

5-11 β 線と γ 線の同時放出で「治療」と「診断」の一人二役！ —放射免疫療法のための高純度ルテチウム ^{177}Lu 製造法を開発—

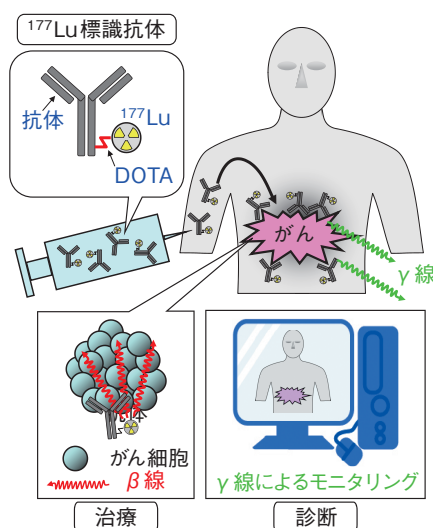


図 5-29 ^{177}Lu 標識抗体によるがんの治療及び診断

^{177}Lu 標識抗体をつくるには、キレート剤である 1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸(DOTA)を介して ^{177}Lu を抗体に結合させます。体内に投与すると、がん細胞に特異的に発現している抗原に結合します。 ^{177}Lu の β 線ががん細胞を殺傷して治療を行うと同時に、体外から γ 線を検出することで体内での分布を確認する画像診断も可能になります。

現在、 β 線を放出する核種が、がんの治療に用いられていますが、新たな治療用核種としてルテチウム ^{177}Lu (^{177}Lu)が有望視されています。これは、 ^{177}Lu が β 線だけでなく、体外から検出するのに適した γ 線を放出する特徴を備えており、治療中の ^{177}Lu の分布を調べて診断にも利用できると考えられるためです(図5-29)。

図5-29のようながん細胞に特異的な抗体に、 ^{177}Lu を結合した ^{177}Lu 標識抗体を用いて、 ^{177}Lu をがんまで届ける治療を放射免疫療法といいます。この治療法では、がん細胞に発現している抗原を頼りに抗体が ^{177}Lu を運びます。このとき、ルテチウム同位体中の ^{177}Lu の純度が低いと、がんが届く ^{177}Lu が減ってしまい、治療効果が低下します。純度の高い ^{177}Lu の生成には、中性子発生量の高い原子炉でルテチウムの安定同位体(^{176}Lu)に中性子を照射し、 $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ 反応で直接 ^{177}Lu を得る方法と、イッテルビウムの安定同位体(^{176}Yb)に中性子を照射し、 $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb}$ (半減期 1.91 時間) \rightarrow ^{177}Lu 反応で生成した ^{177}Lu を分離して間接的に得る方法の二つがあります。 ^{176}Lu から ^{177}Lu を生成させる直接法は、欧米のごく一部の地域にある中性子発生量の高い研究用原子炉でしか利用できませんが、間接法は、各国が保有する中性子発生量が低い原子炉でも利用可能です。そこで、間接法を利用してルテチウム同位体を含まない ^{177}Lu をつくるため、Ybから ^{177}Lu を化学的に分離する様々な方法が各国で検討されています。

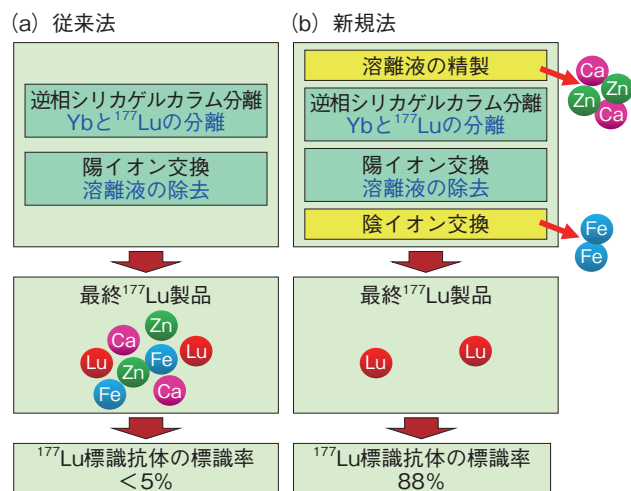


図 5-30 中性子を照射した Yb からの ^{177}Lu の分離法

私たちが開発した (a) 従来法では、最終 ^{177}Lu 製品に混入する Ca, Fe, Zn のため抗体標識の標識率は 5% 未満でした。そこで、(b) 新規法として、溶離液の精製と陰イオン交換操作を追加して Ca, Fe, Zn をあらかじめ除去することにより、標識率が 88% まで上昇しました。

これまでに私たちは、逆相シリカゲルカラムを用いて Yb と ^{177}Lu を完全に分離できる方法を開発しました(図5-30(a))。しかし、得られた ^{177}Lu を用いて ^{177}Lu 標識抗体を作製したところ、使用した ^{177}Lu に対して ^{177}Lu 標識抗体として得られたのは5%にも満たないものでした。その原因を探ったところ、使用した ^{177}Lu 溶液の中に多量のカルシウム(Ca)、鉄(Fe)、亜鉛(Zn)が存在することが元素分析で確認され、これらが ^{177}Lu と1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸(DOTA)との錯形成を競合的に阻害したため、 ^{177}Lu の標識率が低下したことを突き止めました。また、これらの Ca, Fe, Zn は、逆相シリカゲルカラム分離に用いる 2-ヒドロキシイソ酪酸(2-HIBA)及び1-オクタンスルホン酸ナトリウム(1-OS)試薬の不純物として含まれていたことが分かりました。そこで、あらかじめ陽イオン交換カラム及びキレート交換カラムで精製するとともに、最終精製操作として陰イオン交換操作を追加しました(図5-30(b))。その結果、 ^{177}Lu 溶液中の Ca, Fe, Zn の濃度を 87, 340, 77 ppb から 13, 18, 9 ppb に低減し、 ^{177}Lu 標識抗体の標識率を 88% に上昇したことで、ついに放射免疫療法に用いることができる高純度の ^{177}Lu の製造に成功しました。

今回私たちが開発した製造法によって、世界各地で高純度 ^{177}Lu 製品の製造が可能となれば、今後 ^{177}Lu を用いた放射免疫療法が広く普及することが期待できます。

●参考文献

Watanabe, S. et al., Production of Highly Purified No-Carrier-Added ^{177}Lu for Radioimmunotherapy, Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, vol.303, issue 1, 2015, p.935-940.