

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03548

研究課題名（和文）短寿命 線医薬品製造工程における被ばくを抑制するロボティック精製・標識技術の開発

研究課題名（英文）Development of Robotic Purification and Labeling Technology to Reduce Radiation Exposure in Short-lived Alpha-ray Drug Manufacturing Process

研究代表者

和田 洋一郎 (wada, youichiro)

東京大学・アイソトープ総合センター・教授

研究者番号：10322033

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：悪性疾患に対して有用である短寿命 線核種の供給が可能となり、その医薬品応用が急激に進展している。しかしながら我が国には海外より厳格な規制があり、創薬研究を推進するには技術的優位性を活用する必要がある。本提案は、国内における加速器施設の充実、多様なドラッグデリバリーシステムのリソース、自動化技術の蓄積に立脚し、線放出核種を安全かつ効率的に医薬品応用する技術を確認する。国内外で実績を上げてきた、線放出核種製造チーム、医薬品標識チーム、及び自動化・機械学習チームの3チームからなる研究体制によって、研究の枠組みを超えた技術開発を行い、医療経済と国際競争力の強化に貢献することを目的としている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

短寿命 線核種の効率的な製造・精製技術の開発を行うため、効率的にアスタチン-211を精製する工程の自動化を進めた。RIビームファクトリーではギガベクレル量で製造するための標的照射装置の開発を行った。さらに、ホットラボ室で乾式蒸留法によって、高収率、高純度で精製する技術開発を行った。次に、新規DDSを用い、がん細胞への確に核種を集積させるため、自動化に適した標識技術を開発した。最後に、線核種を高速かつ安全に精製・標識する計測制御システムにおいて、ロボットシステムとセンサフュージョンシステムとのフィードバック結合により、ロボットシステムを内包する、上位のロボット管理制御システムを構築した。

研究成果の概要（英文）：The supply of short-lived  $\alpha$ -ray nuclides, which are useful against malignant diseases, has become available, and their pharmaceutical applications are rapidly progressing. However, Japan has stricter regulations than other countries, and it is necessary to take advantage of the technological superiority to promote drug discovery research. In this proposal, we will establish the technology to apply alpha-ray emitting nuclides to medicine safely and efficiently based on the enhancement of accelerator facilities, resources of various drug delivery systems, and accumulation of automation technology in Japan. We will develop the technology beyond the framework of research and contribute to the enhancement of the medical economy and international competitiveness through a research system consisting of three teams, namely the  $\alpha$ -ray emitting nuclide production team, the drug labeling team, and the automation/machine learning team, which have been successful in Japan and overseas.

研究分野：核医学治療

キーワード：短寿命 線放出核種 核医学治療 加速器 自動化装置

## 1. 研究開始当初の背景

再発や転移を引き起こす進行がんを標的とした副作用の少ない治療薬は、人類最大の願いであり、がん研究の最大の課題となっている。近年、がん種ごとに副作用の少ない抗体医薬品が使用されているが、多くの固形がんに対する奏効率は低く効果も限定的である。この打開策として欧米では、治療効果の高い  $\alpha$  線放出核種 ( $^{211}\text{At}$ ) と抗体医薬品とを組み合わせた治療法開発が 21 世紀初頭から進められてきた。

その成果として、バイエル社が開発した前立腺がん治療薬である  $\alpha$  線放射線医薬品ゾフィーゴ(塩化  $^{223}\text{Ra}$ ) が、世界に先駆けて 2013 年に EU、米国で承認された。以来世界 40 カ国以上で使用されて、2015 年には約 320 億円を売り上げている。日本でも約 3 年間のドラッグ・ラグを経て、2016 年 3 月末に承認され、 $\alpha$  線放射線医薬品に対する臨床使用環境の整備と規制緩和が進み出している。しかし、欧米諸国に比べて 4 倍厳密な放射線規制のため、我が国における  $\alpha$  線放射線を用いた医薬品開発は諸外国に比べて大きく立ち遅れていると言わざるを得ない。

一方で、我が国には、多くの加速器施設が稼働し、短寿命  $\alpha$  線核種の供給が可能であり、同時に独創的なドラッグデリバリーシステム技術、放射線の高精度な検出技術、及び高い臨床核医学技術を有している研究機関が多く存在する。そこで、国内において核種製造、標識、ドラッグデリバリーシステム、自動化装置、AI 化に実績のある研究者が統合的に研究を進めることにより  $\alpha$  線医薬品開発のロボット化を実現し、我が国の放射性医薬品開発技術のギャップを埋め、国際的な競争力強化をはかるため本提案を提案した。

人工知能(AI)を搭載したロボットシステムは、コミュニケーションロボットとして普及し始めているが、ホットラボなど放射性管理区域内で人と同等以上の実験作業をこなし、人では不可能なデータマイニングによる高速判断と学習能力で実験手順、条件検討を行えるシステムは未だ存在しない。本研究では、安全性と信頼性を求められる放射性同位元素を取扱う研究開発現場が抱える課題と、迅速に作業しなければ放射活性が時々刻々減少してゆく短寿命核種の取扱に求められる効率性の双方を高めるロボットシステムを開発することによって、 $\alpha$  線医薬品開発の国際競争力を強化することが期待される。

## 2. 研究の目的

そこで①短寿命  $\alpha$  線核種の効率的な製造・精製技術の開発、② $\alpha$  線核種を用いた医薬品標識技術開発、③ $\alpha$  線核種を高速かつ安全に精製・標識する計測制御システムの開発、を実施することによって、今後爆発的に進展することが予測される  $\alpha$  線医薬品開発を推進して画期的な創薬に寄与することを目的として本研究を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) 短寿命 $\alpha$ 線核種の効率的な製造・精製技術の開発

分担研究者の羽場は、理研 RI ビームファクトリー-AVF サイクロトロンを用いて、 $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$  反応による  $^{211}\text{At}$  の製造技術開発を行った。

### (2) $\alpha$ 線核種を用いた医薬品標識技術開発

分担研究者の織内は所属機関において中型サイクロトロン(MP-30、住友重機製)により  $^{211}\text{At}$  を製造し標識抗体の作製と動態解析を実施した。

分担者研究者の久下は、チミジンホスホリラーゼ(TP)発現を画像化する腫瘍診断薬として 5-[123/125I]iodo-6-[(2-iminoimidazolidinyl)methyl]uracil (IIMU) を開発し、本薬剤が TP 発現量に依じて、がんに集積することを明らかにしてきた。今回、この IIMU のヨウ素を  $\alpha$  線放出核種 At-211 で置換した新規アイソトープ治療用薬剤 (AIMU) の開発を目的とし以下の研究を行った。

[ $^{211}\text{At}$ ]AIMU はウラシル環の 5 位に At を導入した化合物であるため、ウラシルをモデルとし標

識合成条件を検索した。また、所属機関の放射線管理区域における  $^{211}\text{At}$  の使用許可を取得した。さらに、 $^{211}\text{At}$ ]AIMU が TP 特異的に細胞に取り込まれるか評価するため、siRNA を用いた TP ノックダウン実験を行った。

分担研究者の杉山は、プレターゲット用プローブ Psyche-ATE への  $^{211}\text{At}$  の標識方法の検討を進めた。精製された  $^{211}\text{At}$  を酸化剤 NBS で活性化し Psyche-ATE のスズとの置換反応を進めるが、NBS は一方で Psyche-ATE の分解を引き起こす。このため、NBS を使用する量、反応時間を検討することで、Psyche-ATE の分解を起こさずに標識体を調製する方法を確立した。次に HPLC による標識体の精製法の検討を進め、未反応基質と標識体の分離方法を確立した。また、動物実験に向けた取り組みとして、動物に投与可能な溶媒への置換方法の検討を行なった。具体的には、HPLC 精製で用いる溶媒に含まれているギ酸などは動物への毒性があるため、使い捨て簡易カラム Sep pac を用いた固相抽出を行い、より毒性の少ない、50%エタノールへ置換し、最終的な PBS での希釈により 1%~2%エタノール含有、pH7 となる方法の確立を進めた。

### (3) 線核種を高速かつ安全に精製・標識する計測制御システムの開発

広域で同時並行的に進行する RI 実験操作において、自動装置の小型化・ネットワーク化(クラウド化)は、短寿命核種の普及に効果的である。一方、装置のネットワーク化はシステムの脆弱性となり、悪意のある第三者による信号やデータの改竄などのサイバー攻撃の脅威に晒される。最悪の場合、検査データの改ざんやロボット制御系の乗っ取りなど、自動判別装置の信頼性や安全性を著しく損なうことになる。特に、RI を扱う場合には、作業者の安全(乗っ取り対策)を担保する仕組みが必要である。自動検査装置の普及には、検査データに対する情報セキュリティのみならず、ロボットに対する制御システムセキュリティを考慮したサイバーセキュリティ対策が極めて重要である。

さらに、RI 取扱には、今後多くのメーカーから供給される標識キットや抗体試薬キットの様々な筐体形状に応じてロボットの動作計画を迅速に実施する必要がある。ロボットの動作計画には、動作情報のデジタル化が欠かせず、ロボットアームの姿勢情報は内在センサで計測し、内在センサで計測困難な電動ピペットやチップの先端位置は、モーションキャプチャなどの非接触式センサで計測することが有用である。なお、モーションキャプチャは、通常のロボット動作からの逸脱を検知する監視システムにも活用でき、サイバーセキュリティ対策の強化にも有用である。

分担研究者の小木曾と小泉は、以上の背景から、作業者の安全を担保するための小型ロボットアームを用いて、データのみならず制御システムの安全性を確保する暗号化遠隔制御技術を統合した、RI 取扱い自動化システムの開発を目指し、本研究においては以下の 2 つの目的を設定した。

#### (A) サイバーセキュアな RI 取扱い装置の開発

#### (B) 自動ピPETTING動作の高精度計測環境の構築

これらによって、短寿命  $\alpha$  線放出核種を、安全かつ正確に扱える自動装置を開発し、AI 化・クラウド化による DX(デジタルトランスフォーメーション)を実現することとした。

本研究において、まず小型ロボットアームと電動ターレット、及びカメラシステムを用いた基本システムの構築を行った。ロボットアームが、RI と標識試薬を電動ピペットによって分取し、電動ターレット上の容器へ分注、カメラシステムによる液量の調整が可能となった。

目的(A)サイバーセキュアな RI 取扱い装置の開発、のため、暗号化制御ソフトウェア(Python ライブラリ)を実装して、自動ピPETTINGを行うロボットへの制御指令(制御プロセス)の秘匿化を行った。さらに、攻撃検知ソフトウェアを実装し、制御指令値の改ざんを制御周期(10 ミリ秒)以内で検知することが可能となった。

続いて、目的(B)自動ピPETTING動作の高精度計測環境の構築、のためモーションキャプチャカメラ 4 台とおよびモーション専用ソフトウェアを実装した。

## 4. 研究成果

### (1) 短寿命 線核種の効率的な製造・精製技術の開発

分担研究者の羽場は、AVF サイクロトロン内のビームラインに金属ビスマス照射装置を開発し、国内最高ビーム強度(32  $\mu\text{A}$ )の  $\alpha$  ビーム照射による  $^{211}\text{At}$  製造に成功した。これにより、1 日当たり最大 1 GBq の  $^{211}\text{At}$  の製造・供給が可能となった。また、ホットラボ室に乾式蒸留法による  $^{211}\text{At}$  精製装置を開発し、 $^{211}\text{At}$  の化学精製技術を確立した。製造した  $^{211}\text{At}$  は、2020 年度より東京大学アイソトープ総合センターに移管し、実験代表者とともに短寿命  $\alpha$  線医薬品製造工程における被ばくを抑制するロボティック精製・標識技術の開発 / 超選択的デリバリー短寿命  $\alpha$  線を用いた胃癌腹膜

播種内照射療法の実験的検討を行っている。

## (2) 線核種を用いた医薬品標識技術開発

分担研究者の織内は<sup>211</sup>Atの製造は垂直照射法を採用し、ニオブ製容器に充填した金属ビスマスをターゲット材とした<sup>209</sup>Bi( $\alpha$ , 2n)<sup>211</sup>At反応において、副核生成物の産生を抑え臨床応用を目的とする生産量を達成する照射条件を確立した。

<sup>211</sup>Atの半減期7時間を考慮すると、キャリアとしての標識化合物は、投与後短時間に病巣に集積し正常臓器や血液中から早く消失する必要がある。クリアランスを早めるには分子量が小さいほうが有利で、体内動態の遅い分子の場合にはPre-targetingなどの手法で腫瘍対バックグラウンド比を高める必要がある。本研究では基本的な放射免疫療法の系として、whole IgGの<sup>211</sup>At標識体の製造と腫瘍モデルにおける体内動態解析を行った。ケモカイン受容体CXCR4に対する抗体の生体内で安定な<sup>211</sup>At標識法を確立し、機関承認された実験計画のもと、腫瘍モデルにおける<sup>211</sup>At標識抗体の体内動態と腫瘍吸収線量を評価した(成果論文は令和元年度実績報告書に記載)。物理的半減期が短く気化の可能性のある<sup>211</sup>Atの標識精製は、標識合成担当者の被ばく低減のため可及的短時間に行う必要がある。本研究が課題とする標識合成の自動化は標的 $\alpha$ 線治療の薬剤開発段階から将来の臨床応用においても重要であることを確認した。

分担者研究者の久下は、TPの遺伝子発現量、タンパク発現量は共にコントロール群に比べ有意に減少しており、安定的にTPをノックダウンする実験条件を確立した。

分担研究者の杉山は、本研究において、標識からHPLC精製をへて、動物投与液調製し、3時間以内に動物への投与が可能となった。ロボット化に向けた取り組みとして、精製装置HPLCを用いずに、使い捨て簡易カラムSep pacによる未標識基質の除去、標識体の精製の検討を進めている。簡易カラム精製による標識時間の短縮により、半減期(<sup>211</sup>At, 7.2時間)による放射エネルギーの減少を防ぎ、<sup>211</sup>At標識薬剤を効果的に動物へ投与できる方法の確立に期待している。IgG抗体への標識についても<sup>211</sup>Atの標識検討を進め、標識時間1時間以内に50%~70%の標識率で標識可能となり動物実験を行なっている。

## (3) 線核種を高速かつ安全に精製・標識する計測制御システムの開発

分担研究者の小木曾と小泉は、本研究においてロボットへ送信する制御指令値の暗号化(秘匿化)を実現し、更にリアルタイム攻撃検知を達成することができた。加えて、自動ピペティング動作の高精度データ(空間分解能 $\pm 0.1$  mm)の取得・共有によって、以下に述べるAI駆動システム構築のための自動化を完了することができた。本研究の成果は、自動化システムのAI制御という次の目標の達成に貢献し、今後AI制御システムの実装の基盤となるものである。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sugiyama A	4. 巻 95(10)
2. 論文標題 Cupid and Psyche system for the diagnosis and treatment of advanced cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.	6. 最初と最後の頁 602-611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.95.041.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Haba H	4. 巻 10
2. 論文標題 211At-labeled immunoconjugate via a one-pot three-component double click strategy: practical access to $\alpha$ -emission cancer radiotherapeutics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Sci.	6. 最初と最後の頁 1036-1944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8sc04747b	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Haba H	4. 巻 52
2. 論文標題 Practical synthesis of 211At-labeled immunoconjugate by double click method for $\alpha$ -emission cancer radiotherapeutics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RIKEN Accel. Prog. Rep.	6. 最初と最後の頁 22-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Haba H	4. 巻 52
2. 論文標題 Development of 211At-labeled antibody for targeted alpha therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RIKEN Accel. Prog. Rep.	6. 最初と最後の頁 188-188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Haba H	4. 巻 52
2. 論文標題 Column chromatography of astatine using weak base anion exchange resin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RIKEN Accel. Prog. Rep.	6. 最初と最後の頁 203-203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Haba H	4. 巻 52
2. 論文標題 Speciation analysis of oxidation states of astatine extracted into ethanol-water solutions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RIKEN Accel. Prog. Rep.	6. 最初と最後の頁 204-204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oriuchi N	4. 巻 10
2. 論文標題 Possibility of cancer-stem-cell-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia using 211At-CXCR4 monoclonal antibody.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 6810-6810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63557-9	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小泉憲裕	4. 巻 85
2. 論文標題 医デジ化の手法・効果と社会的インパクト	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精密工学会誌	6. 最初と最後の頁 749-752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2493/jjspe.85.749	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 織内 昇	4. 巻 64
2. 論文標題 我が国のTheranostics の現状 現行の核医学治療における画像の役割と新規治療開発への展開	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床放射線	6. 最初と最後の頁 1505-1511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Kogiso K
2. 発表標題 Stability analysis and dynamic quantizer for controller encryption
3. 学会等名 IEEE Conference on Decision and Control
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kogiso K
2. 発表標題 Control-theoretic approach to malleability cancellation by attacked signal normalization
3. 学会等名 IFAC Workshop on Distributed Estimation and Control in Networked Systems
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haba H
2. 発表標題 Production and Applications of Radioisotopes at RIKEN RI Beam Factory -Search for New Elements through Diagnosis and Therapy of Cancer -
3. 学会等名 The 10th International Conference on Isotopes
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 理研におけるラジオアイソトープの製造と応用～新元素の探索からがんの診断・治療まで～
3. 学会等名 第75回放射線計測研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 ラジオアイソトープの製造と応用 - 新元素の探索からがんの診断・治療まで -
3. 学会等名 2019年度日本アイソトープ協会シンポジウム「PET・イメージング研究の最前線～ライフサイエンスと理工学の融合～」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haba H
2. 発表標題 RI production - Chemistry of new elements to diagnosis and treatment of cancer -
3. 学会等名 Tsukuba Conference 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haba H
2. 発表標題 Production and Applications of Radioisotopes at RIKEN RI Beam Factory
3. 学会等名 SHE Science Symposium
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 アルファ線放出核種アスタチン-211を用いた放射免疫療法の開発
3. 学会等名 第5回AMEDがん若手研究者ワークショップ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 多光子ガンマ線放出核種の製造
3. 学会等名 多光子ガンマ線時間/空間相関型断層撮像法の研究」ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 At-211標識 メチル-フェニルアラニンを用いた内用放射線療法
3. 学会等名 日本核医学会第61回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haba H
2. 発表標題 Production of At-211 at RIKEN
3. 学会等名 日本放射化学会第63回討論会(2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 Rn-211/At-211ジェネレータシステムに必要な207Po 除去法の検討
3. 学会等名 日本放射化学会第63 回討論会(2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 医療施設での 線放出核種211Atの測定系の構築
3. 学会等名 日本分子イメージング学会第14回総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久下裕司
2. 発表標題 核医学診療に用いる放射性核種・放射性医薬品の基礎と今後の方向性
3. 学会等名 第27回 クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久下裕司
2. 発表標題 核医学治療に用いる放射性核種・放射性医薬品の基礎と今後の方向性
3. 学会等名 第40回日本病院薬剤師会近畿学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 K. Kogiso	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Privacy in Dynamical Systems	5. 総ページ数 20
3. 書名 Encrypted Control Using Multiplicative Homomorphic Encryption	

〔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
研究分担者	小泉 憲裕 (koizumi norihiro) (10396765)	電気通信大学・大学院情報理工学研究所・准教授  (12612)	
研究分担者	小木曾 公尚 (kogiso kiminao) (30379549)	電気通信大学・大学院情報理工学研究所・准教授  (12612)	
研究分担者	織内 昇 (oriuchi noboru) (40292586)	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授  (21601)	
研究分担者	杉山 暁 (sugiyama akira) (40562715)	東京大学・アイソトープ総合センター・助教  (12601)	
研究分担者	羽場 宏光 (haba hiromitu) (60360624)	国立研究開発法人理化学研究所・仁科加速器科学研究センター・チームリーダー  (82401)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	久下 裕司  (kuge yuji)  (70321958)	北海道大学・アイソトープ総合センター・教授    (10101)	

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