

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：34104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10298

研究課題名(和文)国内全域のPET施設に配達可能なCu-64標識PET用がん診断薬剤の開発

研究課題名(英文)Development of 64Cu labeled tumor specific agents delivered to PET centers in Japan

研究代表者

飯田 靖彦 (IIDA, YASUHIKO)

鈴鹿医療科学大学・薬学部・教授

研究者番号：60252425

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：従来のポジトロン核種より長い半減期を有するPET診断薬の開発は、核種の製造から撮像までの時間的制約の緩和やサイクロトロン未設置施設におけるPET診断の利用拡大に貢献する。本研究では、半減期12.8時間の64Cuを利用したがん診断薬開発を計画し、神経内分泌腫瘍(NET)を標的とする新規64Cu標識somatostatin (SST)誘導体を分子設計、合成し、その物理化学的性質を基礎的に評価するとともに、臨床的有用性について検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまではサイクロトロンを保有する特定の施設でしかPETを利用できなかったが、製薬企業による18F-FDGの供給開始によりPETのみを保有する施設も存在するようになった。これらの施設では、現在、PETを18F-FDG専用で使用しているが、製薬企業、病院施設ともに他のPET製剤の開発への要求は高い。しかしながら新たな18F標識薬剤が開発されたとしても、18F-FDG同様に多目的、広範囲に利用されなければ安価に、安定して供給するのは困難である。64Cu標識薬剤の開発は、18F-FDG専用となっているPETを有効に活用する上で重要な役割を果たすものである。

研究成果の概要(英文)：11C, 13N, 15O, and 18F, using for positron emission tomography (PET) diagnosis, cannot allow us to take enough time of radiopharmaceuticals synthesis, preparation or delivering due to their short half-lives from 2 to 110 minutes. Therefore, the development of novel PET tracers with longer half-lives would be contributed to releasing from such time restrictions and enlarging PET utilities. 64Cu is a  $\beta^+$  emitter with long half-life (12.8hr) and it has a suitable property for labeling of various PET tracers. In this study, we planned to develop novel PET tracers labeled with 64Cu using for tumor diagnosis, and synthesized 64Cu labeled somatostatin (SST) analogues. SSTs have been useful for diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors (NETs). We evaluated their potentials as PET tracers for tumor diagnosis in mice bearing AR42J tumor cells.

研究分野：放射性薬品化学

キーワード：64Cu PET がん診断 神経内分泌腫瘍 somatostatin 放射性薬剤

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

PET (ポジトロン断層画像) は SPECT (シングルフォトン断層画像)、シンチカメラに比べ定量性、解像度の点で優れているが、現在 PET で用いられている放射性核種 (RI) はいずれも半減期が短く ( $^{18}\text{F}$ : 110 分、 $^{15}\text{O}$ : 2 分、 $^{13}\text{N}$ : 10 分、 $^{11}\text{C}$ : 20 分)、その利用にはサイクロトロンを必要とするなど汎用性の点で劣っている。それ故 PET は研究的色彩の強い診断技術として発展してきたが、近年、がん診断における  $^{18}\text{F}$  標識グルコース ( $^{18}\text{F}$ -FDG) の有用性が明らかとなり、PET の普及が飛躍的に進んだ。 $^{18}\text{F}$ -FDG は、がんの良悪性の鑑別、病期の判定、転移の有無、さらには治療効果の判定や再発の有無などを調べる上で有効であり、FDG-PET 検査の保険適用とともに多数の施設で PET およびサイクロトロンが導入された。さらに製薬企業による  $^{18}\text{F}$ -FDG の供給が開始され、PET のみを設置し、診断を行う施設も増加している。一方で、やはり半減期が短いことから  $^{18}\text{F}$ -FDG を供給できる範囲は限定されており、安定した PET 用製剤の供給には問題が残る。これに対し、 $^{64}\text{Cu}$  は半減期 12.7 時間で臨床利用する上で適した半減期を有する (現在臨床で広く用いられている  $^{123}\text{I}$  の半減期は約 13 時間) ポジトロン放出核種であり、新しい PET 用放射性薬剤の開発に適した RI であると考えられる。

### 2. 研究の目的

$^{18}\text{F}$ -FDG は悪性腫瘍の検出に有用な PET 診断薬剤であるが、神経内分泌腫瘍 (NET) では検出困難な症例も報告されており、NET を標的とした新たな PET 診断薬の開発が望まれている。NET には somatostatin receptor 2 (SSTR2) が多く発現していることが報告されており、somatostatin (SST) 誘導体をファーマコフォアに持つ SSTR2 選択的放射性リガンドは、NET の PET 診断用薬剤として有益な化合物であると期待される。本研究では、 $^{64}\text{Cu}$  標識が可能な SST 誘導体を合成することを目的として、種々の SST 誘導体の分子設計および合成し、その物理化学的性質を調べるとともに、担がんモデルマウスを用いた動物実験により  $^{64}\text{Cu}$ -SST 誘導体のがん集積性などの基礎的な性質を明らかにすることを計画した。

### 3. 研究の方法

(1) SST 誘導体のファーマコフォアには、SSTR2 に選択性が高く細胞導入効率の良い SST 誘導体である TATE (DPhe-c[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr) を選択した。また、DOTA 系誘導体および ATSM 系誘導体を Cu キレートとして選択し、これら Cu キレートを SSTR2 結合時に不利益になりにくい TATE の N 末端に導入するよう分子設計した。側鎖を保護した直鎖状ペプチドを Fmoc 固相合成法を用いて 2-Cl-Trt-resin 上に構築した。次いで、Cu キレートをペプチド N 末端に導入した。その際、DOTA 系 Cu キレートは市販の DOTA-NHS ester または p-SCN-Bn-DOTA を用いて導入し、ATSM 系 Cu キレートは Paterson らの方法 [Paterson et al, Inorg Chem., 2010] に従って 4-Methyl-3-thiosemicarbazide から誘導した HxBT または HpBT を用いて導入した。ペプチドを樹脂から切り出し、側鎖脱保護後、Cys 側鎖を酸化し分子内 disulfide を形成させた。合成した 4 種の SST 誘導体を HPLC で分取精製し凍結乾燥して最終目的物 (DOTA 系誘導体: DOTA-TATE, DOTA-Bn-TATE、ATSM 系誘導体: HxBT-TATE, HpBT-TATE) へと誘導した。

(2) 4 種類の新規 SST 誘導体 (DOTA 系誘導体: DOTA-TATE および DBA-TATE、ATSM 系誘導体: HxBT-TATE および HpBT-TATE) の NET 診断薬としての有用性を *in vitro* 実験系にて評価するため、4 種 SST 誘導体の非放射性 Cu 複合体 ( $^{\text{nat}}\text{Cu}$ -SST) の合成、これら複合体の物性評価および生体からのクリアランス予測評価を行った。

4 種 SST 誘導体は、metanol 中  $^{\text{nat}}\text{Cu}$  と反応することで対応する  $^{\text{nat}}\text{Cu}$ -SST を得た。LC/MS/MS (LC: SHIMADZU 20A series, MS/MS: AB SCIEX Triple Quad™ 5500) を用いて、これら  $^{\text{nat}}\text{Cu}$ -SST の分析条件および各 *in vitro* 実験におけるサンプルの処理条件を検討した。 $^{\text{nat}}\text{Cu}$ -SST の物性を評価するため、*n*-octanol と PBS (pH7.4) を用いて分配後、得られた分配係数から  $\text{LogD}_{7.4}$  値を算出し評価した。 $^{\text{nat}}\text{Cu}$ -SST のマウス血清タンパクとの結合率を評価するため、化合物を血清に添加後、超遠心法を用いてタンパク非結合画分を分取し分析を行うことでタンパク結合率を評価した。また、生体からのクリアランスを予測するため、 $^{\text{nat}}\text{Cu}$ -SST をマウス血清に添加後 37 °C でインキュベーションを行い、経時的にサンプリングし分析することで、血清中における化合物の安定性を評価した。

(3) さらに水溶性を向上させた誘導体として、HpBTd3TATE および ToDBTTATE を設計・合成し、これら誘導体の物性および安定性評価を行った。

樹脂上に構築した側鎖保護ペプチドに、別途合成したキレーター分子を導入後、脱樹脂、脱保護、酸化的分子内環化および精製過程を経て目的とする SST を合成し、次いで等量の非放射性  $^{\text{nat}}\text{Cu}$  と反応することで  $^{\text{nat}}\text{Cu}$ -SST 複合体  $^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTd3TATE および  $^{\text{nat}}\text{Cu}$ -ToDBTTATE へと導いた。これら  $^{\text{nat}}\text{Cu}$ -SST 複合体を *n*-octanol と PBS (pH 7.4) を用いて分配し、分配係数から  $\text{LogD}_{7.4}$  値を算出した。また、 $^{\text{nat}}\text{Cu}$ -SST 複合体をマウス血清に添加後、超遠心法によりタンパク非結合型画分を分取し、血清中全濃度と比較してタンパク結合率 PB (%) を求めた。これら  $^{\text{nat}}\text{Cu}$ -SST 複合体を Penicillamine 共存 / 非共存下 (0, 0.5, 5, 50  $\mu\text{M}$ ) のマウス血清中、あるいは Glutathione (50, 500, 5000  $\mu\text{M}$ ) 溶液中に曝露し、LC-MS/MS を用いて経時的に残存率を測定することで安定性を評価した。

(4) 得られた SST の NET 診断薬としての有用性を評価するため、SSTR2 結合親和性の評価実験、<sup>64</sup>Cu 標識実験を想定した <sup>nat</sup>Cu-SST 複合体の合成条件検討、および in vivo 実験として <sup>64</sup>Cu 標識体を用いた PET 撮像実験 / <sup>64</sup>Cu 体内分布評価実験を行い、DOTATATE の結果と比較検討した。

SSTR2 結合親和性は、Human recombinant SSTR2 に対するトレーサー ([<sup>125</sup>I]Tyr<sup>11</sup>-somatostatin 14) と <sup>nat</sup>Cu-SST 複合体との競合結合実験法を用いて、トレーサーの結合を 50% 阻害する <sup>nat</sup>Cu-SST 複合体濃度を IC<sub>50</sub> 値として算出し評価した。次いで、<sup>nat</sup>Cu-SST 複合体合成の反応条件設定のため、<sup>nat</sup>Cu とこれら SST を室温 1 hr, 50 °C 1 hr, または microwave reactor を用いた 100 °C 10 min の環境下で反応した。固相抽出法により、反応溶液から未反応の <sup>nat</sup>Cu を分取し ICP-MS で定量することで反応進行を確認した。この条件を参考に DOTATATE または ToDBTTATE を <sup>64</sup>Cu と反応した後、未反応 <sup>64</sup>Cu を固相抽出法により精製除去した。さらに、ラット膵外分泌腺癌 AR42J 細胞を移入した NET モデルマウスに <sup>64</sup>Cu 標識体を投与し、PET 撮像実験および臓器摘出法を用いて <sup>64</sup>Cu の体内分布を評価した。

(5) <sup>64</sup>Cu に原料の <sup>64</sup>Ni が混在することで <sup>64</sup>Cu 標識体の比放射能低下を引き起こした可能性があったため、<sup>64</sup>Ni の混入を防ぐ目的で <sup>64</sup>Cu の精製条件を検討し、精製した <sup>64</sup>Cu を用いて <sup>64</sup>Cu 標識実験を行うとともに、<sup>64</sup>Cu 標識体を用いて in vivo における生体内分布評価および PET 撮像実験を行い、化合物の NET 診断薬としての有用性を評価した。

<sup>64</sup>Ni の混入を防ぐため、キレート樹脂 Chelex 100 を用いた Ni 除去法を検討した。まず、Chelex 100 に Ni を充填後、濃度の異なる HCl を順に通液し溶出液中の Ni 量を ICP-MS で定量することで、Ni を除去するための最良条件を決定した。この条件で <sup>64</sup>Cu を精製後、ToDBTTATE または DOTATATE を <sup>64</sup>Cu 標識した。次に、ラット膵臓外分泌腺癌 (AR42J) 細胞を 6 週齢の雄ヌードマウスに移入後 3 週間腫瘍を生育し、NET モデルマウスを作成した。作成した NET モデルマウスに <sup>64</sup>Cu 標識体を投与し 1, 20, 40 時間後に屠殺して臓器摘出を行った後、各臓器中の <sup>64</sup>Cu の放射能を測定することで経時的な <sup>64</sup>Cu 体内分布を評価した。また、<sup>64</sup>Cu 標識体を投与した NET モデルマウスを用いて体内分布評価と同じ時系列で PET 撮像実験を行った。

#### 4. 研究成果

(1) 分子設計した 4 種の SST 誘導体のうち、DOTA-Bn-TATE を除く 3 種は全行程収率 4~10% で高純度な化合物を合成することができた。しかしながら、DOTA-Bn-TATE については、合成過程での副反応により設計分子を合成することができなかった。合成過程で生じた副生成物は m/z=902 [M+H]<sup>+</sup> であり、目的物から DOTA-Bn-DPhe 部分が除去された化合物であると推測された。すなわち、酸処理過程においてエドマン分解様の副反応が起きていると考えられた。そこで、DOTA-Bn と TATE の N 末端の DPhe 残基との間に、Abu (γ-aminobutyric acid) を挿入した分子 (DOTA-Bn-Abu-TATE: DBA-TATE) へと設計変更して合成を試みた結果、3 種の SST 誘導体同様、全行程収率 4.6% で高純度な化合物を合成することができた (表 1)。

表 1 SST 誘導体の合成結果

	TATE	DOTA-TATE	DOTA-Bn-TATE	HxBT-TATE	HpBT-TATE	DBA-TATE
収量(mg)	20.0	16.7	-	6.7	11.0	11.6
収率(%)	5.6	10.4	-	4.0	4.8	4.6
HPLC純度(%)	97	> 99	-	92	> 99	96
精密質量	525.2170 [M+2H] <sup>2+</sup>	718.3067 [M+2H] <sup>2+</sup>	-	1391.5457 [M+H] <sup>+</sup>	703.2873 [M+2H] <sup>2+</sup>	843.3464 [M+2H] <sup>2+</sup>
誤差	2.43 mDa 4.6 ppm	2.07 mDa 2.9 ppm	-	4.22 mDa 3.0 ppm	1.75 mDa 2.5 ppm	2.94 mDa 3.5 ppm

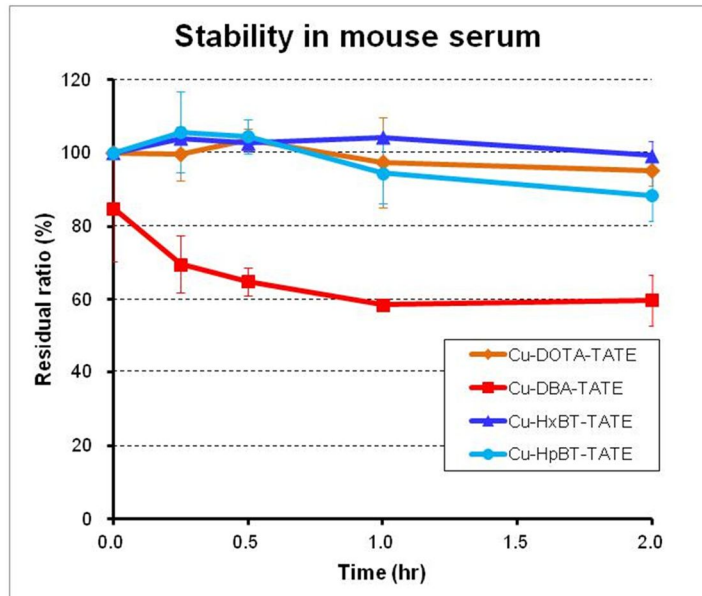
(2) 定量下限 1 nM 以上の高感度定量が可能な分析条件を決定できた。また、それぞれの in vitro 実験における分析用サンプルの処理条件を決定した。LogD<sub>7.4</sub> 値は、DOTA 系誘導体では -3.0 以下、ATSM 系誘導体では 1.0~1.5 程度を示した。タンパク結合実験では、DOTA 系誘導体は 20~30% 程度と低いタンパク結合率であったが、ATSM 系誘導体では 99% 程度の極めて高いタンパク結合率を示した (表 2)。血清中安定性実験において、<sup>nat</sup>Cu-DBA-TATE はインキュベーション開始後 2 時間で残存率 60% であった。その他 3 種の化合物は、いずれも 2 時間経過後においても 90% 以上が残存することがわかった (図 1)。

<sup>nat</sup>Cu-DBA-TATE は血清中において不安定だったが、他 3 種類の化合物は比較的安定であることがわかった。また、DOTA 系誘導体は脂溶性が低くタンパク結合率も低い化合物であった。一方で、ATSM 系誘導体は脂溶性が高くタンパク結合率も高い化合物であることが分かった。これらの結果から、ATSM 系誘導体は、DOTA 系誘導体に比べ血中からのクリアランスが低下する可能性があると考えられる。すなわち、ATSM 系誘導体は、PET 撮像時に血中へ滞留することでバックグラウンドが高くなり、鮮明な PET 画像が得られない可能性が示唆された。

表 2 脂溶性および血清タンパク結合率

	Cu-DBA-TATE	Cu-DOTA-TATE	Cu-HxBT-TATE	Cu-HpBT-TATE
LogD <sub>7.4</sub>	< -3.0	< -3.0	0.92 ± 0.10	1.40 ± 0.11
タンパク結合率(%)	19.34 ± 4.42	27.72 ± 4.60	98.91 ± 0.09	99.28 ± 0.04

\* Mean ± SD (n=3)



Mean ± SD (n=3)

図1 血清中安定性 (37 )

(3) 新たに合成した化合物の  $\text{LogD}_{7.4}$  値は、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTd3TATE で  $2.56 \pm 0.18$ 、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -ToDBTTATE は  $0.41 \pm 0.05$  であったことから、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HxBTTATE や  ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTTATE に比べ水溶性を向上させることができた。しかしながら、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTd3TATE は  $\text{PB}(\%) = 97.34 \pm 0.17$ 、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -ToDBTTATE は  $\text{PB}(\%) = 97.49 \pm 0.11$  であり、その物性に相関したタンパク結合率の低下は認められなかった(表3)。また、これら  ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -SST 複合体の安定性評価の結果、マウス血清中では Penicillamine 共存の有無に関わらず反応4時間後においても残存率は90%以上を示し、いずれの  ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -SST 複合体も極めて安定であることが確認できた。Glutathione 溶液中では、反応4時間後の  ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -DOTATATE の残存率が97%であったのに対し、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HxBTTATE、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTTATE、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTd3TATE および  ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -ToDBTTATE では85%以下まで残存率の低下が認められ、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$  が経時的に解離することが確認できた(表4)。

表3 脂溶性および血清タンパク結合率

	${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTd3TATE	${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -ToDBTTATE
$\text{LogD}_{7.4}$	$2.56 \pm 0.18$	$0.41 \pm 0.05$
タンパク結合率 (%)	$97.34 \pm 0.17$	$97.49 \pm 0.11$

今回新規に考案した  ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTd3TATE および  ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -ToDBTTATE は、水溶性の向上には成功したが、タンパク結合率を十分に低下させることはできなかった。これら  ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -SST 複合体はいずれも血清中で安定であり、配位子置換反応に対しても安定であることが確認できた。一方、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -DOTATATE を除く  ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -SST 複合体は、細胞内のような還元活性の高い環境下で Cu を解離することで、効率良く細胞内に Cu を放出することが期待できる結果となった。

表4 反応4時間後の残存率 (%)

GSH ( $\mu\text{M}$ )	50	500	5000
${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -DOTATATE	98	100	97
${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HxBTTATE	81	85	78
${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTTATE	90	86	82
${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTd3TATE	81	83	74
${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -ToDBTTATE	70	71	70

(4) SSTR2 親和性 ( $\text{IC}_{50}$  値) は、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -DOTATATE で  $0.452 \text{ nM}$ 、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HxBTTATE、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTTATE、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTd3TATE および  ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -ToDBTTATE はそれぞれ  $0.467$ 、 $0.931$ 、 $10.9$  および  $1.79 \text{ nM}$  となった(表5)。 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -DOTATATE と比べて若干低下するものの、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTd3TATE 以外は高い親和性を維持していた。 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTd3TATE の親和性低下はペプチド N 末端に酸性アミノ酸(DAsp)を3残基導入したことにより、レセプターとの反発が生じたためと考えられた。次に、 ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -SST 複合体の合成条件を検討した結果、microwave reactor を利用することで効率的に  ${}^{\text{nat}}\text{Cu}$  複合体を合成することができた。一方で、 ${}^{64}\text{Cu}$  でこれら SST を標識した際には標識反応がうまく進行せず、 ${}^{64}\text{Cu}$  標識に大量の SST が必要となり、比放射能の低い  ${}^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE および  ${}^{64}\text{Cu}$ -ToDBTTATE を得ることとなった。これらを用いた PET 撮像実験では、腫瘍への  ${}^{64}\text{Cu}$  集積は確認できたが腫瘍を明瞭に描出できなかった(図2)。これは  ${}^{64}\text{Cu}$  標識体が低比放射能であったため、腫瘍の SSTR2 において  ${}^{64}\text{Cu}$  標識体が大量

表5 SSTR2 に対する親和性評価

化合物	$\text{IC}_{50}$ (nmol/L)
${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -DOTATATE	0.452
${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HxBTTATE	0.467
${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTTATE	0.931
${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -HpBTd3TATE	10.9
${}^{\text{nat}}\text{Cu}$ -ToDBTTATE	1.79
Somatostatin 28	0.267

に共存する未標識体により拮抗阻害を受け、取り込みが抑制されたものと考えられた。また in vivo 実験の結果から、 $^{64}\text{Cu}$ -ToDBTTATE は、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE に比べ腫瘍のみならず各臓器において高い  $^{64}\text{Cu}$  集積を示すことが分かった。

(5) Ni 除去法を検討した結果、Ni の充填後 1 mM HCl 5 mL、次いで 0.1 M HCl 10 mL を用いて樹脂を洗浄することで9割

以上の Ni を洗浄除去できた。この条件を用いて製造された  $^{64}\text{Cu}$  を精製し、上記 2 化合物を標識したところ、比放射能 830 ~ 1080 kBq/nmol の  $^{64}\text{Cu}$  標識体を合成することに成功した。NET モデルマウスを用いて AR42J 腫瘍への経時的な集積を評価した結果、 $^{64}\text{Cu}$ -ToDBTTATE では  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE より腫瘍への集積が 1.5 ~ 2.9 倍増大した。腫瘍 / 血液比は、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE では投与初期から時間経過に依存せず 1.2 ~ 1.4 を示し、ほぼ同程度であった。一方で、 $^{64}\text{Cu}$ -ToDBTTATE の場合、投与初期の 0.7 から時間経過とともに 1.9 まで上昇

することがわかった(図3)。また、PET 撮像実験では、投与後 20 時間以降において  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE と同様に  $^{64}\text{Cu}$ -ToDBTTATE も AR42J 腫瘍を明瞭に描写することに成功した(図4)。

キレート樹脂を用いることで低純度  $^{64}\text{Cu}$  を用いた場合の 40 ~ 50 倍高い比放射能の標識体を得ることができた。今回 in vivo 実験で得られた結果は、 $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE に比べ、新規に合成した  $^{64}\text{Cu}$ -ToDBTTATE が投与後長時間においても AR42J 腫瘍に対して、より効率的な  $^{64}\text{Cu}$  集積を可能にしていることを示しており、 $^{64}\text{Cu}$ -ToDBTTATE が NET 診断薬として有用であることを支持している。

<投与2時間後>

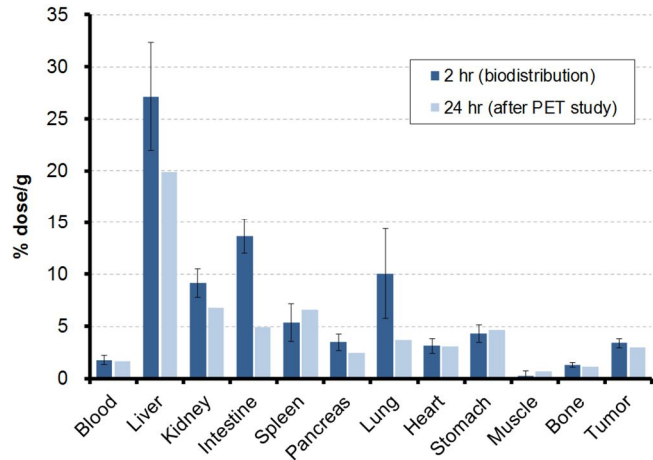
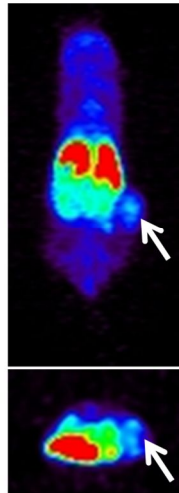


図2 低比放射能  $^{64}\text{Cu}$ -ToDBTTATE を用いた PET 撮像実験

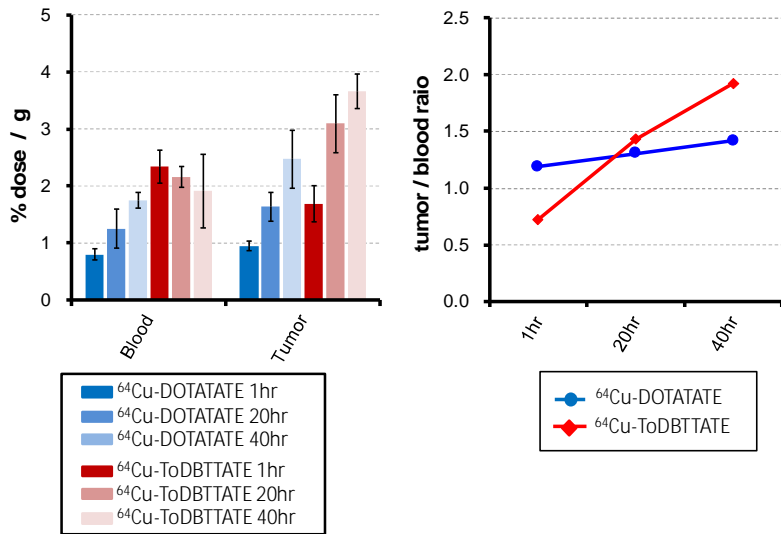


図3  $^{64}\text{Cu}$  の体内分布評価

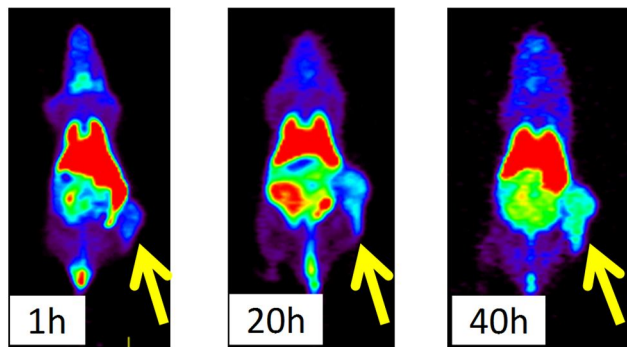


図4 高比放射能体による PET 撮像実験

以上の結果は、がん診断における  $^{64}\text{Cu}$ -SST 誘導体の有用性を示すものであり、今後さらに診断能の優れた薬剤の開発を進める予定である。また  $^{64}\text{Cu}$  の利用は、現在多くの施設で  $^{18}\text{F}$ -FDG 専用となっている PET 装置の利用拡大に道筋をつけるものであり、比較的半減期の長いポジトロン核種の有用性を示すものとして評価できる。本研究は、PET 診断薬の時間的制約の緩和や PET 診断の利用拡大に一定の成果を上げたものとする。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Y. Iida, Y. Fujisawa, S. Watanabe, N. S. Ishioka, K. Hashimoto, Y. Nagai, A. Yamaguchi, H. Hanaoka, T. Higuchi, K. Endo	4. 巻 41
2. 論文標題 Development of therapeutic radiopharmaceuticals labeled with novel beta-emitting radionuclide.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Ionizing Radiation	6. 最初と最後の頁 197-202
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤澤豊、飯田靖彦
2. 発表標題 神経内分泌腫瘍診断 / 治療薬開発における新規非天然アミノ酸ATSMaaを用いたsomatostatin誘導体の物性最適化
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤澤豊、山口藍子、沖活也、丸橋和史、飯田靖彦
2. 発表標題 ATSM-SST誘導体の次世代NET診断薬としての有用性評価
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤澤豊、飯田靖彦
2. 発表標題 新規アミノ酸ATSMaaのアミノ酸トランスポーター標的化薬剤としての有用性評価
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔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
研究協力者	藤澤 豊  (FUJISAWA YUTAKA)		