

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09955

研究課題名(和文) 短寿命 線放射性核種(アスタチン)の体内分布と甲状腺癌集積性の評価

研究課題名(英文) The normal biodistribution of the short half life alpha radionuclide At-211 and the evaluation of thyroid cancer accumulation.

研究代表者

下瀬川 恵久 (SHIMOSEGAWA, EKU)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号：30370258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、At-211の娘核種であるPo-211とガンマカメラを用いてAt-211の体内分布を正常ラットで可視化し、甲状腺と胃への生理的集積を明らかにした。静脈内投与および経口投与による甲状腺および胃のAt-211摂取率を算出し、I-123摂取率と比較した。また、Na/I symporter強発現による分化型甲状腺癌モデルマウスにおいて、At-211の腫瘍集積性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The present study evaluated the distribution of At-211 by a daughter nuclide Po-211 imaging with gamma camera in normal rats, and revealed the physiological accumulation of At-211 of the thyroid gland and the stomach. We estimated thyroid and stomach uptake ratio of At-211 with comparing the difference between intravenous administration and oral intake. In addition, we evaluated At-211 accumulation in mice model of the thyroid cancer cell expressing the human Na/I symporter.

研究分野：核医学、放射線科学

キーワード：アスタチン-211 At-211 甲状腺摂取率 線 アルファ線 甲状腺癌 内用療法 核医学治療

1. 研究開始当初の背景

分化型甲状腺癌は甲状腺癌全体の 95% を占め、国内では年間およそ 29,000 人が発症している。切除不能例や転移症例では β 線および γ 線核種である放射性ヨウ素 (^{131}I) の大量投与による核医学治療が標準的治療であるが、治療抵抗性癌が存在することが問題となっており、分子標的治療薬との併用療法などが模索されている。近年、飛程が短く高い線エネルギー付与 (liner energy transfer: LET) を持つ α 線を用いた核医学治療が様々な放射性製剤に応用され、癌治療において世界的に検討されており、日本国内では $^{223}\text{RaCl}$ (塩化ラジウム) の静脈内投与による治療が前立腺癌骨転移症例に対して保険診療化された。 ^{211}At (アスタチン) は半減期 7.2 時間の α 線放射性核種であり、周期表では第 6 周期のハロゲン元素で (ヨウ素は第 5 周期のハロゲン元素)、 ^{131}I と同様に分化型甲状腺癌への集積が期待できる。LET は ^{131}I の 0.25 ($\text{keV}/\mu\text{m}$) に対して $100\text{-}137$ ($\text{keV}/\mu\text{m}$) と約 470 倍であることから、癌細胞に対しても DNA 二本鎖切断の放射線効果により高い生物学的効果比 (relative biological effectiveness: RBE) があると推定される。また、ヨウ素は化合物標識が比較的容易で、抗体標識をはじめとする数多くの放射性薬剤が開発・市販されているが、 ^{211}At もハロゲン元素としてヨウ素と同様に反応性が高いので様々な化合物への標識合成に適している。しかし、 ^{211}At の核種としての体内挙動は、ラットの臓器摘出計測によるデータや ^{211}At 抗体標識化合物の腹腔内および摘出腔内病巣への直接投与による評価のみが報告されている。 ^{211}At による甲状腺癌の核医学治療を想定した場合、 ^{131}I と同様に静脈内投与や消化管内投与など投与方法別による体内分布の変化や甲状腺腫瘍への集積性、正常組織傷害の評価が必要であり、臓器摘出による放射能濃度計測よりも生体イメージング装置による計測が適している。

^{211}At の生体イメージングについては、 ^{211}At が娘核種である ^{211}Po へ壊変する際に発生する軌道電子捕獲により放出される固有 X 線 (79 keV) の放射能をガンマカメラで計測する方法が臨床症例で報告されている。したがって、ガンマカメラを用いることにより、 ^{211}At の体内動態や甲状腺癌組織への集積の可視化と解析が可能である。

2. 研究の目的

本研究では、以下の 3 つの課題について検討を行った。

- (1) ガンマカメラを用いた正常ラットの ^{211}At 体内分布の生体イメージングの可能性。
- (2) 生体イメージングを用いた正常ラットへの ^{211}At および ^{123}I の静脈内投与および経口投与による甲状腺および胃の摂取率の測定と比較。
- (3) ラット分化型甲状腺癌モデルにおける生

体イメージングを用いた ^{211}At の腫瘍集積性の評価。

3. 研究の方法

(1) ガンマカメラを用いた正常ラットの ^{211}At 体内分布の生体イメージングの可能性。

^{211}At は大阪大学核物理研究センターに設置されている AVF サイクロトロンの金属 Bi ターゲットを用い、 ^{209}Bi (α , $2n$) ^{211}At 反応により製造した。2 週間の低ヨード飼養を行った正常 Wister ラット (12 週齢、雄) 1 匹に対し、 ^{211}At を尾静脈から投与した。ガンマカメラ (e.cam, SIEMENS 製) のエネルギーウィンドウを $79\text{ keV}\pm 10\%$ に設定し、低エネルギー (LEGP) コリメータを装着し、ラットの全身の planar 像を 30 分後、3 時間後、6 時間後、12 時間後、18 時間後、24 時間後、48 時間後に撮像し、 ^{211}Po イメージングから ^{211}At の生理的集積を評価した。

(2) 生体イメージングを用いた正常ラットへの ^{211}At および ^{123}I の静脈内投与および経口投与による甲状腺および胃の摂取率の測定と比較。

2 週間の低ヨード飼養を行った正常 Wister ラット (12 週齢、雄) 28 匹を ^{211}At 投与群 ($n=16$) と ^{123}I 投与群 ($n=12$) の 2 群に分類した。さらに ^{211}At 投与群を静脈内投与群 (Group A, $n=8$) と経口投与群 (Group B, $n=8$)、 ^{123}I 投与群を静脈内投与群 (Group C, $n=6$) と経口投与群 (Group D, $n=6$) の合計 4 群に分類した。上記(1)と同じ撮像方法・撮像スケジュールにより ^{211}At および ^{123}I 投与後の全身体内分布をガンマカメラで撮像した。 ^{123}I の撮像はエネルギーウィンドウを $157\text{ keV}\pm 10\%$ に設定して行った。投与前後の ^{211}At および ^{123}I のシリンジの放射能値をガンマカメラで計測し、差分から投与放射能値を算出した。各群の甲状腺および胃の放射能の経時的な体内分布の変化を画像上に関心領域を設定して評価した。また、投与 3 時間後と 24 時間後の甲状腺および胃の ^{211}At および ^{123}I の摂取率を算出した。

(3) ラット分化型甲状腺癌モデルにおける生体イメージングを用いた ^{211}At の腫瘍集積性の評価。

分化型甲状腺濾胞癌の K1 細胞株に対し sodium/iodine symporter (NIS) を transfection により強発現させた細胞株 (K1-NIS 細胞) を作製した。NOD/SCID マウス (11 週齢、雄) 2 匹の腰部皮下に K1-NIS 細胞を移植し、47 日後に乾式分離アスコルビン酸を添加して安定化させた ^{211}At を尾静脈から投与した。投与 30 分後、3 時間後、24 時間後に全身の planar 画像と SPECT 画像をガンマカメラで撮像し、 ^{211}At の腫瘍への集積を評価した。投与放射能値は投与前後のシリンジの放射能値をガンマカメラで計測し、差分から算出した。腫瘍および各臓器の放射能値は画像上に関心領域を設定して解析し、%ID で ^{211}At 集積量を評価した。撮像

終了後に組織を摘出し、腫瘍および各臓器の²¹¹Po放射能値を2480 WIZARD²ガンマカウンターで計測した。

また、²¹¹At 1MBqを単回投与した場合のα線の腫瘍縮小効果を検討するため、K1-NIS細胞移植後の腫瘍のサイズを²¹¹At投与群(n=3)とNIS vector群(n=3)で比較した。

4. 研究成果

(1) ガンマカメラを用いた正常ラットの²¹¹At体内分布の生体イメージングの可能性。

²¹¹At 0.267 MBq投与後の生理的な集積は投与30分後では膀胱、胃、甲状腺の順に高く、6時間から24時間までは甲状腺と胃に集積が残存した。48時間後では放射能値が全体に低下し、評価困難であった(図1)。

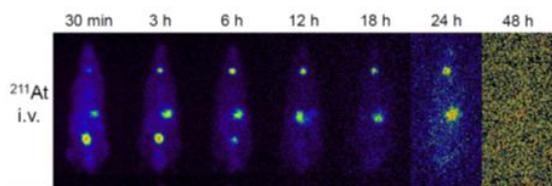


図1

(2) 生体イメージングを用いた正常ラットへの²¹¹Atの静脈内投与および経口投与による甲状腺摂取率の測定。

²¹¹At投与群および¹²³I投与群の投与放射エネルギーはそれぞれ 0.448 ± 0.249 MBqおよび 7.556 ± 0.967 MBqであった。²¹¹Atおよび¹²³Iの甲状腺や胃への集積のピークは、静脈内投与、経口投与のいずれの群でも投与6~12時間の範囲であった。また、²¹¹Atおよび¹²³Iの胃への集積は投与後から漸減するが、²¹¹Atでは洗い出しが遅く、集積が長時間残留した。

3時間後および24時間後の甲状腺の摂取率は、Group Aが $2.49 \pm 0.87\%$ および $1.63 \pm 0.77\%$ 、Group Bが $2.25 \pm 1.72\%$ および $1.50 \pm 1.41\%$ 、Group Cが $24.35 \pm 3.09\%$ および $25.19 \pm 2.68\%$ 、Group Dが $17.91 \pm 9.55\%$ および $20.67 \pm 5.68\%$ であった。また、3時間後および24時間後の胃の摂取率は、Group Aが $12.33 \pm 1.39\%$ および $13.28 \pm 6.04\%$ 、Group Bが $27.05 \pm 11.66\%$ および $21.62 \pm 8.82\%$ 、Group Cが $9.80 \pm 4.15\%$ および $3.70 \pm 3.33\%$ 、Group Dが $16.58 \pm 13.86\%$ および $6.88 \pm 6.12\%$ であった。静脈内投与および経口投与の場合の甲状腺の²¹¹At摂取率は¹²³I摂取率の約1/15~1/10および約1/14~1/8と低かった。一方、胃の²¹¹At摂取率は¹²³I摂取率と比べて静脈内投与で約1.3~3.6倍、経口投与で約1.6~3.1倍と高かった。

(3) ラット分化型甲状腺癌モデルにおける生体イメージングを用いた²¹¹Atの腫瘍集積性の評価。

NOD/SCIDマウスへの²¹¹At投与放射エネルギーは 0.947 ± 0.012 MBqであった。²¹¹Poイメージングで評価した²¹¹Atの腫瘍集積は投与30分後から24時間後まで漸増した(図2)。

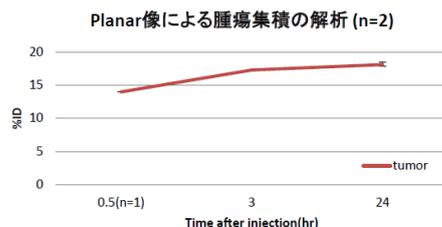


図2

3時間後および24時間後の腫瘍への²¹¹At集積量はそれぞれ $17.3 \pm 0.09\%ID$ および $18.1 \pm 0.29\%ID$ であった。臓器摘出後の計測では、甲状腺、肺、胃、腫瘍組織の順に²¹¹Atの集積が高かった。肺の²¹¹At集積を蛍光顕微鏡と組織染色で検討した結果、肺出血とK1-NIS細胞と推定されるGFP発現細胞が多数観察され、多発肺転移が疑われた。

²¹¹At 1MBqの単回投与によるα線の腫瘍縮小効果については、²¹¹At投与群で投与8日後から移植腫瘍のサイズが縮小した一方、NIS vector群では移植5日以降、腫瘍のサイズが増大した(図3)。

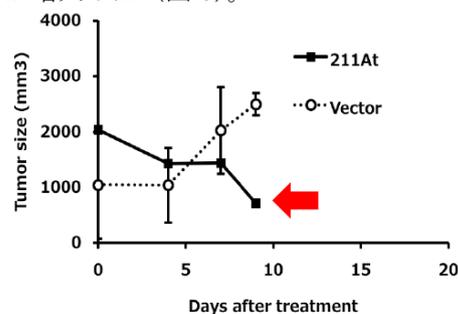


図3

副作用の発現については、²¹¹At投与群とNIS vector群ともにマウスの体重に有意な減少は認めなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計4件)

① 池田隼人, 渡辺晋一郎, 下瀬川恵久, 畑澤順. 静脈投与または経口投与における正常ラットのアスタチン-211とヨウ素-123の甲状腺集積の比較. 第53回腫瘍免疫核医学研究会. 2016年4月23日, 大阪国際交流センター.

② Watanabe S, Ikeda H, Shimosegawa E, Kamiya T, Horitsugi G, Takahashi N, Shinohara A, Hatazawa J. Difference in thyroid uptake between Astatine-211 and Iodine-123 in normal rats: a comparative study between oral and intravenous administration. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's 63rd Annual Meeting (SNMMI 2016). 2016年6月11日~2016年6

月 15 日, San Diego, USA.

③ 池田隼人, 渡辺晋一郎, 高橋成人, 篠原厚, 下瀬川恵久, 畑澤順. ガンマカメラによる正常ラットおアスタチン-211 とヨウ素-123 の甲状腺および胃への集積評価. 2016 日本放射化学会年会・第 60 回放射化学討論会. 2016 年 9 月 10 日～2016 年 9 月 12 日, 新潟大学五十嵐キャンパス.

④ 池田隼人, 渡辺晋一郎, 下瀬川恵久, 神谷貴史, 堀次元気, 高橋成人, 篠原厚, 畑澤順. 健常ラットにおけるアスタチン 211 およびヨウ素 123 の甲状腺および胃への集積. 第 56 回日本核医学会学術総会. 2016 年 11 月 3 日～2016 年 11 月 5 日, 名古屋国際会議場.

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称 : アスタチン溶液及びその製造方法
発明者 : 渡部直史、白神宜史、兼田加珠子、
下瀬川恵久、篠原厚、畑澤順
権利者 : 大阪大学
種類 : 特許
番号 : 2017-255109
出願年月日 : 2017 年 12 月 29 日
国内外の別 : 国内

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/mi/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下瀬川 恵久 (SHIMOSEGAWA, Eku)

大阪大学大学院医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号 : 30370258

(2) 研究分担者

池田 隼人 (IKEDA, Hayato)

東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・助教

研究者番号 : 30649083

畑澤 順 (HATAZAWA, Jun)

大阪大学大学院医学系研究科・教授

研究者番号 : 70198745

渡部 直史 (WATABE, Tadashi)

大阪大学大学院医学系研究科・助教

研究者番号 : 90648932

金井 泰和 (KANAI, Yasukazu)

大阪大学大学院医学系研究科・寄附講座助教

研究者番号 : 60397643

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :

(4) 研究協力者

()