

核医学治療の Microdosimetry による 物理的・生物学的組織吸収線量評価

福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター 講師 右近 直之

1. はじめに

近年、 α 線放出核種を用いた核医学治療(RI内療法)が注目されている。 α 線は線エネルギー付与(LET)が格段に大きいため、従来用いられている β 線放出核種よりも少ない投与量で高い治療効果が期待できる。特に ^{225}Ac -PSMA リガンドによる去勢抵抗性前立腺がんの治療は、強力な治療効果が実証されており^[1]、 α 線放出核種を用いた治療薬の開発が活発に行われている。

この治療の特徴は腫瘍細胞に特異的に集積する特性を持つ薬剤を患者に投与し、その薬剤から放出される放射線を用いて治療を行う。しかし α 線は飛程が短く、薬剤が取り込まれる細胞内の部位によって細胞核などマイクロレベルで見た吸収線量(マイクロ線量)に不均一性が生じる。この不均一性によってX線治療や粒子線治療など放射線外照射治療と異なり、同じ吸収線量でもその生物学的効果に差が生じると予想される。核医学治療ではこの生物学的効果の比(RBE)を定量的に評価することが難しく経験的に決められたRBEが用いられている。したがって個人個人の放射性薬剤の投与量の変化によって治療効果や副作用が大きく異なる可能性がある。

これまで、放射線外照射治療では実験、理論の両面からそのRBEを評価するために様々な研究が行われマイクロ線量の不均一性を考慮したRBE計算手法が考案されている。しかし核医学治療では、薬剤が細胞のどの部位(細胞核、細胞質など)に取り込まれるか測定できないために、理論的な計算手法の確立が難しかった。そこで、本研究は、新たな α 線計測システムを用いた実験的手法によってRBEを評価するための実測データを収集

することで精密な吸収線量測定を行う。

福島県立医科大学では α 線放出核種の ^{211}At (アスタチン-211)を標識した核医学治療薬の開発を進めてられており、 ^{211}At -MABGを用いた悪性褐色細胞腫の治療のための医師主導治験が開始されている。しかし、 ^{211}At を標識した薬剤を投与した後、実際にどれくらいの薬剤ががん細胞や組織に届き、細胞にどれくらいの線量の α 線が吸収されるのか、明らかになっていない。そこで局在化した組織や細胞への薬剤集積のメカニズムや吸収線量の正確な評価に向け、細胞のイメージング技術が要求されている。細胞イメージングでは、蛍光観察がこの用途でよく用いられているが、ここで利用されるトレーサの分子量は比較的大きいため、細胞が薬剤を取り込む様子の直接観察は難しい。よって、生体細胞とほぼ同じ性質のトレーサを利用可能な核医学イメージングを、細胞観察に対応させることで、より多様な観察ができるようになる考えた。

観察対象の細胞は、約 $10\mu\text{m}$ 程度の大きさであり、空間分解能がミリ単位の既存のデバイスでは、このイメージングは難しいため、放射線との相互作用で発光するシンチレーターと、その発光を撮影するイメージングセンサーによる、新しい核医学イメージング手法(α カメラ)^{[2][3]}が提案された。

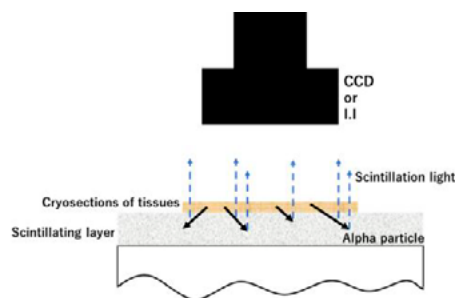


Fig. 1 α カメラの概略図

α カメラによって正常臓器や腫瘍などのマクロレベルでの局在性の評価は可能であった。そこで本研究では α 線検出用シンチレーターおよび CMOS カメラを用いた提案手法のイメージングにより細胞レベルのイメージングに挑戦する。さらに得られた実験データから細胞核や細胞質などのマイクロ線量の不均一性の違いから放射線外照射治療と比較した α 線放出核種による核医学治療の RBE を実験的、理論的に決定することで物理学的、生物学的な組織吸収線量の評価法を確立する。

核医学治療においては、組織吸収線量との正常臓器の耐容線量は未確定な部分が多い。飛程が細胞数個分と短い α 線による臓器障害の定量評価は、骨髄では造血細胞、腎では尿細管上皮細胞など、標的となる細胞のマイクロ線量が必要であるが、正確な測定法は未だ確立されていない。

また、 α 線による核医学治療の原理は、放射線が与えるエネルギーによる細胞内 DNA の損傷であり、外部放射線治療とその本質は何ら変わるものではない。そこで核医学治療の線量評価法として従来用いられている MIRD 法を用いて吸収線量を算出し、全身や各臓器における副作用予測や治療の指針としてきた。しかし、 α 線は数十 μm の短い飛程であるため、SPECT 等の体外計測を用いて、組織内の α 線の分布を評価することは不可能であり、推定線量と現実の副作用（内部被ばく）の間に解離を生じさせている。

本研究では上記に加えて、マウスの *ex vivo* 試料を用いて α 線の組織内分布を可視化できる α カメラ技術と動物用 SPECT を用いて、マクロとミクロの線量計算の結果を比較する。均一に分布すると仮定する MIRD 法の計算結果と比較し、その違いを生み出す要因について考察した。

2. 方法

2.1. α カメラの性能評価

計測の対象は、イメージングによる局在化した組織および細胞の集積である。 α カメラは複数の装置が開発されており、福島県立医科大学には CMOS カメラを用いた従来の α カメラおよびイメージインテンシファイアを用いた IQID カメラが設置されている。それら 2 つの装置と α 線放出核種以外の放射線検出技術を利用して生体内の分布を可視化可能なオートラジオグラフィーによる画像との比較を行った。

CMOS カメラを用いた提案手法のイメージング性能を実験から評価した。本学に設置されているサイクロترون製造可能な ^{211}At を一様に塗布した ZnS シンチレーター上に、直径 100 μm 及び 25 μm の金属ワイヤーを設置し、シンチレーション光を遮へいすることで陰影像を撮像し、画像の空間分解能を評価した。

さらに、 ^{211}At 標識化合物を投与されたマウスの腫瘍を摘出し、凍結切片を作成し 3 つのモダリティによる撮像を行い評価した。

2.2. 単一光子放射断層撮影装置 SPECT のイ

メージングによる組織吸収線量評価

^{211}At 標識化合物を用いた治療の診断および治療効果の予測には標的化合物が同一で放射性同位元素に診断用核種 ^{123}I を使用した放射性薬剤がコンパニオン診断薬として期待されている。本研究では、PC12 異種移植マウスを用いた ^{123}I -MIBG の生体内分布を測定しコンパニオン診断薬としての妥当性を評価した。さらに ^{123}I -MIBG イメージングと生体外臓器および腫瘍集積を比較することにより、イメージング線量測定の正確さの評価を行った。

マウスには、PC12 異種移植マウスを用い生体内分布研究用に 1.02 MBq の ^{123}I -MIBG を、または in vivo イメージング用に 11.45 MBq を静脈内投与した。組織中の放射能濃度 (%ID/g) は、投与後 1 分、1 時間、6 時間、24 時間で腫瘍を摘出し カウンターで測定された。in vivo イメージング Inveon PET/SPECT/CT 装置 (Siemens Healthineers AG) で行われ、投与後 1 時間、6 時間、24 時間でそれぞれマウスを屠殺し、1 時間の SPECT 撮像を行った。また、動物実験により得られた腫瘍移植モデルマウスにおける ^{123}I -MIBG の体内動態から臓器中の放射能の時間積分 (累積放射能) を解析することで内部被ばく線量が算出できる。内部被ばく線量評価として、アメリカ核医学会内に設置された Medical Internal Radiation Dose Committee (MIRD 委員会: 1964 年に活動開始) によって刊行された出版物に展開されている内部被ばく線量評価法である MIRD 法により線量評価を行った。

3. 結果

3.1. α カメラの性能評価

MIRD 法による線量評価結果を Fig. 2 に示す。

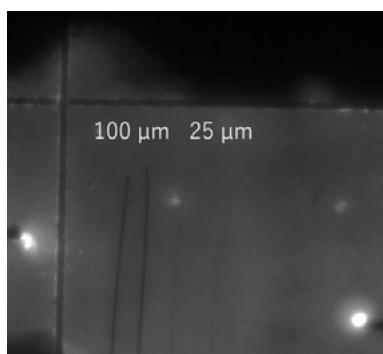


Fig. 2 ^{211}At 標識化合物を一樣に塗布された ZnS シンチレーター上に金属ワイヤーを設置した際の陰影像

2 本の 100 μm および 25 μm の金属ワイヤーによりシンチレーション光を遮へいすることができ、アルファカメラは 25 μm の空間分解能を有する可能性が示唆された。

また、Fig. 3 にオートラジオグラフィー、 α カメラ、iQID カメラによる ^{211}At の腫瘍イメージングの比較を示す。各撮像モダリティでは定量性や時間分解能などの特性は異なるが、空間分解能には大きな違いは違いがないことが確認された。

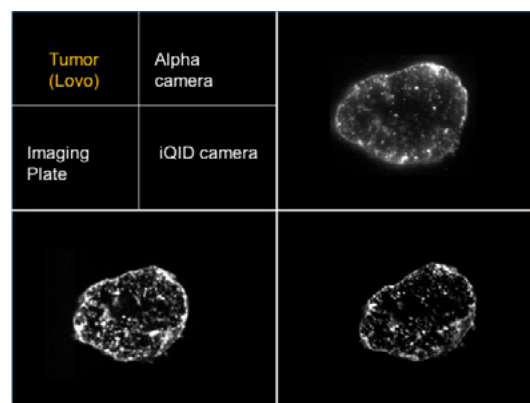


Fig. 3 ^{211}At 標識化合物を投与されたマウスの腫瘍を摘出し撮像した 3 つのモダリティによる画像

3.2. 単一光子放射断層撮影装置 SPECT のイメージングによる組織吸収線量評価

PC12 異種移植マウスにおいて、in vivo と ex vivo の ^{123}I -MIBG の生体内分布プロファイルは、どの時点でも非常によく一致していた。画像から得られた腫瘍の分布は ex vivo の測定に比べ低くなったがサンプル数を増やし検討する必要がある (Fig. 4)。一方で、 ^{123}I -MIBG の生体内分布のデータを使用し、RI の情報を ^{211}At に置き換えた ^{123}I -MIBG から推定された ^{211}At -MABG を想定した組織吸収線量として ^{211}At -MIBG の吸収線量の算出を行ったところ、 ^{123}I -MIBG の生体内分布プロファイルは、どの時点でも ^{211}At -MABG とよく

一致しており、吸収線量評価においても同等の結果が得られた。

^{123}I -MIBG 画像は、コンパニオンドラッグとして ^{211}At -MABG 放射線治療の治療判断のための線量測定に用いることが可能であることが示唆された。

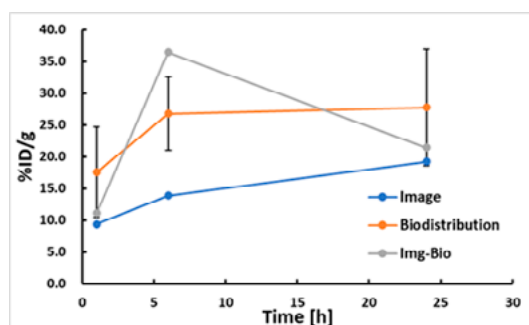


Fig. 4 ex vivo および in vivo イメージングから求めた腫瘍の放射能(%ID/g)の比較

4. 参考文献

- [1] Kratochwil, C et al.; ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, J Nucl Med., **57** – 12, (2016), 1941-1944.
- [2] Bäck, T et al.; The alpha-camera: a quantitative digital autoradiography technique using a charge-coupled device for ex vivo high-resolution bioimaging of alpha-particle, J Nucl Med., **51** – 10, (2010), 1616-1623.
- [3] Miller, BW et al.; The iQID camera: An ionizing-radiation quantum imaging detector. Nucl Instrum Methods Phys Res A. **11**, 767, (2014), 146-152.

5. その他成果発表等

5.1. 発表論文

- Ukon N, et al. Manual on the proper use of meta- ^{211}At astato-benzylguanidine (^{211}At MABG) injections in clinical trials for targeted alpha therapy (1st edition). Ann Nucl Med. **36** – 8, (2022), 695-709.

5.2. 代表的な学会発表

- Ukon N, et al. Similarities and differences of dosimetry between meta- ^{211}At astatobenzylguanidine (^{211}At -MABG) and meta- ^{123}I -iodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) as companion diagnostic drug in PC12 pheochromocytoma model mice. EANM2022. Barcelona.
- Ukon N, et al. コンパニオン診断薬画像による核医学治療線量評価のための基礎検討. 第 17 回小動物インビボイメージング研究会 2022/08/27. Web.
- Ukon N, et al. Comparison of ex-vivo and in-vivo ^{123}I -MIBG imaging for dosimetry in PC12 model mice. The 62st JSNM. 京都.
- 右近直之. 「アルファカメラと SPECT 診断を用いたドジメトリの融合とモンテカルロシミュレーションによる理論予測との比較による射線障害の予測」第 4 回 放射線災害・医科学研究拠点 ワークショップ. 20230221. 広島

6. 謝辞

本研究は島津科学技術振興財団の助成金により実施しました。この場をお借りして心より御礼申し上げます。