

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K16417

研究課題名（和文）Metomidateを使った原発性アルドステロン症の新たな診断法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a new diagnostic method for primary aldosteronism using Metomidate.

研究代表者

外山 由貴 (Toyama, Yoshitaka)

東北大学・大学病院・助手

研究者番号：30770862

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンターとの連携し、<sup>11</sup>C-Metomidateの合成を確立した。<sup>11</sup>C-Metomidateでもヒト副腎腺腫の組織検体を用いてオートラジオグラフィーを行った。<sup>11</sup>C-Metomidateでも<sup>18</sup>F-etomidateと同様にアルドステロン産生 腺腫内部よりも辺縁の付属副腎組織への集積が強いことがわかった。動物への投与実験を行い、動物用のPET/CTで撮像を行った。マウスを用いた<sup>11</sup>C-Metomidateの体内分布測定を行い、ヒトに換算することで被ばく量の数値を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

平成29年、日本医学放射線学会にて「副腎のPET imaging」の教育演題を発表し、優秀演題賞を受賞した。PETを用いた副腎の画像診断について広く周知することができた。また、研究結果を複数の論文雑誌に投稿し、掲載されることで国際的に広く周知することができた。

研究成果の概要（英文）：In collaboration with the Cyclotron Radioisotope Center, Tohoku University, we established the synthesis of <sup>11</sup>C-Metomidate. <sup>11</sup>C-Metomidate was also subjected to autoradiography using tissue samples from human adrenal adenomas. <sup>11</sup>C-Metomidate also accumulated more strongly in the marginal adrenal tissue than in the internal aldosterone-producing adenoma. Animal administration experiments were conducted and imaging was performed with animal PET/CT. The distribution of <sup>11</sup>C-metomidate in the body was measured using mice, and the exposure dose values were obtained by converting the data to those for humans.

研究分野：核医学

キーワード：核医学 PET 副腎 原発製アルドステロン症

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

副腎の過形成やホルモン産生腺腫が原因の「原発性アルドステロン症」は高血圧患者の 10%(本邦で推定約 400 万人)を占め、病変部位を切除することで根治可能な 2 次性高血圧である。診断に必須な副腎静脈サンプリング(AVS)ができる術者が限られていることが問題で、画像的に局所診断が可能な新しい 11C-Metomidate PET/CT を用いることで AVS を省略ないし簡略化することができればより多くの原発性アルドステロン症をスムーズに診断・治療することができる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は(1)11C-Metomidate の安全性を実験で確認し、(2)健常者のデータを得て、(3) 実際原発性アルドステロン症の症例で用いた AVS や病理の結果と比較することで、(4)新たな診断～治療アルゴリズムを確立することである。

### 3. 研究の方法

既に報告されている 11C-Metomidate 合成法を元に、CYRIC の 11C-メチル化装置による標識合成法の最適化を行い、ついで 11C-Metomidate 注射剤調製法を確立する。そして、その注射剤の製造再現性・安定性、薬剤の安全性を検証した後、PET 薬剤委員会、臨床研究委員会、倫理委員会等の承認を得る学内手続きを経て、ボランティアを募り、健常者による探索的臨床 PET 試験を実施する。

健常者における探索的臨床 PET 試験は 10 例程度を予定している。先行研究において、撮像前の 3 日間低用量ステロイドを内服することで病変検出能を向上させることが知られており、健常者の半分(5 名)には同意の上で内服してもらう。可能であればランダム化する。18F-標識 Metomidate 誘導体に関しては、公知の metomidate 骨格構築法に従って合成する。18F は、右肋骨の R または R' の部位に導入する分子設計とし、汎用性の観点から、18F アニオンによる求核置換反応によって合成する。合成した非標識 F-metomidate 誘導体を使用して酵素阻害活性を文献の方法にしたがって行う。誘導体の阻害活性を比較して最も阻害活性の強い誘導体を臨床候補化合物として選択し、その候補化合物の標識合成前駆体を合成する。そしてその前駆体を利用した標識合成条件を検討し、標識収率が最適となる方法を確立する。高血圧患者 1 万人を対象として血中アルドステロンをスクリーニングする原発性アルドステロン症の大規模スタディ(原発性アルドステロン症仙台スタディ)が平成 22 年度末から開始されており、総数 1000 例前後の原発性アルドステロン症が確定診断され、AVS を施行することが予想される。AVS を行った結果、原発性アルドステロン症が強く疑われ手術が予定される患者の中で、症例を吟味する。症例は負荷検査と AVS の結果、手術を前提としている患者を対象とし、CT や MRI において、A) 1 つの結節が指摘されている、B) 2 つ以上の結節が指摘されている、C) 結節は見えないがアルドステロン産生病変の存在が示唆される、以上の 3 群に分けてデータを得る。11C-Metomidate データの結果によらず、手術を行い、病理診断科の診断を指標として得られた画像の評価を行い、感度特異度を算出する。その結果から臨床応用に必要な病的集積に対するカットオフ値(SUVmax)を求める。18F-標識 Metomidate の候補化合物については、動物実験により、イメージング剤としての有効性を検証する。正常マウスに同標識薬剤を尾静注し、体内分布法によって、全身の臓器組織への分布動態を調べ、副腎への集積性を明らかにする。また、小動物 PET により、生きたラットでの体内全身動態を詳細に検証し、画像化性能を評価する。18F-標識 Metomidate が 11C-Metomidate と同等のイメージング性能を有すると判断できる場合は、臨床への応用を展開する。その場合、11C-Metomidate の場合と同様に安全な注射剤調製法を確立し、PET 薬剤委員会、臨床研究委員会、倫理委員会等の承認を得る学内手続きを経て、18F-標識 Metomidate の健常者による探索的臨床 PET 試験を実施する。この際の臨床試験は 11C-Metomidate と同様の方法で実施し、前年度までに得られた 11C-Metomidate の PET 画像データとの比較を行う。探索的臨床試験は 10 件程度を予定している。

### 4. 研究成果

平成 29 年度には、代表研究者が 4 月に横浜で開催された日本医学放射線学会にて「副腎の PET imaging」の教育演題を発表し、優秀演題賞を受賞した。また、東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンターとの連携のために核薬学研究部の舟木博士と連絡を取り合い、ミーティングを行った。11C-Metomidate の合成に先駆けて、まずは 18F-etomidate の合成を行った。放射性化合物の副腎での分布を調べるために、オートラジオグラフィーの手法を用いた。18F-etomidate ではアルドステロン産生腺腫内部よりも辺縁の付随副腎組織への集積が強いことがわかった。これらの実験の後、11C-Metomidate の合成を確立した。11C-Metomidate でもヒト副腎腺腫の組織検体を用いてオートラジオグラフィーを行った。11C-Metomidate でも 18F-etomidate と同様にアルドステロン産生腺腫内部よりも辺縁の付随副腎組織への集積が強いことがわかった。動物への投与実験を行い、動物用の PET/CT で撮像を行った。平成 30 年度には 11C-Metomidate による被ばくの影響を調べるために、マウスを用いた体内分布測定を行

い、ヒトに換算することで被ばく量の数値を得ることができた。  
 令和1年から2年は長期出張で、新規実験を行うことはできなかったが、科研費を利用した研究結果を「prognostic value of FDG pet radiomics with machine learning in pancreatic cancer」という題で執筆し、Scientific Reportsに採択された。  
 令和3年はコロナウイルス感染対策にともなう研究環境の縮小のため、研究の進展はなかった。第105回みちのく核医学の会に招待され、PET研究に関する特別講演を行なった。  
 令和4年には科研費を利用した研究結果を「18F-FDG PET/CT Imaging Post Heart Transplantation Depicts High Accumulation at Sites of Previous Ventricular Assist Device Insertion」という題で執筆し、Clinical nuclear medicineに採択された

主な発表論文等

(雑誌論文) 計3件(うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件)

1.著者名 外山由貴	4.巻 83
2.論文標題 副腎偶発腫は画像からこう迫る	5.発行年 2017年
3.雑誌名 腎と透析	6.最初と最後の頁 835-840
掲載論文の DOI(デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス	国際共著
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	-

1.著者名 Toyama Yoshitaka, Hotta Masatoshi, Motoi Fuyuhiko, Takanami Kentaro, Minamimoto Ryogo, Takase Kei	4.巻 10
2.論文標題 Prognostic value of FDG-PET radiomics with machine learning in pancreatic cancer	5.発行年 2020年
3.雑誌名 Scientific Reports	6.最初と最後の頁 17024
掲載論文の DOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73237-3	査読の有無 有
オープンアクセス  オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著  -

1.著者名 Yoshitaka Toyama, Masayuki Otani, Nobuhiro Yaoita, Kentaro Takanami, Kei Takase	4.巻 48, 4
2.論文標題 18F-FDG PET/CT Imaging Post Heart Transplantation Depicts High Accumulation at Sites of Previous Ventricular Assist Device Insertion	5.発行年 2023年
3.雑誌名 Clinical nuclear medicine	6.最初と最後の頁 366-369
掲載論文の DOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.00000000000004580	査読の有無 有

オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-

[学会発表] 計 5 件(うち招待講演 1 件/うち国際学会 0 件)

1.発表者名 外山由貴
2.発表標題 副腎の PET-imaging
3.学会等名 日本医学放射線学会
4.発表年 2017 年
1.発表者名 外山由貴
2.発表標題 最新半導体 PET における上腹部病変への呼吸同期の有用性
3.学会等名 第 58 回日本核医学会学術総会
4.発表年 2018 年
1.発表者名 外山由貴
2.発表標題 How to Assess/Manage Adrenal Incidentalomas Based on Current Guideline
3.学会等名 北米放射線学会(国際学会)
4.発表年 2017 年
1.発表者名 外山由貴
2.発表標題 "FDG-uptake in adrenal glands; Comparison between new-generation Silicon Photomultiplier (SiPM) -based PET/CT with respiratory synchronization and conventional PET/CT"
3.学会等名 ヨーロッパ核医学会(国際学会)
4.発表年 2018 年
1.発表者名 外山由貴
2.発表標題 ドイツと日本の核医学
3.学会等名 105 回みちのく核医学会の会(招待講演)
4.発表年 2021 年

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Toyama Yoshitaka, Hotta Masatoshi, Motoi Fuyuhiko, Takanami Kentaro, Minamimoto Ryogo, Takase Kei	4. 巻 10
2. 論文標題 Prognostic value of FDG-PET radiomics with machine learning in pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17024
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-73237-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 外山由貴	4. 巻 83
2. 論文標題 副腎偶発腫は画像からこう迫る	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 835-840
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Yoshitaka Toyama, Masayuki Otani, Nobuhiro Yaoita, Kentaro Takanami, Kei Takase	4. 巻 48
2. 論文標題 18F-FDG PET/CT Imaging Post Heart Transplantation Depicts High Accumulation at Sites of Previous Ventricular Assist Device Insertion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical nuclear medicine	6. 最初と最後の頁 366-369
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLU.0000000000004580	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 外山由貴
2. 発表標題 ドイツと日本の核医学
3. 学会等名 105回みちのく核医学会の会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 外山由貴
2. 発表標題 最新半導体PETにおける上腹部病変への呼吸同期の有用性
3. 学会等名 第58回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 外山由貴
2. 発表標題 “ FDG-uptake in adrenal glands; Comparison between new-generation Silicon Photomultiplier (SiPM) -based PET/CT with respiratory synchronization and conventional PET/CT ”
3. 学会等名 ヨーロッパ核医学会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 外山由貴
2. 発表標題 副腎のPET-imaging
3. 学会等名 日本医学放射線学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 外山由貴
2. 発表標題 How to Assess/Manage Adrenal Incidentalomas Based on Current Guideline
3. 学会等名 北米放射線学会（国際学会）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 外山由貴(分担著者)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 12
3. 書名 病理診断プラクティス 内分泌腫瘍	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------