

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08193

研究課題名（和文）ポジトロン放出核種であるI-124を用いた抗腫瘍効果に関する検討

研究課題名（英文）Investigation of anti-tumor effect using positron-emitting radionuclide I-124

研究代表者

船木 善仁（Funaki, Yoshihito）

東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・講師

研究者番号：50261491

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）： $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$ の製造は不純物である長半減期の ^{125}I の生成が抑制できる $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$ 核反応を適用した。14 MeVのプロトンビームを3.24 μA で440分照射し、ターゲットマトリックス内に ^{124}I を製造した。照射後のターゲットに対し乾留を行い、十分量の ^{124}I を得た。標識合成後の未反応の ^{124}I の回収は市販の陰イオン交換カラムを用い、未反応のI-124のみ捕集され、この陰イオン交換カラムに硫酸ナトリウム溶液を通じることによってI-124を陰イオン交換カラムより回収することもできた。従って、陰イオン交換カラムを用いた回収はI-124の効率の良い利用法として期待できると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究期間はコロナ禍による研究の停止と共に実験棟の大規模な改修工事が施行された。施行期間は2020年度の1年間だったが改修工事に先立ち2019年11月より2021年末まで測定や細胞培養動物の飼養等が全くできない状態であった。また2022年3月26日に発生した福島県沖地震の影響で実験機器の破損や故障等大きな影響を及ぼした。さらに本研究はサイクロトロンを用い種々の実験を行うものであるがこれが2023年度不具合を生じ、2023年8月以降、全く稼働ができない状況となり、実験が全停止となった。このように様々な要因が複合し予定通りの実験を行うことができず本研究期間内では十分な結果を得ることができなかった。

研究成果の概要（英文）：The $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$ nuclear reaction was applied for the production of ^{124}I , which suppresses the formation of the impurity ^{125}I with a long half-life. 14 MeV proton beams were irradiated at 3.24 μA for 440 min to produce ^{124}I in the target matrix. Dry distillation was performed on the irradiated target to obtain a sufficient amount of ^{124}I . After label synthesis, unreacted ^{124}I was recovered using a commercially available anion exchange column, and only unreacted I-124 was collected. Therefore, recovery using an anion exchange column is expected to be an efficient method of I-124 utilization.

研究分野：核薬学

キーワード：ヨウ素124 腫瘍

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

放射線を用いた医学分野への応用、特に腫瘍に対する放射線の利用は年々増加している。その中でも放射性核種を体内に投与し、その核種から放出される放射線で腫瘍を縮小・退化させる内用療法は2016年3月にRa-223が新しく認可されたこともあり様々な核種において腫瘍の治療効果が検討されている。現在、国内ではI-131, Sr-89, Y-90, Ra-223の4核種が内用療法で使用できる核種として認可されている。一方、腫瘍の診断を考えるとこちらにも放射線が利用されている。線放出核種を用いたSPECT、ポジトロン放出核種を用いたPETなど種々の腫瘍診断薬が開発されている。この中でも汎用的に用いられているPET核種はC-11やF-18があるが、半減期が非常に短く前者は約20分、後者でも約110分である。そのため投与後数時間を経過すると放射能が消失することから集積に時間を要する場合の診断は不適であった。そこで比較的半減期の長いポジトロン放出核種の利用が高まってきているがその中でもI-124は半減期が約4日と長いこと、プローブ投与後長時間経過後のPET撮影ができることから第2世代のPET核種として最近注目を集めている。このI-124は1.53 MeVと2.14 MeVの2つのエネルギーを持つポジトロンを放出するが、前述した汎用的に用いられているPET核種と比較すると高エネルギーであるのが特徴である。ここで治療用核種として用いられているY-90について考えると放出する放射線はβ線でそのエネルギーは2.28 MeVである。すなわち、I-124が放出するポジトロンはY-90が放出するβ線と比べると遜色がない。また、半減期もY-90が2.6日であるのに対し、I-124は4.15日とY-90と比較して長い。これらのことからI-124が放出するポジトロンがY-90の放出するβ線と同様に腫瘍治療効果があるのではないかと、という発想に至った。

2. 研究の目的

本研究はポジトロン放出核種であるI-124がPET診断核種のみならず腫瘍治療効果もあるのではないかと考え、種々の生物学的検討を行うものである。現在日本で認可を受けている内用療法に用いられる放射性薬剤の一つにY-90を用いたゼヴァリンがある。このゼヴァリンは、リンパ腫に結合する抗体を標識した放射性薬剤であるが、治療効果の可否を判定する目的でIn-111を用いたSPECTによるイメージングが治療前に行われる。これはY-90ゼヴァリンがリンパ腫に結合するか、網内系血管に補足されないかを治療前に確認するものである。すなわち、治療用とイメージング用と異なる2種類の核種を使う必要がある。本研究によりI-124の治療用核種としての有用性が立証されればI-124が診断と治療の両面を併せ持つ全く新しいタイプの核種となる。また前述したように現状では診断用の核種と治療用の核種は別個なため、治療効果をそのままイメージングすることは困難であり、CT等形態学的な変化のみで治療効果を判定するか別核種を投与して機能画像を得ることになる。しかし、I-124が腫瘍治療に利用できるのであれば、治療効果の推移を新たに診断用の核種を投与することなく腫瘍を機能的にイメージングできることになり、腫瘍縮退の経時的変化の情報や腫瘍壊死の情報など、これまでのPET用イメージングプローブでは得ることが難しかった情報を得ることができると考えられる。また、薬剤投与が一度で済むことから、合成側、患者側両方の立場からも対費用効果等の大幅な減少が期待できる。

このY-90ゼヴァリンを放射性薬剤の観点から考えたとき、リンパ腫表面の抗原に抗体が結合し、その抗体に結合しているY-90からのβ線により腫瘍細胞を死滅させるものであるが、核種が細胞表面にあるため腫瘍細胞のDNAまでは距離が遠く効率は悪い。腫瘍治療用核種は腫瘍細胞の外側よりも核近傍に集積すればするほど放射線が核を通過する確率が上昇することから死滅効果もより高くなることが期待できる。これらの点を踏まえ、本研究では既に標識合成の報告があり、腫瘍イメージングにおいては既に利用されている2つの放射性薬剤に注目した。一つはアミノ酸の一種でF-18標識体が腫瘍鑑別に用いられているメチルチロシン(MT)、もう一つはRNAの構成成分となるチオデオキシウリジン(TdU)の2つである。前者は細胞質に、後者は核に分布することが知られており、これらをI-124で標識することによって細胞質もしくは核にI-124が分布したときに腫瘍治療効果が現れるのか、集積部位の違いによって治療効果に差が生じるかなどを生物学的に評価するものである。

本研究では上述の2種の放射性薬剤を用いるが、I-124の腫瘍治療核種としての有用性が明らかとなった場合、多種多様な薬剤に標識することで治療の可能性が無限に広がる大きな特徴である。既にヨウ素はI-123を使ったSPECT製剤が多数利用されている。I-123とI-124はヨウ素の性質に差がないことからSPECT製剤がそのまま治療用の薬剤となり得ることが考えられる。しかも、同薬剤でPETのイメージングも行えるというまったく新しいタイプ、ハイブリッドな性質を持つ放射性薬剤が得られることになる。これは画像診断と治療の融合、いわゆるTheranosticsの考えに合致すると考えられる。

3. 研究の方法

本研究はI-124がイメージングと治療を両立させる核種としての有用性があるものと考え、放

放射性薬剤を標識合成後、生物学的検討を行うものである。I-124 の製造はサイクロトロンを用い $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$ 反応により I-124 を製造後、定法に従って分離・精製を行う。(Funaki Y et al. Production and chemical separation of “No carrier added” iodine-124 from a reusable enriched tellurium-124 dioxide target. Proceedings of 8th China-Japan joint seminar on Radiopharmaceutical chemistry 2010)

放射性薬剤の標識合成はヨードメチルチロシン(IMT)の場合はメチルチロシンを原料とし、ヨードゲン法を用いベンゼン環へのヨウ素直接標識を行う。ヨードチオデオキシウリジン(ITdU)の場合はトリメチルスズデオキシウリジンを原料とし、クロラミン T 法を用いてヨウ素スズ交換反応で標識合成を行う。反応時間や精製条件に関しては既に報告されている方法に準拠して行う。

得られた 2 種の放射性薬剤を用い、初めに培養腫瘍細胞を用いた生物学的検討を行う。具体的には培養細胞に放射性薬剤をそれぞれ添加し、*in vitro*における放射性薬剤の取り込み率の測定および添加量増加に対する細胞致死効果に対する評価を行う。この際、用いる培養腫瘍細胞は 3 ~ 5 種類の系等の違う培養細胞を準備して検討を行う予定である。また、放射性薬剤が集積している培養細胞の細胞画分を分画し、放射性薬剤の集積が細胞のどの部分に集積しているかの検討も合わせて行う。

*in vivo*における検討はヌードマウスに腫瘍を移植した担癌マウスを作製し、放射性薬剤を投与後の腫瘍への集積および腫瘍の縮退、致死効果の評価について申請者を含むグループで開発した超高分解能動物用 PET を用いて行う。この際、PET の撮影は 24 時間毎に行い、腫瘍の径サイズを外側から測定すると同様に PET を用いて腫瘍径サイズの確認を行う。また、超高分解能動物用 PET を用いることで通常の動物用 PET では見ることができない腫瘍内部の機能変化(壊死、アポトーシス等)についても詳細に検討を行う。また、内用療法に用いられる放射性薬剤の放射能は診断で用いられる放射性薬剤と比較して大量の放射能が体内に投与されることから全身の被ばくが問題になると考えられる。そこで、I-124 の核種が将来的に治療用核種として臨床応用されることも視野に入れ、内部被ばく線量評価も併せて行う。

4. 研究成果

(1) ^{124}I の製造

^{124}I の製造には不純物である長半減期の ^{125}I の生成が抑制できる $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$ 核反応を適用した。

ターゲットは 0.28 g の $^{124}\text{TeO}_2$ に 0.02 g (6 wt%) の Al_2O_3 を加えた混合物を白金プレートに固着して作製した。

14 MeV のプロトンビームを 3.24 μA で 440 分照射し、ターゲットマトリックス内に ^{124}I を製造した。

照射後のターゲットを電気加熱炉で 650 °C で 40 分間、さらに 700 °C で 35 分間加熱することにより乾留した。遊離した ^{124}I は酸素気流により 0.1 M NaOH 溶液 (0.5 mL) に捕集した。

^{124}I のターゲットからの回収率は 90% であり、NaOH 溶液への捕集率は 95% であった。また、440 分間の照射時間で回収した ^{124}I の生成量は 171 MBq であった。

照射終了後 95 時間の時点で放射性核種純度は 98% であった。不純物は ^{123}I が 1%、 ^{126}I が 0.4%、 ^{124}Sb が 0.6% であった。

(2) ^{124}I の回収

これまでの I-124 を用いた種々の放射性薬剤の標識合成において、収率は 10-20% と決して高くなかった。すなわち、未反応の I-124 を廃棄していたことになる。これらのことを鑑み、I-124 を用いた標識合成に際し、未反応であった I-124 を回収することにより、サイクロトロンによって製造された I-124 を再利用するための研究を行った。この I-124 の回収において I-124 は溶液中で陰イオンの形で存在することから、陰イオン交換カラムを用いることによりヨウ素の回収ができるのではないかと考え、実験を行った。具体的には、市販の陰イオン交換カラムを用い、導入実験としてメチルタイロシンへの I-124 導入反応を行い、未反応の I-124 の回収を試みた。その結果、メチルタイロシンと I-124 を反応後、その混合物を陰イオン交換カラムに通じることによって、標識合成された I-124 標識メチルタイロシンはカラムに捕集されず、未反応の I-124 のみ捕集されることが明らかとなった。さらにこの陰イオン交換カラムに硫酸ナトリウム溶液を通じることによって I-124 を陰イオン交換カラムより回収することもできた。従って、陰イオン交換カラムを用いた回収は I-124 の効率の良い利用法として期待できると考えられる。

本研究期間は当初 2019 年 4 月 2022 年 3 月の予定であったが 2020 年 4 月に発令されたコロナ禍による緊急事態宣言の影響で研究が滞り、2 年の延長期間を得た。

しかし、コロナ禍による研究期間の停止と相まって、当センターでは実験棟の大規模な改修工事が施行された。施行期間は 2020 年 4 月から 2021 年 3 月の 1 年間だったが、改修工事に先立ち、2019 年 11 月より動物飼養の停止、実験室にあるクリーンベンチやインキュベータ、HPLC などの機器の撤去が始まり 2019 年 10 月以降実験を行うことができない状況が始まった。また、改修工事にはラジオアイソトープ(RI)を含んだ液体を貯留する貯留槽の埋没型(地下型)から地上型への変更も同時に行われ、その切り替えのために 2020 年 11 月よりセンターにおいて改修工事が

行われたい別棟においても一切の RI が使用できない状態となった。そのため、サイクロトロンの運転も停止せざるを得ない状況となっていたが、この変更申請の許可が大幅に遅れ、2021 年 11 月まで RI の使用ができない状況となった。同時に、動物飼養許可の再取得や機器の再搬入・再設置等が必要となり、2021 年末まで測定や細胞培養、動物の飼養等が全くできない状態であった。その後、実験を継続する予定であったが、2022 年 3 月 26 日に発生した福島県沖地震の影響で実験機器の破損や測定機器の故障等大きな影響を及ぼした。具体的にはインキュベーターの落下や、高速液体クロマトグラフィーのポンプ、UV 検出器、解析に用いる PC の落下等があったため、実験を停止せざるを得なかった。また、本研究はサイクロトロンを用い I-124 を製造した後、種々の実験を行うものであるが、このサイクロトロンが 2023 年度不具合を生じ、2023 年 8 月以降、全く稼働ができない状況となり、サイクロトロンを用いた実験が全停止となった。このように、本研究においては様々な要因が複合し、予定していた実験を行うことができず、結果として十分な結果を得ることができなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------