

研究種目：若手研究 (A)  
研究期間：2007～2010  
課題番号：19689026  
研究課題名 (和文) オージェ電子放出ハロゲンを利用した治療・モニター同時進行型  
内用放射線治療法の開発  
研究課題名 (英文) Development of internal radiation therapy using Auger electron  
emitting radiohalogen  
研究代表者  
清野 泰 (KIYONO YASUSHI)  
福井大学・高エネルギー医学研究センター・准教授  
研究者番号：50305603

研究分野：放射性薬品化学、分子イメージング学  
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学  
キーワード：放射線治療学、内用放射線治療

#### 1. 研究計画の概要

本研究は $\beta$ 線（飛程：数mm）よりも飛程の短いオージェ電子（飛程：1 $\mu$ m以下）と分子標的の概念を組み合わせることにより、標的分子のみを破壊する内用放射線療法を確立することを目的とする。具体的には以下に示す項目を検討することにより、本研究目的を達成することを計画した。

(1) 固体ターゲットを用いた医療用超小型サイクロトロンによるBr-77の製造法の確立  
オージェ電子放出ハロゲンの中で最終的に臨床応用可能な核種はBr-77であると考えられる。このBr-77を超小型サイクロトロンで製造することができれば、その臨床的利用価値は非常に高いと考えられる。そこで固体ターゲットを用いて超小型サイクロトロンによるBr-77の製造法を確立する。

(2) DNAに作用する放射性ハロゲン標識分子の開発

オージェ電子がDNAと相互作用して、DNAに傷害を与えることは報告されている。そこで、DNAに組み込まれるBr-77標識分子を開発することにより、増殖能の高い癌へ多くに取り込まれ、癌のDNAを傷害することにより治療効果を発揮すると考えられる。具体的には、Br-77標識チミジン誘導体を設計し、Br-77の標識法の確立、細胞を用いたin vitroでの治療効果の検討、担癌動物を用いた治療効果の検討を行う。

(3) 癌特異的なタンパク質に作用する放射性ハロゲン標識分子の開発

オージェ電子のタンパク質への傷害に関

する報告はない。しかし、DNAへの作用機序を考慮すればタンパク質への傷害作用を有している可能性がある。オージェ電子がタンパク質に傷害を与えることが明らかとなれば、細胞の癌化や転移のトリガーとなっているタンパク質を特異的に破壊することが可能となる。項目(2)と同様にBr-77で標識されたタンパク質標的型薬剤の評価を行う。

#### 2. 研究の進捗状況

現在の進捗状況を研究計画概要に沿って述べる。

(1) 固体ターゲットを用いた医療用超小型サイクロトロンによるBr-77の製造法の確立  
銅(Cu-63)とセレン(Se-77)を混合し、420°Cで2日間加熱する。次いで、530°Cで24時間、420°Cで4日間加熱しCu<sub>2</sub>Seを作製する。作製したCu<sub>2</sub>Seをアルゴンガス存在下800°Cから1020°Cで2日間加熱することによりタングステンターゲットに溶着した。このターゲットを医療用超小型サイクロトロンに装着し、(p,n)反応により放射化した。放射化後、ターゲットを1100°Cで1時間加熱し、Br-77を昇華させ0.6N NH<sub>4</sub>OHにより回収した。回収した溶液をゲルマニウム半導体検出器でスペクトル分析し、目的のBr-77であることを確認した。収量は120～180  $\mu$ Ci/ $\mu$ Ahであった。以上より、医療用超小型サイクロトロンを用いたBr-77の製造法を確立した。

(2) DNAに作用する放射性ハロゲン標識分子の開発

放射性チミジン誘導体は、スズ体を前駆体

とするクロラミン T 法により達成した。In vitro 細胞実験では、Br-77 標識チミジン誘導体が細胞内に取り込まれていることを確認し、特に増殖が活発な細胞での取り込み量が多いことを確認した。更に、細胞内分布を調べる実験において Br-77 標識チミジン誘導体が DNA に組み込まれることが確認できた。正常マウスを用いた実験では、細胞増殖の活発な臓器での取り込み量が多く、細胞増殖の活発でない臓器では取り込み量が少ないことが示された。腫瘍移植モデルマウスを用いた実験においては腫瘍への取り込みが多くいことを確認した。細胞を用いた内用放射線治療実験では、Br-77 標識チミジン誘導体が細胞増殖を抑制することが示された。以上より、DNA に作用するハロゲン標識分子の開発の初期段階は終了した。

### (3) 癌特異的なタンパク質に作用する放射性ハロゲン標識分子の開発

神経内分泌腫瘍に特異的に発現するタンパク質を標的とする Br-77 標識治療薬剤の標識合成方法を確立した。

## 3. 現在までの達成度

### ②おおむね順調に進んでいる

(理由)

項目(1)に関しては、安定供給が可能になっており、当初予想していたよりも進展している。項目(2)に関しては、治療効果の検討が細胞のみになっており、動物モデルでの検討まで行っておらず、若干の遅れが生じている。項目(3)に関しては、平成22年度より着手する予定であったが、平成21年度までに標識合成法が確立したので、計画よりは進展している。以上を総合的に考え、「②おおむね順調に進んでいる」と判断した。

## 4. 今後の研究の推進方策

今後は項目(2)と(3)に関して研究を進めていく。

(2)に関しては、細胞レベルでは治療効果が確認されたので、腫瘍移植モデルマウスを作製し、治療効果の発現する投与量を検討し、本薬剤の臨床応用への基盤を確立する。

(3)に関しては、神経内分泌腫瘍をターゲットとし、(2)で検討した項目を検討する。これらの検討に関しては、すでに実験系が確立しているので、順調に進展すると考えている。

## 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計2件)

- ①. Yasushi Kiyono, Development and Evaluation of Radiobromine Labeled Thymidine Derivatives for Proliferative Tumor Imaging, CIS Workshop 2010, 2010.05.28, Sapporo
- ②. 清野 泰、腫瘍の増殖能イメージングを目的とする放射性臭素標識ヌクレオシド誘導体の開発、日本分子イメージング学会第5回総会・学術集会、2010.05.22、大津市

[その他]

Br-77 標識チミジン誘導体に関しては、特許出願の準備中である。