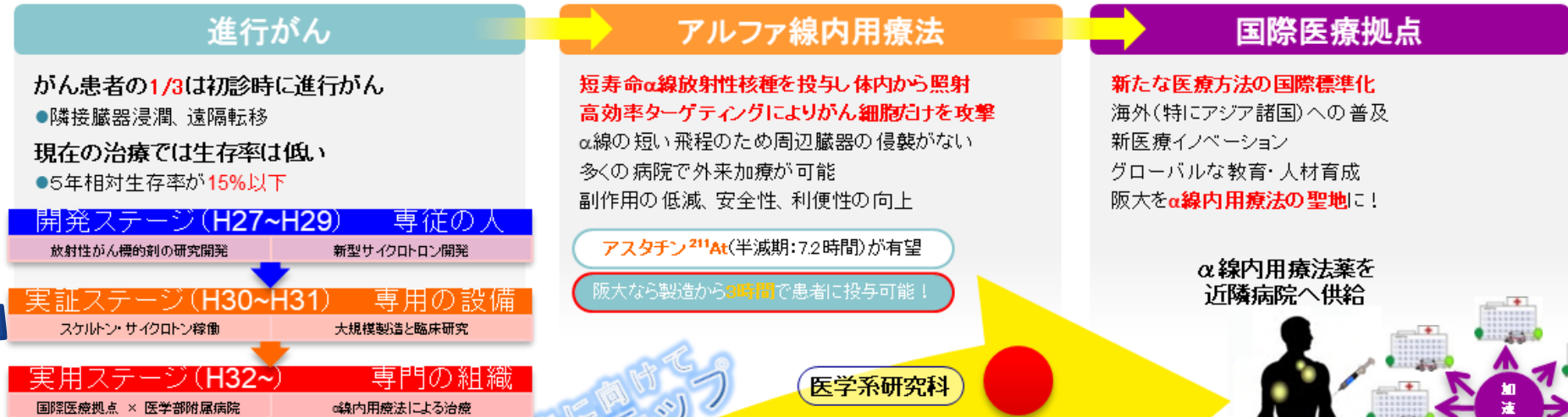
各研究プロジェクト

産学官連携室

施設維持共同利用管理室

新規イノベーションの創出へ

- アルファ線核医学治療法開発→第2ステージへ（医師主導治験、産学共創、、、）
- 放射線安全研究 → 合理的放射線規制へ（原子力規制庁、全国の放射線施設）
- 英知事業「アルファ微粒子の実測に向けた単一微粒子質量分析法の高度化」などのPJ推進
- 福島問題教育研究プロジェクト(仮)への文理融合的アプローチ、放射線の生物影響、核鑑識技術、、、
- その他、部局横断・学外連携プロジェクトの創出、、、

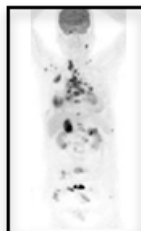
**地の利**

加速器から病院まで、
備えた吹田キャンパス

人の和

強固な連携の実績

①~④
阪大だから
出来ること!

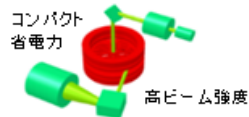


進行がん

製造

α線放射性核種の多量製造

①世界初のスケルトン・
サイクロトンの開発



コンパクト
省電力 高ビーム強度

小型高性能医療用加速器の実現!

分離

放射性核種の自動分離精製

②阪大独自の
抽出分離法の自動化

核物理研究
センター



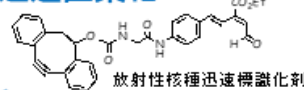
低作業被曝

理学研究科、
RIセンター

合成

標的薬合成と
がんターゲティング

③短寿命放射性核種の
迅速医薬化



医学系研究科

臨床

α線内用療法の治験

④国内唯一の
GMPレベルの放射性
医薬品臨床施設での治験



全身薬物動態PET

α線内用療法薬を
近隣病院へ供給



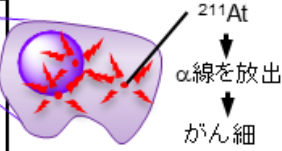
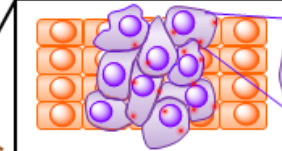
α線内用療法×PET
= 診断と治療が直結

α線内用療法とは

α線放射性核種²¹¹Atを
含む標的剤を投与

標的剤が、体内の
がん細胞を見つけ
自発的に集積

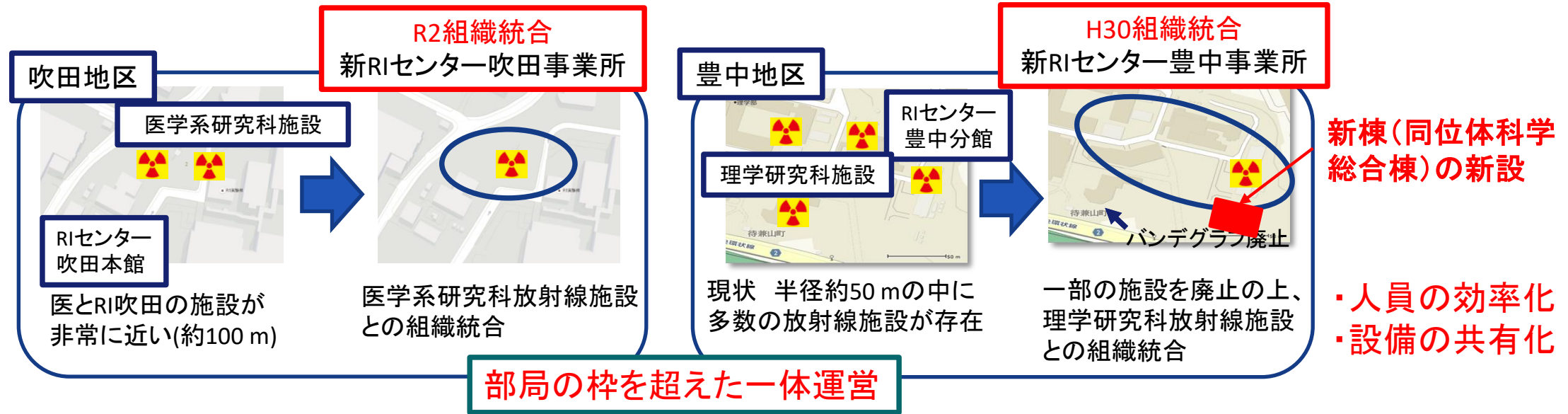
進行がん患者



²¹¹Atから放出されたα線が、がん細胞を破壊

- ・α線の短い飛程 → 周辺臓器の侵襲がない
- ・短寿命核種 → 治療時間の短縮(QOL向上)

■ 附属RIセンターの改組・他部局施設との統廃合



基盤機構の設置と他部局施設との統合に伴うRIセンターの改組



機構附属ラジオアイソトープ総合センター
(全学の共同利用施設、放射線管理の中核としてのミッションは継続)

豊中キャンパスのRI施設の統合: 2018.4.1に事業所統合

2019-2021施設整備概算要求(IRS+理)

→RIセンター改修、新棟設置(R4.4竣工)⇒教育研究環境の充実

吹田キャンパス・医一RICの統合: 2021に事業所統合 ⇒RI医学利用研究の促進

5. 大阪大学の挑戦2

1. 医理核連携によるアルファ線核医学治療法の研究開発
2. 最近の研究成果と今後

5. 1. 医理核連携によるアルファ線核医学治療法の研究開発

ワンキャンパス！
製造—基礎—臨床まで

- ・理学研究科
- ・医学研究科
- ・核物理研究センター
- ・放射線科学基盤機構

非臨床試験
医師主導治験

薬剤合成

分離精製

加速器RI製造

入手困難なRIを使用
可能な形で提供
→ 新たな研究

自動照射装置

αビーム

吹田キャンパス

核物理研究センター

RIセンター

医学部病
院/PET
センター

■ アルファ線核医学治療法に向けたRI製造

アスタチン(At): 放射性元素 半減期は最長でも8時間

1 H	2 He																	18 2
3 Li	4 Be																	10 10
11 Na	12 Mg	13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar											18 18
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr	36 36
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe	54 54
55 Cs	56 Ba	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu	72 Hf	72 86
87 Fr	88 Ra	89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr	104 Rf	104 118

57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr

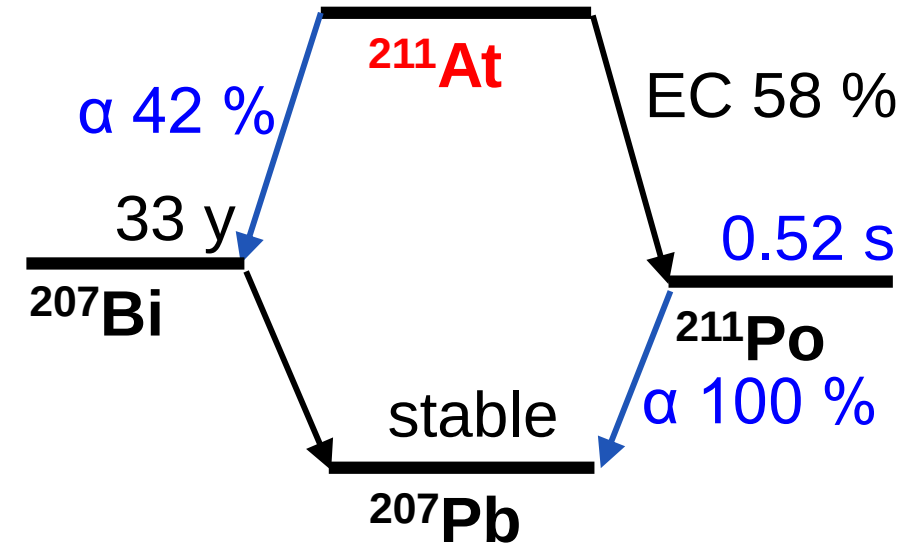
周期表上でヨウ素の下に配置

→ ヨウ素標識法が適用可能と期待
しかし、**化学的性質はほとんど未知**

At-211: 加速器で製造可能



半減期は7.2時間



実質的な α 線放出：100%

γ 線放出率は低い → 治療

^{211}At : 687 keV (0.3%)

^{211}Po : 363 keV (1.6%)

570 keV (0.5%)

898 keV (1.6%)

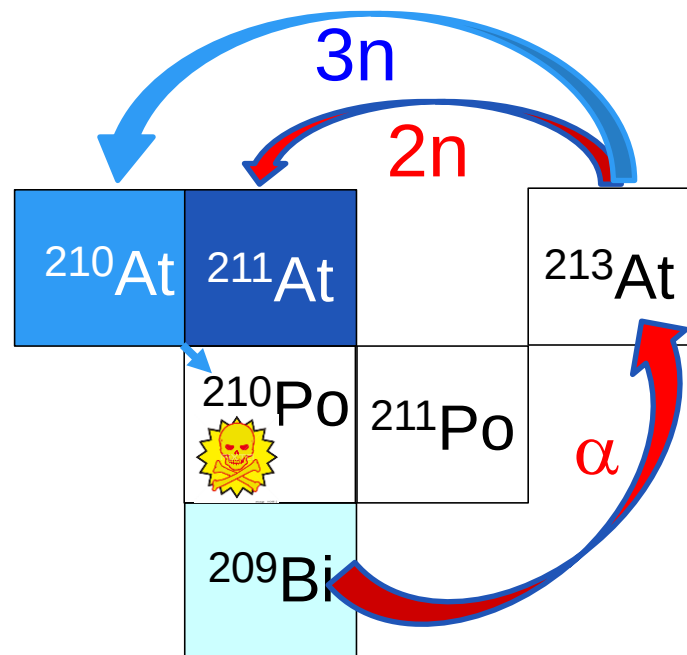
1065 keV (1.5%)

■ ^{211}At の加速器による製造研究

核反応: $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$

ビームエネルギー: 28.2 MeV

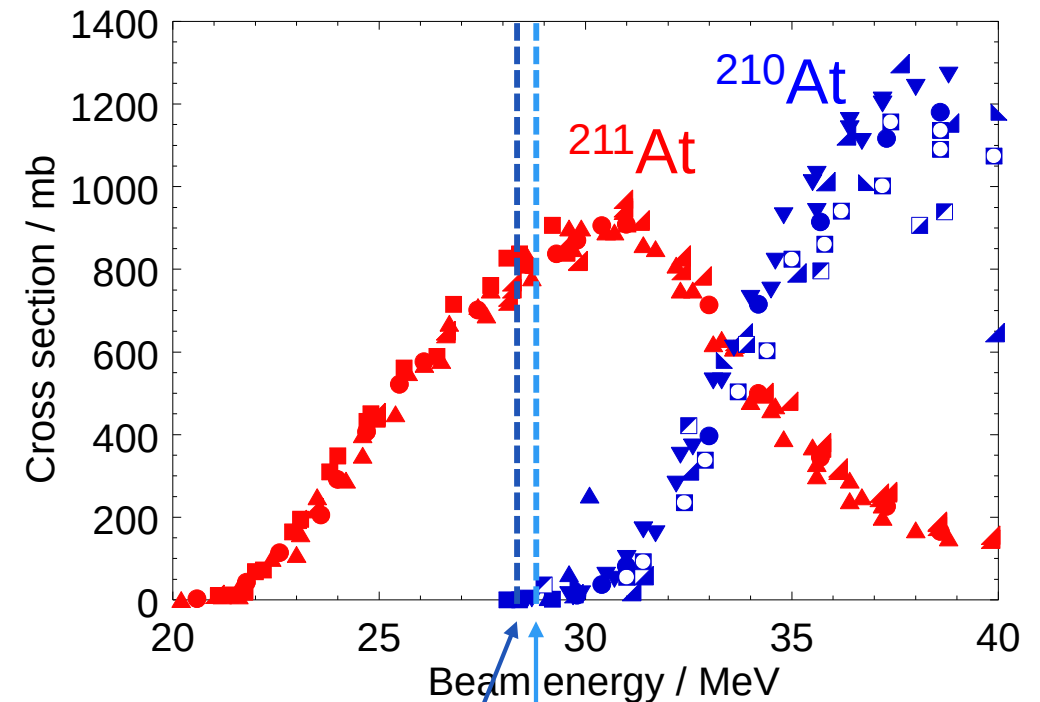
ビーム電流: 1-2 μA → 数十 μA へ
(加速器強化改修)



毒性の高い ^{210}Po の生成を避ける

→ $E_{\text{beam}} \leq 28.7 \text{ MeV}$

$^{209}\text{Bi}(\alpha, xn)^{213-x}\text{At}$
励起関数

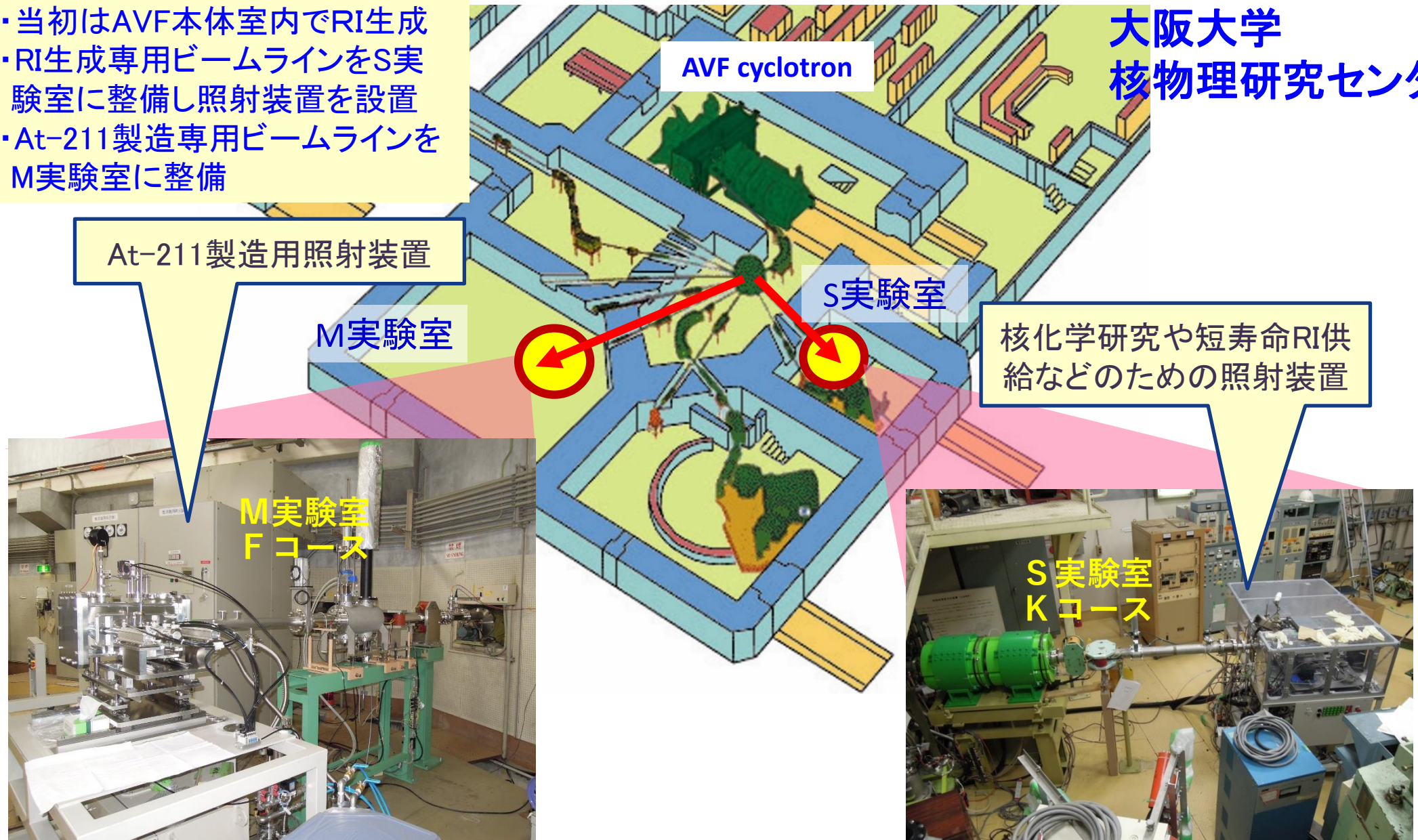


しきい値エネルギー
現在の入射エネルギー

RI生成専用ビームライン

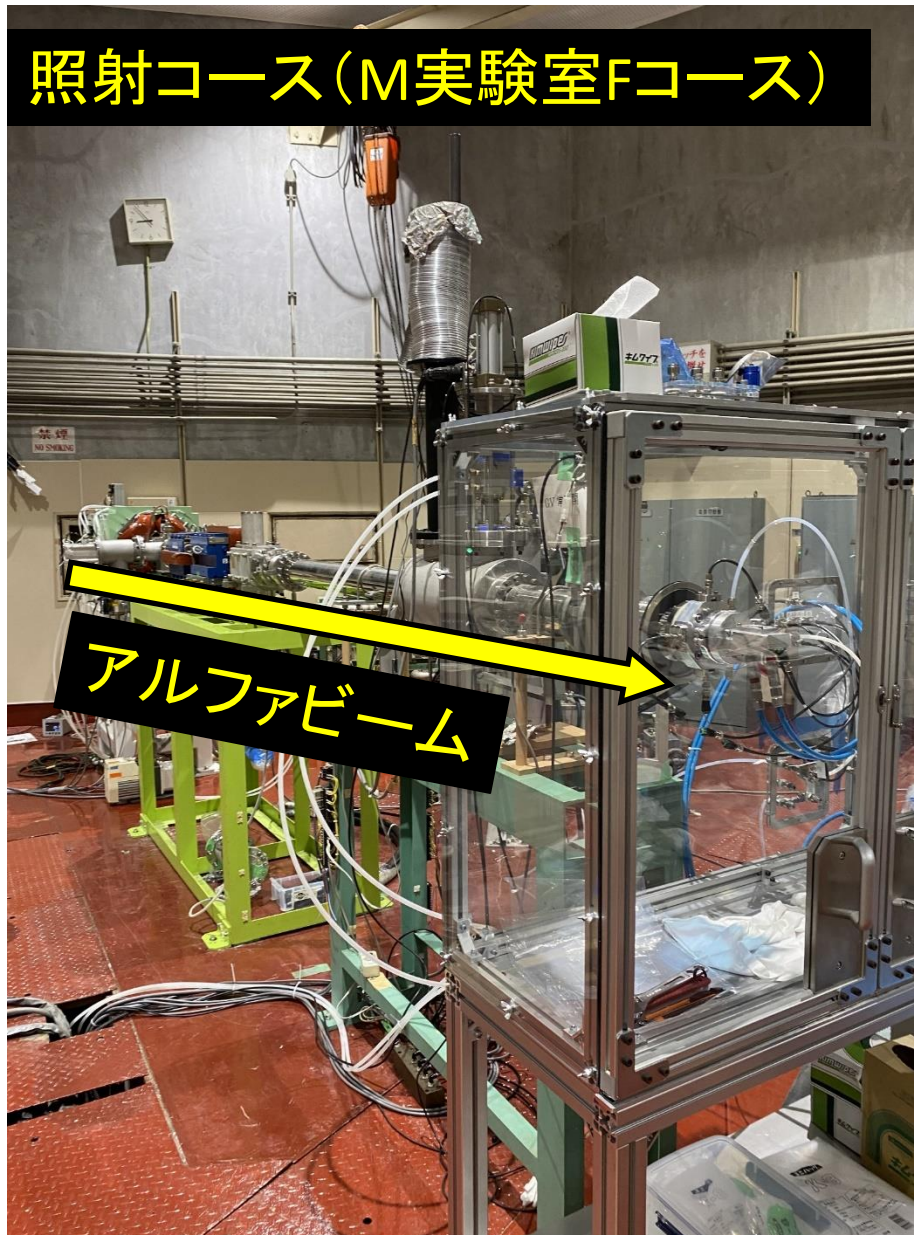
- ・当初はAVF本体室内でRI生成
- ・RI生成専用ビームラインをS実験室に整備し照射装置を設置
- ・At-211製造専用ビームラインをM実験室に整備

大阪大学
核物理研究センター



■ アスタチン製造装置(renewal)

AVF加速器
大強度ビーム
RI大量製造
に向けた改良
↓
冷却効率のアップ
・傾斜度の高い
ターゲットセット
・He冷却の効率化
ビームワーリング



■ ^{211}At 化学分離精製(乾式蒸留分離法)

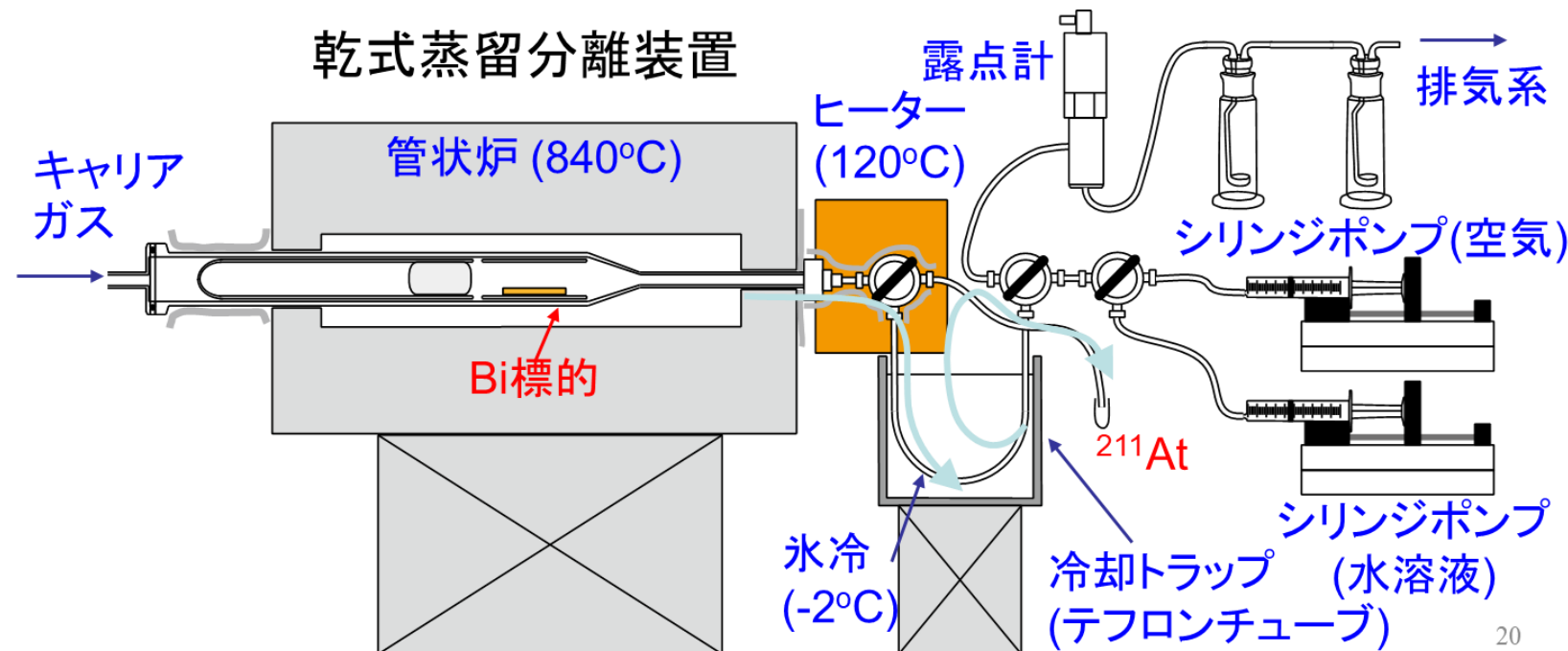
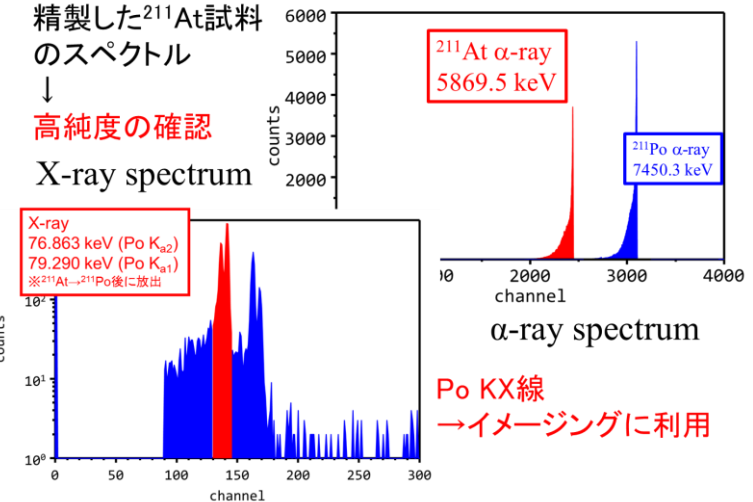
Atの高い揮発性を利用して乾式分離

- ➡ 清浄なAt試料を調製可能
- ➡ 薬剤合成に好都合な溶液で供給(水、メタノール、生食)



Atの化学的性質の理解⇒基礎化学

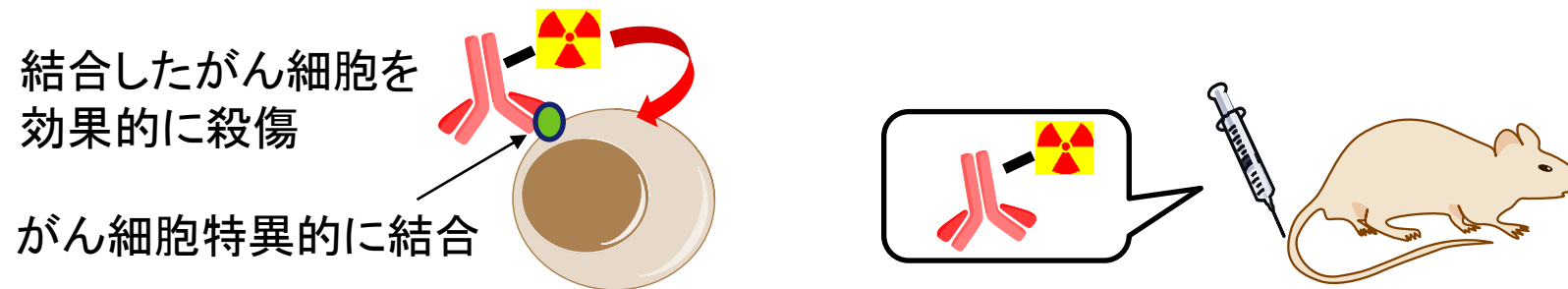
照射→ターゲットからの分離→精製→薬剤合成へ(標識)→



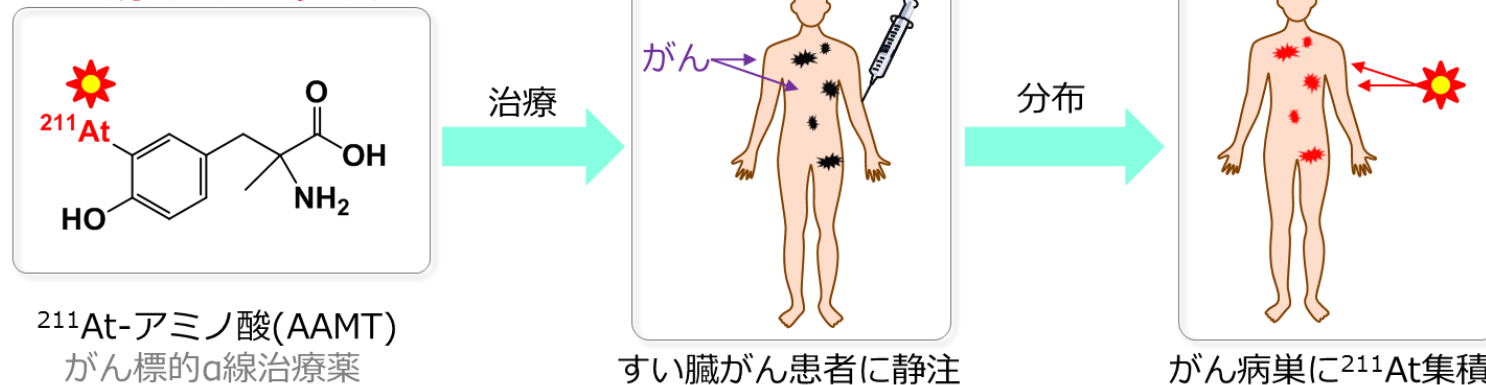
アスタチン自動分離精製装置

■ ターゲッティング分子合成と試験

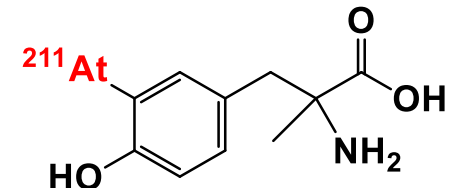
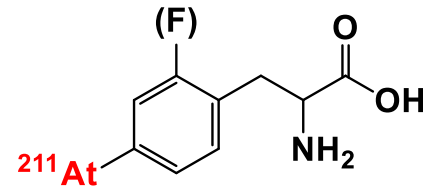
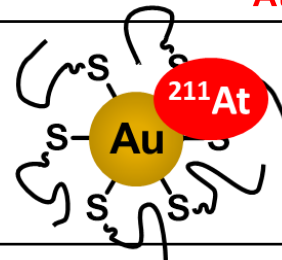
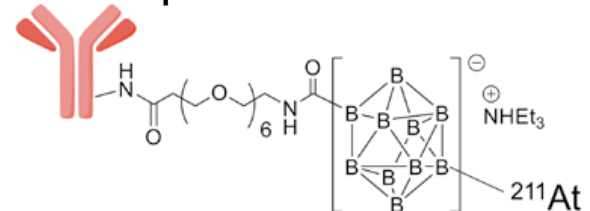
1. ^{211}At 標識がん標的剤の合成 $\Rightarrow$ 既に調製法を確立 $\rightarrow$ **多くの候補薬剤へ**
2. 細胞を用いた ^{211}At 標識がん標的剤の効果検証
 $\Rightarrow$ ^{211}At 標識がん標的剤ががん細胞に結合し, 細胞毒性を示すことを確認



3. ^{211}At 標識がん標的剤をマウスに投与し, 効果を検証
 $\rightarrow$ **非臨床試験、治験 (既存の治療法が効果が無い末期症状の患者に対する投与)**
 $\rightarrow$ **α 線核医学治療法の実現**



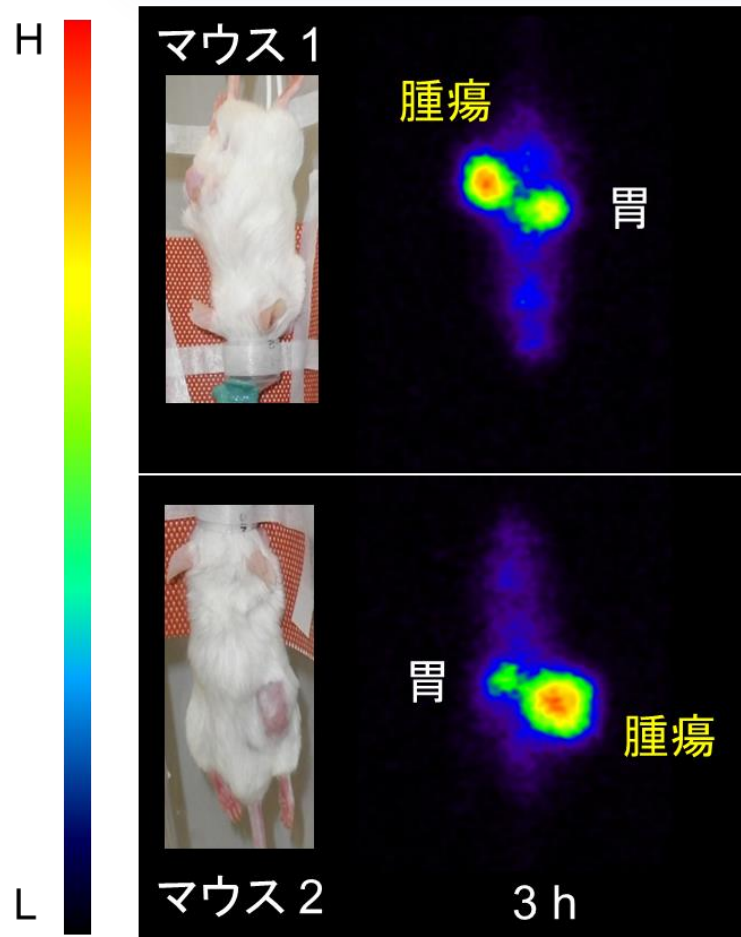
■ ^{211}At 標識医薬品の候補 (大阪大学)

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

5. 2. 最近の研究成果の例と今後

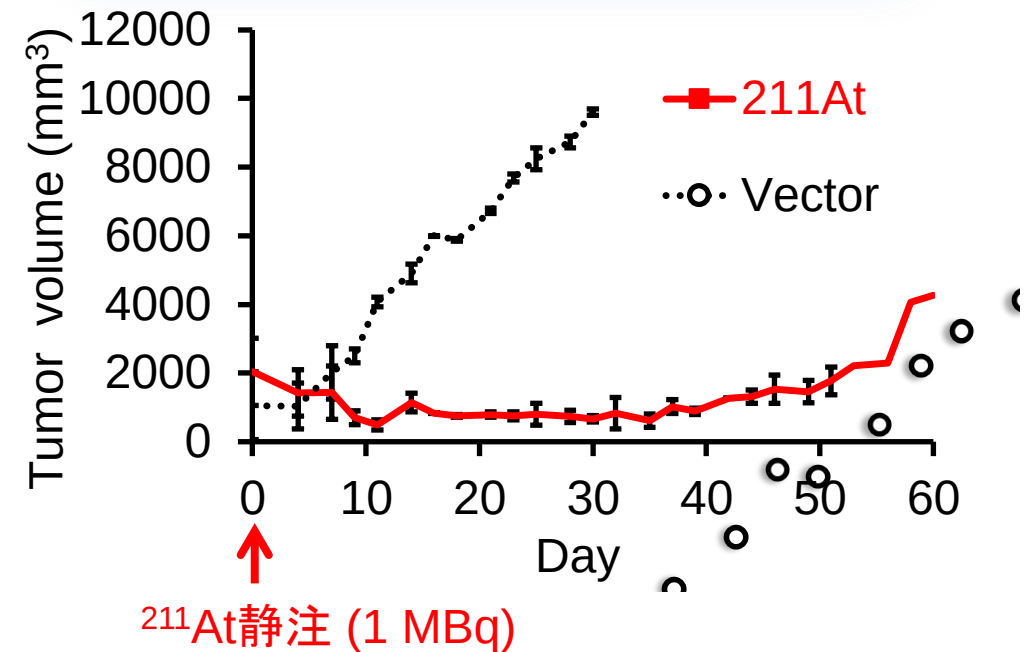
■ 成果例: [211At]-NaAtの集積と腫瘍増殖抑制効果

－ 甲状腺がんへの集積 －



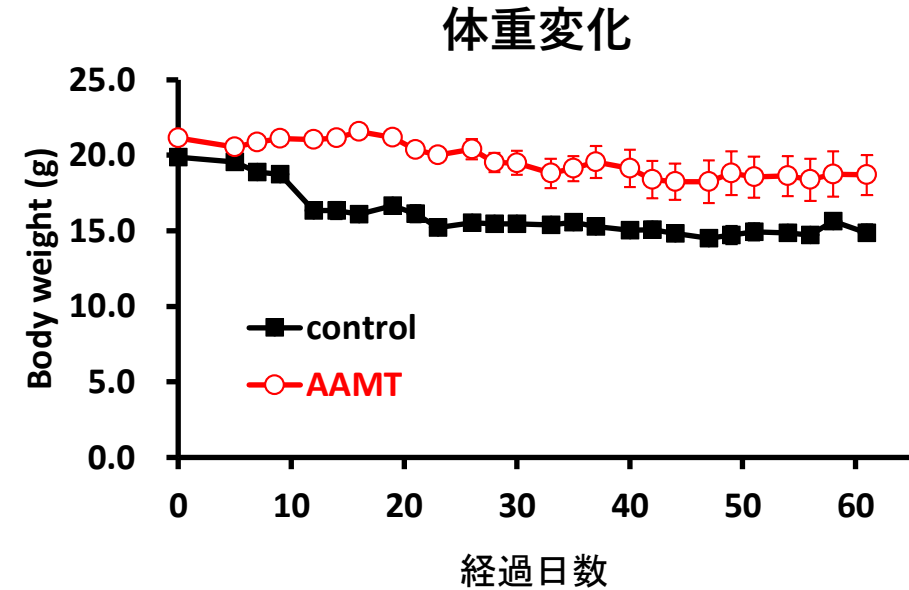
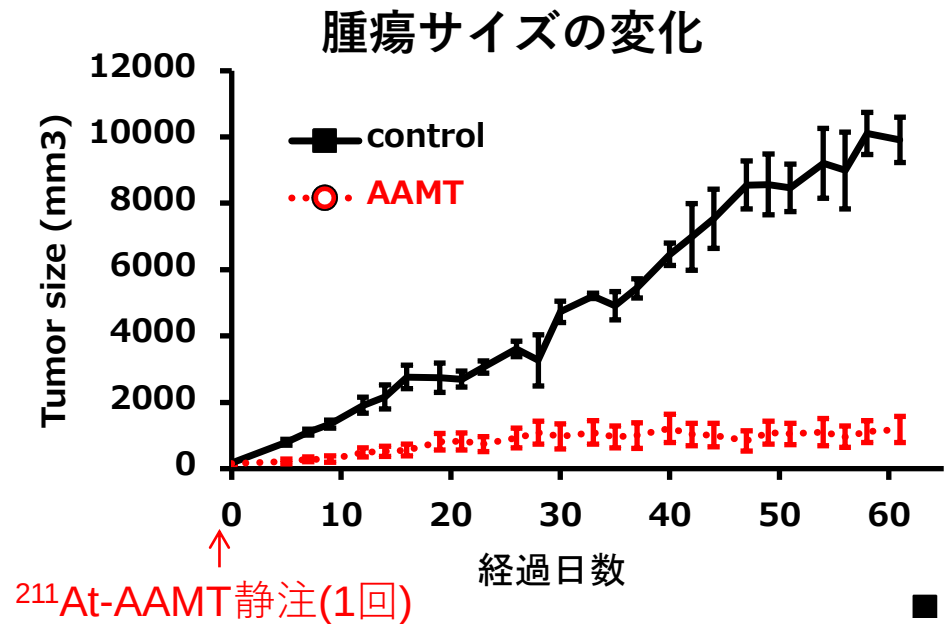
^{211}At は腫瘍部位に著明に集積

－ 甲状腺がんの増殖抑制効果 －



単回投与したマウスの腫瘍サイズは著明に縮小し、約30日後まで腫瘍の増殖を持続的に抑制

■ 成果例: ^{211}At -AAMT/すい臓がん



対照群(9日目)

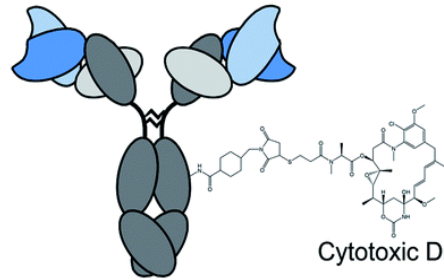


^{211}At -AAMT投与群(9日目)

^{211}At -AAMTの1回投与によりマウスすい臓がんの増殖抑制が認められた

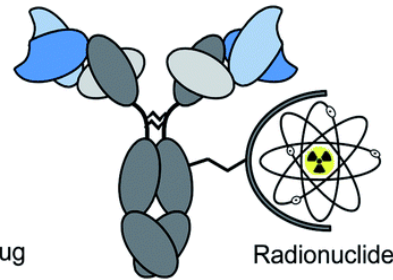
■ 成果の例: ^{211}At -CD20抗体 悪性リンパ腫

Antibody-Drug Conjugate



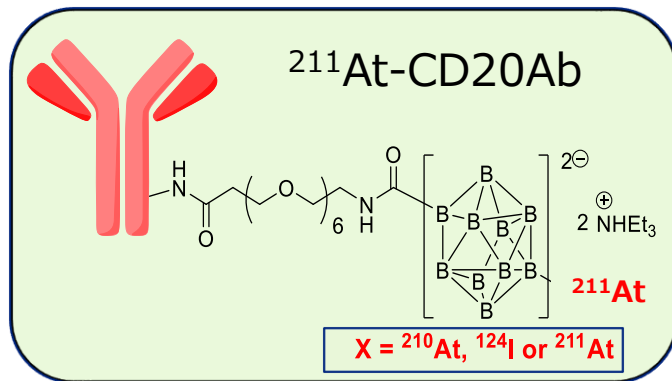
Cytotoxic Drug

Radioimmunoconjugate



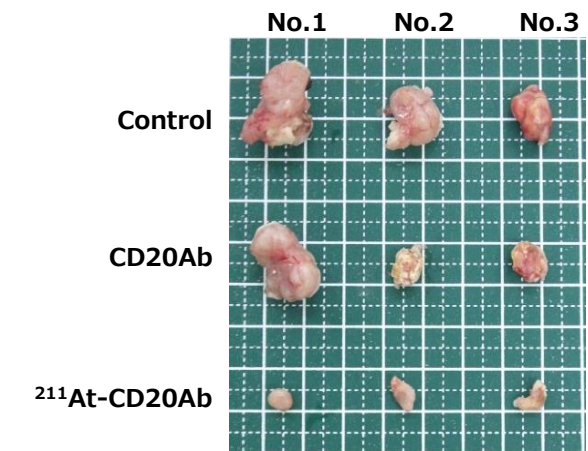
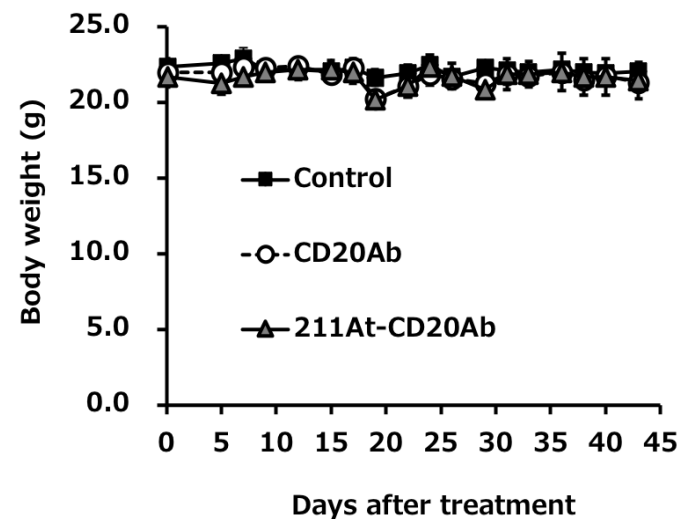
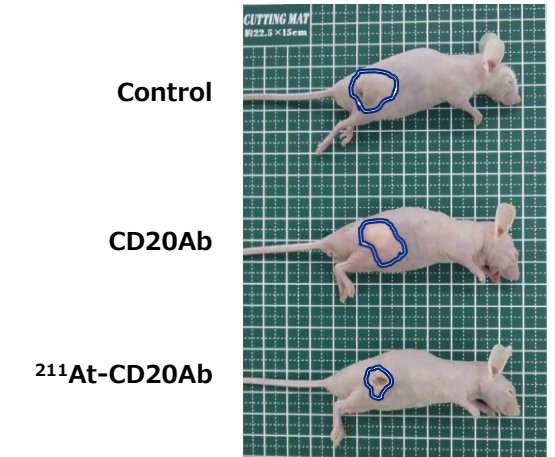
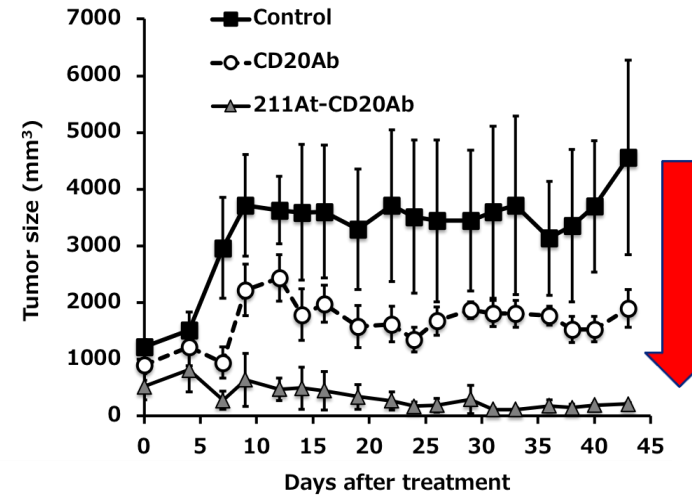
Radionuclide

Hess C, et al. *Med. Chem. Comm.* 2014;5:408-431.



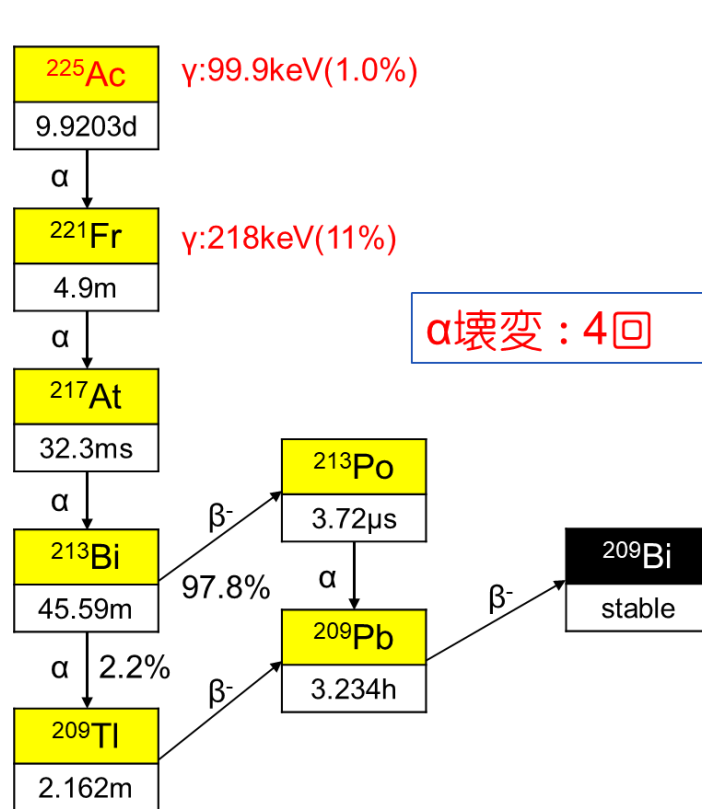
Raji: Human Burkitt's lymphoma cell line

^{211}At -CD20Ab: 0.6 MBq (3 μg)/mouse, iv injection (non-labeled CD20Ab study: usually used 50-100 μg /mouse)



■ ^{225}Ac の供給の状況

アルファ線核医学治療では、世界的に注目されている核種



アメリカ、ヨーロッパ、(カナダ)

^{229}Th からのミルキング(GBq)
加速器による大規模製造

国家戦略
世界市場へ

日本(手に入りにくい)

• 日本メジフィジックス:

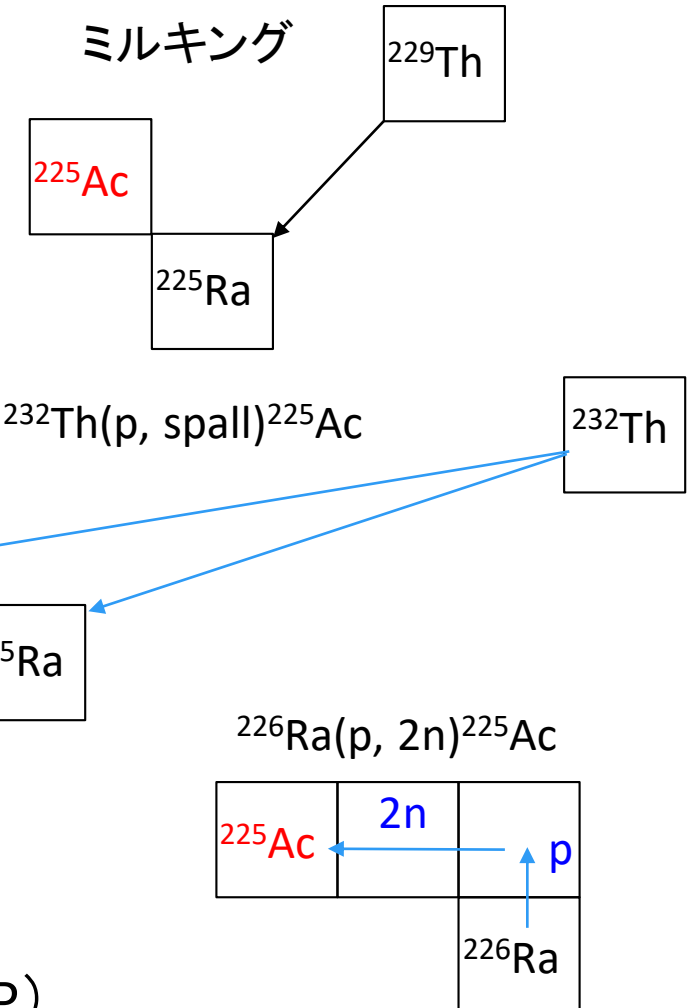
^{226}Ra から製造予定

• 阪大:

^{229}Th からのミルキング

(現在日本で保有 $\rightarrow$ MBq)

カナダ研究所から輸入(RCNP)

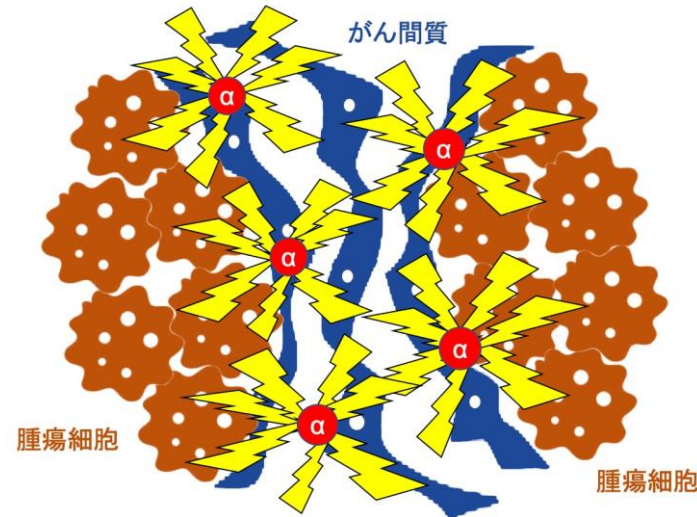


現在、基礎研究を鋭意推進

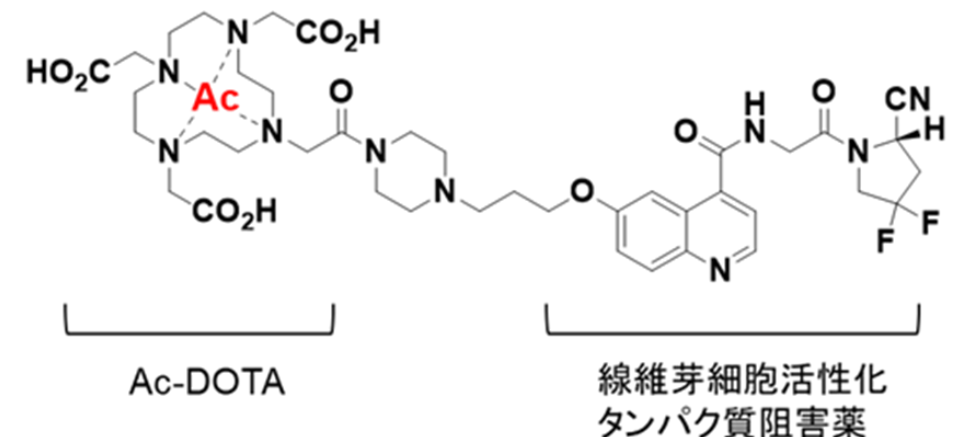
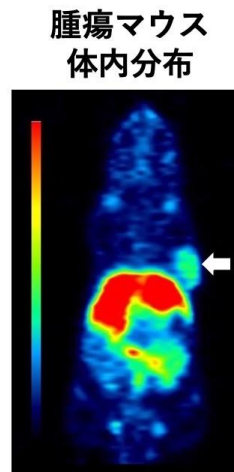
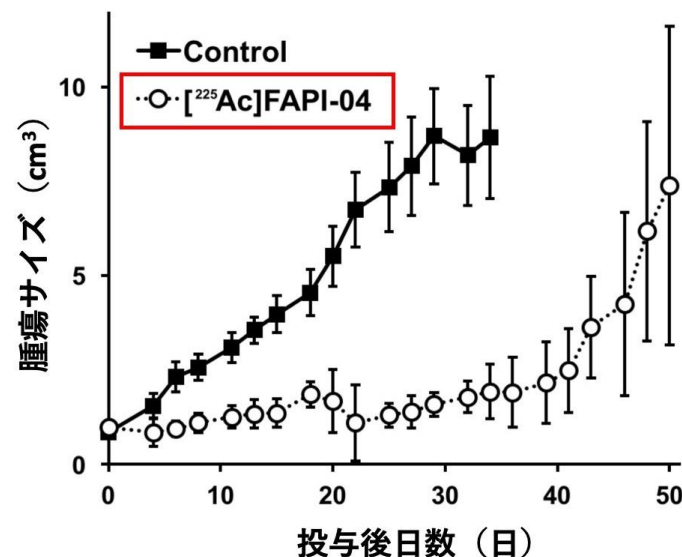
我が国では製造供給が課題

■ ^{225}Ac を用いた膵臓がん治療 (Ac-FAPI-04)

＜独ハイデルベルク大学 (Giesel教授 (現デュッセルドルフ大) ら) との国際共同研究＞



- 多くのがん種の間質に発現しているFAP (線維芽細胞活性化タンパク質: Fibroblast Activation Protein) に注目し、がん間質をターゲットにしたアルファ線治療薬の開発に成功した。²⁾
- 本治療薬 ($[\text{Ac-}^{225}\text{Ac}] \text{FAP-04}$) を膵臓がんモデルマウスの静脈内に単回投与したところ、腫瘍に選択的に集積し、腫瘍の増殖抑制効果が認められた。
- 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た。



48

■ 阪大病院にてアスタチンの医師主導治験開始

(難治性甲状腺がんに対する新しい標的アルファ線治療)

YOL 読売新聞 オンライン

朝刊紙面

数独

人生案内

連載小説

よみぼランド

マイページ

トップ ニュース 動画・写真 コラム 特集 おすすめ 会員限定 **新型コロナ**すべて

さがす ヘルプ お知らせ

地域 > 関西発 > ニュース

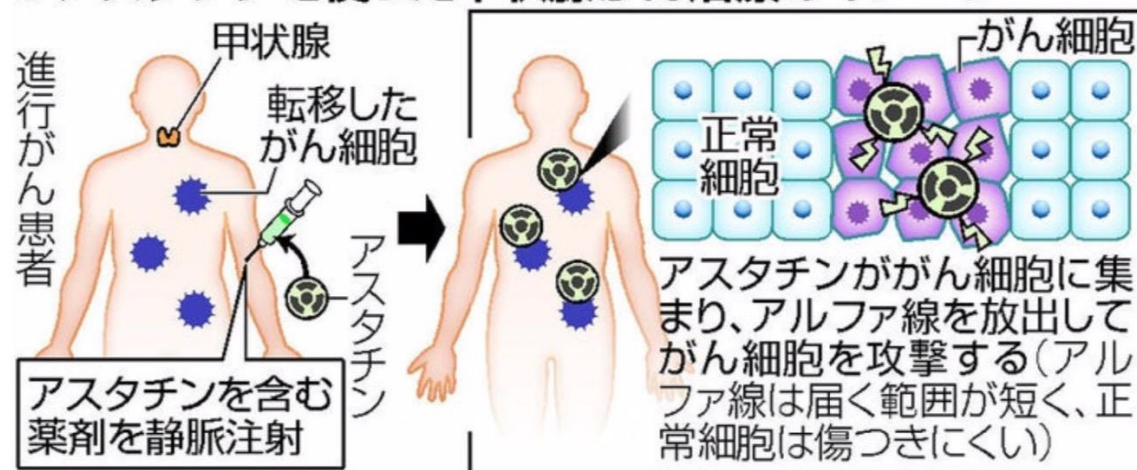
(2021年11月)

甲状腺がん放射線薬剤 死滅へ治験、有効性検証...阪大など

2021/11/30 06:00

この記事をストックする

アスタチンを使った甲状腺がん治療のイメージ



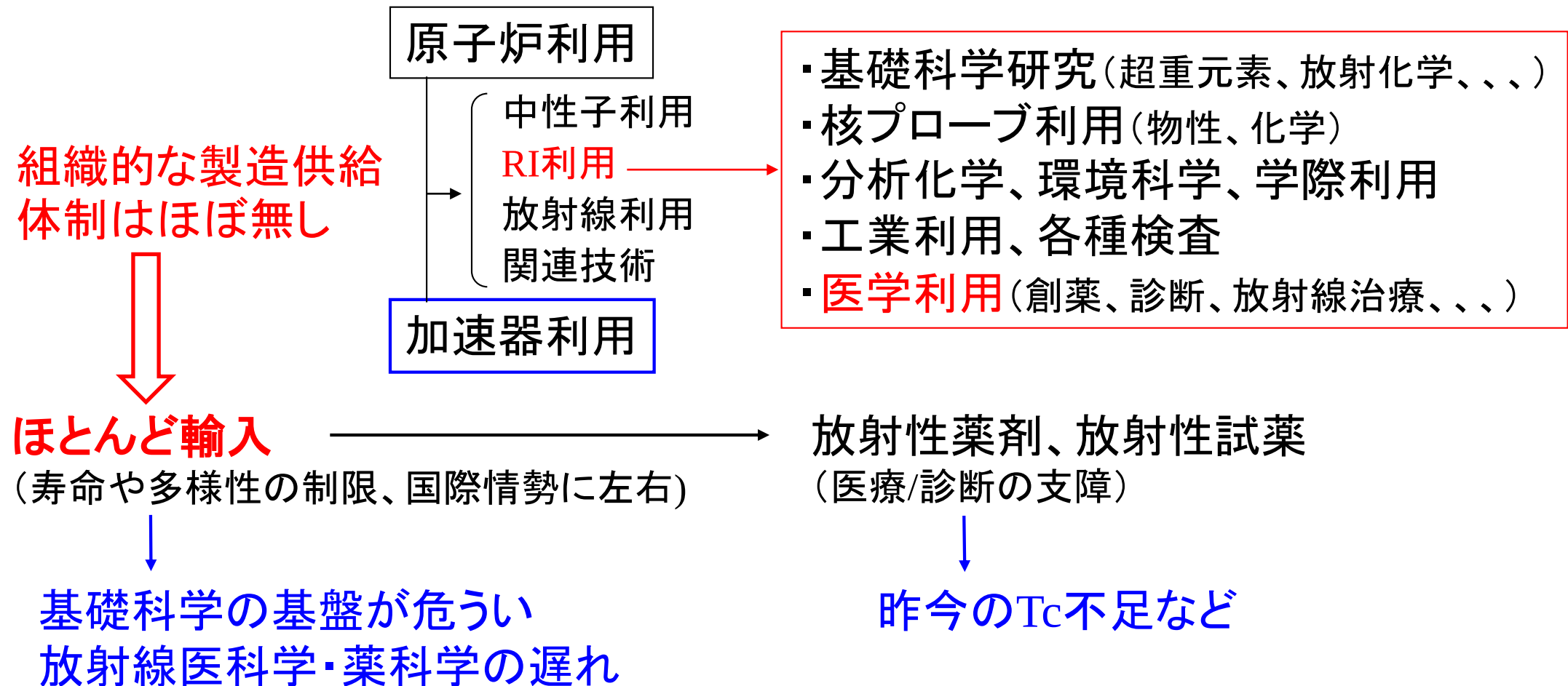
(治験責任医師: 渡部直史)

甲状腺がんが他の臓器に転移した進行がんの患者に対し、放射線の一種「アルファ線」を放出する元素「アスタチン」を含んだ薬剤を投与し、がん細胞を死滅させる医師主導治験を実施すると、大阪大などのチームが29日、発表した。2024年3月までに最大16人の患者の静脈に1回注射し、安全性や有効性を調べる。

6. 今後の構想と課題

1. 日本のRI供給の現状と課題
2. 原子力委員会「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」について
3. 放射線関連分野の人材育成

6. 1. 日本のRI供給の現状と課題



→ 日本学術会議・提言(H20.7.24)
「我が国における放射性同位元素の安定供給体制について」

■ 我が国の製造可能施設の現状と・・

施設

京大(KUR)、JAEA(JRR-3、**常陽**)、**福井新研究炉**

阪大(RCNP)、東北大(CYRIC、ELPH)、理研(RIBF)、QST(量医研、高崎)、J-PARC

福島県立医大、大規模病院(医学利用ベビーサイクロ、ニリアック)

企業(放射性薬剤、国内2社)

(まずは、既存施設の連携利用)

個々の施設 → **学術研究** ← **短寿命RI供給プラットフォーム(2016～継続中)**

(喫緊の要請)

基礎～応用

人材育成、大規模製造技術開発

産業利用RI

医療用RI

国＋企業

国プロとして供給体制・設備の整備が必要

(**RI製造専用加速器施設、原子炉？**)

原子力委員会

「アクションプラン」 ← 2021.6.18 **閣議決定**(成長戦略フォローアップ)

6. 2. 原子力委員会のアクションプランについて

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

アクションプラン策定の経緯

2022年5月31日原子力委員会決定

核医学治療への期待

- ・「セラノスティクス」
(診断と治療を合わせて行う考え方やその手法) への注目の高まり

国内の動き・課題

- ・ラジオアイソトープの大量製造を可能とする研究炉の再稼働の動き
- ・一方、
- ・核医学治療を行う病床数の不足
- ・ラジオアイソトープ製造・利用を推進する人材不足

海外の状況

- ・製造・研究に多額の投資
- ・研究炉・加速器のネットワーク形成を推進
- ・ラジオアイソトープ及びその原料について獲得競争の様相

最先端の原子力科学技術により医療体制を充実し、国民の福祉向上に貢献するとともに、
医療サービスの観点から経済安全保障の確保に寄与すべく、
国産ラジオアイソトープを患者のもとへ届けるためのアクションプランを策定

10年の間に実現すべき目標

- ① モリブデン-99/テクネチウム-99mの一部国産化による安定的な核医学診断体制の構築
- ② 国産ラジオアイソトープによる核医学治療の患者への提供
- ③ 核医学治療の医療現場での普及
- ④ 核医学分野を中心としたラジオアイソトープ関連分野を我が国の「強み」へ

アクションプラン

(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

- ・JRR-3・加速器を用いたモリブデン-99/テクネチウム-99mの安定供給 (可能な限り2027年度末に国内需要の約3割を製造し、国内へ供給)
- ・「常陽」・加速器を用いたアクチニウム-225大量製造のための研究開発強化 (「常陽」において2026年度までに製造実証)
- ・アスタチン-211実用化に向けた取組強化 (2028年度を目標に医薬品としての有用性を示す) 等

(2) 医療現場でのアイソトープ利用促進に向けた制度・体制の整備

- ・核医学治療を行える病室の整備 (特別措置病室等) (核医学治療実施までの平均待機月数について、3.8か月 (2018年) → 平均2か月 (2030年))
- ・トリウム-227・ガリウム-68等、新たな放射性医薬品への対応 等

(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

- ・研究炉・加速器による製造のための技術開発支援
- ・福島国際研究教育機構による取組推進
- ・新たな核医学治療薬の活用促進に向けた制度・体制の整備 等

(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

- ・人材育成の強化 (研究人材、医療現場における人材等)
- ・国産化を踏まえたサプライチェーン強化
- ・廃棄物の処理・処分に係る仕組みの検討 等

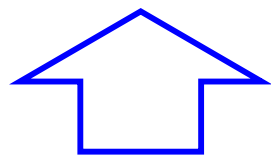
○ 科学技術・イノベーション政策、健康・医療政策、がん対策の観点からも重要であるため、関係する政府戦略の方向性とも軌を一にして取り組む

5. 3. 放射線関連分野の人材育成

■ RI製造基礎研究における課題

RI製造における基礎研究(短寿命RI製造にポイント)

- ・製造法: 核反応 → 入射ビーム: 荷電粒子(p、α、HI、)、光(電子)、中性子
⇒ 加速器の選択、(原子炉)、照射方法
- ・(製造)分離精製: 化学・物性研究 → 乾式法、湿式法、製造-分離オンライン、迅速自動化
- ・標識(+薬剤合成): 迅速高効率、汎用性 ⇒ 医学的基礎研究への接続
- ・分析手法: 核特性、検出系の検討・開発
- ・大規模化: 大電流加速器、ターゲット系、高レベルRI取扱、遠隔・自動化、プラント化の想定
- ・安全取扱い法、放射線管理、製造供給体制、廃棄物の対応 ⇒ 専用施設の必要性



非密封RIを扱える各分野の研究人材
非密封RI(核燃料物質)取扱い施設

関連機関・大学研究室の連携
課題あり!

広い放射線関連科学のベースアップ

研究分野(要素)

放射化学・核化学、有機化学、無機・物理化学、核薬学、分析化学、原子核物理学
加速器科学・技術、放射線計測学、化学工学、ロボット工学、コンピュータ制御、等
放射線管理、、、放射線医学、核医学、放射線影響、薬理学、

多様な知の協奏による先導的量子ビーム応用卓越大学院プログラム

博士人材育成プログラム

(機関名：大阪大学 プログラム名称：多様な知の協奏による先導的量子ビーム応用卓越大学院プログラム)



組織と概要 (調書 p.9, p.19)

大阪大学

理学研究科 医学系研究科 情報科学研究科
核物理研究センター 放射線科学基盤機構
社会経済研究所 高等教育・入試研究開発センター
データバリティフロンティア機構
ナノサイエンスデザイン教育研究センター

東北大学

電子光理学研究センター
サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター

東京大学

Kavli IPMU-カブリ数物連携宇宙研究機構
アイソトープ総合センター

京都工芸繊維大学

工芸科学研究科

大型加速器施設

J-PARC
理研RIビームファクトリー
SPRING-8/SACLA

海外機関・大学

TRIUMF
Heidelberg University Hospital
The University of Queensland

研究所・センター

QST・放射線医学総合研究所
KEK・素粒子原子核研究所
KEK・物質構造学研究所
理研・仁科加速器科学研究センター
理研・放射光科学研究センター
理研・生命機能科学研究センター
国立医薬品食品衛生研究所

企業・法人

(株)アトックス
テリックスファーマジャパン(株)
(株)ソシオネクスト
(株)日立製作所
東芝デバイス&ストレージ(株)
イーピーエス(株)
日本メジフィジックス(株)
住友重機械工業(株)
富士フイルム富山化学(株)
(株)京都メディカルテクノロジー
ヤマト科学(株)
金属技研(株)
(社)日本アイソトープ協会
アンダーソン・毛利・友常法律事務所



■ RIPFにおけるRI技術講習会の開催

【目的】

非密封RIの実際的な取扱い、加速器運転および放射能測定や最新トピックスに関する講演会を通じた**初学者への技術指導、技術支援者や指導者の育成**

•放射性同位元素等取扱施設安全管理担当教職員研修

国立大学アイソトープ総合センター会議との共催

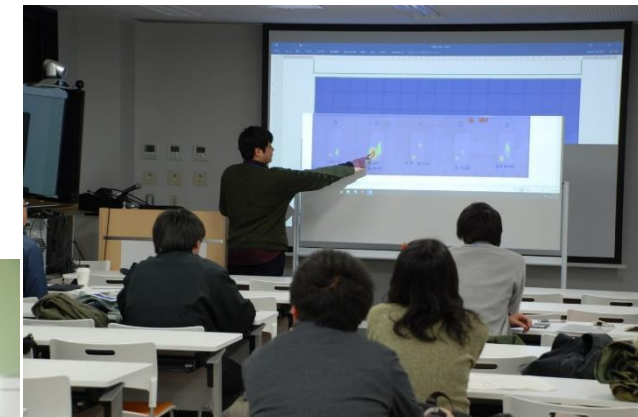
H28年32名@東北大、H29年44名@名大、H30年40名@阪大、R01年35名@京都大学、
R02年16名@北海道大学

•RI技術講習会

「加速器による短寿命RIの生成とその取扱い」(H29年)

「加速器で製造した非密封RIの取扱」(H30年)

「サイクロトロンを用いたRI製造と核反応
断面積の測定」(H31年)



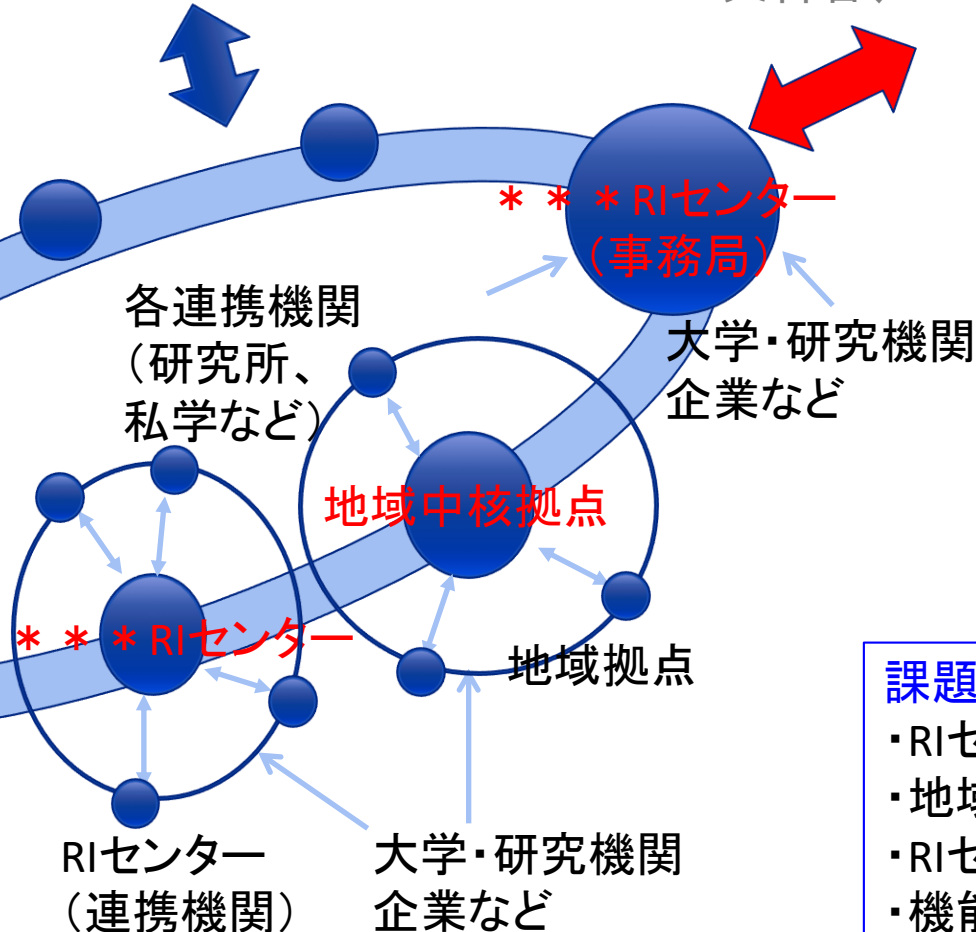
講習会の様子

■ 非密封放射線施設の連携拠点化構想(案)

大学等の研究施設の老朽化→拠点化・製造施設との連携

加速器施設等
(短寿命RIプラットフォームなど)

原子力規制庁、
文科省、IAEA……



目的:

- 放射線教育・人材育成の機能強化
- 特色有る教育研究の推進
- 地域拠点形成、施設の統廃合・機能集約
- 全国RI関連施設配置の最適化(セキュリティ、リスク管理面の改善)

想定される機能:

- ・各地域における大学・研究機関の放射線RI教育研究拠点
- ・外交全般(規制庁、文科省、IAEA等国际機関)
- ・企業の受け入れ(共同研究、産学連携)
- ・将来構想、施設整備等の推進、予算要求など

課題:

- ・RIセンター&施設の独自の拠点化の可能性?(対文科省)
- ・地域中核拠点の選択、各センター・施設の特色の明確化
- ・RIセンターの学内の位置づけの強化
- ・機能分担の検討、事務局、、、

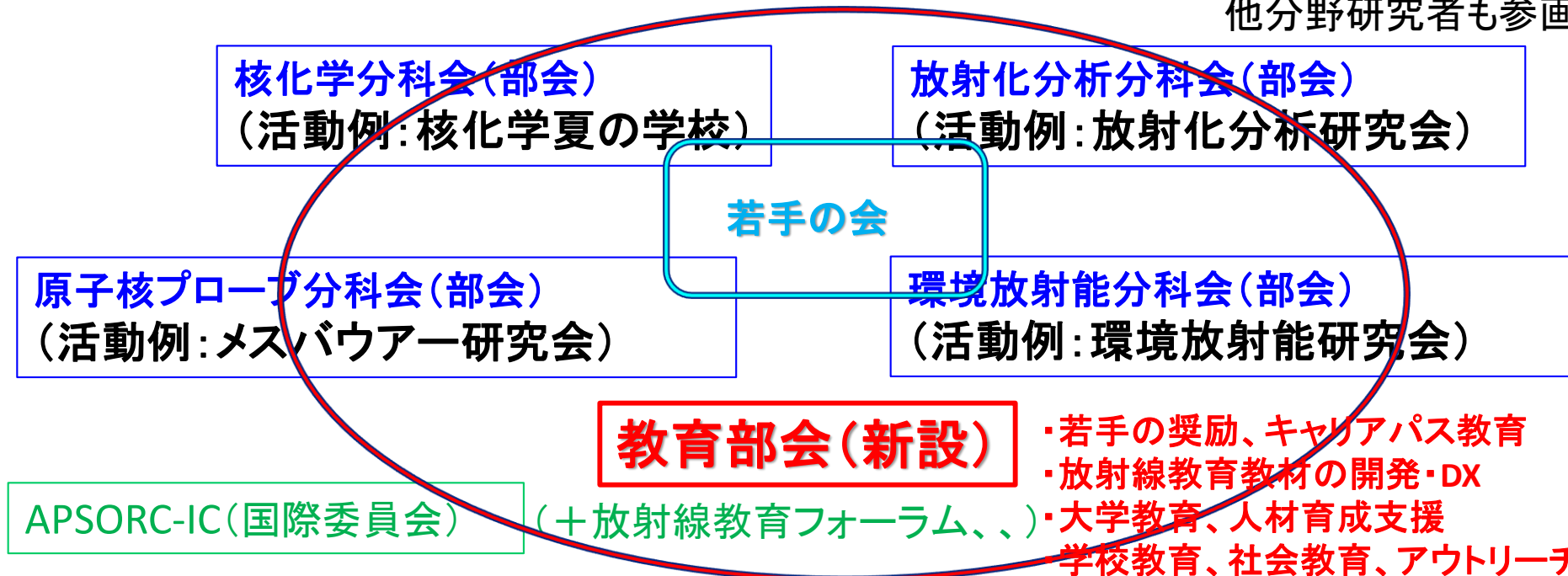
■ 日本放射化学会の活動



討論会の研究主題例

- | | |
|---|--|
| <p>S. 福島事故関連の化学・環境</p> <p>1. 核化学</p> <p>3. 放射化分析</p> <p>5. 医薬・生物学におけるRI利用</p> <p>7. 宇宙・地球化学、年代測定</p> <p>9. その他(計測技術、原子力関連化学、核鑑識技術、)</p> | <p>S. 超重元素の化学</p> <p>2. 環境放射能</p> <p>4. 原子核プローブの化学</p> <p>6. アクチノイド・バックエンド化学</p> <p>8. 放射線教育、放射線防護</p> |
|---|--|

他分野研究者も参画



7. まとめ

- 放射線、RIのニーズは近年増しており、特に医学分野においては大きな期待があるが、日本におけるRI供給体制は弱い。
- 大阪大学では、安全管理の連携、放射線関連教育研究の底上げ、産学共創の促進のために放射線科学基盤機構(IRS)を設置した。
- アルファ線核医学治療法開発を阪大IRS、QST、福島医大等で精力的に進められ、成果が出つつある。
- RIの医学利用の社会実装には、民間参画の下で国プロレベルで施設・組織の整備、当該分野で人材育成が必要である。
- 「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」を実働させ、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。