

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15554

研究課題名（和文）分子イメージングを応用した内部被ばく核種の生体内ダイナミクスの解析

研究課題名（英文）Analysis of internally exposed radionuclides dynamics with molecular imaging

研究代表者

西 弘大（Nishi, Kodai）

長崎大学・原爆後障害医療研究所・助教

研究者番号：10719496

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）：内部被ばくを引き起こす放射性ヨウ素の体内動態を分子イメージング技術を用いて経時的に追跡する手法を確立した。安定ヨウ素剤が放射性ヨウ素の動態に与える影響を観察した。胃内投与された放射性ヨウ素は血中投与時に比べ、甲状腺への集積に時間を要することが明らかになった。安定ヨウ素剤は放射性ヨウ素の甲状腺集積を約80%阻害し、甲状腺被ばくの防護に大きく貢献していることが確認された。一方で、安定ヨウ素剤の投与タイミングによって防護効果が変化することも示された。今後は放射性ヨウ素の消化管内残留を防ぐ手法の開発が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射性核種の体内動態を正確に解析するためには、吸収・分布・代謝・排泄の4要素を経時的に観察し、定量する必要があるが、動物実験レベルにおいても、放射能の組織集積を定量するために解剖する必要があるため、経時的な観察が事実上不可能であった。本研究は分子イメージング技術を内部被ばく研究に応用することで、従来の動物実験で不可能だった経時的観察を可能にする手法を確立させた。さらに、安定ヨウ素剤が放射性ヨウ素の動態に与える影響を経時的に追跡し、マウス体内における放射性ヨウ素の分布を画像化・定量化することで、より信頼性の高い動物実験データを取得出来ることを証明した。

研究成果の概要（英文）：I established a method to follow the dynamics of radioiodine, which causes internal exposure, in the body over time using molecular imaging techniques. The effect of stable iodine agents on the kinetics of radioiodine was observed. It was found that radioiodine administered intragastrically took longer to accumulate in the thyroid gland than that administered in the blood. Stable iodine agents inhibited the accumulation of radioiodine in the thyroid gland by about 80%, which was confirmed to be a significant contribution to protection against thyroid exposure. On the other hand, it was also shown that the protective effect varied depending on the timing of administration of the stable iodine agent. In the future, it is necessary to develop a method to prevent radioactive iodine from remaining in the digestive tract.

研究分野：前臨床分子イメージング

キーワード：内部被ばく 分子イメージング 放射性ヨウ素 SPECT/CT

1. 研究開始当初の背景

福島第一原子力発電所の爆発事故による放射性物質の漏洩および拡散は、日本国民の放射能・放射線への関わり方を一変させた。福島産の農作物の忌避や、「放射能は一度体内に入ったら出ていかない」などの誤った情報の錯綜は、国民の内部被ばくに対する恐怖や危機感が表面化した結果とも言える。

現在用いられている内部被ばくのリスク評価法では、放射性核種が臓器へ移行する係数や、代謝・排泄の速度などの理論値・推定値を用いてコンパートメントモデル解析を行っている。本来、放射性核種の体内動態を正確に解析するためには、吸収・分布・代謝・排泄の4要素を経時的に観察し、定量する必要がある。このような実験をヒトで実施できないのは当然のことであるが、小動物レベルにおいても、放射能の組織集積を定量するために解剖する必要があるため、経時的な観察が事実上不可能であった。以上のような事情から、内部被ばくを評価するための十分な基礎データがないのが現状である。

Positron emission tomography (PET)や single photon emission computed tomography (SPECT)は、放射性同位元素で標識された化合物の分布を画像化する分子イメージング技術で、主に創薬研究や基礎医学研究、臨床核医学検査に用いられている。

PET および SPECT は被検者に放射性薬剤を血管内投与し、体内から放出されるガンマ線を検出することで画像を作っている。

放射性同位元素の生体内投与はすなわち内部被ばくにこの点における分子イメージング領域と放射線防護領域の違いは、対象とする放射性核種とその化学形のみである。PET および SPECT を用いる小動物分子イメージングの領域では、同一個体に対する経時的観察や放射能の定量は極めて普遍的な手法であるため、内部被ばく核種についても経過観察と生体内動態の定量を両立できる可能性が高いと考えられる。しかしながら、これまでに分子イメージング技術が内部被ばく評価に応用された例はない。

2. 研究の目的

本研究は内部被ばく核種が生体内でどのような挙動をしているかを、分子イメージング技術を用いて視覚的・定量的に解析することを目指すものである。分子イメージングによって内部被ばく核種の吸収・分布・代謝・排泄を経時的に観察することで、今まで得られなかった同一個体における内部被ばく核種の厳密な動態解析データの取得が可能と考えられる。

3. 研究の方法

<イメージング装置のセッティングおよび撮像法の最適化>

内部被ばく核種に由来する高エネルギーガンマ線を収集するため、収集時間や収集角度、検出器間距離などの撮像パラメータを変化させながら、この後の定量解析に耐えうる画像が取得できる条件を探索した。

<生体内分布のダイナミクス解析>

動物への内部被ばく核種投与方法として、(1) 尾静脈に注射する血管内投与、(2) エサに混ぜて摂取させる食時投与、(3) 水に混ぜて摂取させる水分補給時投与を検証した。内部被ばく核種を摂取したマウス・ラットをイソフルラン麻酔下で SPECT 撮像し、画像解析によって各臓器への分布速度、集積率、滞留時間、各臓器からの排泄速度を測定した。

<防護剤の効果検証>

放射性ヨウ素投与前および放射性ヨウ素投与後一定時間ごとに安定ヨウ素剤を投与し、SPECT で継続的に動態の追跡を行った。甲状腺集積に対する防護効果を経時的に測定した。

4. 研究成果

本課題が研究対象とする内部被ばく核種(放射性ヨウ素 131 や放射性セシウム 137)はウランの主たる核分裂生成物である。これらに由来するガンマ線は、一般的に用いられる医療用の SPECT 核種に比べ比較的高いエネルギーを有している。これらを当施設の小動物用 SPECT 装置で画像化するためには機器のセッティングが不可欠であった。

これらの問題を解決するため、SPECT 装置に搭載されているマルチチャンネルアナライザ設定の見直しおよび検出器のノーマライゼーションを実施した。同時に投与量、収集時間等の撮像条

件、画像再構成条件を最適化し、今後の実験の撮像方法を確立させた。Table 1 に SPECT 撮像条件の詳細を示す。

Table 1: SPECT imaging Method

Injection Dose	15 MBq/mouse
Acquisition Mode	Step and Shoot
Projection Limit	20 sec
Number of Projection	64
Rotate Angle	360 °
Reconstruction Algorithm	ML-EM
Number of Iteration	30

SPECT 撮像条件の最適化によって、15MBq 程度の放射性ヨウ素 131 でも 7 日から 10 日程度は経時的に追跡できるようになった。

これまでもマウス体内におけるヨウ素の動態は論じられてきたが、実際に放射性ヨウ素の動態を経時的に画像化した報告はない。同一固体を生きのまま継続的に観察および定量できることが分子イメージングの強みであるが、内部被ばく核種においてもこの技術は応用可能であることが示された。本研究における目的の一つである、「分子イメージング技術を用いた内部被ばくの可視化」は達成できたと言えるだろう。

得られた画像の 1 例を図 1 に示す。甲状腺と胃に放射性ヨウ素 131 が強く集積していることが観察できる。ノイズやアーチファクトなどの映り込みも少なく、優れた画質で撮像ができており、定量性も維持していた。

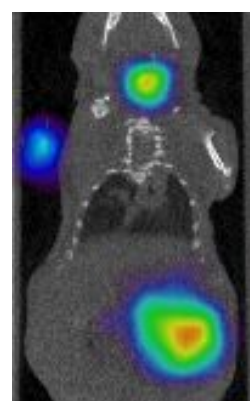


図 1. SPECT 画像

一方、セシウム 137 についても画像化する手段を模索したが、放射性セシウム 137 に由来するガンマ線はヨウ素 131 よりもさらにエネルギーが高く、SPECT の検出器で画像化することは不可能であった。

放射性ヨウ素の投与方法についての妥当性は、SPECT 画像の解析によって算出された各臓器への分布速度、集積率、滞留時間、各臓器からの排泄速度から判断した。

エサおよび水に混ぜる方法では、個体ごとの摂取量が想定以上におおきくばらつき、個体差の影響が無視できないレベルであった。このため、以降の研究では血管内投与を採用した。

ヨウ化カリウムを防護剤として事前に投与し、放射性ヨウ素の体内動態を追跡する実験では、成人男性の服用量と同等量(体重換算)を放射性ヨウ素投与の 24 時間前に負荷した。これは安定ヨウ素剤を使用するガイドラインに準拠したものである。

安定ヨウ素剤の前投与は放射性ヨウ素の蓄積を減少させることが確認できたが、ヒト用の防護剤が想定している効果より低い結果となった。ヒトでは放射性ヨウ素の摂取 24 時間前に防護剤を服用することが推奨されているが、この条件ではマウスにおいて防護効果は 50%程度であった。高い防護効果が得られるタイミングを模索するため、防護剤を投与する時間を 2 時間ずつ遅らせて防護効果を検証したところ、放射性ヨウ素を投与する 4 時間前に防護剤を投与することでおよそ 80% の防護効果を得られることが分かった。

一方で、ヨウ素-131 を投与する時間と防護剤を投与する時間の間隔が短すぎても効果は得にくく、同時投与した場合は 50%程度の防護効果しか得られなかった。この原因として、血管内に投与したヨウ素は体内動態が早く集積または排泄にかかる時間が非常に短いことから、投与経路が変わることで放射性ヨウ素の体内動態および防護剤の効果も大きく変化することが想定された。

そこで、放射性ヨウ素を胃内に直接投与する手法を用い、体内分布の傾向と防護剤による動態変化を SPECT で経時的に追跡したところ、血中投与した群にくらべ、甲状腺集積量が最大になるまでの時間が長くなり、消化管内への残留が長時間にわたって観察された。また、防護剤を投与したマウスでは 80%の甲状腺集積阻害率が認められ、血中投与時と大きく変化しなかった。消化管の残留は防護剤の有無に関わらず放射性ヨウ素投与後 6 時間まで認められた(図 2)。

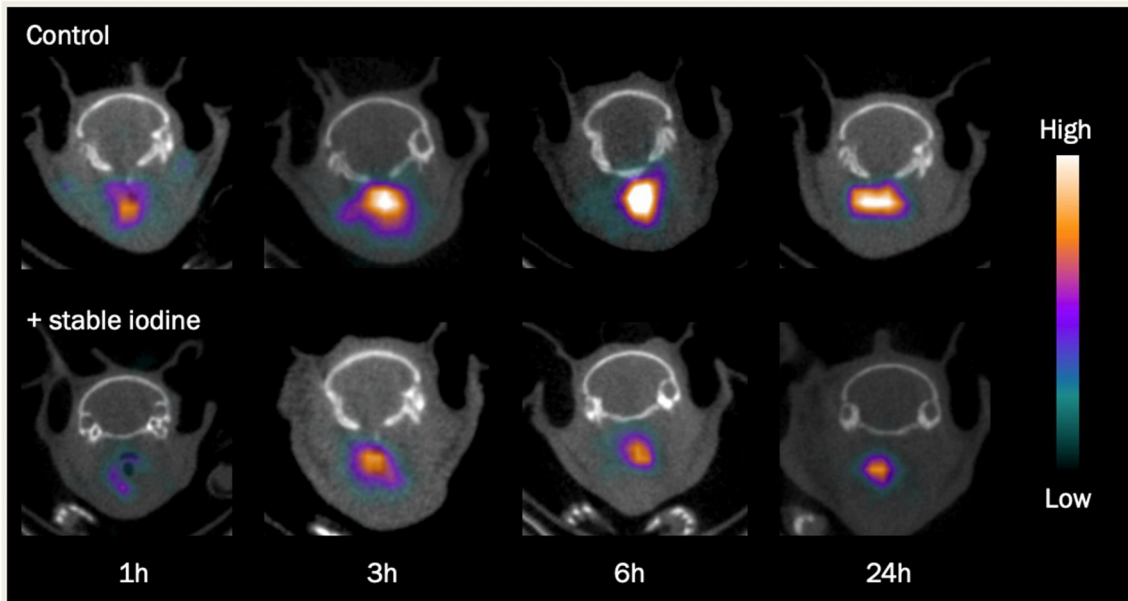


図 2. 放射性ヨウ素の甲状腺集積の経時変化

以上の結果から、実際の災害時に放射性ヨウ素を経口接種した場合、甲状腺集積の防止に加え、消化管からの速やかな排泄が課題になると考えられる。消化管内の内容物に付着・浸透することで体外排泄の妨げになっているため、消化管に入った放射性ヨウ素を捕捉し、再吸収と付着を抑制する手法の開発が次の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 0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 Mizutani Asuka, Kobayashi Masato, Aibe Riku, Muranaka Yuka, Nishi Kodai, Kitamura Masanori, Suzuki Chie, Nishii Ryuichi, Shikano Naoto, Magata Yasuhiro, Ishida Yasushi, Kunishima Munetaka, Kawai Keiichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Measurement of Hepatic CYP3A4 and 2D6 Activity Using Radioiodine-Labeled O-Desmethylvenlafaxine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11458 ~ 11458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms231911458	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 Muranaka Yuka, Mizutani Asuka, Kobayashi Masato, Nakamoto Koya, Matsue Miki, Takagi Fumika, Okazaki Kenichi, Nishi Kodai, Yamazaki Kana, Nishii Ryuichi, Shikano Naoto, Okamoto Shigefumi, Maki Hideki, Kawai Keiichi	4. 巻 14
2. 論文標題 123I-BMIPP, a Radiopharmaceutical for Myocardial Fatty Acid Metabolism Scintigraphy, Could Be Utilized in Bacterial Infection Imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1008 ~ 1008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics14051008	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 Kobayashi Masato, Mizutani Asuka, Muranaka Yuka, Nishi Kodai, Komori Hisakazu, Nishii Ryuichi, Shikano Naoto, Nakanishi Takeo, Tamai Ikumi, Kawai Keiichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Biological Distribution of Orally Administered [123I]MIBG for Estimating Gastrointestinal Tract Absorption	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 61 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics14010061	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 Nishi Kodai, Kobayashi Masato, Kikuchi Minori, Mizutani Asuka, Muranaka Yuka, Tamai Ikumi, Kawai Keiichi, Kudo Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Inhibition of the Hepatic Uptake of 99mTc-Tetrofosmin Using an Organic Cation Transporter Blocker	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1073 ~ 1073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13071073	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 Kobayashi Masato, Mizutani Asuka, Okamoto Takaki, Muranaka Yuka, Nishi Kodai, Nishii Ryuichi, Shikano Naoto, Nakanishi Takeo, Tamai Ikumi, Kleinerman Eugenie S., Kawai Keiichi	4. 巻 94-95
2. 論文標題 Assessment of drug transporters involved in the urinary secretion of [99mTc]dimercaptosuccinic acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 92 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nucmedbio.2021.01.004	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 Kobayashi Masato, Mizutani Asuka, Nishi Kodai, Muranaka Yuka, Nishii Ryuichi, Shikano Naoto, Nakanishi Takeo, Tamai Ikumi, Kleinerman Eugenie S., Kawai Keiichi	4. 巻 90-91
2. 論文標題 [131I]MIBG exports via MRP transporters and inhibition of the MRP transporters improves accumulation of [131I]MIBG in neuroblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 49 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nucmedbio.2020.09.004	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 Kobayashi Masato, Nishi Kodai, Mizutani Asuka, Hokama Tsuzumi, Matsue Miki, Tsujikawa Tetsuya, Nakanishi Takeo, Nishii Ryuichi, Tamai Ikumi, Kawai Keiichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Imaging of hepatic drug transporters with [131I]6- -iodomethyl-19-norcholesterol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50049-8	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西井瑛亮, 西弘大, 桧垣正吾, 廣田昌大, 伊藤茂樹, 松田尚樹, 工藤崇
2. 発表標題 捕集剤による放射性ヨウ素の体内動態の変化に関するパイロット研究
3. 学会等名 小動物インビボイメージング研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 甲状腺被ばく予防用経口組成物および甲状腺被ばく予防用飲食品	発明者 西 弘大、廣田昌大、 松垣正吾、伊藤茂樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、L22003	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------