

機関番号：17401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591450

研究課題名（和文） 18F 標識による高分化型腫瘍診断薬の合成と臨床研究

研究課題名（英文） Synthesis and Clinical Study of Diagnostic Radiopharmaceuticals labeled 18Fluorine for well differentiated carcinomas.

研究代表者

富吉 勝美（TOMIYOSI KATSUMI）

熊本大学・生命科学研究部・教授

研究者番号：60188802

研究成果の概要（和文）：ボランティアの 18F-Acetate 185MBq/5ml 投与後、30 分後の CT 画像と PET 画像を得た。18F-Acetate は健常人に対して、特に集積する臓器はなく、速やかに腎臓を通して暴行から排泄されることがわかった。また体内での 18F-の脱離が生じないことがわかった。腫瘍を植え付けた動物実験の体内分布の実験が必要である。

研究成果の概要（英文）：18F-Acetate (18FAC) was synthesized with a new method. After injection of 185MBq 18FAC into Volunteers, PET and CT imaging were obtained. There is not specially trapped tissues but 18FAC was metabolized and cleared through kidney to bladder. We found also no free 18Fluorine de-ionize in vivo during the measurement. More studies need to get bio-distribution experiments for normal and tumor-mounted animals.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：核医学 PET 腫瘍検索剤

1. 研究開始当初の背景

[¹¹C]酢酸はサイクロトロンを備える一部の施設で、PET（positron emission tomography：陽電子放射断層法）用腫瘍検索剤として使用されている。[¹¹C]酢酸は、近年の研究により FDG-PET において偽陰性となる高分化型の腫瘍（肺高分化型腺癌など）に対して集積することが明らかになった。しかし、

[¹¹C]酢酸は半減期が 20 分と短いため、一部の検査でしか使用されていない。そのため本研究では、[¹¹C]酢酸の代替品として期待される半減期 110 分の ¹⁸F を標識した [¹⁸F]酢酸エステルの合成が必要であった。

2. 研究の目的

[¹⁸F]酢酸エステルの臨床的有用性に関し

では、前立腺癌のヒヒを用いた Ponde らの研究³⁾により、前立腺癌においては $[^{11}\text{C}]$ 酢酸よりも $[^{18}\text{F}]$ 酢酸のほうが検出能が高いことが示されている。 $[^{18}\text{F}]$ 酢酸は $[^{11}\text{C}]$ 酢酸と標識される位置が異なるため、同一の挙動を示すとは限らず、半減期 110 分の ^{18}F を標識した $[^{18}\text{F}]$ 酢酸エステルの合成と臨床応用についてボランティアの有用性を検討した。

3. 研究の方法

$[^{18}\text{F}]$ 酢酸エステルの標識合成には日本赤十字社熊本健康管理センターPET-CT 診断センター内のサイクロトロン及び、FDG 合成装置を利用した。生成した試料の分析には、HPLC や UV 検出器、NaI シンチレーションカウンタといった分析・分取システム (Fig. 1) を利用した。

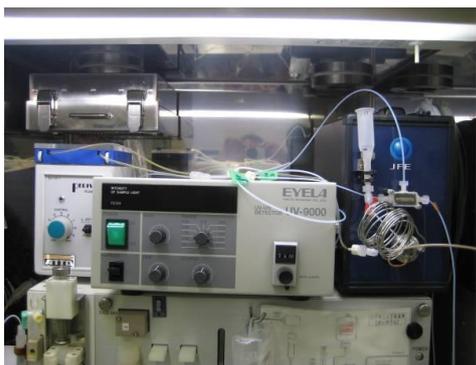


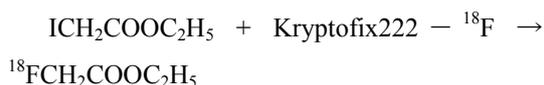
Fig. 1 分析・分取システム

$[^{18}\text{F}]$ 酢酸エステルの合成過程

(1) ^{18}F の生成核反応 $^{18}\text{O} (p,n) ^{18}\text{F}$

サイクロトロンを用いて ^{18}O 濃縮水にプロトン (p: 陽子) を照射し、上記の核反応により無担体の $^{18}\text{F}^-$ イオンを得る。

(2) $[^{18}\text{F}]$ 酢酸エステルの合成



ヨード酢酸エステルはアセトニトリルにより反応器内で溶解し、電解質溶液となっている。このヨード酢酸エステル中に $^{18}\text{F}^-$ イオンがクリプトフィックスによって運ばれる。その後 $^{18}\text{F}^-$ イオンとヨード

のイオン交換反応が起こり、 $[^{18}\text{F}]$ 酢酸エステルが生成する。

4. 分析条件および品質管理測定

標識合成の確認のため、HPLC を用いて分析を行った。使用したカラムは Luna 10u NH2 100A (phenomenex)、移動相は 10mM の NaH_2PO_4 を用いた。設定条件は流速 2.0 ml/min、UV 波長 280 nm とした。その結果、 $[^{18}\text{F}]$ 酢酸エステルが生成する (Fig. 2)。

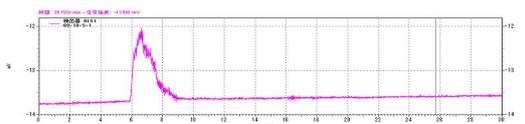


Fig. 2 ヨード酢酸エステルの原液を用いて生成した試料の分析結果

品質管理測定は上記、HPLC による放射化学純度、pH測定、発熱性物質検査を行った。5回連続合成生成物の測定で、放射化学的純度 99%以上、pHが6.5~7.0そしてすべてにおいてピロジェンフリーであった。

4. 研究成果

$[^{18}\text{F}]$ 酢酸エステルの合成を行い、さらに $[^{18}\text{F}]$ 酢酸エステルの合成と $[^{18}\text{F}]$ 酢酸エステルとヨード酢酸エステルの分離を行った。臨床応用にむけ合成後に混在するヨード酢酸エステルの濃度をできる限り低くし、高速液体クロマトグラフィー (以下 HPLC) による分析結果から、ヨード酢酸エステルの最適濃度は原液の 10 分の 1 となり、合成した $[^{18}\text{F}]$ 酢酸エステルの放射化学的純度は 99%以上と非常に高いものとなった。

Fig 3 にボランティアNのPET画像とCT画像を示す。Fig. 3 の上段は ^{18}F -Acetate 185 MBq / 5 ml 投与後、30分後の左側からCT画像とPET画像、その合成画像およびPET集積画像を示す。下段には比較として ^{11}C -Acetateの同様な画

像を示す。

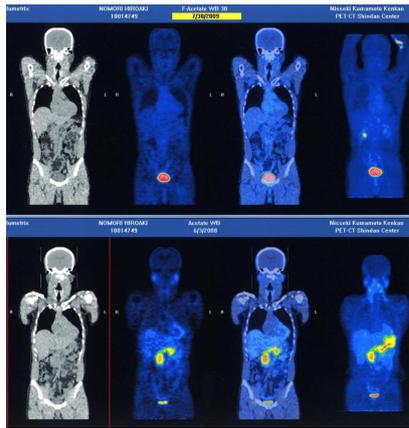


Fig. 3 ボランティア 18F-Acetate と 11C-Acetate の体内分布

11C-Acetate は図にみられるように、すい臓に取り込まれまた薄く肝臓および耳下腺に取り込まれている。それに対し、18F-Acetate は特に取り込まれた臓器は無く、代謝および排泄が腎臓から膀胱へと排泄されている。18F は骨シンチグラフィに用いられるように、それ自身骨に取り込まれるが、画像からわかるように投与後 18F が脱離していないことがわかる。また 18F-Acetate の 30分投与後と 60分投与後の経時変化について、両方において特に変化はみられず早い段階で排泄が起こっていると考えられる。臨床実験では代謝および排泄経路を明らかにするため投与するが、18F-Acetate は健常人に対して、特に集積する臓器はなく、速やかに腎臓を通して暴行から排泄されることがわかった。また体内での 18F の脱離が生じないことがわかった。

Fig 4は、ボランティアのPET画像である。図の上段に 18F-Acetate と下段に 18FDG の画像を示す。Fig 3のボランティアと同様 18F-Acetate は 18FDG に比べ、脳、心臓、肝臓、筋肉など特に集積は見られない。他方、18FDG は脳に強い集積および心臓および肝臓に薄い集積が見られグルコース代謝を見ることができる。

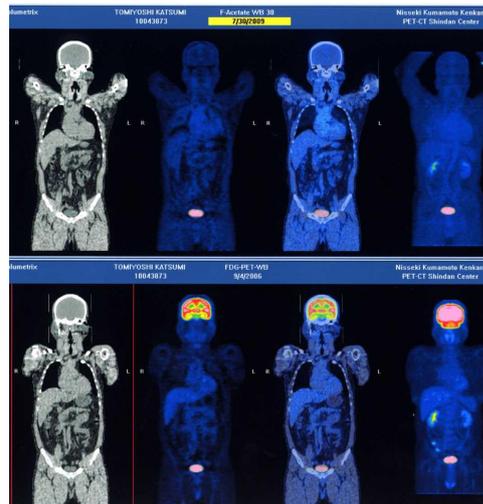


Fig 4 ボランティア 18F-Acetate の経時変化 (upper 18F-Acetate lower 18F-FDG)

藤林らが 11C-Acetate の腫瘍への集積機序について報告している。それによると、11C-Acetate の脂質代謝への取り込みが、細胞の成長活動に比例しており腫瘍ではその取り込みが大きい。また 18F-Acetate の前立腺がんへの取り込みを Welch らが報告している。彼らは、18F-Acetate は 18FDG の取り込みが少ない腫瘍たとえば、CWR22 腫瘍に対し、11C-Acetate より 2 時間後のコントラストが高く腫瘍検索に適している。11C-Acetate と 18F-Acetate の腫瘍への集積機序について腫瘍を植え付けた動物実験の体内分布の実験による機序の解明が必要である。

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 1 件)
 ① 竹松泰宏、富吉勝美、全身性アミロイドーシス試薬 (FESB) の開発、熊本大学医学部保健学科、論文集、査読無、3 巻、p130-137、(2010) .

〔学会発表〕(計2件)

- ① 浜崎彩子、富吉勝美、 ^{18}F -酢酸エステルの標識合成と分取精製、第47回放射線影響懇話会、平成22年7月17日、九州大学。
- ② 大塚俊亮、富吉勝美、L-Methyl-DOPAの ^{125}I による標識と分取・精製、第5回九州放射線医療技術学会、平成22年11月20日、崇城大学市民ホール

〔その他〕

ホームページ等

分子イメージング熊本大学生命科学研究部ホームページの構築中(第58回放射線影響懇話会アナウンス公開のため)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富吉 勝美 (TOMIYOSHI KATSUMI)
熊本大学・生命科学研究部・教授
研究者番号：60188802

(2) 研究分担者

なし ()

(3) 連携研究者

安東 由喜雄 (ANDO YUKIO)
熊本大学・生命科学研究部・教授
研究者番号：20253742
富口 静二 (TOMIGUCHI SEIJI)
熊本大学・生命科学研究部・教授
研究者番号：20172182