

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15456

研究課題名(和文) 64Cuを用いた新たなimmuno-PET/MRI法の確立

研究課題名(英文) Establishment of novel immunoPET/MRI using 64Cu

研究代表者

本田 浩 (Honda, Hiroshi)

九州大学・大学病院・教授

研究者番号：90145433

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では比較的長い半減期を持つポジトロン核種である64Cuを用いて分子標的薬をはじめとした各種の抗体への標識を行い、抗体標識PET(immunoPET)検査方法の確立を目的とする。現在までに製造業者との共同開発によりターゲットシステムの構築と本院サイクロトロンへの実装、金属核種生成装置のホットラボへの設置が完了し、合成が開始できる準備が完了した。また原料となる64Niの調達、金ターゲットへのNiのメッキ工程については作業手順を確立し、入手できた64Cuを用いてファントム実験を行っている。現状の問題点は、最終の収量に対する廃液への64Cuの排出率が高いことで、分注カラムの調整を行う予定である

研究成果の概要(英文)：In this study, we aim to establish antibody labeled PET (immunoPET) by labeling various kinds of antibodies including molecular targeted drugs using 64Cu which is a positron nuclide having a relatively long half life. Until now, we have completed the preparation for starting the synthesis by constructing the target system, implementing it in the cyclotron, and installing the metal nuclide generation device in the hot laboratory through joint development with the manufacturer. For the procurement of 64Ni as a raw material and the plating process of Ni on a gold target, work procedures are established and phantom experiments are carried out using the obtained 64Cu. The current problem is that the discharge rate of 64Cu to the waste liquid is higher than the final yield. We are planning to adjusted dispensing column.

研究分野：画像診断

キーワード：核医学 抗体イメージング

1. 研究開始当初の背景

現在 PET はとくに FDG-PET を用いて現在悪性腫瘍の診断、ステージング、治療効果判定に広く用いられている。PET が臨床において病変部位の検索、同定に有用であることは既に疑いないが、一方で現在使用されている PET probe (18FDG) は、腫瘍によっては取り込みの程度が不良であったり、炎症性病変に対する集積 (偽陽性)、さらには癌の種別による特異性をみることにはできないなどの欠点がある。さらに精度の高い probe の作成は臨床においてさらに期待の高まるところであり、上記の弱点を克服する意味で腫瘍にて発現する抗原と特異的に反応する抗体の性質を利用した probe 開発は合理的であるといえる。また多くの分子標的薬は高価であり、事前にその集積を評価することで治療効果を予測することが可能となる。

実際には既にいくつかの抗体や抗体改変物質を probe とした新たな PET (immuno-PET) が応用され始めている。HER2 レセプターに対する抗体を ^{64}Cu あるいは ^{89}Zr で標識した immunoPET はすでに人を使った臨床試験が行われており、その有効性は実証されている。

また別の観点からは、抗体は分子標的治療の先駆け的存在であり、その治療における立場は悪性リンパ腫などの血液疾患においてすでに揺るぎのないものとなっている。さらに最近では固形腫瘍においても抗体を用いた分子標的薬が治療現場に登場している。今後この傾向に変わりなく、さらに有用性を高める挑戦は加速すると予想される。その意味でも抗体の腫瘍への集積性を可視的に評価することのできる PET イメージングはその重要性は今後高まると予想される。

2. 研究の目的

本研究では比較的長い半減期を持つポジトロン核種である ^{64}Cu を用いて分子標的薬をはじめとした各種の抗体への標識を行い、抗体標識 PET (immunoPET) 検査方法の確立を目的とする。また動物実験による評価のうち、人体における抗原発現の生体内分布を臨床用の PET/MRI 一体型装置にて評価する。

3. 研究の方法

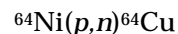
本研究の初年度は ^{64}Cu 核種の効率的な生成と化学分離。抗体およびそれに適したキレート の選択、実際の抗体標識の3つを初期到達目標として研究を行う。2 年次以降完成した抗体を用いた動物実験を行い、生体内の分布と安定性、腫瘍への集積強度を評価する。PET 画像での評価が可能とみなされた抗体については倫理委員会を経てヒトでの臨床試験に進む予定である。その際の評価用の装置としては PET/MRI を用いる。

本施設はすでに核種の合成に必須であるサイクロトロン、ホットラポシステムを保有しており、金属ターゲット、 ^{64}Cu を含む複数の

金属核種精製装置、合成装置が平成 27 年度の始めまでに稼動開始をする予定である。 $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ 反応はサイクロトロンのプロトンビーム出力が 10~14MeV 近傍で効果的に起こることがわかっており(図 2)、現在一般的な 18~20MeV の高エネルギーサイクロトロンではむしろ合成効率が低下する。本施設の保有するサイクロトロンは 14MeV の出力にも対応しており、 ^{64}Cu の製造に適した数少ない施設である。また本研究の研究分担者には理化学研究所にて ^{64}Cu 標識抗体の作成実績のある長谷川功紀が参加しており、実験の遂行に技術的問題は少ないと考える。またヒトへの橋渡し研究をスムーズに行うべく、PET 薬剤の合成・品質管理について GMP 対応の構築も行っており、本研究課題を遂行する準備が整っている。

1) 金属核種の生成

^{64}Cu の合成はサイクロトロンで加速エネルギーを 14MeV に設定して行う。ターゲット内では以下の核反応が生じる。反応断面積は $800\text{mb}@10\text{MeV}$ と比較的大きい。



Ni ターゲット量は 0.2g 程度で開始し、収量を見ながら適宜増減する。

2) ^{64}Cu の化学分離

照射を行った参加ニッケルを塩酸にて溶解、蒸発乾固して陰イオン交換樹脂を用いてターゲットニッケルから ^{64}Ni と ^{64}Cu の分離を行う。 ^{64}Ni は再利用のため回収を行い再利用する。

予定生成量は照射直後で：900MBq

照射条件：5mA, 2 時間で開始する。

また化学分離後の収量は 450MBq を目標とする。

3) 抗体の選択と低分子化

使用する抗体は以下の 3 種類の抗体医薬品を想定し、それぞれについて抗体医薬品あるいは抗 EGFR 抗体、抗 HER2 抗体、抗 VEGF 抗体またはその低分子化抗体を購入し標識に用いる。

- ・抗 EGFR 抗体(セツキシマブ)
- ・抗 HER2 抗体(トラスツズマブ)
- ・VEGF 抗体(ベバシズマブ)

4) キレート の選択と抗体標識

抗体と RI をつなぐキレート としては現在 DOTA を第一候補として考えているが生体内での Cu と抗体の安定性を経時的に追跡し必要に応じてより高い性能(安定性)を持つキレート化合物の探索も同時に行う。DOTA 標識抗体はゲル濾過カラムによって精製を行う。

5) ^{64}Cu 抗体の精製

各 DOTA 標識抗体は ^{64}Cu -Cl₂ と混和することで標識される。この時の ^{64}Cu の比放射能は

(300~2500GBq/ μ Mol) 想定しており、至適比放射能についての検討を行う。合成された抗体については抗原特異性を確認する。また精製された標識抗体の最終的な比放射能および放射化学的純度はそれぞれ 350GBq/ μ Mol、98%以上を目標とする。

6)動物実験

SCID マウス(各抗体製剤につき 12 匹ずつ)にそれぞれの抗原発現が確認された腫瘍ゼノグラフトを埋め込み、一定期間の育成後各種の標識抗体を尾静脈より注射し、24 時間後、48 時間後、72 時間後に腫瘍へのトレーサー集積をオートウェルカウンターを用いた biodistribution 試験にて確認する。図 3 は共同研究者長谷川らの所属したグループ(理化学研究所)による同様の研究の PET 画像。

4. 研究成果

本研究では比較的長い半減期を持つポジトロン核種である ^{64}Cu を用いて分子標的薬をはじめとした各種の抗体への標識を行い、抗体標識 PET (immunoPET) 検査方法の確立を目的とする。また動物実験による評価ののち、人体における抗原発現の生体内分布を臨床用の PET/ MRI 一体型装置にて評価することを目的とする。

現在までに製造業者との共同開発によりターゲットシステムの構築と本院サイクロトロンへの実装、金属核種生成装置のホットラボへの設置が完了し、合成が開始できる準備が完了した。また原料となる ^{64}Ni の調達、金ターゲットへの Ni のメッキ工程については作業手順を確立している。しかしながら、陽子ビーム照射後の ^{64}Cu の最終収量が低く、まだ動物実験に進めていない状況である。

現在、入手できた ^{64}Cu を用いてファントム実験を行っている。生成量が低い原因について現在調査中であり、サイクロトロンでのビームラインの確認と合成装置そのものの問題について現在検証中である。紙焼きターゲットを用いた低エネルギービームラインの位置精度の再確認を今後行う予定である。また自動合成装置については最終の収量に対する廃液への ^{64}Cu の排出率が高く、分注カラムの調整を行う。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔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

6. 研究組織

(1)研究代表者

本田浩 (HONDA, Hiroshi)
九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：90145433

(2)研究分担者

渡邊祐司 (WATANABE, Yuji)
九州大学・分子イメージング診断学講座・教授
研究者番号：90158668

馬場 眞吾 (BABA, Shingo)
九州大学・放射線部・講師
研究者番号：80380450

磯田拓郎 (ISODA, Takuro)
九州大学・放射線科・助教
研究者番号：90452747

丸岡保博 (MARUOKA, Yasuhiro)
九州大学・放射線科・助教
研究者番号：00637928

北村宜之 (KITAMURA, Yoshiyuki)
九州大学・放射線科・助教
研究者番号：70644722

長谷川功紀 (HASEGAWA, Kouki)
熊本大学・大学院・機能病理学・助教
研究者番号：50525798

山田明史 (YAMADA, Akihumi)

九州大学・放射線科・特別研究員
研究者番号：00565129