

令和 3 年 4 月 13 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07689

研究課題名(和文) PETでの網内系・センチネルリンパ節描出のためのGa-68 colloidの開発

研究課題名(英文) Development of Ga-68-tin colloid for visualizing reticuloendothelial system and sentinel lymph node using positron emission tomography

研究代表者

高橋 和弘 (Takahashi, Kazuhiro)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：20370257

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、初年度と次年度でGa-68標識スズコロイドの適切な作成条件を探索し、常温で簡単に標識できることを確認した。また、混ぜる試薬の濃度によってコロイドのサイズが変わることも明らかにした。作成したGa-68標識スズコロイドを小動物に投与し小動物用PETで撮像することで、生体内動態を評価した。クッパー細胞除去モデル動物に投与することで、肝クッパー細胞に特異的に貪食されることが分かった。また、NASH(非アルコール性脂肪肝炎)モデルラットに投与して肝臓内分布の変化を検出した。本研究結果は核医学の国際学会誌に採択、掲載された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で世界で初めて開発したGa-68標識スズコロイドにより、今までシンチグラフィやSPECT(単光子放出断層撮像)で行われていた肝クッパー細胞機能を、より分解能と定量性の高いPET(陽電子放射断層撮像)で評価することが可能になった。本研究により、より精度を高く肝クッパー細胞機能を生体内で評価できるようになり、肝臓の多くの疾患の病態解明に貢献する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we searched for appropriate conditions for producing Ga-68-labeled tin colloids in the first year and the next year, and confirmed that they can be easily labeled at room temperature. It was also clarified that the size of the colloid changes depending on the concentration of the reagent to be mixed. The biokinetics was evaluated by administering the prepared Ga-68-labeled tin colloid to small animals and imaging with a small animal PET system. It was found that when administered to Kupffer cell depletion model animals, it was specifically phagocytosed by hepatic Kupffer cells. In addition, it was administered to NASH (non-alcoholic steatohepatitis) model rats to detect changes in liver distribution. This research result was accepted and published in a journal of the international society of nuclear medicine.

研究分野：放射線科学

キーワード：[Ga-68]Ga標識スズコロイド

1. 研究開始当初の背景

単一光子放出核種である ^{99m}Tc で標識する colloid 製剤は、静注することで肝臓・脾臓・骨髄などの網内系を描出したり、皮下注射することでリンパ管やセンチネルリンパ節の描出のために既に保険適応になっている。特にセンチネルリンパ節の画像化は日常臨床で主に乳癌の診療で頻りに用いられている。しかし、単一光子放出核種では深部臓器の描出は不良だったり、打ち込み部位の強い集積や artifact によりセンチネルリンパ節の描出が不明瞭になったりと問題点が多く、婦人科癌や消化器癌への応用の障害となっている。今後期待されている種々の深部臓器のセンチネルリンパ節の正確な位置の描出には限界がある。一方、PET 核種の場合、2本の消滅放射線が約 180 度方向に放出されるため、PET 装置で撮影することでシンチグラフィや SPECT より定量性が高く、また正確な解剖学的情報を得ることができる。しかし、PET 核種で標識された colloid 製剤の報告はまだ少なく、しかも ^{68}Ga 製剤の標識時に ^{68}Ga -colloid が標識の妨げになるという報告のみである (Brom M et al. EJNMMI research. 2016.)。今回我々が開発を目指している ^{68}Ga -colloid 製剤を用いることで、肝臓・脾臓・骨髄などの網内系の集積を定量化し免疫不全患者の免疫能の定量化という新たな画像定量化の分野を開拓したり、センチネルリンパ節の描出を打ち込み部の強い集積の影響が少なく、且つ生体深部の臓器のセンチネルリンパ節を描出できる可能性がある。また今後、 ^{99m}Tc のような海外の原子炉に依存した核種の供給は原子炉の老朽化により徐々に供給量が減少することが予想されており (Filzen LM et al. Journal of nuclear medicine technology. 2017.) ^{99m}Tc に代わる核種、特に PET 核種による放射性医薬品の開発が期待されている。 ^{68}Ga は $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator から溶出することができ、欧州を中心に次世代の PET 核種供給システムとして普及している。

2. 研究の目的

本研究の目的は、 ^{68}Ga による colloid の製法を確立し、臨床応用に向けた重要な基礎的事象をデータとして記録し、海外学術誌に報告することである。 ^{68}Ga -colloid の報告は既に数報あるが、それらはいずれも関心分子に ^{68}Ga で標識する際に望まない ^{68}Ga -colloid が生成してしまい、標識率を下げたり生体内分布を乱す原因として報告されている。つまり ^{68}Ga -colloid は厄介者として考えられてきた。そこで我々は発想を変え、 ^{68}Ga -colloid を医薬品として開発するために適切に control して生成できる条件を探すことにした。 ^{68}Ga -colloid の安定した生成法を確立し、医療現場に提供することで、静注した場合の肝臓、脾臓、骨髄などの網内系の PET による描出や、皮下注射によるリンパ管やリンパ組織の PET による描出を臨床現場で可能にしたい。実際、我々はすでに予備実験段階で興味深いデータを得ている (右図は ^{68}Ga -colloid PET 画像)。現時点で同様の発想の研究は見られず、本研究の独創性は高いものと考え。また仮に他の研究者が同じ研究を考えていたとしても、我々は多数の条件設定の元、生成条件を検討する予定であり、必ず新規性のあるデータを得られるものと考え。

3. 研究の方法

【平成 30 年度 ^{68}Ga -colloid の適切な生成条件の確立】

これまでの我々の予備実験から、 ^{68}Ga -colloid の生成条件の重要な因子は、 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator 関連 (generator の種類、前回の溶出からの時間)、 ^{68}Ge などの金属コンタミネーションの除去の有無、中和するアルカリ性試薬の種類、中和後 pH、アルカリ性試薬の混和後の静置時間、加熱の有無、加熱時間など多岐に渡る。これらの条件を変えて多数の実験を行い、適切な生成条件を評価する。生成した colloid の性質の確認は、ポリカーボネートメンブレンフィルター (複数の孔サイズ) を用いた colloid 径のサイズ評価、薄層クロマトグラフィー (TLC) による colloid 化の割合から判断する。

【平成 31 年度 前年度の続き + 作成した ^{68}Ga -colloid の安定性試験】

前年度の実験を継続しつつ、適切と思われる性質の ^{68}Ga -colloid の安定性評価を行う。安定性が低いと、生体内で分解されるなどして適切な colloid 製剤としては機能しない。そのため、ラットの血漿内でどのくらいの時間まで安定的に存在できるかを評価する。仮に血漿内で ^{68}Ga -colloid が分解したりするようであれば TLC や動物用 PET での生体内分布が変化することが予想される。臨床応用のためには生体内での安定性も評価が重要であり、その前段階 (前臨床試験) としてラット血漿を用いて安定性評価を行う。

【平成 32 年度 小動物用 PET による ^{68}Ga -colloid 静注後の生体内分布の評価】

前 2 年度の結果から得られた適切な性質を持ち、かつ安定性の高い ^{68}Ga -colloid を正常ラットに投与し、小動物用 PET で撮影することで、ラットでの生体内分布を評価する。主要臓器の集積率の経時的変化を確認するため、静注直後からの dynamic imaging を実施する。そして各臓器の集積の強度から網内系の描出として利用可能かどうかを判定する。

もし生体内で網内系に補足され適切な colloid 製剤として機能することが確認できれば、正

常ラットだけでなく、免疫不全状態のラットに投与し、その網内系の補足の程度を正常ラットと比較する。これによって被験者の免疫状態を定量化できる可能性がある。免疫不全モデルは先天的に胸腺が欠損した F344/NJcl-rnu/rnu ラットや正常ラットに糖質コルチコイドを長期投与し後天的な免疫不全モデルラットを使用する。

【予定より早く研究が進んだ場合 ^{68}Ga -colloid による皮下注射によるリンパ組織の描出】

仮に進捗が良好に進み、静注による生体内評価で colloid として適切に機能することが判明すれば、ラットへの皮下注射によりセンチネルリンパ節の同定が可能かどうかを検証する。ただし、最初に行う colloid の生成条件の探索の実験に長期間かかる見込みであり、センチネルリンパ節の研究まで到達するのはやや困難と予想している。

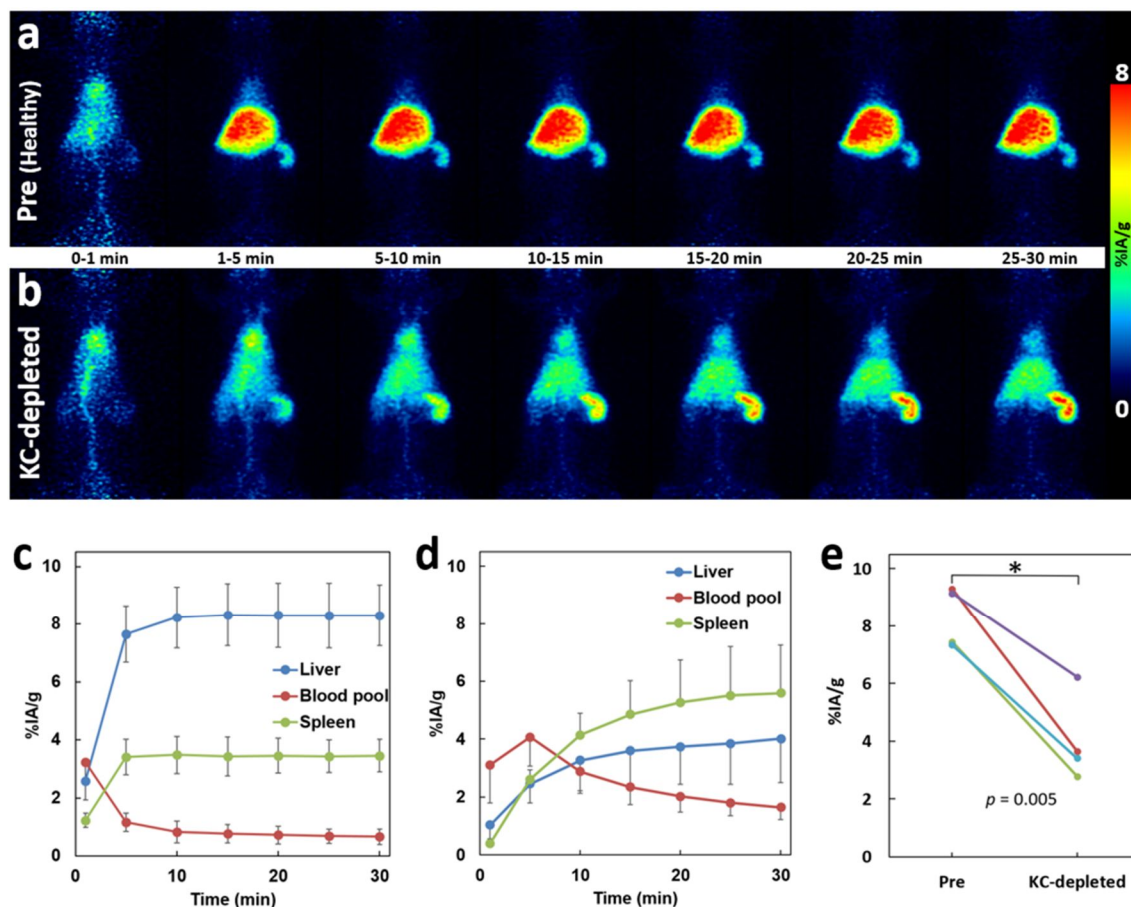
4. 研究成果

本研究では、初年度と次年度で Ga-68 標識スズコロイドの適切な作成条件を探索し、常温で簡単に標識できることを確認した。また、混ぜる試薬の濃度によってコロイドのサイズが変わることも明らかにした。作成した Ga-68 標識スズコロイドを小動物に投与し小動物用 PET で撮像することで、生体内動態を評価した。クッパー細胞除去モデル動物に投与することで、肝クッパー細胞に特異的に貪食されることが分かった(下図)。また、NASH(非アルコール性脂肪肝炎)モデルラットに投与して肝臓内分布の変化を検出した。本研究成果は核医学の国際学会誌に採択、掲載された。

掲載論文) Matsusaka Y, Nakahara T, Takahashi K, Iwabuchi Y, Nakamura S, Jinzaki M., Development of ^{68}Ga -labeled tin colloids for evaluating phagocytic function of Kupffer cells using preclinical PET imaging. *Ann Nucl Med*. 2020 Nov;34(11):807-814. doi: 10.1007/s12149-020-01505-3.

本研究で開発した Ga-68 標識スズコロイドは我々が世界で初めて報告したものである。この薬剤によって、今までシンチグラフィや SPECT(単光子放出断層撮像)で行われていた肝クッパー細胞機能を、より分解能と定量性の高い PET(陽電子放射断層撮像)で評価することが可能になった。本研究により、より精度を高く肝クッパー細胞機能を生体内で評価できるようになり、肝臓の多くの疾患の病態解明に貢献する可能性がある。

図.



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 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsusaka Yohji, Nakahara Tadaki, Takahashi Kazuhiro, Iwabuchi Yu, Nakamura Shoki, Jinzaki Masahiro	4. 巻 34
2. 論文標題 Development of 68Ga-labeled tin colloids for evaluating phagocytic function of Kupffer cells using preclinical PET imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 807 ~ 814
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-020-01505-3	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yohji Matsusaka, Kazuhiro Takahashi, Tadaki Nakahara, Masahiro Jinzaki.
2. 発表標題 Development and preclinical PET imaging of 68Ga-tin colloid for visualization and quantification of the phagocytic function of Kupffer cells
3. 学会等名 SNMMI2019（国際学会）
4. 発表年 2019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
研究 分 担 者	松坂 陽至 (Matsusaka Yohji) (00594483)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教 (32612)	

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
---------	---------