

機関番号：82110

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791227

研究課題名 (和文) PET診断を可能にするBr-76標識MBBGの開発と腫瘍イメージングへの応用

研究課題名 (英文) Synthesis of Br-76 labeled MBBG and applications to tumor imaging with PET

研究代表者

渡辺 茂樹 (WATANABE SHIGEKI)

独立行政法人日本原子力研究開発機構・量子ビーム応用研究部門・研究員

研究者番号：10450305

研究成果の概要 (和文)：本研究では、従来行われていなかった褐色細胞腫のPET診断を可能にするためにポジトロン放出核種⁷⁶Brを標識した⁷⁶Br-MBBGを合成し、PET用診断薬としての有用性を明らかにすることとした。褐色細胞腫移植マウスに⁷⁶Br-MBBGを投与し、PET実験を行った結果、投与3時間後に腫瘍を明瞭に描出する画像を取得した。従って、⁷⁶Br-MBBGは褐色細胞腫のPET用診断薬として有用であることが明らかとなった。

研究成果の概要 (英文)：In this study, we prepared positron emitter ⁷⁶Br labeled Meta-bromobenzylguanidine (⁷⁶Br-MBBG), and investigated the utilities as a PET reagent. ⁷⁶Br-MBBG was administrated to pheochromocytoma bearing mice, and displayed higher accumulation in tumor at 3 hours after administration. In PET imaging studies, ⁷⁶Br-MBBG depicted pheochromocytoma clearly. These results strongly indicated that ⁷⁶Br-MBBG is useful PET reagent for pheochromocytoma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：放射性医薬品学、放射化学、核医学

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：Br-76、PET、イメージング、褐色細胞腫、神経内分泌腫瘍、RI内用療法

1. 研究開始当初の背景

MIBGは、心機能または褐色細胞腫などの神経内分泌腫瘍の診断に用いられる他、β線を放出する¹³¹I-MIBGは治療用としても利用されている放射性薬剤である。特に¹³¹I-MIBGを用いた治療では、その治療の前後で¹²³Iあるいは¹³¹I-MIBGを投与し、その

集積度から治療適応の判別を行うことがガイドラインで定められており、この診断にはSPECTやシンチカメラが用いられている。それに対しSPECTに比べ解像度が高く、定量性に優れたPETを治療適応判別に用いることができれば、より精度の高い診断が実現できるが、そのためにはPET利用可能

なポジトロン放出核種を標識することが不可欠である。ポジトロンを放出する放射性ヨウ素として ^{124}I があるが、半減期が 4.2 日と診断用として用いるには長く、また β^+ 壊変の割合は 22%と低い。そこで、同じくハロゲンのポジトロン放出核種で、 β^+ 壊変の割合が ^{124}I に比べて高い ^{76}Br (β^+ 壊変=57%)がより適していると考え、 ^{76}Br -MBBG を用いることとした。

2. 研究の目的

本研究では、 ^{76}Br -MBBG を合成し、褐色細胞腫移植マウスを用いた体内分布実験および PET イメージング実験を行うことで、PET 診断薬としての有用性を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究では ^{76}Br の製造、 ^{76}Br -MBBG の合成および褐色細胞腫移植マウスを用いた動物実験を行った。

(1) Br の製造および ^{76}Br -MBBG の合成

^{76}Br の製造は日本原子力研究開発機構高崎量子応用研究所にある AVF サイクロトロンを用いて行った。 ^{76}Br の生成には $^{76}\text{Se}(p,n)^{76}\text{Br}$ 反応を用い、照射試料として $\text{Cu}_2^{76}\text{Se}$ (濃縮度: 99.67%)を用いた。試料に入射エネルギー 20 MeV (電流値: 5 μA) の陽子ビームを照射した。一定時間冷却後に、試料を約 1100 $^\circ\text{C}$ まで加熱して ^{76}Br を気化させ、Ar ガスにより回収する乾式蒸留法により ^{76}Br を分離・精製した。 ^{76}Br -MBBG は非放射性的 MIBG を窒素雰囲気下、Cu(I)イオンを触媒とするハロゲン交換反応により合成した。

(2) 褐色細胞腫移植マウスを用いた体内分布および PET イメージング実験

体内分布実験では合成した ^{76}Br -MBBG を褐色細胞腫移植マウスに投与し、投与 30 分、1 時間、3 時間、6 時間後の各臓器における放射エネルギーを測定することで、集積量を評価した。また、PET イメージング実験では、体内分布実験の結果を基に、 ^{76}Br -MBBG を褐色細胞腫移植マウスに投与して 3 時間後に、小動物用 PET 装置を用いて撮像した。

4. 研究成果

(1) Br の製造および ^{76}Br -MBBG の合成

^{76}Br の回収量は、分離後で 250-550 MBq (照射直後に換算) であった。得られた ^{76}Br の放射性核種純度は 99%以上であった。 ^{76}Br -MBBG の合成における標識率は 44%で、放射化学純度は 97%以上であった。また、比放射能は 18 GBq/ μmol 以上であると見積もられた。

(2) 褐色細胞腫移植マウスを用いた体内分布および PET イメージング実験

褐色細胞腫移植マウスにおける体内分布実験では、 ^{76}Br -MBBG は腫瘍に特異的な集積を示し、投与 3 時間後には 32.0 %dose/g と極めて高い値を示した (図 1)。また、NET を発現する組織である心臓や副腎にも他の臓器に比べて高く集積した。さらに、血中の放射エネルギーが投与 30 分後で 0.8 %dose/g となったことから、 ^{76}Br -MBBG は血中から素早くクリアランスされ、ほとんど滞留しないことが明らかとなった。また、 ^{125}I -MIBG の体内分布と比較すると、ほぼ一致した分布であることが明らかとなった。

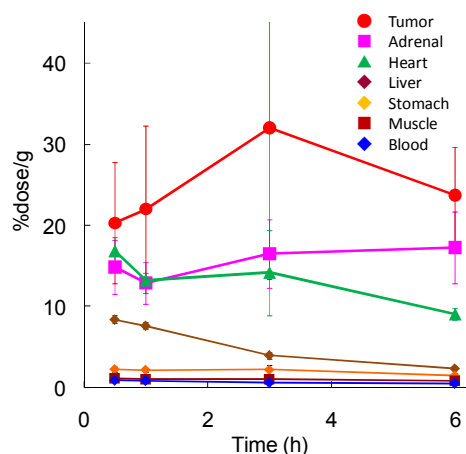


図 1 褐色細胞腫移植マウスにおける ^{76}Br -MBBG の体内分布

さらに、20 匹の PC-12 移植マウスに ^{76}Br -MBBG、 ^{125}I -MIBG、 ^{18}F -FDG の混合液を

投与し、3 時間後の腫瘍への集積について比較した。その結果、 $^{76}\text{Br-MBBG}$ と $^{125}\text{I-MIBG}$ では腫瘍集積性に高い相関がみられた(図 2)。この結果は、 $^{76}\text{Br-MBBG}$ が $^{131}\text{I-MIBG}$ の集積レベルの予測に有用であることを示すものである。一方で、 $^{18}\text{F-FDG}$ と $^{125}\text{I-MIBG}$ では相関はみられなかったことから、 $^{18}\text{F-FDG}$ は MIBG 治療の適応症例判定に用いることが困難であることが改めて示された。

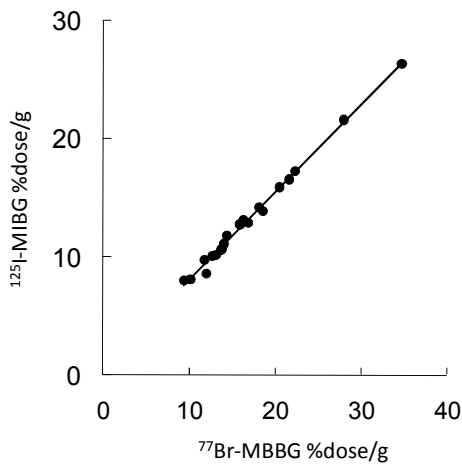
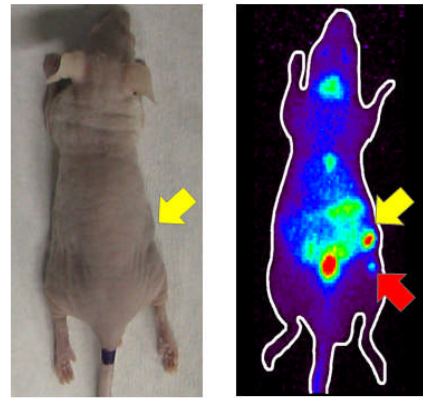


図 2 $^{76}\text{Br-MBBG}$ および $^{125}\text{I-MIBG}$ の腫瘍集積性の相関

図 3 に $^{76}\text{Br-MBBG}$ および $^{18}\text{F-FDG}$ の PET 画像を示す。黄色の矢印で示した移植腫瘍に $^{76}\text{Br-MBBG}$ が集積し、明瞭に描出する画像の取得ができた。同一個体における $^{18}\text{F-FDG}$ を用いたイメージング実験では腫瘍を描出できなかった。また、赤色の矢印で示した位置にも $^{76}\text{Br-MBBG}$ の集積が認められた。実験終了後に該当部分を切開したところ、大きさ 2 mm 程度 (重量 5 mg 程度) の褐色細胞腫であることがわかり、マウスの外観からは発見できないような極めて小さな腫瘍を検出できることが実証された。



褐色細胞腫を移植したマウス $^{76}\text{Br-MBBG}$ の PET 画像
 黄色の矢印 褐色細胞腫を移植した位置
 赤色の矢印 PET から発見された大きさ 2 mm の褐色細胞腫

図 3 $^{76}\text{Br-MBBG}$ 投与 3 時間後の褐色細胞腫移植マウスの PET 画像

さらに興味深いことに、これまで取得した 13 匹の PC-12 移植マウスの PET 画像では、 $^{76}\text{Br-MBBG}$ と $^{18}\text{F-FDG}$ の集積パターンがマウスごとに異なるだけでなく、同一個体内の腫瘍ごとに異なる結果が得られている。例えば、前述の Mouse-1 では $^{76}\text{Br-MBBG}$ の腫瘍への集積がみられたが、 $^{18}\text{F-FDG}$ の集積は見られなかった。それに対し、Mouse-2 では $^{76}\text{Br-MBBG}$ の集積は上部の腫瘍の方が高いが、 $^{18}\text{F-FDG}$ は下部の腫瘍だけを描出した。さらに、Mouse-3 では $^{76}\text{Br-MBBG}$ 、 $^{18}\text{F-FDG}$ とともにそれぞれの腫瘍で集積が見られた。 $^{76}\text{Br-MBBG}$ と $^{18}\text{F-FDG}$ の集積の違いは、腫瘍細胞の状態と関係している可能性があることから、次に病理学的な検討として、PET 実験で用いたマウスの腫瘍を摘出して組織染色を行った。染色した腫瘍について、Zellballen パターン(褐色細胞腫細胞に典型的に見られる複数の細胞を血管が取り囲む巢胞状の配列)、ネクロシスの有無および細胞数からスコアをつけ、組織学的に高分化(WD)・中程度の分化(MD)・低分化(PD)として分類した。さらに、得られた PET 画像から

それぞれの腫瘍における MBBG および FDG の集積量を腫瘍-バックグラウンド比 (Tumor-to-background ratio: TBR)として算出し、比較した。その結果、分化度が高い腫瘍では⁷⁶Br-MBBG の集積が高く¹⁸F-FDG の集積が低い傾向であるのに対し、低分化度の腫瘍では⁷⁶Br-MBBG の集積は低く¹⁸F-FDG の集積が高い傾向が示され、分化度の違いがトレーサの集積に影響している可能性が示唆された。

以上の検討から、⁷⁶Br-MBBG は褐色細胞腫の PET 用薬剤として有用であることが明らかとなった。MIBG は褐色細胞腫の確定診断や¹³¹I-MIBG 治療後の効果判定、転移の探索にも用いられていることから、⁷⁶Br-MBBG はこれらの検査にも有用と考えられる。特に大きき 2 mm の極めて小さな腫瘍も検出できたことから、褐色細胞腫の早期発見も期待できる。

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. S. Watanabe, H. Hanaoka, J. X. Liang (他 3 名), “PET Imaging of Norepinephrine Transporter-expressing Tumors Using ⁷⁶Br-m-bromobenzylguanidine”, The Journal of Nuclear Medicine, 査読有, 2010, 51, 1472-1479.

2. 渡辺茂樹、石岡典子、⁷⁶Br-MBBG を用いた褐色細胞腫の PET イメージング、ISOTOPE NEWS、査読無、2010 年、680、2-6.

[学会発表] (計 6 件)

1. S. Watanabe, “PET Imaging of Norepinephrine Transporter-expressing Tumors Using ⁷⁶Br-MBBG”, Pacificchem 2010, 2010 年 12 月 15 日、ハワイコンベンションセンター、ハワイ、米国

2. 渡辺茂樹、臨床利用を目指した新規がん診断用薬剤の開発;⁷⁶Br 標識-m-プロモベ

ンジルグアニジン、第 5 回高崎量子応用研究シンポジウム、2010 年 10 月 15 日、高崎シティーギャラリー、群馬県高崎市

3. 渡辺茂樹、⁷⁶Br-MBBG を用いた腫瘍イメージング、第 9 回放射性医薬品・画像診断薬研究会、2009 年 11 月 14 日、京都大学、京都市

4. 渡辺茂樹、新規 PET 診断用薬剤 ⁷⁶Br 標識 MBBG の開発と腫瘍イメージングへの応用、第 13 回放射線プロセスシンポジウム、2009 年 11 月 12 日、科学未来館、東京都

5. 渡辺茂樹、神経内分泌腫瘍の PET イメージングを目指した ⁷⁶Br-MBBG の開発、第 49 回日本核医学会学術総会、2009 年 10 月 1 日、旭川グランドホテル、北海道旭川市

6. 渡辺茂樹、腫瘍イメージングを目指した ⁷⁶Br-MBBG の開発、第 46 回アイソトープ・放射線研究発表会、2009 年 7 月 3 日、科学未来館、東京都

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺 茂樹 (WATANABE SHIGEKI)
独立行政法人日本原子力研究開発機構・量子ビーム応用研究部門・研究員
研究者番号：10450305

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

花岡 宏史 (HANAOKA HIROFUMI)
群馬大学大学院医学系研究科・助教
研究者番号：50361390