

平成 22 年 5 月 12 日現在

研究種目：基盤研究 (B)  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19390312  
 研究課題名 (和文) F-18 フルオロデオキシマンノース (FDM) による PET がん診断法の開発

研究課題名 (英文) Development of F-18 fluorodeoxymannose (FDM) as a PET probe for cancer imaging

研究代表者  
 福田 寛 (FUKUDA HIROSHI)  
 東北大学・加齢医学研究所・教授  
 研究者番号：30125645

## 研究成果の概要 (和文)：

求核置換反応を用いた<sup>18</sup>F-フルオロデオキシマンノース (FDM) の標識合成法の開発を行った。まず、FDM 合成のための3種類の前駆体をデザインし合成した。そのうち前駆体3を用いた標識合成により高収率 (56%)、高純度 (>98%) の FDM の合成に成功した。また担癌ラットを用いた体内分布実験およびイメージング実験により、FDM の高い腫瘍集積性、相対的に低い脳集積、腎臓からの速やかな排泄を確認した。さらに FDM の臨床応用を開始するための急性毒性試験をマウスで行い、安全性を確認した。

## 研究成果の概要 (英文)：

We attempted to develop a method for radio-synthesis of <sup>18</sup>F-fluorodeoxymannose (<sup>18</sup>F-FDM) by nucleophilic substituted reaction. We synthesized 3 precursors for <sup>18</sup>F-FDM radio-synthesis and <sup>18</sup>F-FDM was successfully synthesized using precursor 3 with high radiochemical yield (43-67%) and purity (94-98%). Bio-distribution and imaging studies of tumor bearing rat revealed high tumor uptake, relatively low uptake in the brain and rapid clearance from the kidney and blood. No acute toxicity was found in mice administered with 0.1 および 1.0 mg/kg of cold FDM.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2008 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009 年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
年度			
総計	9,200,000	2,760,000	11,960,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 放射線科学

キーワード：画像診断学 (含放射線診断学、核医学)

## 1. 研究開始当初の背景

<sup>18</sup>F-フルオロデオキシグルコース (<sup>18</sup>F-FDG) を用いたポジトロン断層法 (PET) によるがん

診断は平成14年4月に保険適応となって以降、急速に普及しており、いまやがん診療に欠かせない画像診断法となっている。<sup>18</sup>F-FDG に

よるPET癌診断法は、研究代表者がラット転移性肝癌のモデルを用いて、がん診断における有用性を1982年に世界で初めて画像として示した論文に端を発している。実はこの論文では、グルコース類似の $^{18}\text{F}$ -フルオロデオキシマンノース( $^{18}\text{F}$ -FDM)も $^{18}\text{F}$ -FDGと同様にがん診断に有用であること、すなわち、 $^{18}\text{F}$ -FDGと $^{18}\text{F}$ -FDMの腫瘍(ラット肝癌AH109A)への取り込みは、ほぼ同等であったが、脳への取り込みが約1/3少ないこと、血液クリアランスが $^{18}\text{F}$ -FDMの方が早いことを示した。

一方、現在汎用されている $^{18}\text{F}$ -FDGは、がんを集積すると同時に脳へ高集積を示すため脳腫瘍の診断には適していない。また、脳以外の正常組織でも集積の高い部位があること、炎症巣にも集積するなどの欠点がある。 $^{18}\text{F}$ -FDMは腫瘍への集積が同等で脳や小腸、筋肉への集積が少ないこと、血液からのクリアランスが早いことにより、 $^{18}\text{F}$ -FDGよりも優れたPETがん診断薬となる可能性がある。しかし、当時の合成法では $^{18}\text{F}$ -FDMの合成の収率は極めて低く、臨床研究を開始するには至らなかった。その後、 $^{18}\text{F}$ -FDG合成法の進歩があり、 $^{18}\text{F}$ アニオン法による合成法が開発され現在に至っている。技術的な困難さは依然として克服されてはいないが、 $^{18}\text{F}$ -FDMを高収率で標識合成挑戦する環境は整ってきたと判断し、高収率・高純度の標識合成法の開発に着手した。

## 2. 研究の目的

$^{18}\text{F}$ アニオン法を用いた求核置換反応により、 $^{18}\text{F}$ -FDMの高収率・高純度合成法を確立し、次いで $^{18}\text{F}$ -FDMがPETによるがん診断に有用な標識薬剤であることを担がん動物を用いた基礎実験で確認する。さらに臨床研究を開始するための毒性試験等の前臨床試験を行い、臨床研究を開始する準備を整える。

## 3. 研究の方法

具体的研究項目は以下の通りである。

- (1)  $^{18}\text{F}$ アニオンを用いた求核置換反応による $^{18}\text{F}$ -FDMの高収率標識合成法を開発する。
- (2) マウス・ラット腫瘍を用いて、 $^{18}\text{F}$ -FDMの腫瘍への集積・正常組織への集積、血液からのクリアランスを $^{18}\text{F}$ -FDGと比較して、PETがん診断上の優位性を明らかにする。
- (3) マウスに対する急性毒性・薬理試験・被曝線量等の安全性に関する前臨床試験を行う。

## 4. 研究成果

- (1)  $^{18}\text{F}$ アニオンを用いた求核置換反応による $^{18}\text{F}$ -FDMの高収率標識合成法の開発  
3種類の $^{18}\text{F}$ -FDM合成用の前駆体を設計・合成し(図2)、それぞれの前駆体

を用いて求核置換反応による $^{18}\text{F}$ -FDM合成を試みた。3種類の $^{18}\text{F}$ -FDM合成前駆体のうち、 $^{18}\text{F}$ -FDM前駆体3を利用した標識合成では $^{18}\text{F}$ -FDMを高収率(56%)、高純度(>98%)再現性良く合成することができた(図3)。他の2つの前駆体による標識合成は収率が極めて低いことがわかった。

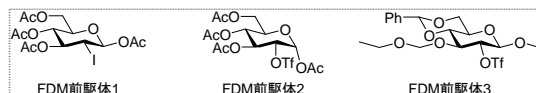


図2 3種類の $^{18}\text{F}$ -FDM合成前駆体

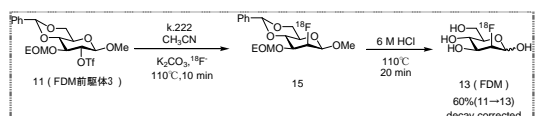


図3 前駆体3を用いた $^{18}\text{F}$ -FDMの標識合成

## (2) $^{18}\text{F}$ -FDMの腫瘍集積および正常組織分布

AH109Aラット肝癌を移植したラットを用いて、体内分布実験およびガンマカメラによるイメージングを行った。とりこみの指標には% dose/g組織を用いた。その結果、投与60分後には腫瘍に高い集積が見られ、120分後もほぼ同等の値を示した。一方、血液からの排泄は早く60分後には低値を示した。また脳への取り込みはFDGよりも低値を示した。また、他の正常組織への取り込みは低値を示した(図4)。

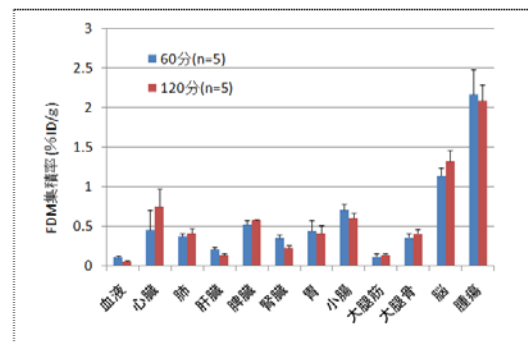


図4 AH109A肝癌を移植したドンリュウラットにおける正常組織およびAH109A腫瘍への $^{18}\text{F}$ -FDM集積ガンマカメラによるイメージングでは、腫瘍への高い集積および脳への比較的低い集積、腎からの早い排泄を確認した(図5)。

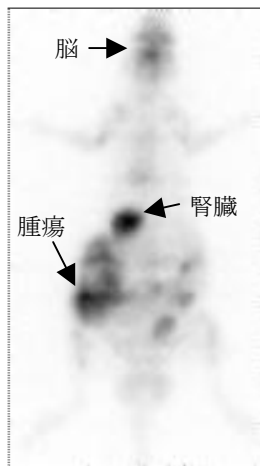


図5 担がんラットのガンマカメラによるイメージング (FDM 投与 2 時間後)

### (3) マウスに対する急性毒性・薬理試験

フルオロデオキシマンノース (FDM) の毒性を検討するため、6 週齢の ICR 系マウス (1 用量群当たり雌雄各 5 匹) を用いて、0 (媒体のみ)、0.1 および 1.0 mg/kg の用量で単回静脈内投与した。その結果、いずれの群にも死亡例は認められなかった。また、一般状態および体重推移について実験期間中に異常は認められず、剖検でも異常は認められなかった。以上の結果から、本試験条件下ではフルオロデオキシマンノースに起因した急性毒性変化は認められないと結論した。

体内分布実験のデータを用いて、被曝線量の評価を今後行うとともに、FDM の自動合成装置の開発を行い、臨床研究を開始するための準備を完了する予定である。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 22 件)

1. Saiki H, Iwata R (9人、2番目)、査読有、Electrochemical concentration of no-carrier added [ $^{18}\text{F}$ ]fluoride from [ $^{18}\text{O}$ ]water in a disposable microfluidic cell for radiosynthesis of  $^{18}\text{F}$ -labeled radiopharmaceuticals. Appl Radiat Isot, in press.
2. Nakamoto Y, Fukuda H (12人、4番目)、査読有、Clinical evaluation of whole-body FDG PET for recurrent gastric cancer: A multicenter study. Jpn J Clin Oncol 39, 2009, 297-302.
3. Inoue K, Fukuda H (4人、4番目)、査読有、A bone marrow F-18 FDG uptake exceeding the liver uptake may indicate bone marrow hyperactivity. Ann Nucl Med 23, 2009, 643-649.
4. Kaneta T, Fukuda H (14人、3番目)、査

読有、Clinical significance of performing  $^{18}\text{F}$ -FDG PET on patients with gastrointestinal stromal tumors: a summary of a Japanese multicenter study. Ann Nucl Med 23, 2009, 459-464.

5. Inoue K, Fukuda H (6人、6番目)、査読有、 $^{18}\text{F}$ FDG uptake associated with CT density on PET/CT in lungs with and without chronic interstitial lung diseases. Ann Nucl Med 23, 2009, 277-281.
6. Takanami K, Fukuda H (7人、6番目)、査読有、FDG PET for esophageal cancer complicated by sarcoidosis mimicking mediastinal and hilar lymphnode metastases: two case reports. Clin Nucl Med 33, 2008, 258-261.
7. Ishiwata K, Iwata R (4人、4番目)、査読有、Whole-body tumor imaging: O- $^{11}\text{C}$ methyl-L-tyrosine/positron emission tomography. Cancer Imaging 2, 2008, 175-179.
8. Takanami K, Fukuda H (8人、7番目)、査読有、Q fever with lymphadenopathy on F-18 FDG PET. Clin Nucl Med 33, 2008, 436-437.
9. Inoue K, Fukuda H (7人、7番目)、査読有、Increase of serum CA19-9 level without an evident lesion on conventional imaging is insufficient for justification of  $^{18}\text{F}$ FDG PET examination. Hepato-Gastroenterology 55, 2008, 46-49.
10. Inoue K, Fukuda H (9人、9番目)、査読有、Diagnosing active inflammation in the SAPHO syndrome using  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT in suspected metastatic vertebral one tumor. Ann Nucl Med 21, 2007, 477-480.
11. Kaneta T, Fukuda H (17人、15番目)、査読有、Initial evaluation of dynamic human imaging using  $^{18}\text{F}$ -FRP170 as a new PET tracer for imaging hypoxia. Ann Nucl Med 21, 2007, 101-107.

[学会発表] (計 30 件)

1. 新保 亮、岩田 錬、福田 寛 (8人、7,8番目)、求核置換反応を利用したフルオロデオキシマンノース合成法の確立と腫瘍集積性の評価日本薬学会第 130 回年会、2010 年 3 月 30 日、岡山。
2. Furumoto S, Iwata R, Fukuda H (6人、5,6番目)、Synthesis and preliminary evaluation of [ $^{18}\text{F}$ ] FDM for tumor imaging. 18<sup>th</sup> Int Symp Radiopharm Sci, July 12-17, 2009, Edmonton, Canada.
3. 古本祥三、岩田 錬、福田 寛、(6人、5,6番目)、2-フロロピリジン誘導体化による代謝安定性の向上を目指した  $^{18}\text{F}$ 標識

- MMP-2 画像化プローブの開発、第 49 回日本核医学会学術総会、2009 年 10 月 1 日、旭川。
4. 新保 亮、岩田 錬、福田 寛、(8 人、7、8 番目)、新規前駆体による<sup>18</sup>F]FDG合成とその生物学的評価、第 49 回日本核医学会学術総会、2009 年 10 月 1 日、旭川。
  5. Takanami K, Fukuda H(4 人、3 番目)、Management of physiologically increased FDG uptake in the myocardium for the diagnosis of the mediastinal and lung diseases nearby heart and the myocardial disease. 56<sup>th</sup> SNM Annual Meeting, June 13-17,2009 Toronto, Canada.
  6. Takanami K, Fukuda H, (6 人、4 番目)、Combination of multimodality imaging for evaluationg cardiac involvement of sarcoidosis. Annual Meeting of RSNA, Nov 29-Dec 4, 2009, Chicago, USA.
  7. Inoue K, Fukuda H (7 人、7 番目)、Association of <sup>18</sup>FDG uptake by bone marrow and spleen with hematological parameters in patients with and without malignancy , Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2008, Munich, Germany, October 12-15, 2008.
  8. Furumoto S, Iwata R, Fukuda H(10 人、8、10 番目)、Assesment of hypoxia induced by vascular targeting therapy, 54<sup>th</sup> SNM Annual Meeting, June 3-6,2007, Washington DC, USA,
  9. Inoue K, Fukuda H (7 人、7 番目)、Correlation of lung FDG uptake and CT dependent density regions with and without interstitial lung diseases on <sup>18</sup>FDG-PET/CT, 54<sup>th</sup> SNM Annual Meeting, June 3-6., Washington DC, USA, 2007.
  10. Kaneta T, Iwata R, Fukuda H(11 人、3,10 番目)、Influences of nitrogylcelin treatment on tumor uptake of hypoxia marker, [F-18]FRP170、54<sup>th</sup> SNM Annual Meeting, June 3-6, 2007, Washington DC, USA.

[図書] (計 5 件)

1. 岡田 賢、福田 寛、井上健太郎、中外医学社、「PET-CT 診断マニュアル」,2008, 110-126 ページ。
2. 小川誠二、上野照剛監修、編集委員、福田 寛(編集委員 10 人、順序なし)、エヌ・ティー・エス社、「非侵襲的・可視化ハンドブックーナノ・バイオ・医療から情報システムまで」,2007、総ページ数 1080.
3. 福田 寛、生体イメージング法における PET の位置づけ、小川誠二、上野照剛監修、エヌ・ティー・エス社、「非侵襲的・可視化ハンドブックーナノ・バイオ・医療から情報システムまで」,2007, 499-501.
4. 福田 寛、窪田和雄、小川誠二、上野照剛

- 監修、エヌ・ティー・エス社、「非侵襲的・可視化ハンドブックーナノ・バイオ・医療から情報システムまで」,2007, 584-592.
5. 岩田 錬、小川誠二、上野照剛監修、エヌ・ティー・エス社、「非侵襲的・可視化ハンドブックーナノ・バイオ・医療から情報システムまで」,2007, 518-531.

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年月日：  
 国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 取得年月日：  
 国内外の別：

[その他]  
 ホームページ等:なし

6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
 福田 寛 (FUKUDA HIROSHI)  
 東北大学・加齢医学研究所・教授  
 研究者番号：30125645
  - (2) 研究分担者  
 岩田 錬 (IWATA REN)  
 東北大学・サイクロンラジオアイソトープセンター・教授  
 研究者番号：60143038  
 吉岡 孝志 (Yoshioka Takashi)  
 山形大学・医学部・教授  
 研究者番号：90271981
  - (3) 連携研究者  
 古本 祥三 (FURUMOTO SHOZO)  
 東北大学・大学院医学系研究科・講師  
 研究者番号：00375198