

令和 2 年 4 月 22 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10353

研究課題名(和文)新規PETトレーサF18-FDSを用いた腎PET画像診断法の確立

研究課題名(英文)Development of renal F18-FDS PET as a new functional renal imaging

研究代表者

若林 大志 (Wakabayashi, Hiroshi)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：60622818

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)：本研究ではPET核種のF18-FDSを用いて腎機能を測定し、古典的な核医学腎動態シンチグラフィに代わる腎臓PETの画像評価法確立を目指した。核医学動態シンチグラフィで用いられるTc99m-DTPAとの比較では、正常ラットにおけるF18-FDSの血中クリアランスはわずかに遅いものの画像検査には影響しない程度と考えられ、F18-FDSはTc99m-DTPAと同程度に腎機能が評価できることを確認した。腎疾患ラット(尿管狭窄閉塞性腎疾患モデルラット、腎不全モデルラット)を用いた画像評価では、従来の核医学動態シンチグラフィでは画像化が困難な高度機能低下腎への集積も3次元画像で評価できることが確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではPET(陽電子放射断層撮像法)核種のF18-FDS(フルオロデオキシソルビトール)を用いて腎機能を測定し、古典的な核医学腎動態シンチグラフィに代わる腎臓PET画像評価法の確立を目指した。核医学動態シンチグラフィで用いられるTc99m-DTPAとの比較では、F18-FDSはTc99m-DTPAと同程度に腎機能が評価できることを確認した。腎疾患モデルラット(水腎症、腎不全)を用いた画像評価では、従来の核医学動態シンチグラフィでは画像化が困難とされる高度機能低下腎も3次元画像で描出できた。F18-FDS PETは、従来の画像検査に代わり得る有用な腎機能画像評価法であると確認できた。

研究成果の概要(英文)：This study was performed to determine whether a new F18-FDS (fluorodeoxysorbitol) PET (Positron emission tomography) can replace nuclear medicine renal scintigraphy as an image evaluation method for renal function. In comparison with Tc99m-DTPA used for clinical renal scintigraphy, the blood clearance of F18-FDS in normal rats was slightly slower, but it was considered not to affect imaging evaluation. Then, we evaluated the renal function of renal disease rat models (unilateral ureteral obstruction and glycerol-induced acute renal failure) using F18-FDS PET images. F18-FDS PET showed a three-dimensional image of impaired kidney function, which is difficult to image by Tc99m-DTPA renal scintigraphy. These findings confirmed that F18-FDS PET could evaluate renal disease.

研究分野：核医学

キーワード：腎臓PET 腎臓シンチグラフィ 腎機能

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### 1) 腎臓病とは

腎臓病は腎臓の糸球体や尿細管が冒され腎臓の働きが悪くなる病気で、一度悪くなると機能回復が難しいとされ、最終的には慢性腎不全に陥ってしまう。尿・血液検査で異常が発見された早期に、腎臓病の治療効果を確認できる正確な非侵襲的腎機能評価法が確立できれば、透析療法への移行を遅らせ、腎機能の合併症も防ぐことが可能となる。

### 2) 腎機能評価法

人体に無害でかつ体内に蓄積されないイヌリンを利用した、イヌリンクリアランスによる糸球体濾過量 (GFR) 測定が国際標準測定ではあるが、イヌリンは体内に存在しないため、複雑な検査工程が必要で、日常診療で実施することが難しい検査である。そのため、クレアチニンなどの尿に排泄される物質の血中濃度や尿排泄量を測定する方法が簡易的に用いられているが、これらの方法は左右の腎臓の働きを合わせた値としてしか測定できない。これに対して、核医学検査では左右の腎臓を通過するアイソトープを別々に画像化し、腎や腎盂の形状、位置、尿生成機能を知ることができ、同時に撮影できるレノグラムで、腎血流、GFR値を左右別々の腎で非侵襲的に診断することができる。しかし、従来の核医学腎動態シンチグラフィでは技術上の制限で平面画像を使用した測定が施行されており、腎機能低下時にアーチファクトにより正確な腎機能評価が難しい。その中で、腎PETを用いた正確な腎血流・機能評価が可能になると日常臨床に大きなインパクトを与えることができる。

### 3) 背景にあるこれまでの研究成果と本研究の関わり

新規PET (Positron emission tomography, 陽電子放射断層撮像法) 核種は合成に手間がかかり臨床での利用が難しいとされているが、 $^{18}\text{F}$ -FDS (フルオロデオキシソルビトール) は世界中で利用できる $^{18}\text{F}$ -FDG (フルオロデオキシグルコース) から簡単に生成でき、腎から排泄される特徴を有する。我々は、健常ラットを用い、 $^{18}\text{F}$ -FDS PETの有用性を世界で初めて評価した。初期検討では、i)  $^{18}\text{F}$ -FDSが尿細管の影響を受けない糸球体濾過物質であり、ii) 腎評価に理想的な体内分布を示し、iii) 体内で代謝されないことを確認し、 $^{18}\text{F}$ -FDSを用いた腎臓PETの有用性を世界で初めて評価した。 $^{18}\text{F}$ -FDS PETは利便性が高いため、今後腎PETの分野を切り開く可能性が高いと考えられている。特に腎PETに関する研究は、新規製剤の開発が行われてこなかったため、主要核医学分野 (心臓、腫瘍、脳) は従来のシングルフォトン放出核種を用いた核医学検査から、分解能、検出器感度、吸収補正法において優れているPET検査への移行が進んでいるにもかかわらず、未開発の状態である。 $^{18}\text{F}$ -FDS PETの継続的な基礎的検討は腎臓核医学検査の発展に非常に重要な役割を果たすと考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では腎疾患ラット (グリセロール誘発性急性腎不全、尿細管狭窄閉塞性腎疾患) を用いて、様々な程度の腎機能低下を作成した後に、 $^{18}\text{F}$ -FDS PET を用い画像での腎機能評価を行う。これにより、従来の核医学検査では難しかった腎機能低下時の正確な腎機能評価を、PET 機器を用いて検討する。最新の小動物用 Micro PET、SPECT/CT を用いることにより臨床で行われているように急性期腎障害から慢性期腎障害、腎不全の腎機能評価が経時的に同一個体で観察することが可能になると考えられる。新PET核種の $^{18}\text{F}$ -FDS (フルオロデオキシソルビトール) を用いて腎機能を診断し、新分野である腎臓PETの画像評価法確立に貢献する。

## 3. 研究の方法

- 1)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA と  $^{18}\text{F}$ -FDS の血中クリアランスの違いを比較検討  
Wistar ラットに 2 核種 ( $^{18}\text{F}$ -FDS 6MBq、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA 3MBq) を同時静注し (n=5)、経時的に持続動脈採血を行なった (0.5min, 1min, 5min, 10min, 20min, 30min)。レノグラフィを作成し、血中クリアランスを比較した。
- 2)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA と  $^{18}\text{F}$ -FDS における違いを in-vivo imaging で比較検討  
Wistar ラットに 2 核種 ( $^{18}\text{F}$ -FDS 30MBq、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA 30MBq) を同時静注し (n=5)、U-SPECT (MI-labs, The Netherlands) を用い PET 画像と SPECT 画像の同時収集 (10 分/フレーム、3 フレーム) を行なった。フリーソフトウェア AMIDE で解析し、膀胱に対する腎臓の集積比を算出した。
- 3) 正常ラットと腎機能低下モデルで in-vivo imaging を用いた比較検討
  - a) 尿管閉塞モデル (n=9) : 左側腹部から開腹後に、左尿細管を閉塞する。
  - b) 腎不全モデル (n=5) : 24 時間絶食後に、グリセロールを筋肉注射し、24 時間後、48 時間後に腎機能の評価を行う。
  - c) Inveon micro PET (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) を用いて  $^{18}\text{F}$ -FDS (30MBq) を静注した。
  - d) フリーソフトウェア AMIDE で解析を行った。
  - e) レノグラフィを作成し、 $T_{\text{max}}$  (投与からピークカウントが最大になるまでの時間)、 $T_{\text{half}}$  (投与からピークカウントの半分になるまでの時間) を算出した。
- 4) 腎臓オートラジオグラフィ  
Wistar ラットに 2 核種 ( $^{18}\text{F}$ -FDS 30MBq、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA 2MBq) を同時静注し、健常ラットと腎不全ラットモデルで腎臓への 2 核種の集積分布を確認した。

#### 4. 研究成果

- 1)  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA と  $^{18}\text{F}$ -FDS の血中クリアランスの違いを比較検討  
 $^{18}\text{F}$ -FDS は  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA と比較し半減期が長く ( $7.70 \pm 4.21\text{min}$  vs.  $5.05 \pm 1.82\text{min}$ ,  $P < 0.05$ )、血中濃度曲線下面積は大きかった ( $71116 \pm 15585$  vs.  $59493 \pm 14812$ ,  $P < 0.05$ )。しかし差は小さく、画像測定には影響しない程度と考えられた (図 1)。
- 2)  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA と  $^{18}\text{F}$ -FDS における違いを in-vivo imaging で比較検討  
 膀胱に対する腎臓の集積比は  $^{18}\text{F}$ -FDS と  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA で有意な差 ( $6.38 \pm 5.46$  vs  $6.57 \pm 5.61$ ,  $P = 0.09$ ) を認めなかった (図 2)。腎臓と膀胱の集積比は  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA と  $^{18}\text{F}$ -FDS で違いを認めないことを確認した。

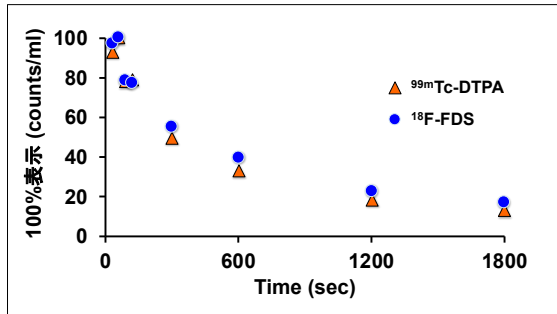


図 1 血中クリアランス

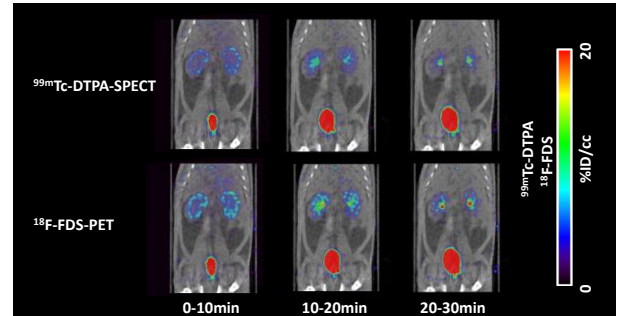


図 2 in-vivo imaging

- 3) 正常ラットと腎機能低下モデルで in-vivo imaging を用いた比較検討
  - a. 正常ラット：T<sub>max</sub> は  $1.1 \pm 0.6\text{min}$ 、T<sub>half</sub> は  $12.2 \pm 3.0\text{min}$  とレノグラムより測定された。
  - b. 尿管閉塞モデル：
 

正常側 (右側)、尿管閉塞 (左側) の比較を行った。

PET 画像では早期相で正常側と比較し、腎皮質への集積低下を認めた (図 3a)。血流相後も尿管閉塞腎への集積増加は認めず、排泄相も遅延していた (図 3b)。

レノグラフィでは正常側と比較し、尿管閉塞側での水腎症パターンを認めた。T<sub>max</sub> は  $22.7 \pm 4.5\text{min}$  ( $P < .0001$ ) と遅延し、T<sub>1/2</sub> は撮像 30 分間で確認できなかった (図 3c)。
  - c. 腎不全モデル：
 

PET 画像では早期相で正常ラットと比較し、腎皮質への集積低下を認めた (図 4a)。血流相後も腎臓への集積増加は認めず、排泄相も遅延していた (図 4b)。

レノグラフィでは正常ラットと比較し、腎不全パターンを認めた。T<sub>max</sub> は  $0.5 \pm 0.1\text{min}$  と早期に認めた ( $P < .05$ , 図 4c)。腎不全では腎臓への  $^{18}\text{F}$ -FDS 取り込みを認めないため、血流相でピークを認めたためと考えられる、T<sub>1/2</sub> は撮像 30 分間で確認できなかった。
- 4) 腎臓オートラジオグラフィ  
 2 核種 ( $^{18}\text{F}$ -FDS、 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA) の集積分布は正常、腎不全モデルともに違いを認めず、同様の集積分布を認めた (図 5)。

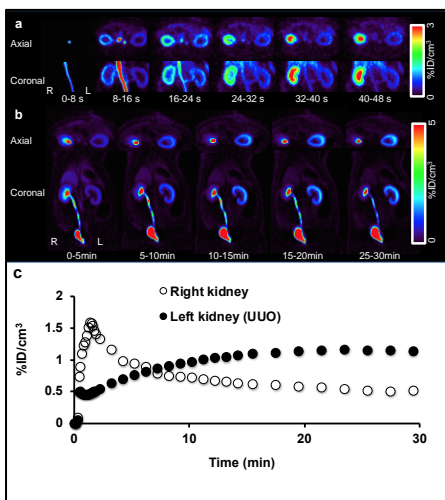


図 3 尿管閉塞モデル

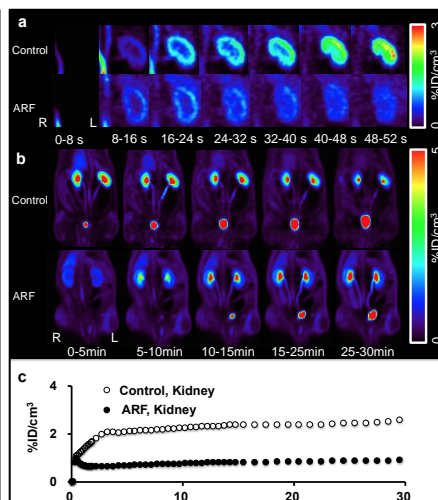


図 4 腎不全モデル

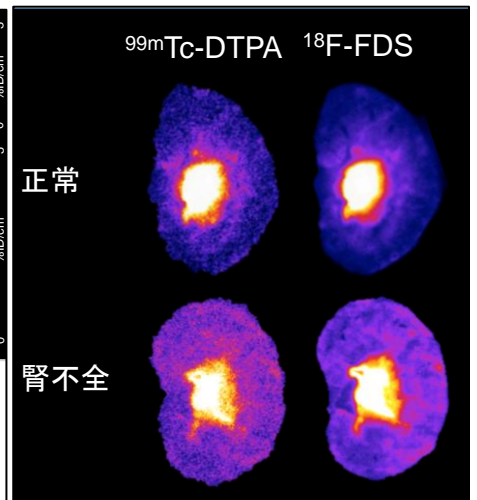


図 5 腎臓オートラジオグラフィ

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Werner RA, Wakabayashi H, Chen X, Hirano M, Shinaji T, Lapa C, Rowe SP, Javadi MS, Higuchi T	4. 巻 59
2. 論文標題 Functional Renal Imaging with 2-Deoxy-2-18F-Fluorosorbitol PET in Rat Models of Renal Disorders.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Nucl Med.	6. 最初と最後の頁 828-832
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2967/jnumed.117.203828.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 若林大志、森博史、絹谷清剛、小阪孝史
2. 発表標題 腎PET製剤18F-2-[18F]-fluorodeoxysorbitolと99mTc-DTPAの血中クリアランス比較検討
3. 学会等名 日本核医学会第88回中部地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 若林大志、森博史、絹谷清剛、小阪孝史
2. 発表標題 腎製剤18F-2-[18F]-fluorodeoxysorbitol PETと99mTc-DTPA SPECTの画像評価
3. 学会等名 日本核医学会第90回中部地方会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----