

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 13 日現在

機関番号：84203

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300360

研究課題名(和文)新規アミノ酸ポジトロン製剤を用いたテーラーメイド癌分子標的診断法の開発

研究課題名(英文)Development of a tailor-made molecular targeted oncologic diagnostic imaging using a newly-developed amino acid PET tracer.

研究代表者

東 達也(Higashi, Tatsuya)

滋賀県立成人病センター(研究所)・その他部局等・その他

研究者番号：50324629

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,300,000円、(間接経費) 4,590,000円

研究成果の概要(和文)：1)MeAIBの ^{18}F 標識体である ^{18}F NMeFAMPの合成は、収率約20%、合成時間約90分、放射化学的純度99.9%以上で順調だったが、品質検定、急性毒性試験等までは行えていない。2)従来法であるオンカラム加水分解法に比し、我々の導入したtwo-pot蒸留法やone-pot蒸留法を用いた新しい固相抽出技術による ^{18}F 標識体FACE合成法は高品位で安価で簡便な合成法として高い評価を得た。倫理委員会承認後、健常ボランティアおよび担癌患者で実施し、肝腫瘍患者でのFDGとFACEを併用したPET検査の結果は日本核医学会の英文誌Annals of Nuclear Medicineに掲載された。

研究成果の概要(英文)：We developed and had a success of the radio-synthesis method of ^{18}F NMeFAMP and the results of the synthesis was quite excellent with yield evaluation about 20%, synthesis time about 90 min, radiochemical purity > 99.9%. However, we could not move ahead to quality control test, acute toxicity test, etc. On the other hand, we had successful results in the radio-synthesis methods of ^{18}F FACE using newly-introduced solid phase extraction techniques, two-pot distillation and one-pot distillation methods. With these techniques, we can provide ^{18}F FACE radio-synthesis methods with higher quality, cheaper, and more simple process, as compared to the traditional on-column hydrolysis method. After the approval of our ethical committee, we performed a human PET study with liver tumor patients using ^{18}F FACE and ^{18}F FDG, and the results were published by a well-known medical journal, Annals of Nuclear Medicine.

研究分野：腫瘍学

科研費の分科・細目：腫瘍診断学

キーワード：癌 放射線画像診断 薬学 テーラーメイド治療 分子標的

1. 研究開始当初の背景

¹⁸F 標識フルオロデオキシグルコース (FDG)-PET 検査に代表される「分子イメージング」PET 検査は生体内で活動するがんの局在ならびに代謝を短時間かつ非侵襲的に画像化できる点で、がんの性格の把握に最適で、「個々人に最適なテーラーメイド医療」の実現にもっとも近いものと考えられている。近年 FDG 以外にも多くの新しいポジトロン製剤が開発されており、FDG-PET の欠点とされる領域、中枢神経系などアミノ酸や酢酸を用いた PET 検査が注目されており、我々は人工アミノ酸の ¹¹C 標識体 MeAIB (メチルエーアイビー) や酢酸の ¹⁸F 標識 FACE (フルオロアセテート) の開発の基礎検討に取り組んできた。とくに、¹¹C 標識体はその放射能半減期が 20 分と短い薬剤の供給や検査の汎用性において不利な側面を有するため、半減期 110 分と利用しやすい ¹⁸F 標識体の PET 製剤の開発が強く望まれている。人工アミノ酸や酢酸系の ¹⁸F 標識体の合成法や画像診断法は十分に確立されておらず、世界的にも限られた施設でのみ使用されているに過ぎず、その開発は総合的な糖・酢酸・アミノ酸代謝分子イメージング PET 法が可能となり、さらに「テーラーメイド医療」に近づくことができるものと期待されている。

2. 研究の目的

本研究は、フッ素標識人工アミノ酸やフッ素標識酢酸等によるポジトロンエミッション断層撮影 (PET) 診断薬の安定的な合成法を確立、これらを用いたがん細胞のアミノ酸代謝を半定量化する非侵襲的な PET 検査法を開発し、従来の FDG-PET を用いた糖代謝 PET 検査の欠点を補い、糖代謝 PET や酢酸代謝 PET 等との併用等により総合的な糖・酢酸・アミノ酸代謝分子イメージング PET 法を確立するという試みである。

3. 研究の方法

本研究ではすでに臨床的有用性に評価の得られている ¹¹C 標識 MeAIB から ¹⁸F 標識体の合成へと研究を広げ、これまで技術を活かし ¹⁸F 標識体 MeAIB である (R)-3-[¹⁸F]Fluoro-2-Methyl-2-N-(Methylamino)propanoic Acid ([¹⁸F]MeFAMP) の安定かつ効率的な合成法の確立を目指した。本検討では、前駆体合成条件の確立・最適化において有機合成に十分実績を有する大桃善朗准教授 (大阪薬科大学大学院) との研究協力体制の下で実施した。

同時に、酢酸系の ¹⁸F 標識体 FACE (フルオロアセテート) の合成法安定供給法を開発し、安全性確認、ヒトへの投与を念頭に当研究所の倫理委員会および短寿命放射性薬剤検討委員会に健常ボランティア・担癌患者での投与撮像に関する申請を行い、承認後公的な臨床検査登録機関に申請・登録の上、当センターにおいて健常ボランティアおよび担癌患者で実施した。さらにその臨床応用を進め、

臨床使用可能な PET 薬剤として FDG との併用による PET 検査の総合的な糖・酢酸・代謝分子イメージング PET 法の有用性を検討・報告した。

4. 研究成果

MeAIB の ¹⁸F 標識体である [¹⁸F]MeFAMP の合成は、収率約 20%、合成時間約 90 分、放射化学的純度 99.9% 以上であったが、放射性薬剤基準を参考とした品質検定、急性毒性試験 (有効成分、標識最終製剤) および被曝線量等の臨床使用に必要な試験結果までは行えておらず、当研究所の薬剤委員会及び倫理委員会での承認を得られていない。

一方、酢酸の ¹⁸F 標識体である FACE に関しては、合成法の安定、供給量の確保に成功し、学会報告も行った。合成法に関しては大きな進歩が見られ、従来法であるオンカラム加水分解法に比し、我々の導入した two-pot 蒸留法では放射化学的収率が上回り、より安定した合成法の提唱ができた。またさらにこれを発展させ、one-pot 蒸留法による新しい固相抽出技術を導入し、これを用いた ¹⁸F 標識体 FACE 合成法を確立したことは大きな進歩である。従来法であるオンカラム加水分解法やさらに我々の提唱した two-pot 蒸留法に比べても、さらに高品質な薬剤合成が可能で、比較的安価で簡便な合成法として、今後普及が望まれる新たな固相抽出法であると、学会でも高い評価を得ている。

また、これを受けて、当研究所の倫理委員会および短寿命放射性薬剤検討委員会に健常ボランティア・担癌患者での投与撮像に関する申請を行い、承認後、公的な臨床検査登録機関・大学病院医療情報ネットワーク UMIN の臨床試験登録システムへの申請・登録 (UMIN 試験 ID: 健常ボランティア: UMIN000007575、担癌患者: UMIN000008837) まで順調に進捗した。健常ボランティア・担癌患者での臨床研究は順調に経過し、肝腫瘍患者での検討で、FDG と FACE を併用した PET 検査を行い、FACE の腫瘍診断における意義を明らかにすることができた。総合的な糖・酢酸・アミノ酸代謝分子イメージング PET 法としての第一歩を踏み出すことができたという点が高く評価され、その成果は国内有数の英文医学誌である日本核医学会の英文機関誌 Annals of Nuclear Medicine に掲載され、大いに注目されている (5. 雑誌論文 参照)。国内での臨床使用の普及、「テーラーメイド医療」への貢献が将来的に期待される。

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 2 件)

Takemoto K, Hatano E, Nishii R, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Yamauchi H, Matsumura K, Zaima M, Toriguchi K,

Tanabe K, Kitamura K, Seo S, Taura K, Endo K, Uemoto S, Higashi T. Assessment of [¹⁸F]-fluoroacetate PET/CT as a tumor-imaging modality: preclinical study in healthy volunteers and clinical evaluation in patients with liver tumor. *Ann Nucl Med*. 2014 Mar 6. [Epub ahead of print]

Nishii R, Higashi T, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Yamauchi H, Motoyama H, Kawakami K, Nakaoku T, Nohara J, Okamura M, Watanabe T, Nakatani K, Nagamachi S, Tamura S, Kawai K, Kobayashi M. Diagnostic usefulness of an amino acid tracer, α -[*N*-methyl-¹¹C]-methylaminoisobutyric acid (¹¹C-MeAIB), in the PET diagnosis of chest malignancies. *Ann Nucl Med*. 2013 Nov;27(9):808-21. doi: 10.1007/s12149-013-0750-4. Epub 2013 Jul 4.

〔学会発表〕計 24 件 〔一般演題 18 件、教育講演等 6 件〕

一般演題

加川信也、西井龍一、東達也、山内浩、高橋和弘、水間広、尾上浩隆、竹本研史、波多野悦郎、川井恵一。新しい固相抽出技術を用いた [¹⁸F]Fluoroacetate ([¹⁸F]FACE)合成法の検討。第 53 回日本核医学会学術総会。平成 25 年 11 月 9 日。福岡国際会議場、博多、福岡。

Tatsuya Higashi, Ryuichi Nishii, Shinya Kagawa, Masaaki Takahashi, Yoshihiko Kishibe, Hiroshi Yamauchi, Kazuyoshi Matsumura, Masazumi Zaima, Kenji Takemoto, Etsuro Hatano. Oncologic diagnosis of liver tumors using [¹⁸F]-fluoroacetate PET/CT as compared to [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose PET/CT. Initial experience. EANM2013. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. Oct 19th, 2013. Lyon, France.

加川信也、矢倉栄幸、西井龍一、東達也、岸辺喜彦、高橋昌章、山内浩、水川陽介、竹本研史、波多野悦郎、高橋和弘、水間広、尾上浩隆、川井恵一。¹⁸F]Fluoroacetate ([¹⁸F]FACE)臨床研究に向けて。PET サマーセミナー2013 2013.8.23 金沢日航ホテル、金沢、石川。

Tatsuya Higashi, Ryuichi Nishii, Shinya Kagawa, Masaaki Takahashi, Yoshihiko Kishibe, Hiroshi Yamauchi, Kazuyoshi Matsumura, Masazumi Zaima, Kenji Takemoto, Etsuro Hatano. Assessment of [¹⁸F]-Fluoroacetate PET/CT as a tumor-imaging modality: Comparison with [¹⁸F]-FDG in patients with liver tumor and in healthy volunteers. 60th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine. June 8th, 2013,

Vancouver, Canada.

Shinya Kagawa, Ryuichi Nishii, Tatsuya Higashi, Hiroshi Yamauchi, Kenji Takemoto, Akiko Tachibana, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Mizuma, Hirotaka Onoe, Keiichi Kawai. Novel approach for solid-phase radiosynthesis of ¹⁸F-Fluoroacetate: Comparison between one-pot and two-pot distillation procedure. The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) 60th Annual Meeting, 2013.6.8-12 VANCOUVER, BC, CANADA.

Shinya Kagawa, Ryuichi Nishii, Tatsuya Higashi, Hiroshi Yamauchi, Kenji Takemoto, Etsuro Hatano, Akiko Tachibana, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Mizuma, Hirotaka Onoe, Shigeki Nagamachi, Keiichi Kawai, Shozo Tamura. Radiosynthesis of [¹⁸F]Fluoroacetate by a one-pot distillation procedure: a novel approach of the solid-phase synthesis. The 20th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (ISRS). 2013.5.12-17 ICC JEJU, Jeju, KOREA.

Shinya Kagawa, Ryuichi Nishii, Tatsuya Higashi, Hiroyo Araki, Hiroyuki Okudaira, Tomoya Uehara, Masato Kobayashi, Mitsuyoshi Yoshimoto, Yasushi Arano, Keiichi Kawai. Radiosynthesis of [¹⁸F]Fluoroacetate: Comparison between on-column hydrolysis method and two-pot distillation procedure using a cassette-type multipurpose automatic synthesizer module. European Association of Nuclear Medicine (EANM) Congress 2012 2012.10.30. Milan, Italia.

東達也、西井龍一、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章、山内浩、石戸谷哲、植村祐一、牛田博、大西裕之。アミノ酸ポジトロン製剤 MeAIB による前立腺癌 PET 診断—FDG, MRI との比較検討—第 52 回日本核医学会 学術総会、2012 年 10 月 11 日 ロイトン札幌、札幌市、北海道。

東達也、西井龍一、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章、山内浩。アミノ酸ポジトロン製剤 MeAIB を用いた胸部腫瘍 PET 診断 第 52 回日本核医学会 学術総会、2012 年 10 月 11 日 ロイトン札幌、札幌市、北海道。

加川信也、西井龍一、東達也、岸辺喜彦、高橋昌章、高橋和弘、水間広、尾上浩隆、竹本研史、川井恵一、山内浩。¹⁸F]Fluoroacetate の合成法の開発: オンコラム加水分解法と two-pot 蒸留法の比較。第 52 回日本核医学会学術総会 2012 年 10 月 12 日 ロイトン札幌、札幌市、北海道。

東達也、西井龍一、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章。アミノ酸ポジトロン製剤 MeAIB を用いた胸部腫瘍 PET 診断の経

験。第45回日本核医学会近畿地方会。2012年07月28日メルパルク京都、京都。

Tatsuya Higashi, Ryuichi Nishii, Shinya Kagawa, Masaaki Takahashi, Yoshihiko Kishibe, Hiroshi Yamauchi, Satoshi Ishitoya, Hiroshi Ushida, Yuichi Uemura, Hiroyuki Oonishi, Keiichi Kawai, Masato Kobayashi. Assessment of efficacy of [¹¹C]-MeAIB PET/CT as a biomarker of the system A amino acid transport: Comparison with [¹⁸F]-FDG and MRI in the patients with prostate cancer. 59th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine. June 9th, 2012. Miami, Florida, USA.

加川信也、矢倉栄幸、西井龍一、東達也、山内浩、水川陽介、竹本研史、波多野悦郎、高橋和弘、水間広、尾上浩隆、長町茂樹、川井恵一、田村正三。 臨床使用に向けた[¹⁸F]Fluoroacetate ([¹⁸F]FACE) 製造法の検討。第七回日本分子イメージング学会 2012年5月24-25日 アクトシティ浜松、浜松、静岡。

東達也、加川信也、法幸由起子、川上賢三、中奥敬史、野原淳、渡辺寿規、中谷光一。 新規アミノ酸ポジトロン製剤 MeAIB による縦隔腫瘍 PET 診断 第4回呼吸機能イメージング研究会学術集会、2012年2月11日 プラザ淡海、大津市、滋賀。

東達也、加川信也、岸辺喜彦、高橋昌章、山内浩、石戸谷哲、植村祐一、大西裕之、南俊介、西井龍一、川井恵一。 新規アミノ酸ポジトロン製剤 MeAIB による前立腺癌 PET 診断—FDG、MRI との比較検討による中間報告— 第51回日本核医学会学術総会、2011年10月28日 つくば国際会議場、つくば、茨城。

加川信也、西井龍一、東達也、岸辺喜彦、高橋昌章、山内浩、竹本研史、波多野悦郎、長町茂樹、川井恵一、田村正三。 PET 腫瘍診断薬[¹⁸F]Fluoroacetate の合成基礎検討。第51回日本核医学会学術総会 2011年10月28日 つくば国際会議場、つくば、茨城。

Tatsuya Higashi, Ryuichi Nishii, Shinya Kagawa, Masaaki Takahashi, Yoshihiko Kishibe, Keiichi Kawai, Masato Kobayashi. Usefulness of Double Tracer PET study using [¹⁸F]FDG and Amino Acid Radiotracer, [¹¹C]MeAIB, in the Diagnosis of Mediastinal Diseases. 58th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine. June 6th, 2011. San Antonio, USA.

加川信也、西井龍一、竹本研史、東達也、波多野悦郎、水間広、尾上浩隆、長町茂樹、川井恵一、田村正三、Juri G Gerovani. F-18 フルオロ酢酸のヒト肝細胞における集積検討。第六回日本分子イメージング学会 2011年5月26日 神戸国際会

議場、兵庫。

教育講演等

東達也。「腫瘍 PET 診断 -post-FDG の将来展望-」横浜市立大学・群馬大学放射線診断核医学講座共催 第2回 YG Conference(特別講演)、2013年8月3日 ニューサンピア高崎、高崎、群馬。

東達也。「核医学診断・治療の臨床現状と展望」神戸薬科大学特別研究セミナー(教育講演)、2013年3月7日 神戸薬科大学、神戸市、兵庫。

加川信也。PET 薬剤合成の勘所：[¹⁸F]フルオロ酢酸 PET 化学ワークショップ 2013 (シンポジスト)。2013年2月9日 由布院、大分県。

東達也。「がん診療における PET の現状と将来展望」滋賀県立成人病センター 第3回がん診療グランドセミナー(教育講演) 2012年9月29日 滋賀県立成人病センター研究所講堂、守山、滋賀。

東達也。「腫瘍 PET と核医学治療-overview-」群馬大学放射線診断核医学講座 第257回 Open Film Conference(特別講演)、2012年7月26日 群馬大学医学部臨床中講堂、前橋、群馬。

東達也、波多野悦郎「肝胆膵疾患における腫瘍 PET 診断」第9回日本消化器外科学会大会 第82回日本消化器内視鏡学会総会 第19回日本消化器関連学会週間 DDWJapan2011(教育講演)、2011年10月22日 福岡国際センター、博多、福岡。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

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
<http://www.shigamed.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

東 達也 (HIGASHI, Tatsuya)
滋賀県立成人病センター (研究所)・総括研究員
研究者番号：50324629

(2)研究分担者

西井龍一 (NISHII, Ryuichi)
宮崎大学・医学部・講師
研究者番号：60463212

加川信也 (KAGAWA, Shinya)
滋賀県立成人病センター (研究所)・主任研究員
研究者番号：10393191

大桃義朗 (OOMOMO, Yoshiro)
大阪薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号：70183241

(3)連携研究者

なし。