

**原子力基礎基盤戦略研究イニシアティブ**  
**研究炉・ホットラボ等活用研究プログラム 事後評価総合所見**

研究開発課題名：先進的ながん診断・治療を実現する RI-DDS 開発研究													
研究代表者（研究機関名）：橋本和幸（独立行政法人日本原子力研究開発機構）													
再委託先研究責任者（研究機関名）：藤崎三郎（株式会社千代田テクノル）													
再委託先研究責任者（研究機関名）：井尻憲一（国立大学法人東京大学）													
再委託先研究責任者（研究機関名）：佐治英郎（国立大学法人京都大学）													
再委託先研究責任者（研究機関名）：荒野泰（国立大学法人千葉大学）													
再委託先研究責任者（研究機関名）：遠藤啓吾（国立大学法人群馬大学）													
研究期間及び予算額：平成20年度～平成22年度（3年計画） 68 百万円													
項目	要 約												
1. 研究開発の概要	RIを用いた固形癌の治療と診断（モニタリング）を可能にする放射性薬剤の開発を目指し、がん治療に有用なβ線と画像化に適したγ線を放出する高純度RIの製造技術開発、がん細胞に特異的に集積させるためのドラッグデリバリーシステムの研究開発、及び、開発した放射性薬剤のがん診断・治療薬としての特性評価を行う。												
2. 総合評価	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50px;"><b>A</b></td> <td>医療分野と放射化学分野とが密に連携し、PZC法によるRe-186ジェネレータ、Re-186や無担体Lu-177の大量製造技術を開発し、RI-DDSの国産化に向けた基盤技術を確立するとともに供給体制構築への寄与が期待されるなど、優れた成果を挙げている。更なる体制の整備により、先進的ながん診断や治療に向けた研究が加速することを期待する。</td> </tr> <tr> <td></td> <td>S) 極めて優れた成果が挙げられている</td> </tr> <tr> <td></td> <td><b>A) 優れた成果が挙げられている</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td>B) 一部を除き、相応の成果が挙げられている</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C) 部分的な成果に留まっている</td> </tr> <tr> <td></td> <td>D) 成果がほとんど挙げられていない</td> </tr> </table>	<b>A</b>	医療分野と放射化学分野とが密に連携し、PZC法によるRe-186ジェネレータ、Re-186や無担体Lu-177の大量製造技術を開発し、RI-DDSの国産化に向けた基盤技術を確立するとともに供給体制構築への寄与が期待されるなど、優れた成果を挙げている。更なる体制の整備により、先進的ながん診断や治療に向けた研究が加速することを期待する。		S) 極めて優れた成果が挙げられている		<b>A) 優れた成果が挙げられている</b>		B) 一部を除き、相応の成果が挙げられている		C) 部分的な成果に留まっている		D) 成果がほとんど挙げられていない
<b>A</b>	医療分野と放射化学分野とが密に連携し、PZC法によるRe-186ジェネレータ、Re-186や無担体Lu-177の大量製造技術を開発し、RI-DDSの国産化に向けた基盤技術を確立するとともに供給体制構築への寄与が期待されるなど、優れた成果を挙げている。更なる体制の整備により、先進的ながん診断や治療に向けた研究が加速することを期待する。												
	S) 極めて優れた成果が挙げられている												
	<b>A) 優れた成果が挙げられている</b>												
	B) 一部を除き、相応の成果が挙げられている												
	C) 部分的な成果に留まっている												
	D) 成果がほとんど挙げられていない												
3. その他	RI 製造の国産化では、研究炉やホットラボとの協力関係に加え、製造や供給（輸送）体制との協力関係が重要となるので、その構築に向けての検討も併せて進めて欲しい。												

<p>1. 目的・目標</p>	<p>RI を用いたがん治療と診断（モニタリング）を可能にする放射性薬剤の開発を目指し、がん治療に適したエネルギーのβ線及び体外からの非侵襲的な画像診断法である核医学イメージングに適したγ線を同時に放出し、半減期も数日程度であり、かつ治療効果を高める上で、高比放射能での製造が可能な優れた特性を持つレニウム-186, 188 及びルテチウム-177 を用いたドラッグデリバリーシステム（RI-DDS）の基盤技術を開発するため、がん治療用高比放射能 RI の製造技術の開発、放射性レニウム標識化合物の実用的調製法の開発、体内動態の化学的、生物学的制御による RI-DDS を基盤としたレニウム標識抗体製剤の開発、RI-DDS に適したレニウム標識ペプチドの開発及び<sup>177</sup>Lu 標識抗体の合成及び特性評価研究を3年計画で実施する。</p>
<p>2. 研究成果</p>	<p><b>【研究開発項目1 PZC を利用した<sup>188</sup>W/<sup>188</sup>Re 新規ジェネレータの開発】</b> [得られた成果]</p> <p>モリブデン-テクネチウム用に開発されたジルコニウム系無機高分子 PZC をタングステン-レニウムに適用するための研究開発において、PZC への<sup>188</sup>W の吸着条件を明らかにすると共に、実際に動物実験が可能な200 MBq 超の<sup>188</sup>W を使用してジェネレータを調製し、小型の新規<sup>188</sup>W/<sup>188</sup>Re ジェネレータとして優れた特性を有することを確認した。</p> <p><b>【研究開発項目2 <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>W 大量製造技術の開発】</b> [得られた成果]</p> <p>民間企業レベルで高比放射能の<sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>W, <sup>177</sup>Yb-<sup>177</sup>Lu を大量製造できる技術基盤・体制の構築は、わが国の RI 製造の歴史において初めてのことである。RI-DDS 開発研究の今後の拡張・拡大にも対応して、適時、適量の製品溶液を供給し、安定的に、且つ高収率で大量製造を実施できる道筋を今後展開することが可能になった。さらには、従来の<sup>186</sup>Re 製造法に比べて、製造工程中のホット作業の省力化、迅速化、安全化を図った製造法を構築できる可能性の見通しが得られた。</p> <p><b>【研究開発項目3 高純度無担体<sup>177</sup>Lu の大量製造法の開発】</b> [得られた成果]</p> <p>高濃縮<sup>176</sup>Yb をターゲットとする<sup>176</sup>Yb (n, γ) <sup>177</sup>Yb → <sup>177</sup>Lu 反応を利用した抗体標識が可能な高純度無担体<sup>177</sup>Lu の製造法の開発として、逆相シリカゲルカラム分離法とイオン交換法による精製技術を組み合わせた改良型分離・精製法を開発し、特許として申請（「抗体標識が可能な無担体<sup>177</sup>Lu の分離精製法」、特願 2009-072558）した。さらに、実際に、200-300 MBq 以上の無担体<sup>177</sup>Lu を製造することができ、動物実験が可能な放射能レベルの製造技術を確立した。</p>

次に、無担体  $^{177}\text{Lu}$  の大量製造法の開発として、固相抽出分離カラム（第1分離）と逆相シリカゲルカラム（第2分離）を組み合わせた新規 Yb/Lu 分離プロセスを開発し、GBq オーダーの無担体  $^{177}\text{Lu}$  の基本的製造技術を確立した。

**【研究開発項目4 放射性レニウム標識化合物の実用的調製法の開発】**  
[得られた成果]

DMSA 化合物の標識率は、95%以上の収率で合成できる至適条件を決定した。また、その合成物の構造については、従来標識条件の違いにより異なることが示唆されていたが、本研究の結果、合成時の pH に依らず、 $\text{Re}(\text{DMSA})_2$  であることが示唆されたことは、新たな知見である。また、 $^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$  の MAG3 錯体やトリカルボニル錯体についても、標識のためのキット化を図り、添加物の影響、保管条件の検討など実用化のためのデータを取得した。

**【研究開発項目5 体内動態の化学的、生物学的制御による RI-DDS を基盤としたレニウム標識抗体製剤の開発】**

[得られた成果]

当該研究では、放射性レニウムにて標識した新規ビオチン誘導体を作製し、これをプレターゲティング法に基づく腫瘍の内用放射免疫治療製剤に展開した。合成した histidyl-norbiotinamine はレニウムとの間に安定なトリカルボニル錯体を形成し、設計した RI-DDS システムにおいて所期の通り有効に機能した。放射性レニウムでプレターゲティング法を用いた内用放射線治療を達成した例は少ないため、得られた成果は新たな腫瘍の治療法を提案するという観点からも重要である。

**【研究開発項目6 RI-DDS に適したレニウム標識ペプチドの開発】**

[得られた成果]

イソニコチン酸を母体とするトリアミン誘導体が、低配位子濃度においても  $^{186}/^{188}\text{Re}$  および  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  と安定な錯体を形成すること、さらにこれらの錯体は、過剰の配位子を除去した場合でも血漿中で安定に存在することを見いだした。また、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GPG が尿排泄性の錯体であること認めた。一方で、 $^{186}/^{188}\text{Re}$  標識の前駆体として使用される  $^{186}/^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{OH}_2)_3$  の標識率は従来法では低収率であったことから、簡便で高収率に  $^{186}/^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{OH}_2)_3$  が得られるキットを新たに開発した。腎刷子縁膜酵素の作用により  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GPG を遊離するスペーサの開発から、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GPG-L-Lys(Fmoc) は、腎刷子縁膜酵素の作用でペプチド結合の開裂を受けて  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GPG を僅かではあるが、選択的に遊離することを明らかにした。刷子縁膜酵素による基質認識には、基質となるペプチド性スペーサの構造と共に、スペーサに結合した  $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{186}/^{188}\text{Re}$  錯体の化学構造

が大きな影響を及ぼすと考えられ、本実験結果は錯体構造の重要性を初めて明らかにした結果である。

**【研究開発項目 7  $^{177}\text{Lu}$  標識抗体の合成及び特性評価研究】**

**[得られた成果]**

種々の担癌マウスを用いた  $^{177}\text{Lu}$  標識抗体による治療実験を行ったところ、腫瘍の増殖抑制効果が認められ、腫瘍の消失例も確認できた。また  $^{90}\text{Y}$  標識抗体による治療実験と比較したところ、増殖が遅い腫瘍においては  $^{177}\text{Lu}$  標識抗体の方が高い治療効果が期待できることが示唆された。 $^{177}\text{Lu}$  標識抗体と  $^{90}\text{Y}$  標識抗体の治療効果を比較した報告はこれまでもあるが、数種類の抗体-担癌マウスの治療効果を比較検討し、どのような腫瘍に対して  $^{177}\text{Lu}$  標識抗体による治療が有効であるかを明らかにした報告は無く、増殖速度の違いとの関連を明らかにしたのは新規の成果である。

**【論文、特許等】**

**[論文発表]**

- 1) “ Production of no-carrier-added Lu-177 for radioimmunotherapy”、渡辺 智ら、JAEA Takasaki Annual Report 2009(JAEA-Review 2010-065)、平成 23 年 1 月

**[特許]**

- 1) 「抗体標識が可能な無担体  $^{177}\text{Lu}$  の分離精製法」、渡辺 智ら、特開 2010-223827 (特願 2009-072558)

**[口頭・ポスター発表]**

- 1) 「がん治療への応用を目指した  $^{186,188}\text{Re}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  製造・利用研究」、橋本和幸、日本原子力研究開発機構 生命科学研究シンポジウム 2009、平成 21 年 3 月 26 日
- 2) 「新規放射性核種『ルテチウム-177』標識抗体によるがん治療の基礎的検討」、花岡 宏史、第 13 回日本がん免疫学会総会、平成 21 年 6 月 25 日
- 3) 「抗体標識可能な Lu-177 の製造法の開発」、渡辺 智ら、第 46 回アイソトープ・放射線研究発表会、平成 21 年 7 月 2 日
- 4) 「がん治療用高比放射能 RI の製造技術開発」、林 正明ら、第 46 回アイソトープ・放射線研究発表会、平成 21 年 7 月 2-3 日
- 5) 「抗体標識が可能な無担体 Lu-177 の製造法の開発」、渡辺 智ら、2009 日本放射化学学会年会・第 53 回放射化学討論会、平成 21 年 9 月 28-29 日
- 6) 「PZC  $^{188}\text{W}$  -  $^{188}\text{Re}$  ジェネレータの開発と  $^{186}\text{Re}$  及び  $^{188}\text{Re}$ -DMSA の合成」、野川 憲夫ら、2009 日本放射化学学会年会・第 53 回放射化学討論

	<p>会、平成 21 年 9 月 28-29 日</p> <p>7) 「抗体の放射性レニウム標識試薬としての放射性レニウム-ビオチンの合成と基礎的評価」、平沢 真ら、第 49 回 日本核医学会学術総会、平成 21 年 10 月 2 日</p> <p>8) 「内用放射線治療への応用を目指した無担体 Lu-177 の製造」、石岡典子ら、第 47 回日本核医学会学術総会、平成 21 年 10 月 2 日</p> <p>9) 「放射免疫療法のための高純度無担体 Lu-177 の製造法の開発」、渡辺智ら、第 4 回高崎量子応用研究シンポジウム、平成 21 年 10 月 9 日</p> <p>10) 「新規放射性核種『ルテチウム-177』標識抗体によるがん治療の基礎的検討」、花岡宏史ら、第 4 回高崎量子応用研究シンポジウム、平成 21 年 10 月 9 日</p> <p>11) 「新規放射性薬剤を用いたがん治療：ルテチウム-177 (<math>^{177}\text{Lu}</math>) 標識抗体の開発」、石岡典子、日本原子力研究開発機構 生命科学研究シンポジウム 2010、平成 22 年 3 月 16 日</p> <p>12) 「抗体の放射性レニウム標識試薬としてのビオチン誘導体の合成と基礎的評価」、平沢 真ら、日本薬学会 第 130 年会、平成 22 年 3 月 30 日</p> <p>13) 「レニウム-188 トリカルボニルアクア錯体高収率合成法の検討」、鈴木 千恵ら、日本薬学会 第 130 年会、平成 22 年 3 月 30 日</p> <p>14) “Synthesis and evaluation of <math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math>-labeled biotin derivative as a labeling agent for antibodies”、平沢 真ら、第 20 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、平成 22 年 6 月 25 日</p> <p>15) 「がん治療用高比放射能 RI の製造技術開発 (II)」、米田 収一ら、第 47 回アイソトープ・放射線研究発表会、平成 22 年 7 月 7-9 日</p> <p>16) 「PZC を用いた新規 <math>^{188}\text{W}</math>-<math>^{188}\text{Re}</math> ジェネレータの開発」、栗原 雄一ら、第 47 回アイソトープ・放射線研究発表会、平成 22 年 7 月 9 日</p> <p>17) 「新規放射性核種『ルテチウム-177』標識抗体によるがん治療」、花岡宏史ら、第 14 回日本がん免疫学会総会、平成 22 年 7 月 23 日</p> <p>18) 「放射免疫療法への応用を目指した無担体 <math>^{177}\text{Lu}</math> の大量製造法の検討」、橋本 和幸ら、2010 日本放射化学会年会・第 54 回放射化学討論会、平成 22 年 9 月 27-28 日</p> <p>19) 「<math>^{186}/^{188}\text{Re}</math>-MAG3 および <math>^{186}/^{188}\text{Re}</math>-トリカルボニル錯体の合成」、栗原 雄一ら、2010 日本放射化学会年会・第 54 回放射化学討論会、平成 22 年 9 月 27-28 日</p> <p>20) 「PZC を用いた新規 <math>^{188}\text{W}</math>-<math>^{188}\text{Re}</math> ジェネレータの開発」、栗原 雄一ら、2010 日本放射化学会年会・第 54 回放射化学討論会、平成 22 年 9 月 27-28 日</p> <p>21) 「放射免疫療法を目指した無担体 Lu-177 の大量製造法の検討」、渡辺 智ら、第 5 回高崎量子応用研究シンポジウム、平成 22 年 10 月</p>
--	---

	<p>14 日</p> <p>22) 「放射免疫療法を目指した無担体 Lu-177 の製造法の開発」、渡辺 智ら、第 50 回核医学会、平成 22 年 11 月 11 日～13 日</p> <p>23) 「プレターゲティング法に基づく腫瘍の内用放射線治療を目的とした放射性レニウム製剤の開発」、平沢 真ら、第 10 回放射性医薬品・画像診断薬研究会、平成 22 年 12 月 4 日</p> <p>24) “A novel method to prepare Lu-177 labeled antibodies for cancer therapy”、花岡 宏史、2010 環太平洋国際化学会議、平成 22 年 12 月 17 日</p> <p>25) “Production of no-carrier-added Lu-177 for radioimmunotherapy”、渡辺 智ら、2010 環太平洋国際化学会議、平成 22 年 12 月 18 日</p> <p>26) 「分子イメージング法の開発研究」、佐治英郎、日本原子力研究開発機構 量子ビーム応用技術シンポジウム、平成 23 年 1 月 21 日</p> <p>27) 「がん治療用 RI の製造・利用研究」、橋本和幸、日本原子力研究開発機構 量子ビーム応用技術シンポジウム、平成 23 年 1 月 21 日</p> <p>28) 「加速器・原子炉産 RI の製造・薬剤化に関する研究の現状」、石岡典子、京都大学原子炉実験所「有用放射性トレーサーの開発と利用(1)」専門研究会、平成 23 年 2 月 28 日</p> <p>29) 「放射性レニウム用いた腫瘍プレターゲティング内用放射線治療の検討」、平沢 真ら、日本薬学会 第 131 年会、平成 23 年 3 月 30 日</p> <p>30) “Pretargeted radioimmunotherapy of tumor using a novel radorhenium-labeled biotin derivative and streptavidin conjugated anti-cytokeratin 19 monoclonal antibody”、河嶋 秀和ら、SNM 2011 Annual Meeting、平成 23 年 6 月 5-7 日</p> <p>31) 「プレターゲティング法による腫瘍の内用放射免疫治療を目的とした放射性レニウム製剤の開発」、河嶋 秀和ら、第 22 回 日本微量元素学会、平成 23 年 7 月 1 日</p> <p>32) 「がん治療用高比放射能 RI の製造技術開発(3)」、畑 朗生ら、第 48 回アイソトープ・放射線研究発表会、平成 23 年 7 月 6-8 日</p> <p>[その他]</p> <p>1) 「日本の RI 研究開発の現状」、石岡典子、原子力 eye、55、20-23、2009</p> <p>2) 「がん診断・治療に向けた新しい RI 標識薬剤の開発」、渡邊茂樹ら、放射線と産業、129 号、27-31、2011</p> <p>3) 「先進的ながん診断・治療を実現する RI-DDS 開発研究 ①プロジェクトの全貌、②参加研究機関の役割と成果、③参加研究機関の役割と成果、④今後の展開」、科学新聞、平成 23 年 2 月 18 日、2 月 25 日、3 月 4 日、3 月 11 日</p>
--	---