



新規医療イノベーションのためのシンポジウム 大阪大学 医・理・連携核物連携事業

基調講演

医理連携に期待すること： 医学・医療の視点から

大阪大学大学院医学系研究科核医学講座

畑澤 順

2014年11月10日 大阪大学



核医学：Nuclear Medicine

原子の持つエネルギーを医療に利用する分野

日本核医学会 会員数： 3400名
学術総会 出席者数： 2500名
企業展示 出展数： 38社

第54回日本核医学会学術総会プログラムから

特別講演： 有馬朗人先生 対称性と芸術・文化～東洋と西洋の違い

合同シンポジウム1 「加速器と核医学」:

織原彦之丞先生 高橋成人先生 小野公二先生 辻本和文先生

合同シンポジウム2 「新世代の核医学内用療法」:

高橋千太郎先生 明石満先生 石黒雅伸先生 服部直也先生



物理学と医療

Table 1-1 History of Nuclear Medicine

1895	W.C. Roentgen	Discovery of X-ray
1896	H. Becquerel	Discovery of radionuclide
1897	E. Rutherford	Discovery of α -ray, β -ray
1898	P. Curie & M. Curie	Discovery of polonium and Radium
1900	P. Villard	Discovery of γ -ray
1913	F. Soddy	Concept of isotope
1918	G. Hevesy	Radioactive tracer
1919	E. Rutherford	Nuclear reaction
1930	E. Lawrence	Production of cyclotron
1932	C. Anderson	Discovery of positron
1934	F. Joliot & I. Curie	Production of radionuclide (^{30}P)
1936	E. Segre	Discovery of Technetium
1942	E. Fermi	Development of Nuclear reactor
1942	J. Hamilton & J. Lawrence	<u>^{131}I Radionuclide therapy</u>

from Textbook of Nuclear Medicine

(Hatazawa J, Fujino K, Shimosegawa E, Nakamura Y.)



放射線内用療法

I-131 (薬事承認)

Sr-89 (薬事承認)

Y-90 (薬事承認)

Ra-223 (治験中)

投与量により、入院を要する。全国で160床。年間約10000例。



放射性核種による画像診断

1951	B. Cassen	Scintillation scanner
1956	H. Angar	Scintillation camera
1960	J. West & C. Dollery	^{15}O -gas pulmonary perfusion
1959	R. S. Yalow & S.A. Benson	Radioimmunoassay
1963	N. A. Lassen & D. H. Ingvar	Cerebral blood flow with ^{133}Xe , ^{95}Kr
1963	D. Kuhl, et al.	SPECT
1964	P. Harper, et al.	^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator
1964	H. Wagner, et al.	Pulmonary perfusion
1969	C. Edwards & R. Hayes	Tumor imaging with ^{67}Ga
1971	H. Strauss, et al.	Cardiac ejection fraction
1973	E. Lebowitz, et al.	Myocardial perfusion with ^{201}Tl
1973	G. Subramanian, et al.	Bone scintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP
1975	M. Ter-Pogossian, M. Phelps	PET scanner
1977	N. Tonami & K. Hisada	Tumor imaging with ^{201}Tl
1978	T. Ido, A. Wolf, et al.	^{18}F FDG

from Textbook of Nuclear Medicine
(Hatazawa J, Fujino K, Shimosegawa E, Nakamura Y.)



PETによる画像診断

1979	M. Phelps, M. Reivich	Brain glucose metabolism with PET and ^{18}F FDG
1980	R. Frackowiak & T. Jones	Brain oxygen metabolism with PET and ^{15}O
1982	G. Di Chiro & Y. Yonekura	Tumor imaging with PET and ^{18}F FDG
1983	H. Wagner, et al.	Imaging of neuroreceptors
1986	P. Fox, et al.	Functional brain mapping with H_2^{15}O
1988	C. Friston, et al.	Statistic parametric analysis
1998	D. Townsend, et al.	PET-CT

核医学診療を行っている病院数: 1274

SPECTカメラ数: 1425 (1416)

PETカメラ数: 374 (254 病院)

In house cyclotron: 113 (108 病院)

年間SPECT検査数: 1,149,900

年間PET検査数: 575,800

from Textbook of Nuclear Medicine

(Hatazawa J, Fujino K, Shimosegawa E, Nakamura Y.)



加速器による医療イノベーション

悪性腫瘍に対する新しい内用療法
(特に α 線核種の利用)

^{99}Mo 供給不足

ホウ素中性子捕捉療法



医・理・核物連携の中核

核反応(中核)

精製技術

標識技術

放射線検出技術

安全性

低線量被曝

中性子線

アルファ線

有用性

悪性腫瘍

医療

進行度別 5年相対生存率 (%)

1996年に癌に罹患した症例の5年相対生存率は 40.8%

	原発臓器 限局	所属リンパ 節転移	隣接臓器 浸潤	遠隔転移
全部位	74.5	47.2	17.9	6.1
胃	88.5	42.3	11.6	1.4
結腸	89.9	62.5	34.4	4.2
直腸	86.4	53.5	21.3	4.9
肝臓	24.9	4.2	6.0	0.9
肺	56.0	15.6	5.5	1.0
乳房	95.8	76.9	75	24.2
子宮	86.4	44.4	48.7	9.3

主要部位別臨床進行度分類 (%)

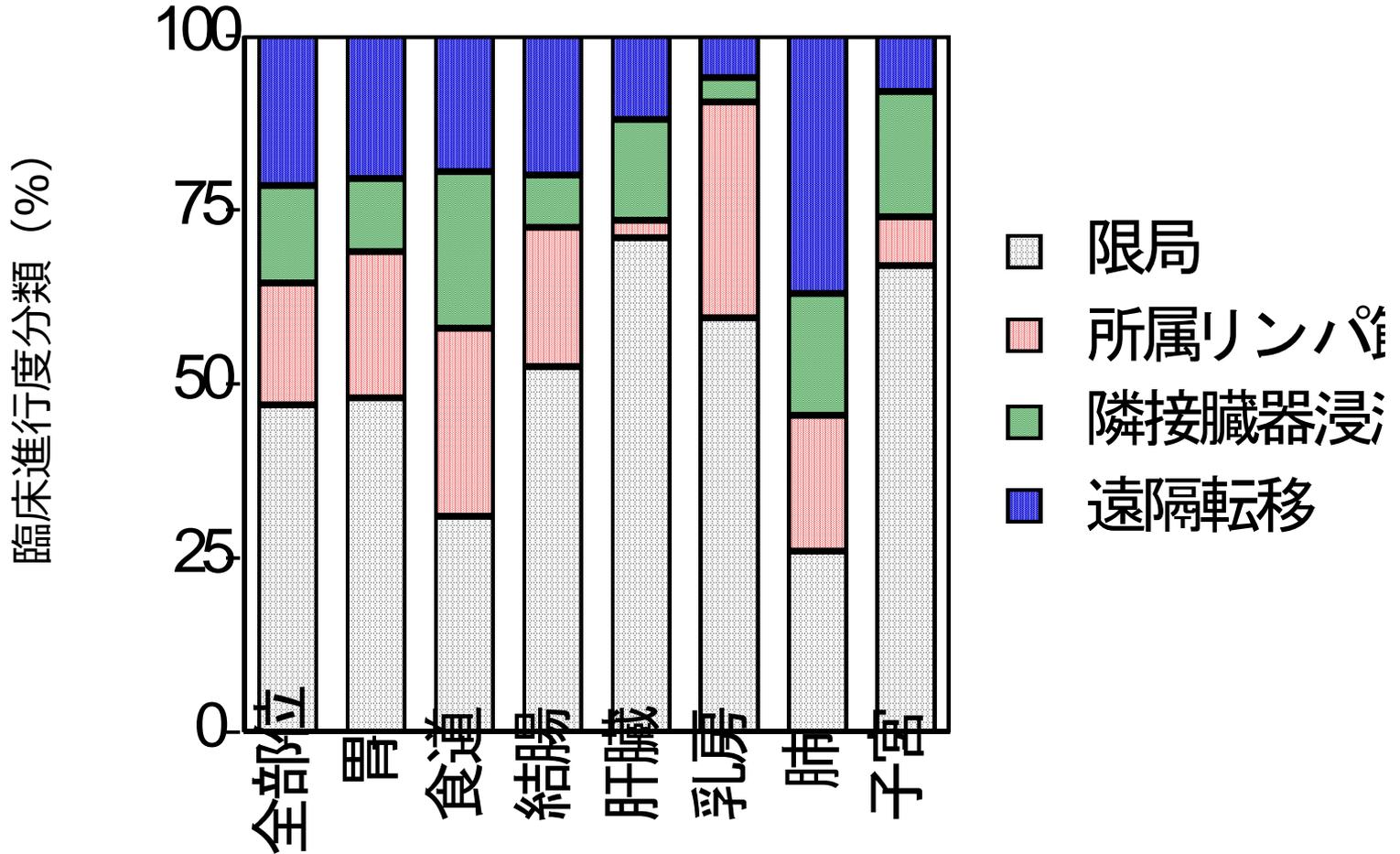
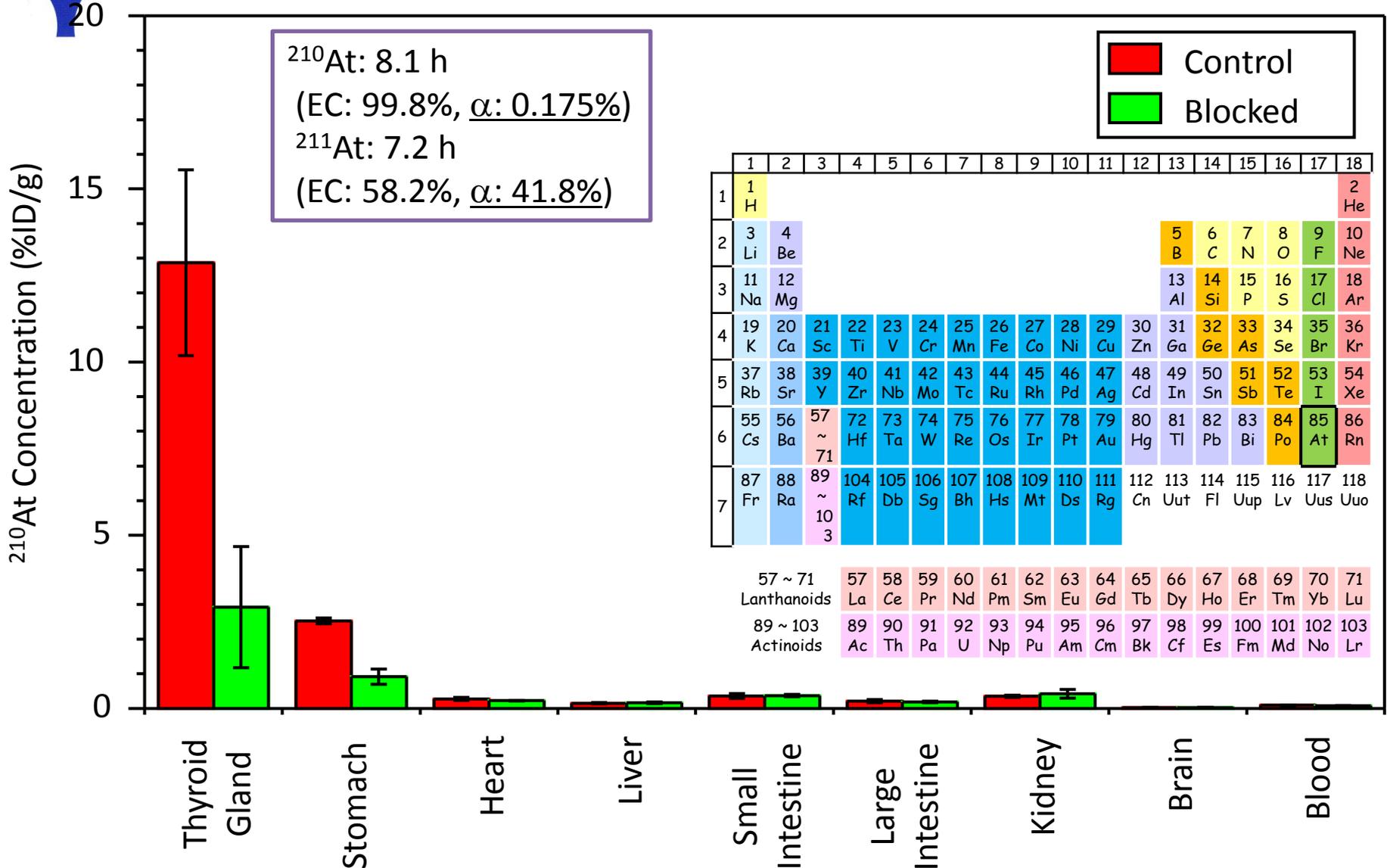


Table 4

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)

Radionuclide Therapy by α -emitting isotope





^{99}Mo 供給不足問題

^{99}Mo shortage, threats and opportunities in the period of 2014-2020. A global challenge

Prof. Fred Verzijlbergen, Erasmus Medical Center

President of European Association of Nuclear Medicine
Representative of the EAM in the OECD/NEA on the supply of medical radioisotopes

OSIRIS reactor in France: permanent shut down by the end of 2015

Canadian NRU reactor: close by October 2016

Belgian BR-2 reactor: 16 months stop from February 2015

世界では1日70000件、日本では1日4000件の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ による核医学検査

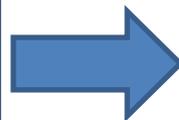
Nuclear Medicine Global Initiative: start-up Meeting in Gothenburg

ホウ素中性子捕捉療法

accelerator



RCNP, Osaka Univ



Neutron Irradiation



Malignant tumor therapy

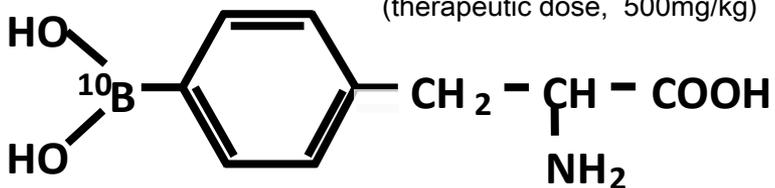
before

after

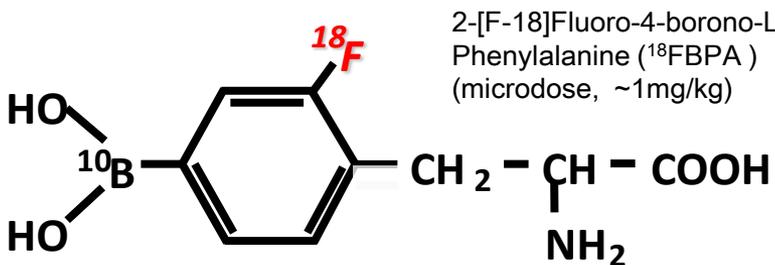


Kato I, et al., Applied Radiation and Isotopes 61; 1069-1073: 2004

4-borono-L-phenylalanine (BPA)
(therapeutic dose, 500mg/kg)



2-[F-18]Fluoro-4-borono-L-
Phenylalanine (¹⁸FBPA)
(microdose, ~1mg/kg)



診療・研究基盤

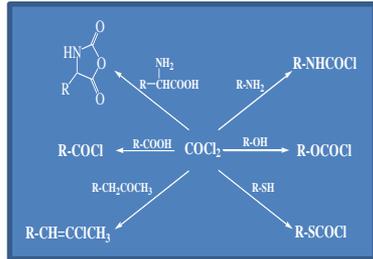
大阪大学医学部附属病院 PETマイクロドーズ臨床試験基盤

治験薬GMP基準適合
標識合成室



日薬方グレード1
ホットセル
クリーンベンチ
標準手順書
(附属病院予算)

医薬品の70%が標識可能な
自動標識合成装置



$^{11}\text{C-COCl}_2$ 標識合成装置
 $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$ 標識合成装置
(科研費、分子イメージングプログラム)

専用の超高感度PETカメラ



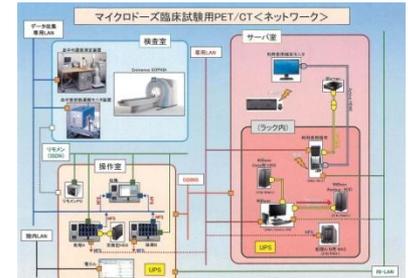
物理的半減期20分の ^{11}C 製剤を
投与後2時間まで撮像可能
(附属病院予算)

血液代謝産物測定
システム

- ・高速液体クロマトグラフィ
- ・放射線検出器
- ・キュリーメータ
- ・マルチチャンネルアナライザー
- ・ウェルカウンター
- ・紫外可視分光計
- ・高速冷却遠心分離機

(科研費)

画像データサーバ・ネットワーク



データベース構築
個人情報の守秘性を担保
(g COE, 科研費)

大阪大学大学院医学系研究科附属PET分子イメージングセンター

専用サイクロトロン
標識合成装置



^{11}C , ^{18}F , ^{13}N , ^{15}O の
標識合成が可能

放射線管理区域内
動物飼養施設
マウス、ラット、ウサギ、
犬、ミニブタ、マーモセット
の飼養および手術、処置
が可能、実験終了後の廃
棄・保管・焼却が可能

中型動物専用PET



臨床用PETを転用

小型動物専用PET
および血液代謝産物
測定システム

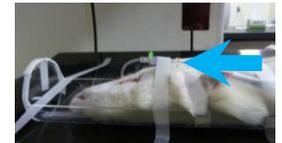


対向型ポジトロン
カメラ



定性的解析

実験動物用モニター
麻酔器、吸引器など



(学内競争的資金、科研費、分子イメージングプログラム、化合物ライブラリープログラム、研究科内競争的資金、など)



早期・探索的臨床試験拠点整備事業 (平成23年度～、厚生労働省)

キャッチフレーズ：世界に先駆けて臨床試験を実施し、日本発のシーズによる革新的な医薬品・医療機器を創出する



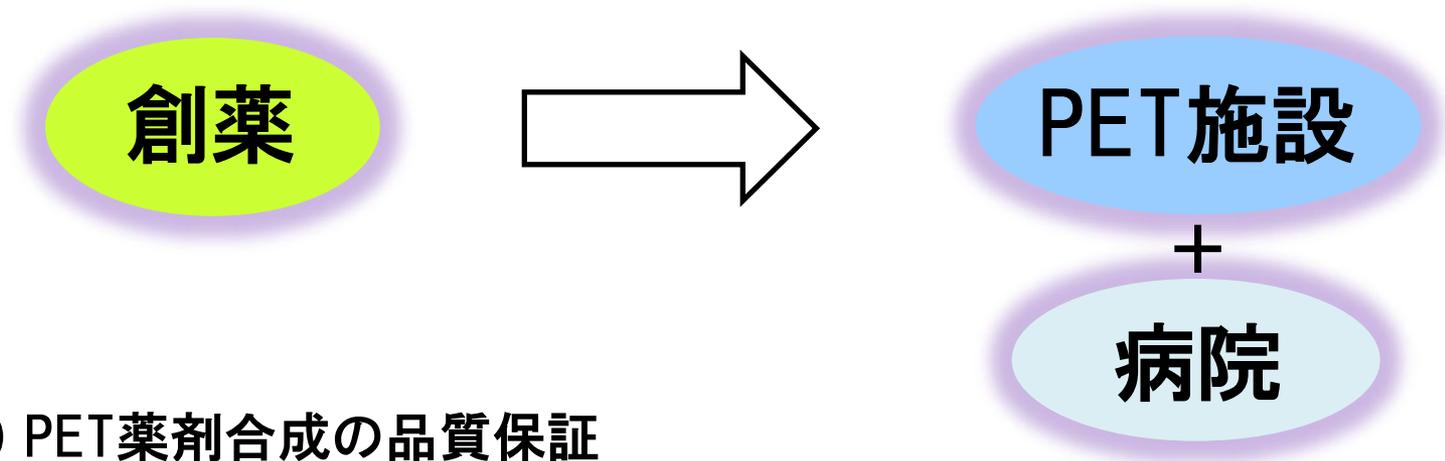
ヒトに初めての臨床試験を可能とするインフラを整備

- 1) 特定機能病院、国立高度専門医療研究センターによる医療提供体制
- 2) がん、精神神経疾患、脳・心疾患分野で治験・臨床研究に精通した医師
- 3) 夜間、休日を含め、重篤な有害事象に迅速に対応できる体制



国立がん研究センター東病院	医薬品/がん分野
大阪大学医学部附属病院	医薬品/脳・心血管分野
国立循環器病センター	医療機器/脳・心血管分野
東京大学医学部附属病院	医薬品/精神・神経分野
慶應義塾大学医学部	医薬品/免疫難病分野

First in Human Studyに向けた体制構築



1) PET薬剤合成の品質保証

→ 医薬品製造管理基準(GMP)に準拠した薬剤合成システム

2) PET検査・解析手順の透明性と守秘義務の担保

→ 手順書の作成、専用データネットワークの構築

3) 被験者に対する嚴重なバックアップ体制

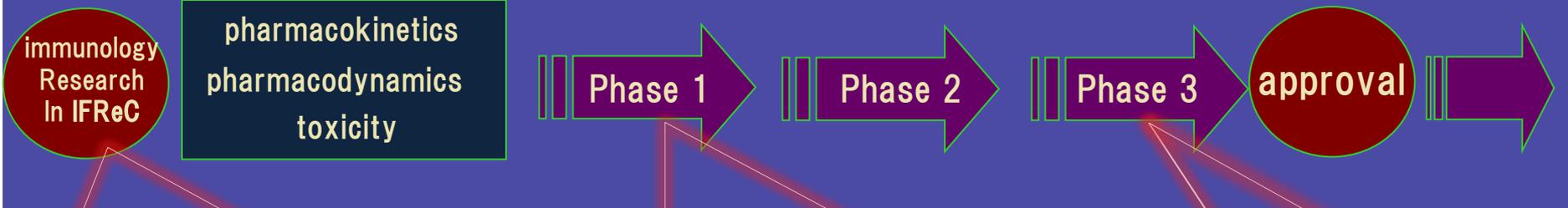
→ Phase 1 unit病棟の新設

GMP-based and GLP-based PET Facilities

Department of Molecular Imaging in Medicine (Prof. E Shimosegawa)

Preclinical (cell, animal)

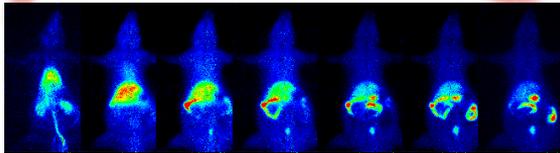
Clinical trial (normal volunteer, patients)



Selecting the best compound

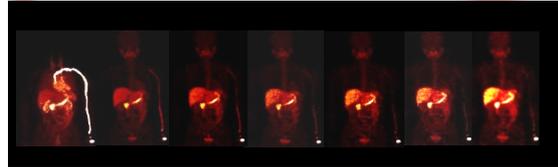
Safety and effectiveness in normals/patients

patients



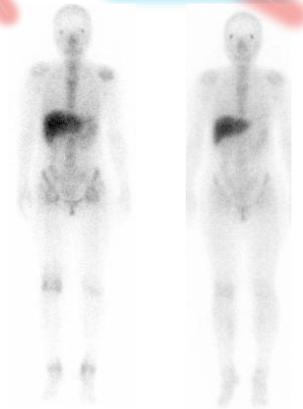
pharmacokinetics

GLP-based PET Molecular Imaging Center
In Osaka Univ. Medical School/IFReC



First-in-Human PET study

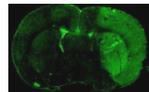
GMP-based PET Clinical Trial Microdose Package
in Osaka University Hospital



anti-IL6 receptor
antibody

Rheumatoid arthritis

Testing effects of new drug
Osaka University Hospital



PET/MR

Biomarker for
activated microglia



GLP: good laboratory practice

GMP: good manufacturing practice



加速器による医療イノベーション： 実現への道

加速器による大量の中性子、大量の核種製造

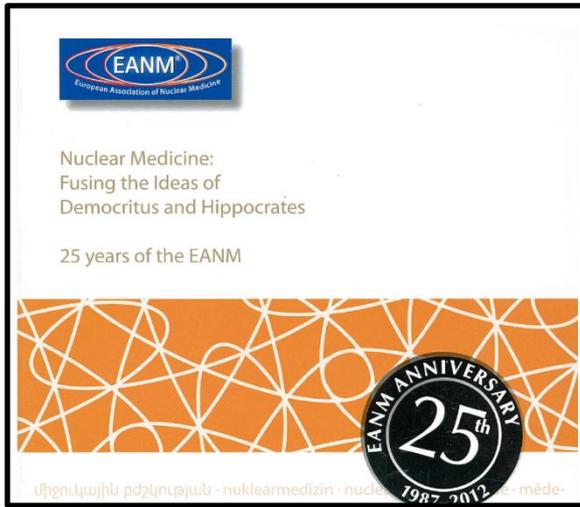
組織特異的化合物への標識技術

安全性最重視

治験、薬事承認、保険収載

企業への移転

Visualizing the Future in Nuclear Medicine: a Message from Osaka



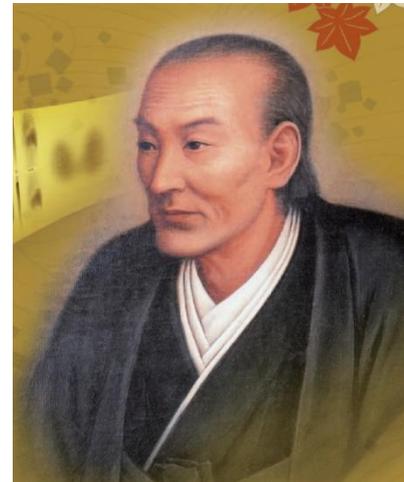
Democritus: Atom hypothesis



Hippocrates: Medicine



長岡 半太郎



緒方洪庵