

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461782

研究課題名(和文) PD-ECGFを標的とした腫瘍イメージング：I-123標識体の製造システムの開発

研究課題名(英文) PD-ECDF-targeted tumor imaging: Development of production system for I-123 labeled compound

研究代表者

西嶋 剣一 (Nishijima, Ken-ichi)

北海道大学・大学病院・薬剤師

研究者番号：60364254

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：血管新生因子PD-ECGFは、正常組織に比べ様々な固形腫瘍において高レベルで発現していることが知られている。本研究では、PD-ECGFを標的として新規に開発したI-123標識IIMUの自動製造システムを構築することを目的とした。本研究期間において、原料である放射性ヨウ素の溶液組成が変更となった。そのため、再度、合成条件の最適化を行わなければならなかったが、従来と同等の放射化学的収率でI-123標識IIMUを得ることができた。本研究の成果は、I-123標識IIMUの自動製造システムを構築する上で重要な知見を与えた。

研究成果の概要(英文)：The angiogenic factor PD-ECGF/ Thymidine phosphorylase (TP) is expressed at a high level in various solid tumors as compared with the normal tissue. In this study, we aimed to construct an automated manufacturing system for I-123 labeled IIMU that we have developed imaging targeting for PD-ECGF. During this research period, the solution composition of radioactive iodine as a raw material was changed. Therefore, we had to optimize the synthetic condition of I-123 labeled IIMU again. The results of study, it was possible to give I-123 labeled IIMU with the same radiochemical yield as conventional methods. The results of this research gave important knowledge for the automated manufacturing system of the I-123 labeled IIMU.

研究分野：医歯薬学

キーワード：放射性薬剤 癌 チミジンホスホリラーゼ

1. 研究開始当初の背景

癌における核医学診断は、早期の鑑別診断、悪性度診断、治療効果の予測、治療効果の判定など、病態を非侵襲的に種々の段階で的確に評価し、治療を行うための情報をあたえることが求められている。多くの腫瘍組織には、対照正常組織に比べて、高濃度に発現する分子の存在が知られており、これが腫瘍の形成、増殖、転移などに関与することが示されている。血管新生因子である血小板由来血管内皮細胞増殖因子 (PD-ECGF) は、Thymidine Phosphorylase (TP) と同一タンパク質であること、さらにその酵素活性は、腫瘍の血管新生、浸潤、転移と関連があることが明らかとなっている。また TPD-ECGF/TP が、正常組織に比べ様々な固形腫瘍において高レベルで発現することが古くから知られている。我々は、腫瘍に高レベルに発現し、かつ血管新生因子である TP/ PD-ECGF を標的とした新しい腫瘍の放射性イメージング薬剤 (PET、SPECT 薬剤) の開発を系統的に実施してきた。その結果、TP に対し高い阻害活性をもつ 5-ハロイミダゾリルウラシル誘導体の合成に成功し、それら TP 阻害化合物の C-11 標識および I-125 標識化合物の合成を達成した。I-125 標識化合物は、ヒトへの投与、イメージング可能な I-123 標識体 ^{123}I -5-iodo-6-[(2-iminoimidazolidinyl)methyl]uracil (I-123 標識 IIMU) 注射液へ展開させ、製剤学的検討ならびに安全性評価を実施した。さらには北海道大学病院自主臨床研究審査委員会による健常者を対象とした臨床研究が承認され、現在 First in human 試験を実施している。

しかしながら I-123 標識 IIMU 注射液は、衛生管理された環境下において、可能な限り無菌操作を意識した手動での製造により得ているが現状であり、また製造者の被ばくの点からも製造法を改善しなければならず、自動合成装置による製造システムの構築が必要と考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、PD-ECGF を標的とした腫瘍診断薬剤 I-123 標識 IIMU 注射液の製造において、自動合成装置による再現性および信頼性ならびに製造者の被曝を低減させる製造システムの構築を目的とした。

3. 研究の方法

I-123 標識 IIMU 注射液の自動合成化を達成し、本製造システムによる製造の信頼性、I-123 標識 IIMU 注射液の安全性を評価するため、以下の検討を実施した。

(1) 自動合成に適した標識合成条件の検討
高橋ら (J. Label. Compd. Radiopharm., 51 (11), 384-387., 2008) および西嶋ら (J Label Compd Radiopharm., 56:S349, 2013) の報告をもとに、標識前駆体 (HIMU・TFA) の溶液量について 190 μL (マニュアルでの使用液

量) 0.5 mL、1 mL と検討した。

(2) 原料の変更による I-123 標識化条件の再検討

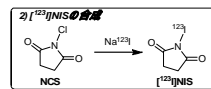
原料である ^{123}I -NaI 溶液の組成変更により、再度以下の標識化反応条件を検討した。基本的な合成条件は、高橋らおよび西嶋らの報告に従った。

^{123}I -NaI 溶液の調製 (乾固)

反応容器に ^{123}I -NaI を含む水溶液を加え、加温下 (40、50、60) 不活性ガスにより溶媒を除去し乾固した。

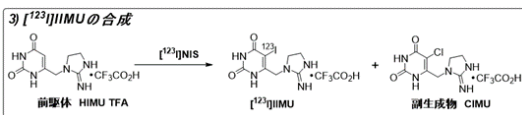
^{123}I -NaI 溶液 (乾固後) の中和ならびに標識化剤 ^{123}I -NIS (I-123 標識 N-ヨードスクシンイミド) の合成

反応容器に N-クロロスクシンイミド (NCS) 溶液 (エタノール、アセトン)-酢酸 (0.4 eq、0.8 eq、1.0 eq) 混合溶液を加え室温下 (静置、超音波後静置) ^{123}I -NaI と反応させた。



I-123 標識 IIMU の合成

反応容器に標識前駆体 HIMU・TFA-アセトニトリル水溶液を加え、50、35 分間反応させた後、溶媒を除去した。



(3) 標識前駆体 HIMU・TFA の合成

標識化条件の最適化のため高橋らの報告に従い、標識前駆体 HIMU・TFA の合成を実施した。

4. 研究成果

(1) 自動合成に適した標識合成条件の検討
前駆体溶液の液量について検討した結果、装置経路内での損失により前駆体溶液はマニュアルでの合成時に比べ増加し最低でも 0.5mL 必要であった。さらに放射化学的収率は、25%まで低下 (マニュアル合成では 50%程度) した。少量の液量に対してのさらなる合成装置の最適化が必要であった。

(2) 原料の変更による I-123 標識化条件の再検討

^{123}I -NaI 溶液の調製 (乾固)

従来行っていた 50 の加温に対して 60 の加温下においても、放射性ヨウ素の損失なく、乾固することが可能となった。放射性ヨウ素の放射能の増加、すなわち ^{123}I -NaI 溶液量の増加に対して有効な情報が得られた。

^{123}I -NaI 溶液 (乾固後) の中和ならびに標識化剤 ^{123}I -NIS (I-123 標識 N-ヨードスクシンイミド) の合成

^{123}I -NaI 溶液に含まれる水酸化ナトリウムの中和の工程において酢酸の添加量を検討した結果、NCS-エタノール溶液-酢酸 0.8eq 混合溶液において、安定的に放射化学的収率約 50% で I-123 標識 IIMU を得た。さらに従来法では、NCS の溶解にアセトンを用いていた

がその使用が不要となり、試料調製操作の簡便さ、一般のディスプレイのシリンジの使用が可能となり、ならびに最終製剤への混入リスクがなく製剤の安全性が向上する結果となった。また従来法では静置にて反応していたが、超音波による攪拌操作を加えること、ならびに反応後の溶媒の除去操作をなくすことにより再現性よく反応が進行することを見出した。

1-123 標識 IIMU の合成

反応後の後処理（溶媒の除去）において、エタノールを加えることにより効率的に溶媒の除去が可能となった。

(3) 標識前駆体 HIMU・TFA の合成

標識前駆体 HIMU・TFA の合成ならびに HPLC による精製を行い、化学的純度 98% 以上の目的物を約 100mg 得た。また合成過程で使用した試薬により HIMU の臭素塩として得られる。臭素の存在により副反応が進行するため、元素分析により合成工程で混入する臭素がないことを確認した。

本研究の成果は、製造システムを構築する上で重要な知見を与えた。また原料の組成変更により、合成条件の再検討を余儀なくされたが、従来法と同等の製造時間、放射化学的収率で 1-123 標識 IIMU を得ることが可能となった。

今後、1-123 標識 IIMU 注射液の自動合成装置の改良も含め高い再現性ならびに安全性を有する薬剤の安定供給を目指し、本研究を発展させていきたい。

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 3 件)

Kobashi N, Matsumoto H, Zhao S, Meike S, Okumura Y, Abe T, Akizawa H, Ohkura K, Nishijima K, Tamaki N, Kuge Y., The Thymidine Phosphorylase Imaging Agent ¹²³I-IIMU Predicts the Efficacy of Capecitabine. J Nucl Med., 57 (8), 1276-1281, 2016. 査読あり

Zhao S, Li H, Nishijima K, Zhao Y, Akizawa H, Shimizu Y, Ohkura K, Tamaki N, Kuge Y., Relationship between biodistribution of a novel thymidine phosphorylase (TP) imaging probe and TP expression levels in normal mice., Ann Nucl Med., 29 (7), 582-587. 2015. 査読あり

久下裕司、西嶋剣一、大倉一枝、志賀哲、玉木長良：イメージングに「よるがんの治療効果予測 新規核医学診断薬 (¹²³I)IIMU) の臨床研究への歩み。ISOTOPE NEWS, 729, 16-20, 2015. 査読なし

[学会発表](計 4 件)

Nishijima K, Zhao S, Matsumoto H, Akizawa H, Ohkura K, Shiga T, Hirata K, Watanabe S, Okamoto S, Tamaki N, Kuge Y : Preclinical evaluation of thymidine phosphorylase imaging probe, [¹²³I]IIMU, A road to First-in-human clinical study, Ninth Japan-China Joint Seminar on Radiopharmaceutical Chemistry (JCSRC 2015), 2015 年 11 月 8 日-11 月 9 日, 放射線医学総合研究所 (千葉県稲毛市)

Zhao S, Nishijima K, Matsumoto H, Akizawa H, Ohkura K, Tamaki N, Kuge Y : Preclinical translational researches of novel PET and SPECT tracers: ¹⁸F-FDiFA and ¹²³I-IIMU for hypoxia and thymidine phosphorylase imaging., The 11th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, 2015 年 10 月 31 日-11 月 4 日 (Jeju, Korea)

Nishijima K, Zhao S, Ohkura K, Tamaki N and Kuge Y : Preclinical evaluation of a thymidine phosphorylase imaging probe, [¹²³I]IIMU, for the translational research., International Symposium on Perspective on Nuclear Medicine for Molecular Diagnosis and Integrated Therapy, 2015 年 7 月 31 日-8 月 1 日, 京王プラザホテル (北海道札幌市)

Zhao S, Li H, Nishijima K, Shimizu Y, Tamaki N, Kuge Y, Thymidine phosphorylase (TP) expression in normal mice: comparison with biodistribution of a novel TP imaging probe., The 62nd Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Annual Meeting, 2015 年 6 月 6 日-6 月 10 日 (Baltimore, USA)

[図書](計 1 件)

Ken-ichi Nishijima, Sonji Zhao, Fei Feng, Yoichi Shimizu, Hiromichi Akizawa, Kazue Ohkura, Nagara Tamaki and Yuji Kuge : Preclinical Evaluation of a Thymidine Phosphorylase Imaging Probe, [¹²³I]IIMU, for Translational Research, Yuji Kuge et al. (Eds): Perspectives on Nuclear Medicine for Molecular Diagnosis and Integrated Therapy, 2016, 123-130.

[その他]

ホームページ等

北海道大学アイソトープ総合センターホームページ

http://www.hokudai.ac.jp/radiois/kenkyu_situ.html#研究概要1

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西嶋 剣一 (NISHIJIMA KEN-ICHI)
北海道大学・北海道大学病院・薬剤師
研究者番号：60364254

(2) 研究分担者

大倉 一枝 (OHKURA KAZUE)
北海道医療大学・薬学部・教授
研究者番号：60094827

(3) 連携研究者

久下 裕司 (KUGE YUJI)
北海道大学・アイソトープ総合センター・
教授
研究者番号：70321958

趙 松吉 (ZHAO SONGJI)
福島県立医科大学・福島国際医療科学セン
ター・教授
研究者番号：80374239