

# ユニバーサルハロゲン標識基を 利用した放射性診断 および治療技術の開発

東京工業大学 物質理工学院

准教授 田中 浩士

2022年2月18日

# セラノステイクス

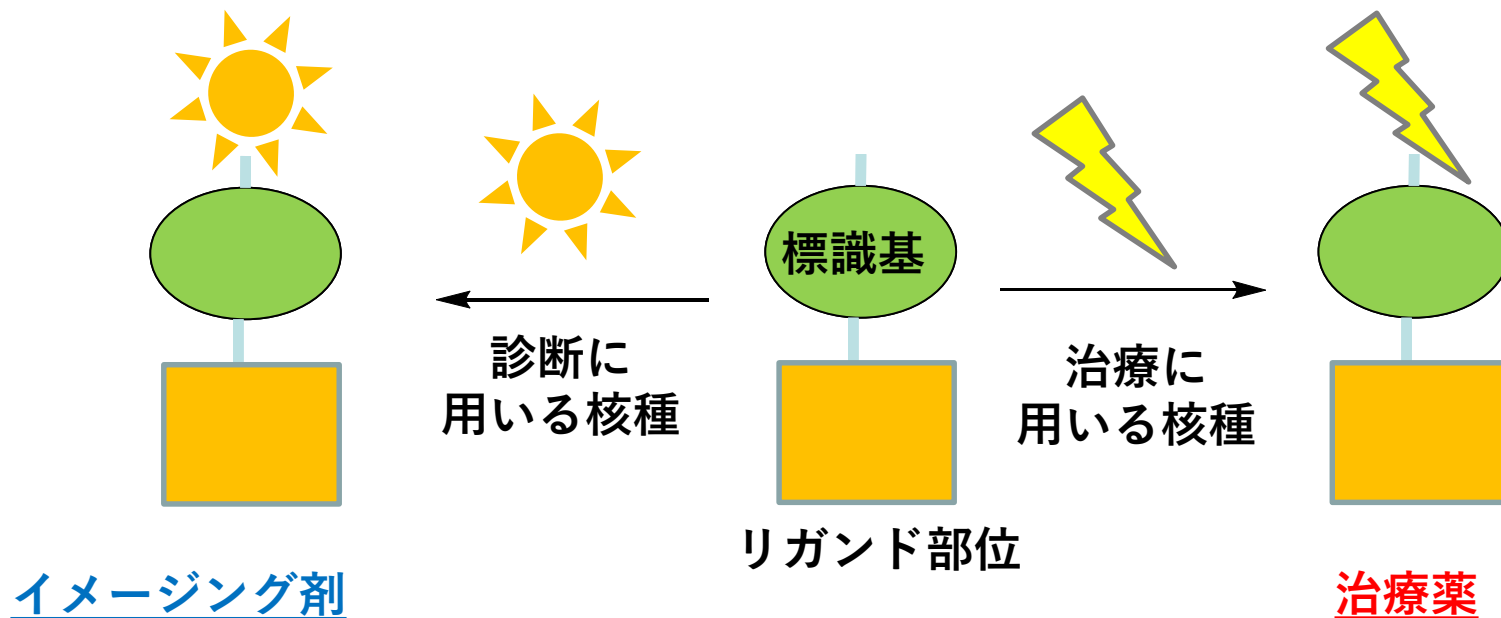
定量的な診断により治療効果の確認し、  
副作用がなく、効率のよい治療を目指す。



治療法に連動した診断法を必要とする。

# ラジオセラノスティクス

## 放射性標識薬剤を診断したセラノスティクス



診断にはPET ( $^{18}\text{F}$ )が普及

では、治療は？

# 標的アイソトープ治療に用いる放射線



# α線放出核種 アスタチン-211

アスタチン-211 ( $^{211}\text{At}$ )

ハロゲン族 第6周期

→ キャリアに共有結合できるため  
高品質な製剤が可能

半減期 7.2 時間、α線を一回放出

→ 壊変後の娘核種による副反応がない  
非放射性ビスマスよりサイクロトロンで製造

→ 国内での安定供給

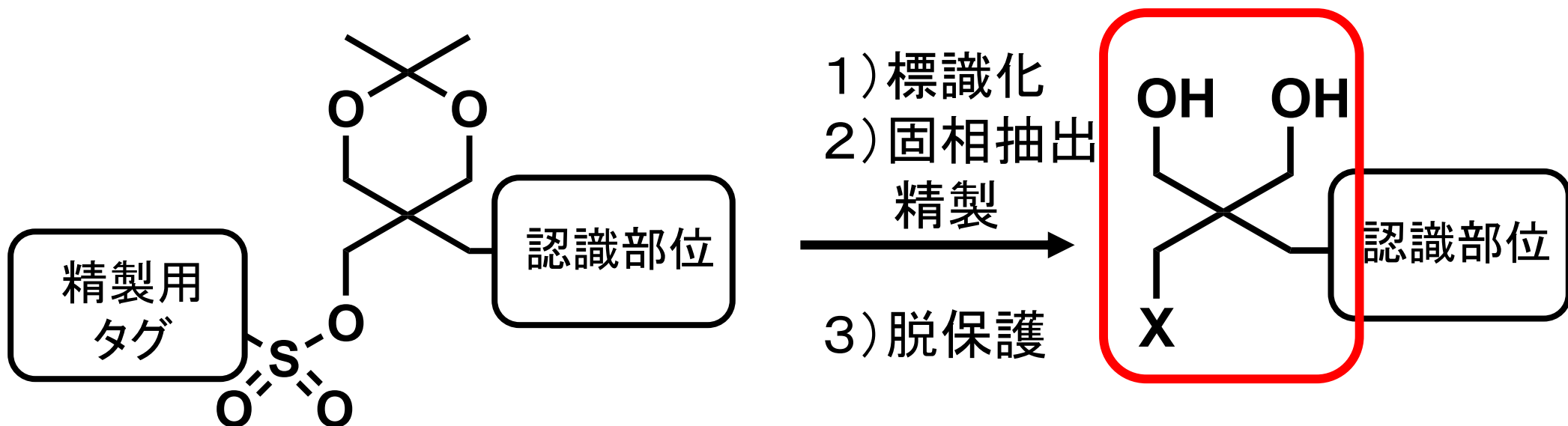
# アスタチン-211の課題

- ・安定同位体が存在しないため、性質に不明な点が多い。
- ・揮発性が高く、製造が困難。
- ・生体内で比較的不安定であり、副作用の原因となる。

## 3つの新技術の特徴

- ① ネオペンチルユニバーサル標識基
  - (1) 親水性でかつコンパクトであるため、
  - (2) 生体内で $^{211}\text{At}$ を安定に標識
  - (3) 診断用核種である $^{18}\text{F}$ を含めたすべてのハロゲンに利用可能
- ③ 揮発性を抑えた $^{211}\text{At}$ 効率手濃縮法

# ネオペンチルユニバーサル標識基

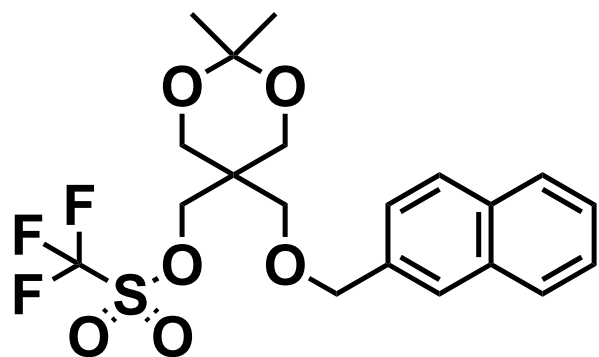


X =  $^{211}\text{At}$  ( $\alpha$ 線治療)  
 $^{18}\text{F}$  (PET診断)  
 $^{125}\text{I}$  (免疫アッセイ)



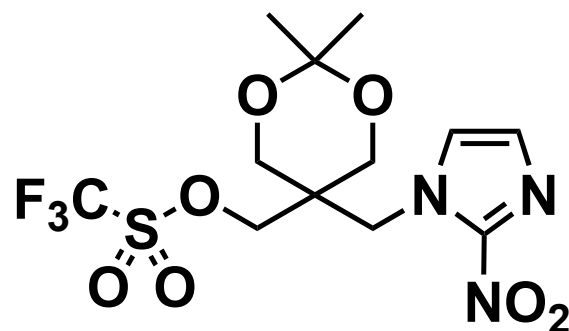
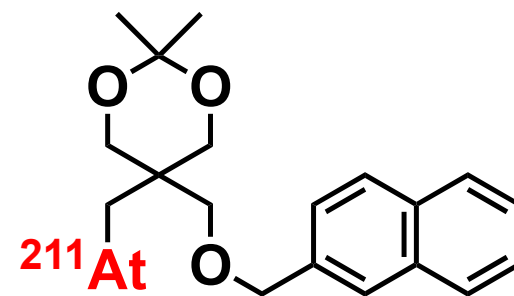
# ネオペンチルユニバーサル標識基

## 高効率な<sup>211</sup>At標識化



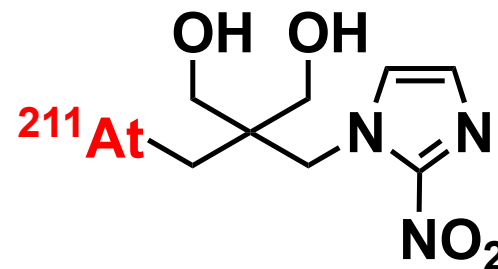
1) <sup>211</sup>At<sup>-</sup>, DIEA  
CH<sub>3</sub>CN, rt  
10 min

2) H<sup>+</sup>, 85% RCY



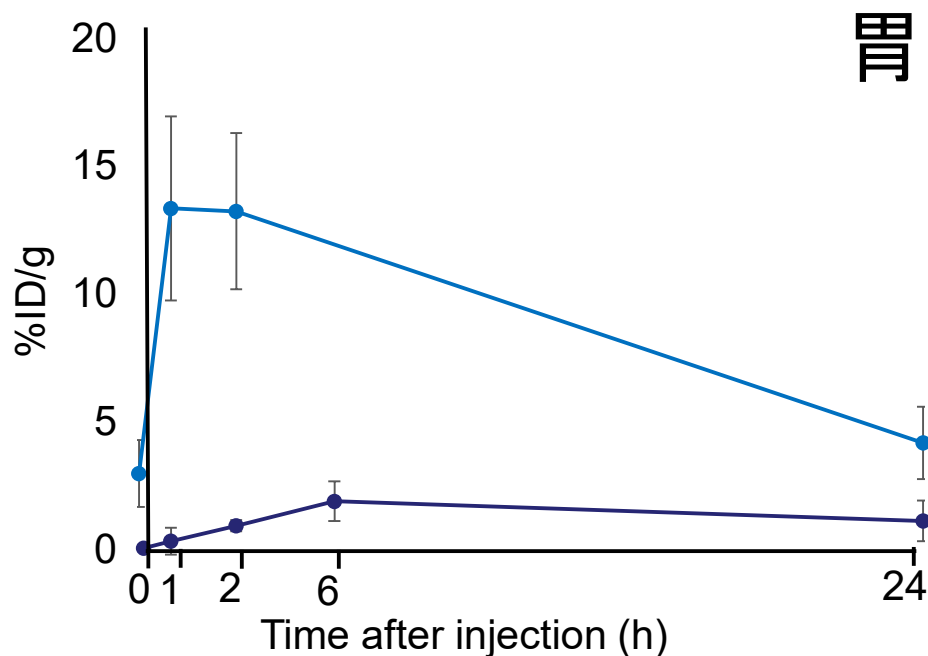
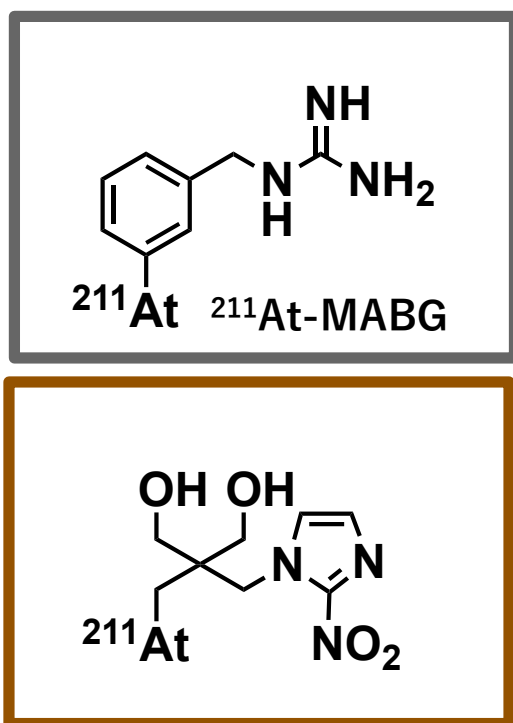
1) <sup>211</sup>At<sup>-</sup>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
CH<sub>3</sub>CN, rt  
30 min

2) H<sup>+</sup>, 90% RCY



# ネオペンチルユニバーサル標識基

高い生体安定性 (= 低脱アスタチン性)

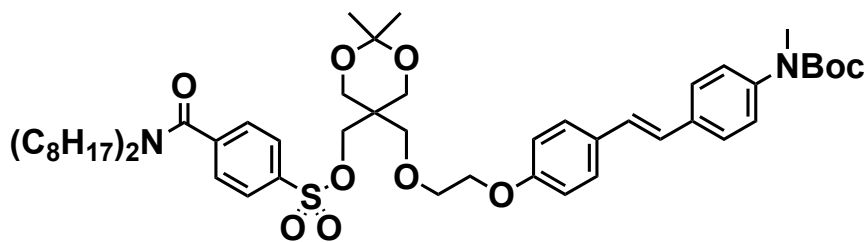


臨床試験が予定されている $^{211}\text{At-MABG}$ よりも、ネオペンチル誘導体の胃への集積は大きく下回っており、医薬品として許容されるレベルに達すると考えている。

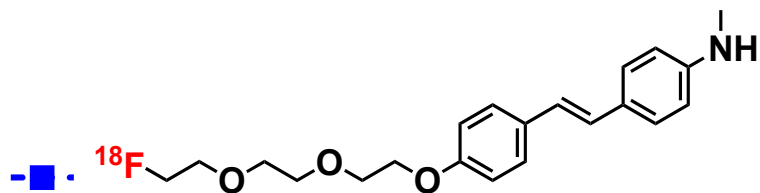
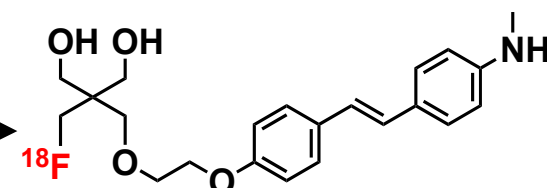
\*Translational Oncol. 12(7) 879-888, 2019

# ネオペンチルユニバーサル標識基

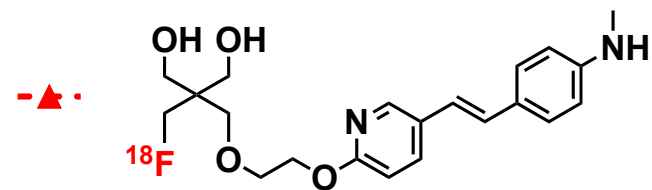
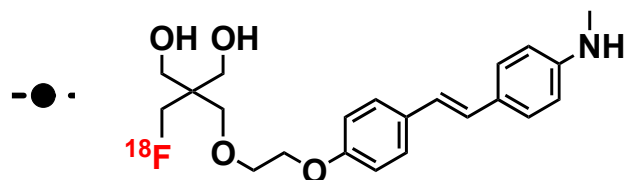
## 18F化合物への応用



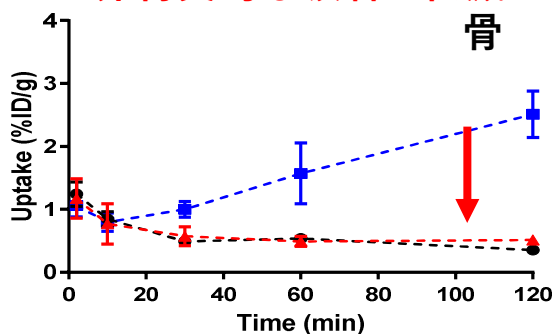
- 1) 18F-
- 2) 固相抽出
- 3) 脱保護



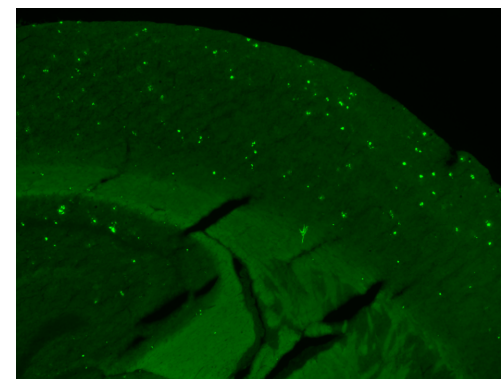
[18F]-florbetaben  
承認済 βアミロイドトレーサー



脱フッ素化に由来する骨への非特異的な吸着が低減

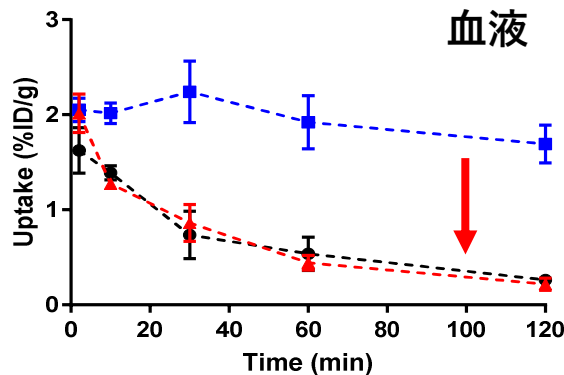


NP標識 18F-PETトレーサーによる老人斑の検出に成功



JST 平成28年度  
先端計測分析技術  
機器開発プロジェクト

血液中からのクリアランスが向上



# 揮発性を抑えた<sup>211</sup>At効率手濃縮法

アスタチンは、他のハロゲンと比較して非常に揮発性が高い。効率的な標識にはアスタチン溶液の濃縮は必要不可欠である。現在、アスタチンの揮発を抑制して濃縮できる溶媒はクロロホルムが知られている。しかしながら、クロロホルムは医薬品の製剤には適していない。

本技術は、アルコール溶媒中からのアスタチン標識を可能にする技術である。

# 揮発性を抑えた<sup>211</sup>At効率手濃縮法

アスタチンのメタノール溶液の濃縮における  
金属炭酸および炭酸水素塩のアスタチン揮発抑制効果

塩の種類	なし	NaHCO <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	KHCO <sub>3</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CsHCO <sub>3</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
<sup>211</sup> At残存率 (%)	37±25	98±2	95±1	97±1	98±2	97±1	99±1

微量の金属炭酸および炭酸水素塩が、メタノール溶媒中からアスタチンを効率的に濃縮を可能にする。

# 想定される用途

- セラノスティクス診断および治療薬剤の開発
- 分子イメージング技術の開発
- 治療薬の開発を志向した生物学研究

## 実用化に向けた課題

- 現在、POCの段階はほぼ終了している。今後は、様々な生体機能性分子の標識やその体内動態や生物機能を確認して必要がある。
- 自動合成装置の適応ならびに、各種周辺機器および環境整備を必要とする。

## 企業への期待

- 本技術を市場に投入するために、放射性化合物を効率的に取り扱う技術の開発を求めている。
- 新しいラジオセラノスティクス薬剤の開発企業には、ぜひ、本技術を活用していただきたい。
- 所有の化合物のラジオセラノスティクス薬剤への応用展開を考えている企業は利用していただきたい。



# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 放射性医薬
- 出願番号 : 特願2019-569541
- 出願人 : 千葉大学、東京工業大学、  
量子科学技術研究開発機構
- 発明者 : 荒野 泰、上原知也、田中  
浩士 他

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : クロロホルムフリーの<sup>211</sup>At濃縮技術
- 出願番号 : 特願2020-81819
- 出願人 : 東京工業大学、福島県立医大
- 発明者 : 田中浩士、高橋和弘 他

# お問い合わせ先(必須)

**国立大学法人東京工業大学**  
**研究・産学連携本部 産学連携部門 URA**  
**角井杏帆**

**TEL 03-5734-7634**

**FAX 03-5734-7694**

**e-mail [tsunoi@sangaku.titech.ac.jp](mailto:tsunoi@sangaku.titech.ac.jp)**