

令和元年6月5日現在

機関番号：34413

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09890

研究課題名(和文) SPECT用ブドウ糖代謝機能測定放射性薬剤の開発と基礎的評価

研究課題名(英文) Developmet and basic evaluation of sugar metabolism measuremet tracer for SPECT imaging

研究代表者

金井 泰和 (Kanai, Yasukazu)

大阪薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：60397643

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において、我々は2-IDGの放射性ヨウ素による標識合成方法について3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucalを用いて、効率的に標識合成する方法を開発した。さらに動物実験により生体内での動態を観察し、その基礎的な性質を評価した。その結果、標的部位である脳への集積は低く、生体内で脱ヨウ素を起こしている可能性を示唆する結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、我々は3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucalを用いて効率的に放射性ヨウ素による2-IDGの標識合成する方法を開発した。動物実験においては、改善すべき課題を確認することができた。このことは今後、糖代謝を測定するためのSPECT用診断薬の開発に応用でき、学術的な意義があるものと考えられる。また、上述のように本研究により糖代謝を測定するためのSPECT用診断薬の開発への足掛かりができ、今後、糖代謝測定SPECT用診断薬の開発が期待でき、疾患の早期診断などに貢献できる可能性があるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we succeeded to radio-labeling of 2-IDG using 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal as a precursor. We observe in vivo kinetics of [125I] 2-IDG with animal study. Brain uptake of [125I] 2-IDG was not high. The result of animal experiment suggested that deiodination occurred in vivo.

研究分野：核薬学

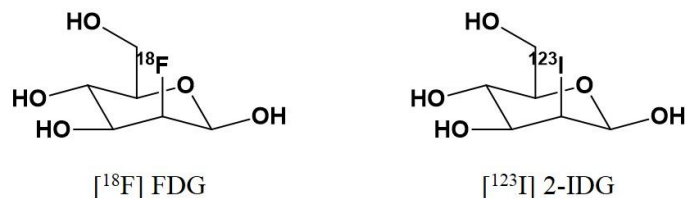
キーワード：核薬学 核医学 イメージング SPECT 糖代謝診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Positron Emission Tomography (PET) 診断はポジトロン放出核種で標識された放射性医薬品を体内に投与し、 γ 線から発生する 2 本の消滅放射線を体外で計測する非侵襲的に生体の機能を評価できるツールとして診断において非常に重要な役割を果たしている。PET 診断は腫瘍・心臓・脳疾患の診断として用いられており、現在では国内外において ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy glucose(^{18}F FDG, Figure 1)を用いた PET 診断が代表的なものとして盛んに行われている。 ^{18}F FDG はヘキソキナーゼ活性に応じて細胞内に取り込まれるため、その取り込みはブドウ糖代謝を反映している。この性質を利用し、 ^{18}F FDG PET は腫瘍の診断や、心虚血性疾患、アルツハイマー病の診断などに利用され、極めて優れた PET 用の放射性薬剤として知られている。

一方、Single photon Emission Computed Tomography (SPECT) は、PET と同様に核医学診断技術の一つである。PET と SPECT の違いは用いる放射性同位元素が陽電子放出核種(PET)であるか単一光子放出核種(SPECT)の違いである。PET は SPECT と比較して空間分解能が高く、定量性に優れるなどの利点がある。しかし、PET に一般的に使用する放射性同位元素は放射化学的な半減期が短く(^{11}C : 20 min, ^{13}N : 10 min, ^{15}O : 2 min, ^{18}F : 110 min)、製薬会社などから商業的に供給されているものは ^{18}F FDG のみである。その為、製薬会社からの供給を受けずに PET 検査を行うためには検査施設内に PET 撮像用のカメラ以外にも PET 用核種を製造するサイクロトロンや専用の合成装置など高価な設備が必要となる。一方、SPECT に用いられる核種は比較的半減期が長く($^{99\text{m}}\text{Tc}$: 6 hr, ^{123}I : 13 hr, ^{201}Tl : 73 hr など)、多くの SPECT 用放射性薬剤が製薬会社から商業的に供給されており、検査施設においては SPECT 撮像用のカメラのみで検査が可能である。このようなことから、 ^{18}F FDG PET 実施施設は商業的に供給を受けている施設も含めて、約 300 施設程度に限られている(PET 検査件数に関するアンケート調査報告 第 10 報, Isotope News, No. 712, 2013 年 8 月号)。対して SPECT 検査では、使用する放射性薬剤は製薬会社から購入することができ、脳血流診断や虚血性心疾患だけでなく、脳機能、腎機能診断などの多種多様な疾患の診断に有用であり、それに応じた多くの放射性薬剤が供給されており、PET の比べて多くの施設で実施されており、現在ではその施設数は 1,200 以上であると考えられている。さらに近年では、SPECT 撮像カメラの向上もあり、空間分解能や感度の改善も進んでいる。しかし、SPECT 用放射性薬剤においては、 ^{18}F FDG のようにブドウ糖代謝を測定するような薬剤は開発されていない。このような背景から申請者は、 ^{18}F FDG のようにブドウ糖代謝を測定できる SPECT 用放射性薬剤の開発することを着想した。具体的には ^{18}F FDG のフッ素基を同じハロゲンであり、SPECT 用核種として適度な半減期を有し、臨床でも汎用されている核種である ^{123}I で置き換えた ^{123}I 2-iodo-2-deoxy glucose(^{123}I 2-IDG)を着想した(右図参照)。



2. 研究の目的

本研究の目的はブドウ糖代謝機能の診断が可能で SPECT 用放射性薬剤の開発である。申請者は、これまで PET では ^{18}F FDG がブドウ糖代謝機能の診断薬として極めて有用な放射性薬剤として広く利用されていたが、ブドウ糖代謝機能が測定可能な SPECT 用放射性薬剤が開発されていない背景から本研究について着想するに思い至った。申請者は本研究において、 ^{123}I 2-IDG の標識合成方法の開発・ ^{123}I 2-IDG のブドウ糖代謝機能測定 SPECT 用放射性薬剤としての基礎的性質および安全性の検討、さらに疾患モデル動物を用いてその有用性を確認する。

詳細については、申請者は研究期間内に SPECT 用糖代謝機能診断薬として ^{123}I 2-IDG について以下の 3 つの項目を達成する。

- ・ ^{123}I 2-IDG の合成法の確立
- ・ ^{123}I 2-IDG の SPECT 用放射性薬剤としての基礎的な評価と安全性の確認
- ・ ^{123}I 2-IDG のブドウ糖代謝機能測定用 SPECT 放射性薬剤としての評価
- ・ ^{123}I 2-IDG の合成法の確立

まず、申請者は本研究において、 ^{123}I 2-IDG の標識合成の確立を行う。標識合成方法は以下に示す 3 つの前駆体を用いて同位体交換反応、臭素-ヨウ素交換反応、 ^{18}F FDG の合成にも使われている mannose triflate 前駆体による反応の 3 つの合成経路で検討を行う。3 つの合成法に対して、反応条件(反応温度・時間、反応溶媒・触媒)について検討を行い、最適な条件を見出す。反応条件は、ただ単に反応効率が良いなどの条件ではなく、SPECT 用放射性薬剤であることから、最終的には臨床使用にも適応できる安全性・信頼性・汎用性が高く、効率的・経済的な合成方法であり、さらに自動合成に対応できる合成法の確立を目指す。

3. 研究の方法

[¹²³I] 2-IDG の標識合成を行うための 3 つの標識前駆体のうち自家合成が必要な同位体交換反応の前駆体および標品となる非放射性的の 2-IDG および BrDG 合成を行った。2-IDG および BrDG の合成を検討した。

効率的に研究を進めるため、まず 2-IDG の合成を行い、この 2-IDG を用いて、[¹²³I] 2-IDG 合成時の分析条件の検討などを進めた。

合成した前駆体および購入した前駆体を用いて放射性ヨウ素を用いて標識合成を検討した。それぞれの合成方法について、反応溶媒、反応温度、反応時間および前駆体の濃度などの反応条件を検討した。検討段階では、半減期が長く(60 day)、半減期によるロスが少ない ¹²⁵I を用いて行う事で効率的(経済的)に進めた。

続いて、合成した [¹²⁵I] 2-IDG を用いて、正常動物における各臓器・組織における放射能分布を観察し、放射性標識 2-IDG の体内での安定性や組織移行性など生物学的特性を確認した。

4. 研究成果

2-IDG の標識合成方法は当初は右の図に示す方法を予定していた。

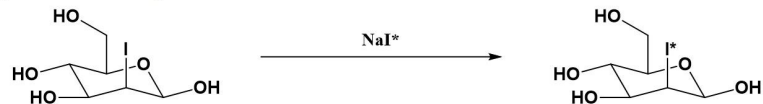
しかし、これらの合成方法では、一部標識合成が出来ていたことを確認したが、実用的な放射化学的収率で得られることは出来なかった。

そこで、研究分担者である廣原、垣内らと議論を行い、標識合成方法やそのための前駆体について再考した。

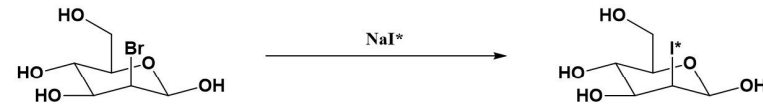
前駆体に 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal を用いて、反応を検討したところ、反応が進行し、[¹²⁵I] IDG の生成を確認した。

この [¹²⁵I] IDG を用いて、正常マウスを用いた生体内分布実験を行った。各マウスに 0.1~0.2 MBq の [¹²⁵I] IDG を投与し、5 分後、15 分後、30 分後および 60 分後の主要臓器(脳、心臓、肝臓、肺、腎臓、膵臓、脾臓、甲状腺および血液)における放射能を計測し、評価を行った。その結果、ブドウ糖代謝機能が高いと考えられる脳への集積は低く(各時間において単位重量あたり 0.5 %程度)、胃への高い集積が確認された。また、甲状腺への集積も確認されたことから、生体内で何らかの代謝などを受けているか、構造的に不安定なため脱ヨウ素が起こっている可能性を示唆する結果であった(詳細は下図に示す)。

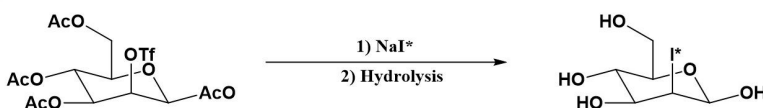
[同位体交換反応]



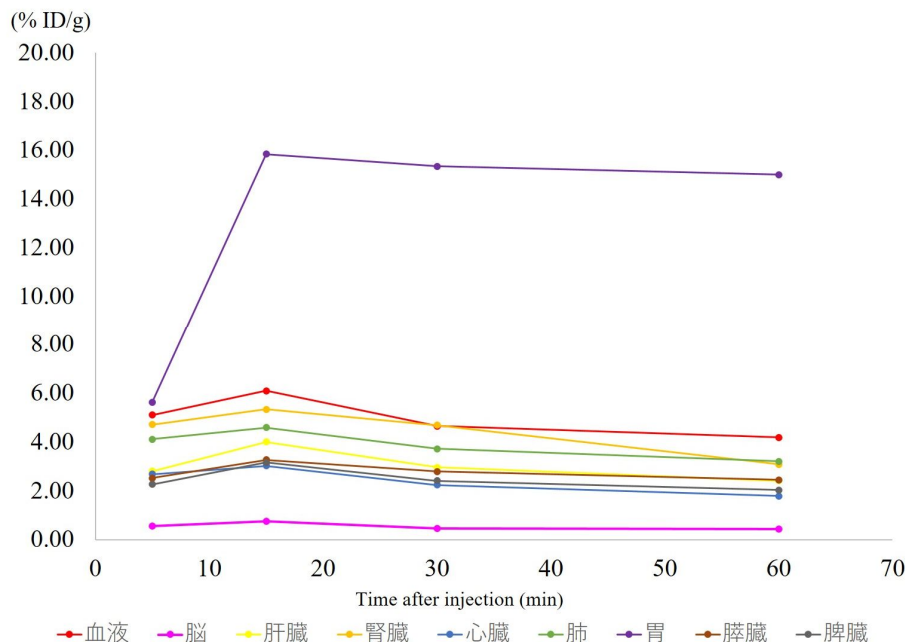
[臭素-ヨウ素交換反応]



[Mannose triflate 反応]



I*: Radioactive iodine



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：垣内喜代三

ローマ字氏名：Kiyomi Kakiuchi

所属研究機関名：奈良先端科学技術大学院大学

部局名：物質創成科学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁): 60152592

研究分担者氏名：廣原志保

ローマ字氏名：Shiho Hirohara

所属研究機関名：宇部工業高等専門学校

部局名：物質工学科

職名：教授

研究者番号(8桁): 70413804

(2)研究協力者

研究協力者氏名：仲定宏

ローマ字氏名：Sadahiro Naka

研究協力者氏名：堺俊博

ローマ字氏名：Toshihiro Sakai

研究協力者氏名：田村磨聖

ローマ字氏名：Masato Tamura

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。