

医理核物連携プロジェクトの概要説明

-放射性核種の製造から α 線内用療法によるがん治療へ-

大阪大学大学院理学研究科

深瀬 浩一

新規医療イノベーションのためのシンポジウム2015
医理連携による進行がん治療のための国際医療拠点形成事業
平成27年10月21日(水)
千里阪急ホテル



OSAKA UNIVERSITY

医理連携による 進行がん治療のための国際医療拠点形成事業

背景・課題

がん患者の1/3は初診時に進行がん

- 隣臓器浸潤、遠隔転移

現在の治療では生存率は低い

- 5年相対生存率が15%以下

→新しい治療法

α線放射性核種: 高い治療効果が期待されるが未利用

→製造法の確立

目的・ねらい

新治療法としてアルファ線内用療法が必要

- 高い治療効果と副作用の低減
短寿命α線放射性核種を投与し体内から照射
高効率ターゲティング: がん細胞だけを攻撃
α線の短い飛程: 周辺臓器の侵襲がない
短寿命: 投与後速やかに放射能が消失

アルファ線内用療法薬の製造法が必要

- 高効率医療用加速器の開発
分離精製を含めた製造法の開発
短寿命α線放射性核種の迅速医薬化

事業を実施する効果

初診時進行がんの新治療法の確立

- 生存率の劇的な向上と安全性の向上
●多くの病院で外来加療が可能

新たな医療方法の国際標準化

- 海外(特にアジア諸国)への普及
●新医療イノベーション
●グローバルな教育・人材育成

阪大がα線内用療法薬の聖地に!

大阪大学の有する技術を集結!

アスタチン ^{211}At (半減期: 7.2 時間) が有望

阪大なら製造から3時間で患者に投与可能!

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

進行がんの新規医療に向けて
夢の実現へのステップ

医学系研究科

臨床

α線内用療法薬の治験

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

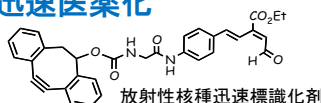
α線内用療法X PET
= 診断と治療が直結

理学研究科、
RIセンター

合成

がん標的薬合成とター
ゲティング

③短寿命放射性核種の
迅速医薬化



分離

放射性核種の自動分離精製

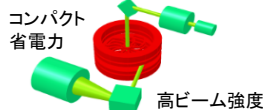
②阪大独自の
抽出分離法の自動化

核物理研究
センター

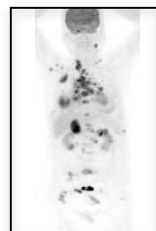
製造

α線放射性核種の多量製造

①世界初のスケルトン-
サイクロトロンの開発



小型高性能医療用加速器の実現!

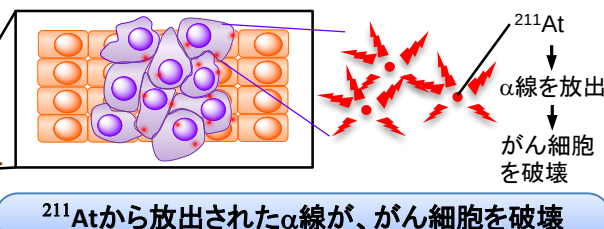
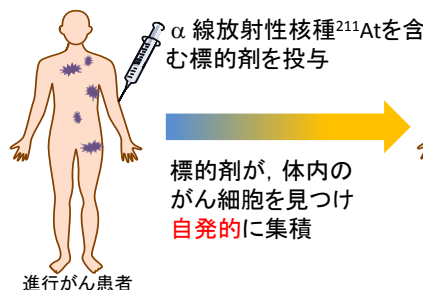


進行がん



低作業被曝

α線内用療法とは



^{211}At 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)

医理連携による進行がん治療のための国際医療拠点形成事業

《取組達成と戦略及び評価指標との関係性》

(取組の概要)

有効な治療法のない初診時進行がんを対象に、がん細胞に自発的に集積する標的剤とがん細胞殺傷能力の高い α 線放射性核種を合成した内用薬を投与し、体内からがんを治療する α 線内用療法を開発し、その標準治療拠点を築く。そのために放射性核種製造用のスケルトン・サイクロトロンと自動分離装置を開発し、さらに α 線内用療法薬の治験までを、阪大の高い専門性と総合力を活かす連携により、遂行する。

本取組が評価指標の向上に貢献

評価指標

- ・論文数・論文の被引用数や質の高い論文の状況
- ・一定金額以上の共同研究・受託研究の実施状況
- ・国際学会での基調講演・招待講演や国際的シンポジウム等の開催状況
- ・国内外の大学等との人材交流・共同研究のハブとなる連携の実施状況
- ・共同研究講座・協働研究所の設立数

戦略の達成を強力に加速

戦略:②

本取組による成果として、1)有効な治療法のない進行がんを対象とする α 線内用療法の開発を通じて新たな学術領域の創成に貢献する、2) α 線内用療法を、がんの標準治療の一つとして発展させ国際的に標準化することにより、新しい医療イノベーションを国内外に引き起こすことが可能となる、3)医・理連携により、高度な医理学的知識を備えた医学物理士の養成に貢献する、などがあげられる。これらの成果により、評価指標「論文数・論文の被引用数や質の高い論文の状況」等の世界最高水準の研究の向上、評価指標「国内外の大学等との人材交流・共同研究のハブとなる連携の実施状況」の連携・ネットワークの構築の向上、及び事業終了後を見据えた民間企業との共同研究講座設置により、独自指標「共同研究講座・協働研究所の設立数」の向上が期待でき、戦略②が目指す「最先端の学術が切り拓く研究機能の強化」の実現を強力に加速するものである。

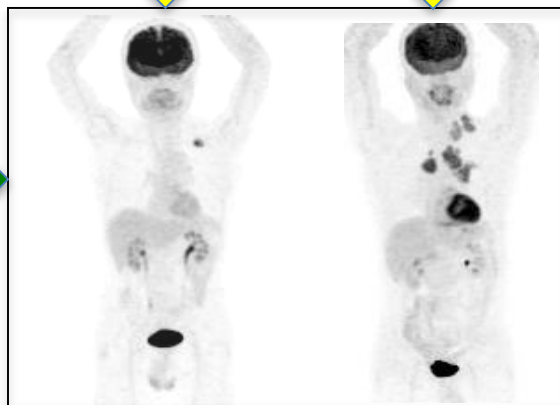
新しい放射線療法：アルファ線内用療法

大阪府におけるがん登録年報 第67報
(大阪府健康福祉部、大阪府医師会、大阪府成人病センター)

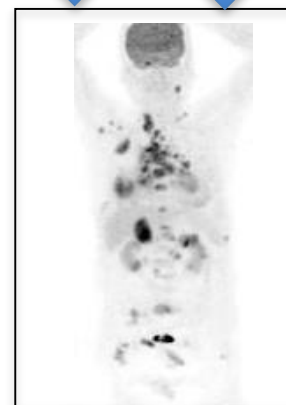
1/3は初診時にすでに進行がん

臨床進行度	原発臓器限局	所属リンパ節転移	隣接臓器浸潤	遠隔転移
初診時割合	47%	22%	12%	19%

外科的切除
放射線照射
化学療法
免疫療法



化学療法
免疫療法



5年相対生存率	74.5%	47.2%	17.9%	6.1%
---------	-------	-------	-------	------

現在の治療では
生存率は低い

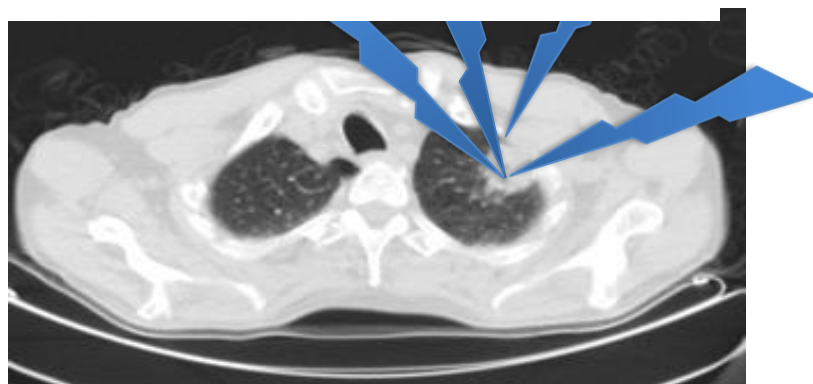
“有効な治療法がない初診時進行がんを対象とする”

従来の重粒子線治療とアルファ線内用療法の違い

従来の重粒子線治療:

重粒子線加速器による**体外からの照射**

がん病巣を照射で狙い撃ちし、正常細胞へのダメージを抑えることが可能
一般の放射線が効かないがんに対しても優れた効果

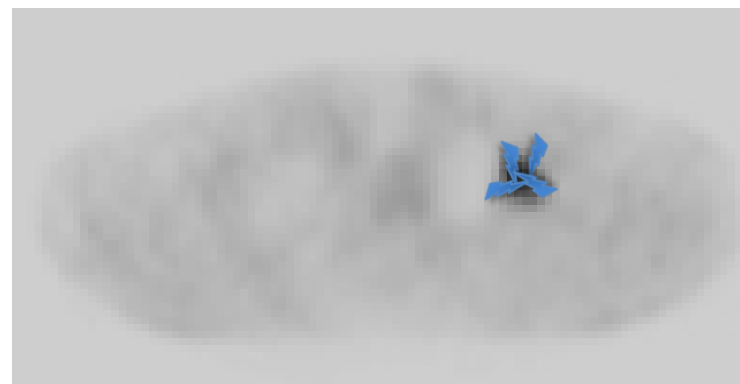


患者さんは加速器施設で加療

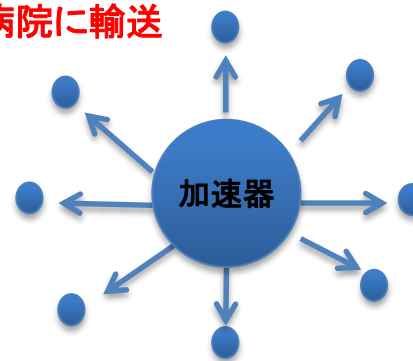
アルファ線内用療法:

α 線放出核種を投与し**体内から照射**

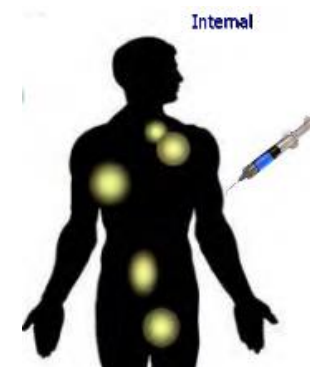
高効率ターゲティングにより**がん細胞だけを攻撃**
 α 線の短い飛程のため周辺臓器の侵襲がない
照射による狙い撃ちの難しい初診時進行がんにも有効



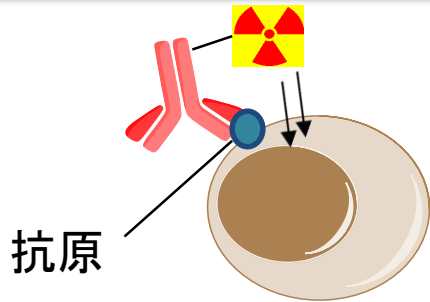
核種を各病院に輸送



患者さんは病院で加療



放射線内用療法



抗体をはじめとしたターゲティング分子を利用し、がん特異的に放射線を照射し、細胞死を誘導
⇒ 副作用が少なく、全身に転移したがんにも有効

・実用化されている放射線内用療法 ⇒ **β線を利用**

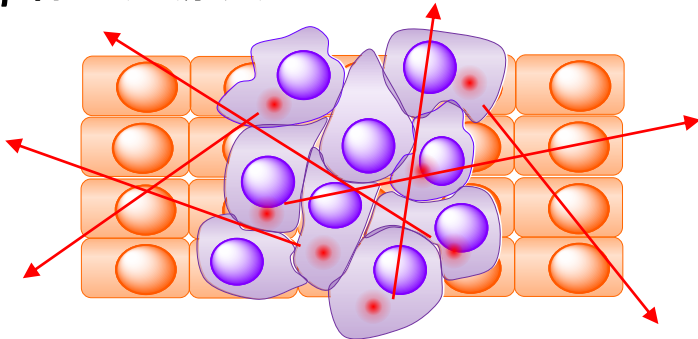
- ・ゼヴァリン (^{90}Y -抗CD20抗体) : B細胞性非ホジキンリンパ腫
- ・ベキサール (^{131}I -抗CD20抗体) : B細胞性非ホジキンリンパ腫
- ・ ^{177}Lu -DOTA-[Tyr3]-octreotide (ソマトスタチンアナログ) : 神経内分泌腫瘍

問題点: 固形がんに対して有効ではない. 周辺組織の被爆による副作用

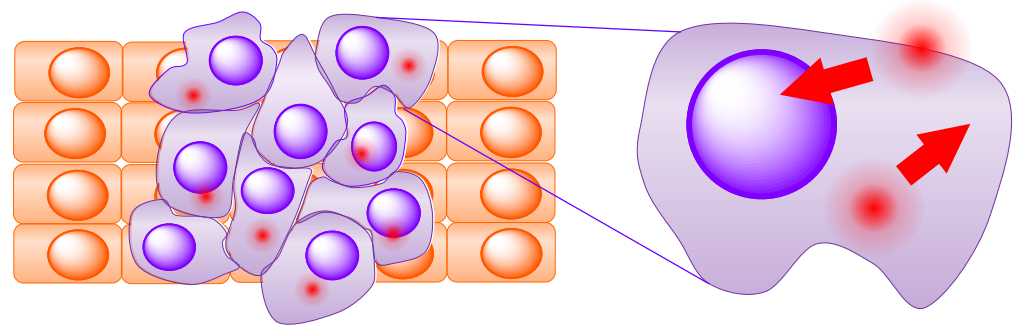
α線を利用

α線内用療法: 短い飛程, 高い線エネルギー, 短い半減期 ⇒ 副作用減少, 効果増強

・β線内用療法



・α線内用療法



スケルトン・サイクロトロンの開発と、それを用いた²¹¹Atの多量製造。

作業者の被曝を防ぐ、自動抽出分離法による²¹¹Atの分離精製。

²¹¹Atとターゲティング分子の迅速な合成と迅速なドラッグ・デリバリー

²¹¹Atを含むアルファ線内用療法薬(治療薬)のFirst-in-Human治験

製造

阪大の実績

分離

合成

臨床

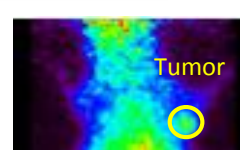
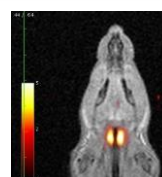
- AVFサイクロトロンを用いた多様な放射性核種の製造実績。
- 200時間/年の核科学・核医学用ビームタイムの割当。
- スケルトン・サイクロトロンの技術開発(3件の特許取得)。



- 単一光子放射断層撮(SPECT)用^{99m}Moと^{99m}Tcの自動分離精製成功(特許取得)。
- 核化学・核医学用ビームラインの整備済。



- ウイルス様粒子によるがんターゲティング(特許取得)。
- 放射性核種の迅速標識化法の開発(特許取得)。
- PETによるがんイメージングに成功。



- がん診断薬のラットを用いた非臨床試験を遂行。
- GMPレベルの放射性医薬品臨床施設の整備(国内唯一)。
- 放射性医薬品(診断薬)のFirst-in-Human治験の実績。



大学附置では国内最大の加速器施設を用いた核化学、核医学分野での高い連携研究の実績

本事業のまとめ

背景

- ニーズ: 初診時進行がんには有効な治療法がない。
- シーズ: 加速器を用いた医理連携研究。

解決策

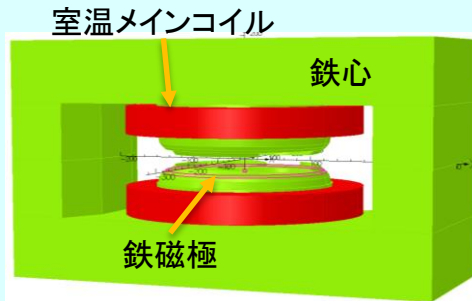
- α線放射性核種含有がん標的剤ががん細胞を見つけ自発的に集積。
- 短い飛程のα線はがん細胞だけを攻撃。

効果

- 初診時進行がん(多発転移がん、浸潤がん)の治療が可能に。
- 国際拠点での人材育成や教育、新産業創出など、高い波及効果。

放射性核種の多量製造 “スケルトン・サイクロトロン”の開発

従来のAVFサイクロトロン



【課題】

- ①室温コイルと鉄心の組合せ
→ 大きな消費電力、低い磁場強度
- ②ビーム強度の安定性
→ 鉄心温度の変化に敏感
- ③運転パラメータの再現性
→ ヒステリシスに依存
- ④鉄磁極の存在
→ 空間的な自由度を奪う
→ ビーム強度は $100\mu\text{A}$ が限界

【実績】@核物理研究センター

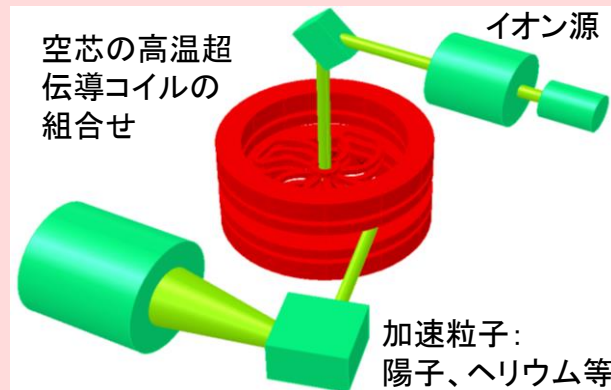
世界一高品質なビームを提供

★超高安定な磁場：変動率 $\leq 0.001\%$

★均一なエネルギー：ばらつき $\leq 0.01\%$

核物理研究のために最適化された加速器
運転には高精度の温度コントロールが必要
強度が不足、いくつかの性能はオーバースペック

世界初の“スケルトン・サイクロトロン”



放射性核種の製造量はビーム強度に比例

スケルトン・サイクロトロンで
 α 線内用療法に必要な放射性核種を**多量に、安定に、安全に**製造

サイクロトロン加速器技術のイノベーション

【解決策】

★高温超伝導コイルを採用

- ①省電力(約10分の1)で、かつ、高磁場を発生
- ②磁場強度は室温に依らず極めて安定

★空芯型サイクロトロン(世界初)

- ③磁場強度の再現性に優れ、運転が簡単
- ④コンパクトで省スペース、内部機器の配置が自由、従来の10倍以上の大強度化が可能

※特許出願：「空芯型サイクロトロン」3件

特開2011-258427、特開2012-104386、特願2013-215694

放射性核種の自動分離装置の開発

多量のRIによる被ばくを防ぐために自動化は必須！

手動分離

動作原理は実証済

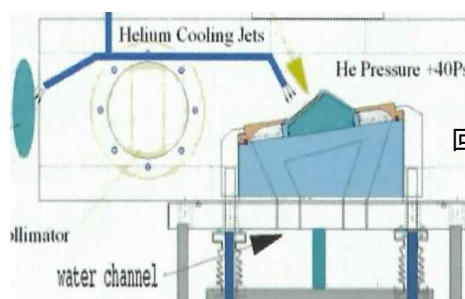


抽出
分離



α ビーム

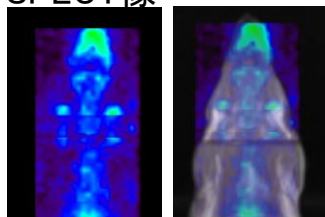
大強度ビーム
による多量の
RI製造



新RI製造装置



^{99m}Tc によるラットの
SPECT像



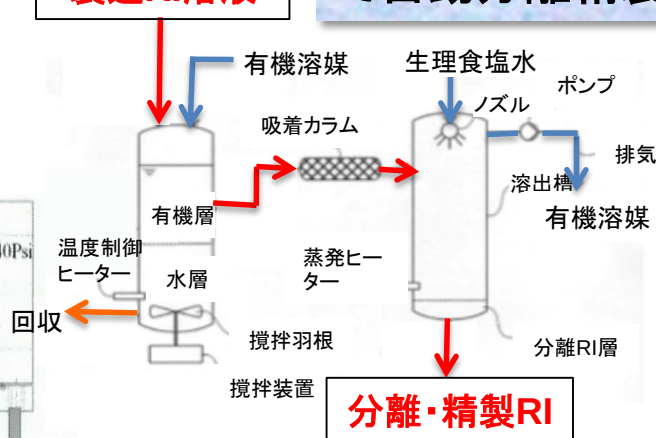
ターゲットの開発

開発

照射→分離・精製の自動化

製造RIをon-line
で自動分離精製

製造RI溶液



分離・精製RI

実証

^{211}At 等の自動製造

薬剤合成へ

実績1

様々な α 放出核の製造

実績2

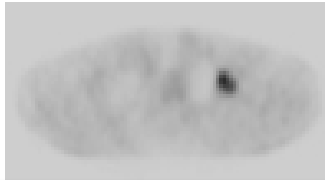
医療用ラジオアイソトープの製造

単一光子放射断層撮影(SPECT)用
 ^{99}Mo と ^{99m}Tc の自動分離精製に成功!
PET核種 ^{62}Zn , ^{124}I の製造とPET撮影済

アルファ線内用療法の実現に向けたターゲティング戦略と放射線医薬化

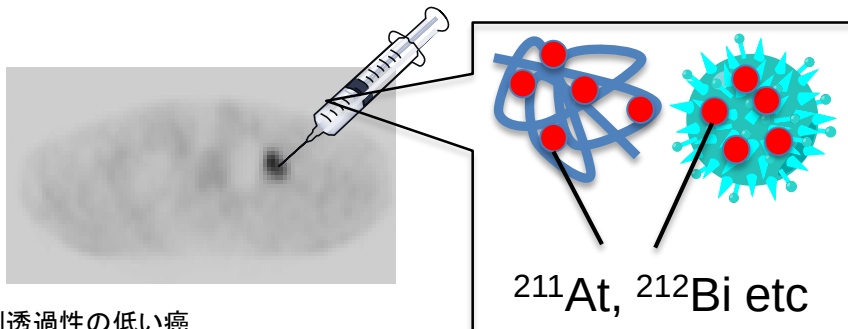
①診断と物理的ターゲティング

1. PETイメージングによるがん患部の特定



新規PET核種 ^{62}Zn 、 ^{124}I を開発、新規プローブ開発
 ^{68}Ga を用いた生体分子イメージング法を開発

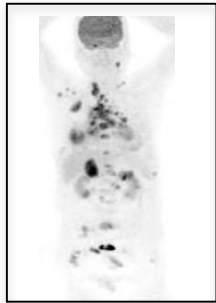
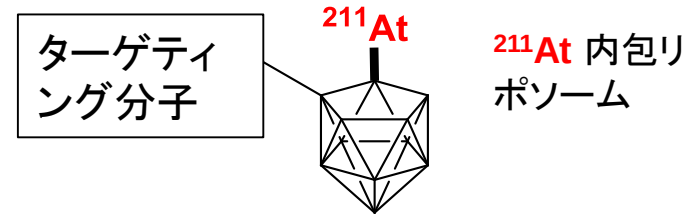
2. ウイルス様粒子等を担体とする α 放出核種含有放射線医薬の腫瘍領域への仲人



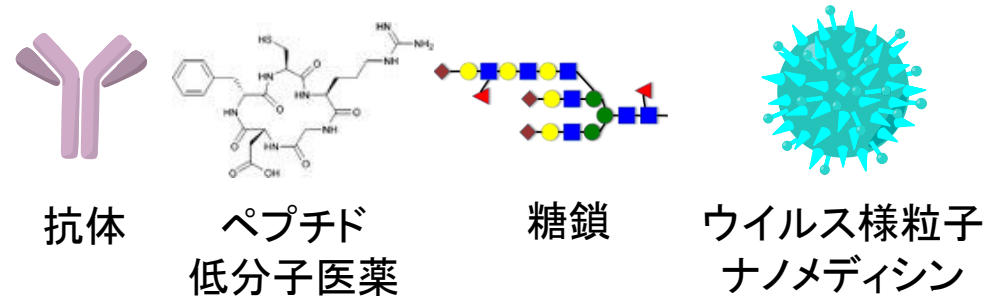
薬剤透過性の低い癌
浸潤がん、膵臓がん

放射能比 がん組織:正常臓器=4:1を目指す

② α 放出核種含有抗体(抗体によるターゲティング)



③新しいがんターゲティング分子の開発



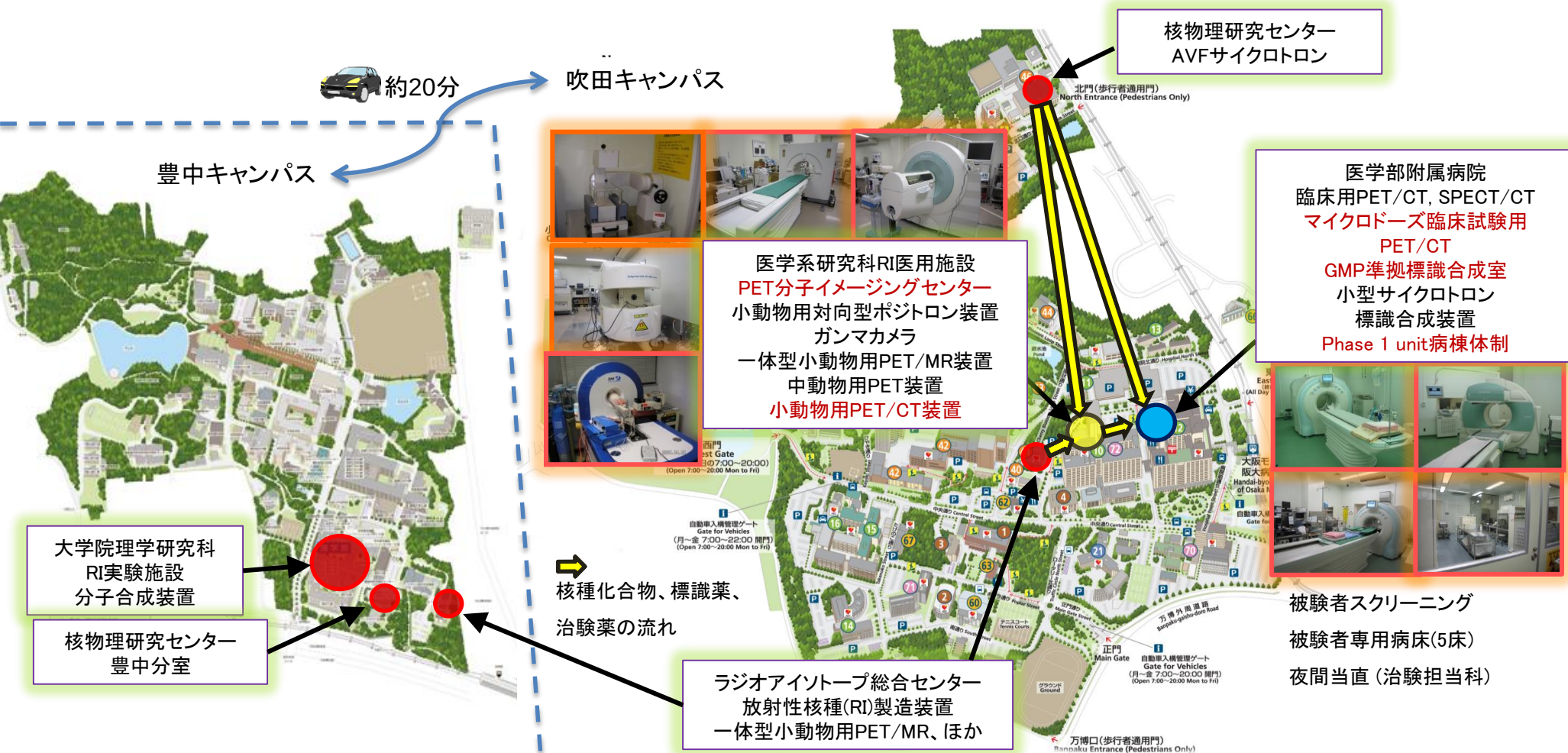
機能集積複合分子の合成

極めて簡便な生体分子複合化法を開発！
世界最先端の生体分子複合体の合成技術

治療効果の検証、副作用の検証、周囲の被曝の有無の検証
難治性がん(転移がん、がん幹細胞、膵臓がん、肝臓がん、脳腫瘍)への適用

理学研究科
化学専攻
高分子科学専攻
医学系研究科

大阪大学の充実した治験用設備と強固な連携体制



- 医学系研究科・医学部附属病院には**First-in-Human治験**を行うための設備・体制が**既に整備**されている。
- **一つのキャンパス**(吹田)内に核種化合物の製造・分離・合成・臨床を行うための施設が存在する。
- 豊中・吹田・両キャンパスに跨がるラジオアイソトープ総合センターと核物理研究センターが**組織リエゾン**として機能する。

期待される波及効果



医・理・工・連携による**国際標準**の
放射線教育

治療シミュレーション計算演習

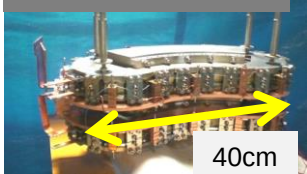
加速器を用いた治療計画実習

放射線
教育

高度な医理学的知識を備えた
医学物理士の養成

粒子線治療装置の
小型化

ガントリー用偏向電磁石



40cm

ハイパワー化

^{99m}Tc 生成法の確立と
国内**安定供給**

アジア地域への供給拠点

加速器
技術

アルファ
線内用
療法

人材
育成



診断用
核種
製造

理学
教育

国	人数	人口100万人当 たりの医学物理士数
アメリカ	7192	24
オーストラリア	267	13
スウェーデン	341	37
スペイン	430	9
中国	1180	1
日本	637	5

加速器を用いた物理・
化学・生物・教育実習

夢のアルファ線内用療法実現へのステップ

最先端の放射性標識
医薬品の治験設備

理学研究科・化学専攻、高分子
科学専攻
ラジオアイソトープ総合センター

最先端の放射性元
素複合体合成技術

臨床

α線内用
療法

最先端の放射性
元素分離技術

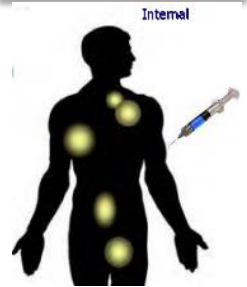
分離

合成

- 各種がんへの高効
率ターゲティング

- α線内用療法の
治験治療

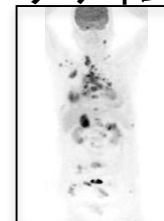
医学系研究科



診断と治療が
直結！

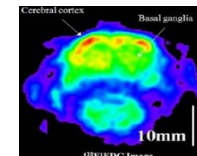
製造

- 放射性核種の
自動分離



進行がん

核医学診断



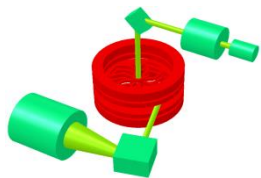
- 放射性核種の
大量製造

阪大の強み：

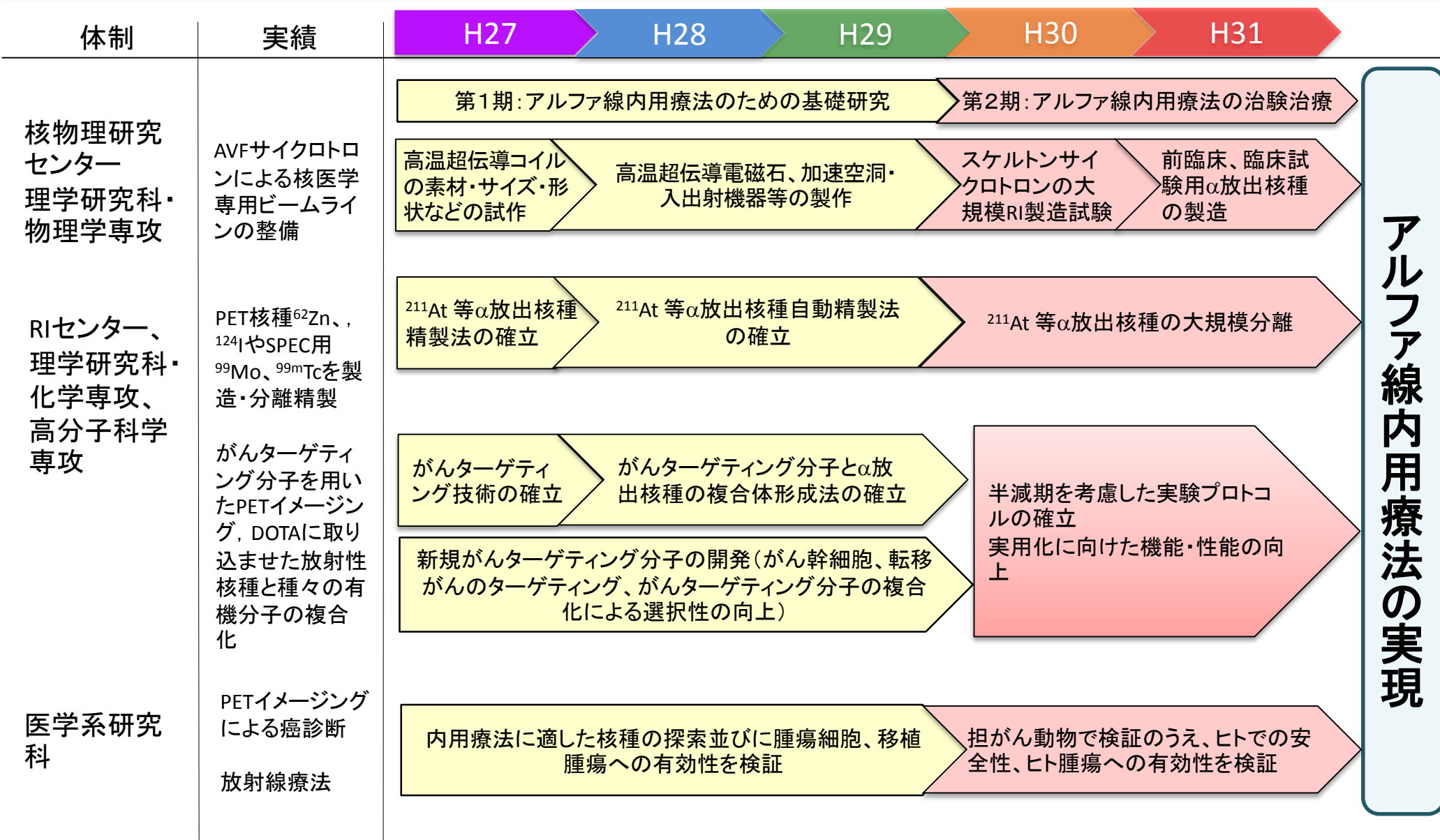
大学附置では国内最大の加速器施設。
単一光子放射断層撮影用 ^{99}Mo と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の自動分離精製に成功。
世界最先端の生体分子標識化技術を保持。
医学部RIセンターのFirst-in-Human治験を行うための設備。
核化学、核医学分野での強固な連携研究の実績。

核物理研究センター
理学研究科・物理学専攻

世界初のスケルトン・サイクロロン



事業取組内容：年次計画



アルファ線内用療法の実現