

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08130

研究課題名（和文）PET/MRIデュアル造影を目指した放射性Mn-52製造法の確立

研究課題名（英文）Establish of radioactive Mn-52 manufacturing method for PET/MRI dual imaging

研究代表者

森 哲也（Mori, Tetsuya）

福井大学・高エネルギー医学研究センター・助教

研究者番号：40397287

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）：画像診断で有用なPETとMRI双方のモダリティで撮像可能なマンガン-52（Mn-52）標識PET/MRI診断薬の開発を視野に入れ、院内小型サイクロトロンでのMn-52製造法の確立を目指した。照射ターゲットの作成では、電着めっき法で土台の純金ディスクにCr-52をめっきすることができたが、表面安定性が悪くMn-52を製造する工程まで至らなかった。目的物MnとCrの分離精製では、陰イオン樹脂と酸濃度の違いで分離する条件を検討し、既存自動精製装置で精製することができた。本研究成果は、今後Mn-52標識PET/MRI診断薬の開発に向けた研究の推進につながると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マンガン（Mn）は常磁性かつ低毒性のためMRI造影剤に適した元素であり、また放射性同位体のMn-52は、化学的特性を保持しつつPETでも検出可能な核種のため、PETとMRI双方で動態把握できるMn-52標識PET/MRI診断薬の開発を視野に入れ、院内サイクロトロンでのMn-52製造法の確立を目指した。その結果、少量ながらターゲットを作成できたが、表面安定性が悪くMn-52製造工程までは至らなかった。目的物の分離精製では、陰イオン樹脂と酸濃度で分離する条件を検討し、既存自動精製装置で自動化ができた。本成果は、今後Mn-52標識PET/MRI診断薬の開発に向けた研究の推進につながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：With a view to developing manganese-52 (Mn-52)-labeled PET/MRI diagnostic agents that can be imaged by both PET and MRI modalities useful in diagnostic imaging, we aimed to establish a method for manufacturing Mn-52 using a small in-hospital cyclotron. In the production of the irradiation target, we were able to plate Cr-52 on the pure gold disk of the base by the electroplating method, but the surface stability was poor and the process of manufacturing Mn-52 was not reached. In the separation and purification of Mn and Cr, we examined the conditions for separation with an anion column and the difference in acid concentration, and were able to purify them with the existing automatic purification equipment. These results will lead to the promotion of research toward the development of Mn-52-labeled PET/MRI diagnostic agents in the future.

研究分野：放射性薬剤

キーワード：Mn-52 PET/MRI 放射性薬剤製造

## 1. 研究開始当初の背景

PET はドラッグデザインされた放射性薬剤 (PET 薬剤) の生体内挙動を高感度で定量的に観察できることから、分子イメージングというキーワードのもと、基礎研究だけでなく臨床分野においても重要な画像診断ツールとして認知されている。PET 薬剤は通常スタンダード核種と呼ばれる 4 核種 (フッ素-18、炭素-11、窒素-13、酸素-15) が使われているが、近年、銅-64 (Cu-64) やジルコニウム-68 (Zr-68) などの放射性金属核種を利用した報告がなされている。金属核種では、そのイオン型がキレート錯体を形成しやすいため、タンパク質やペプチドなどに二官能性キレート試薬配位子を導入することで標識が可能となる。さらに、スタンダード核種に比べ半減期が長い核種が多く、長時間の動態観察が可能となっている。また、サイクロトロンを持たない施設や金属核種の製造体制が整っていない PET 施設へのデリバリー対応の可能性も期待されている。

一方、MRI 撮影に使われている MRI 造影剤は、MRI 診断能を向上させるために使用されており、この造影剤には常磁性金属が用いられる。その中でもガドリニウムは、T1 短縮効果が高く、常磁性体として優れた特性を有しているが、重金属のガドリニウムは単体では毒性が非常に高く体内蓄積性があり、キレート錯体を形成させることで毒性の軽減や速やかな排泄を図っている。しかしながら、2013 年にガドリニウムの脳沈着が報告され、ガドリニウム造影剤との関連性について議論されることとなり、2017 年には厚労省・生活衛生局医薬安全対策課より「ガドリニウム造影剤の使用上の注意の改訂について」の通知がなされた。ただ、ガドリニウムの脳への沈着機序については不明な点が多く、経時的な動態の解明が必要となっている。ガドリニウムに代わる元素を用いた造影剤の開発が進められている中、常磁性でかつ毒性の低いマンガンを利用した造影剤が注目されている。遷移元素のマンガンは、人体にとっては必須元素であり、骨の形成や代謝に関係し消化を助ける働きが知られている。そこで、高感度かつ高い定量性を持つ画像モダリティの PET での撮像が可能なマンガンの放射性同位体であるマンガン-52 (Mn-52) に着目した。Mn-52 は、 $\beta^+$ 壊変の割合が 29%とポジトロンを放出する核種であり、臨床への応用も可能とされる。また、半減期が 5.6 日と長いため、長期的な動態把握が可能となる。また、マンガンの 2 価イオンは錯体を形成し易く、種々のキレート試薬に適應できる利点がある。このことから既存造影剤と同様の化学形の標識体を作成し PET でその挙動を把握することで、これまで不明瞭であった MRI 造影剤の想定外の蓄積機序の解明や、新たな DDS 機構の探索研究に役立つと考えられる。

院内サイクロトロンによる Mn-52 製造については海外学術雑誌で近年報告があり、高純度のクロム-52 (Cr-52) を照射ターゲットとした  $^{52}\text{Cr} (p, n) ^{52}\text{Mn}$  反応が主流となっている。ただ、照射ターゲット棒の形状がメーカーや施設で異なるため、新たに始めるためには高精度な治具の設計から行う必要があり膨大な費用と時間がかかる。そこで、国内外に普及しつつある Cu-64 の製造法をベースにした手法で Mn-52 を製造、精製できれば、Mn-52 を用いた研究のルーチン化が可能となると考えられる。

## 2. 研究の目的

近年、スタンダード PET 核種以外の放射性金属核種で標識された PET 薬剤の有用性を示す報告が国内外から次々となされ、注目が集まっている。金属元素は、そのイオン型がキレート構

造を形成しやすいため、タンパク質やペプチド等の標識体を作成しやすく、また、ポジトロン核種の中では比較的半減期が長いため、長時間の経時的な動態探索が可能となっている。これら核種の利用は、ターゲットとなる元素の形状や精製法により難易度が異なるため、施設が限られる。その中で、Cu-64 は有用性が見いだされた一部の薬剤で治験レベルに到達しているものがあり、製造施設が増えつつある。しかし、既報の Mn-52 製造では、高純度の Cr-52 膜状フォイルをターゲットにしており、ターゲット枠の形状が異なるため、治具の設計から実施する必要がある。本研究は、Mn-52 の利便性向上を目指し、普及しつつある Cu-64 製造法をベースとした新たな Mn-52 製造法の確立を目的とする。

### 3 . 研究の方法

本研究では、Mn-62 標識 PET/MRI 造影剤の開発を視野に入れ、院内サイクロトロンによる Mn-52 の製造法の確立を行うため、以下の工程を実施した。

#### (1) 照射ターゲットの作成

超高純度 Cr-52 を用いて Cu-64 製法にならい電着めっき法での実施を試みた。

#### (2) Mn-52 の精製

Cu-64 製法にならい、イオン交換樹脂を用いた精製条件の検討を行った。また、放射性同位元素を安全に取り扱う観点から、自ら開発した Cu-64 自動精製装置について今回の精製に適すよう改良した。

### 4 . 研究成果

本研究では、Mn-62 標識 PET/MRI 造影剤の開発を視野に入れ、PET 施設での院内サイクロトロンによる Mn-52 の製造法の確立を目指し、照射ターゲットの作成、および原料と目的物の分離精製条件とその分析条件について検討した。

PET 薬剤に適した高純度な Mn-52 を得るには、Mn-52 を照射ターゲットの Cr-52 から分離し、Mn-52 中に含まれる非放射性マンガンとクロムの混入量を把握する必要がある。非放射性マンガンは、放射性薬剤の品質に関わる比放射能に影響し、クロムは、医薬品の元素不純物ガイドライン（厚労省）でリスクアセスメントのクラス 3 に分類され、注射剤では 110  $\mu\text{g}$  以下/10 g 製剤と規定されているため、この量を定量できる分析法が必要となる。そこで、Cu-64 標識薬剤の分析に使用している高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を利用した遷移金属元素分析システムにてマンガンおよびクロムの定量化を試みた。その結果、マンガンについては 0.05-100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の範囲で定量的に測定できることを確認した。一方、クロムについては感度が鈍く本試験法は適していないことが判明した。そこで、水質試験検査キット（0.5-20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を用いてクロムの定量化を行うこととした。

照射ターゲットの作成では、Cu-64 の製法にならい電着めっき法を試みた。粉末の超高純度クロムを強酸で溶解させた後、照射ターゲットの土台となる純金ディスクに電着めっきさせた結果、期待値の 80%以上が達成できなかったものの、めっきに成功した（ $<10\%$ ）。しかし、表面の安定性が悪く Mn-52 を製造する照射実験まで至らなかった。照射ターゲットと目的物を分離する Mn と Cr の分離精製では、陰イオン樹脂カラムと酸濃度の違いにより分離する条件を検討し、Cu-64 製造時と同様の自動精製装置で自動精製することができた。

本研究では、Mn-52 製造のルーチン化を目指して照射ターゲットおよび精製条件の検討を行った。今後、Mn-52 標識 PET/MRI 造影剤の開発に向けた研究の推進につながると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

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

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