

3. ^{64}Cu -ATSMを用いた 標的アイソトープ治療の国内開発

栗原 宏明 国立がん研究センター中央病院放射線診断科

悪性脳腫瘍は有効な治療法が確立されておらず、生存率がきわめて低い。その原因の一つとして、腫瘍内部が低酸素化し治療抵抗性になっていることが知られている。 ^{64}Cu -ATSM [^{64}Cu -diacetyl-bis(N^4 -methylthiosemicarbazone)] は、そのような低酸素環境にある腫瘍に高集積する性質を持っており、われわれの研究グループは、RI内用療法に用いる治療用の放射性薬剤として ^{64}Cu -ATSMの研究開発を続けてきた。われわれは、これまでに担癌動物実験モデルを用いて ^{64}Cu -ATSMが高い抗腫瘍効果を示すことを証明した。また、PETを用いた臨床研究により、ヒトにおいても放射性 ^{64}Cu -ATSMが膠芽腫をはじめとする悪性腫瘍に高集積することを証明しており、 ^{64}Cu -ATSMが治療用放射性薬剤として臨床開発しうことは十分に期待できる。

多くのがん治療は薬物療法、手術療法、放射線療法を組み合わせで行われるが、RI内用療法は放射性医薬品を体内に投与(経口・注射)して行う放射性薬剤による治療で、放射線療法のひとつと分類される。現在、本邦では、すでにヨウ化ナトリウムカプセルやメタストロン、セヴァリン、ゾーフィゴといった4種の治療用放射性薬剤を用いたRI内用療法が保険診療として承認されており、また、 ^{131}I -MIBGや ^{177}Lu -DOTA-TATEといった新たな治療用放射性医薬の治験が行われているが、いずれも海外で先行して開発、承認された治療薬である。今回、われわれの研究グループは、日本発の治療用放射性薬剤として研究開発している ^{64}Cu -ATSMの承認申請をめ

ざした医師主導第I相試験を実施する機会を得たので紹介する。

治験薬 (^{64}Cu -ATSM) について

^{64}Cu -ATSMは、腫瘍低酸素環境において還元されることで低酸素細胞に高集積し、低酸素環境下で治療抵抗性を有する腫瘍に対し、高い治療効果を発揮すると期待されている放射性薬剤である。本薬剤に使用されている放射性核種 ^{64}Cu は、通常の治療用放射性薬剤が放出する β^- 線だけではなく、局所的に高いエネルギーを付与し細胞殺傷効果がより高いオージェ電子も放出するため、低酸素下にあるがん細胞に複雑な障害を与え、効果的に殺傷できると考えられている。

これまでに実施された研究によると、膠芽腫移植腫瘍マウスを用いた検討では、 ^{64}Cu -ATSMを反復投与することで、

膠芽腫に対し高い治療効果が得られること、その際、重篤な毒性は見られないという結果が得られている。また、放射性銅元素(^{64}Cu または ^{62}Cu)を使用したCu-ATSMのPETのイメージング臨床研究では、Cu-ATSMは悪性度の高い再発膠芽腫に高集積すること、診断用量では安全に使用できることが示されている(図1)。中枢神経原発悪性リンパ腫(以下、PCNSL)や転移性脳腫瘍を対象としたPETイメージング臨床研究においても、Cu-ATSMはPCNSLや転移性脳腫瘍に高集積することがわかっている。脳腫瘍モデル以外では、これまでに乳がん、肺がん、大腸がんを移植した転移モデルなどにおいて、 ^{64}Cu -ATSMが高集積することが報告されている。

^{64}Cu -ATSMの治療効果についても多くの*in vitro*ならびに*in vivo*の研究が行われており、 ^{64}Cu -ATSMの持つ腫瘍細胞殺傷効果が報告されている。それら

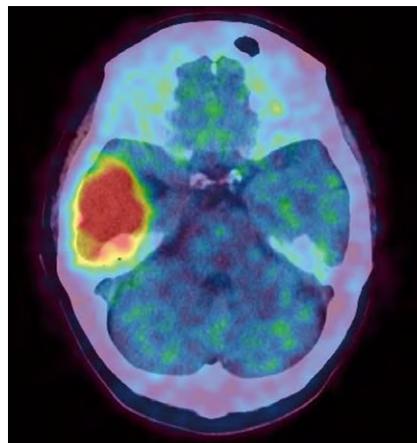


図1 膠芽腫症例に放射性 ^{64}Cu -ATSMを投与した後のPET/CT画像
脳の正常組織には低集積だが、右側頭葉の膠芽腫には放射性 ^{64}Cu -ATSMが高集積している。
(画像提供：横浜市立大学・立石健祐先生)