

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12704

研究課題名(和文)多核種同時撮影PETの実用化に向けたSc-44薬剤およびジェネレータの開発

研究課題名(英文)Development of Sc-44 drug and generator for a multi-isotope positron emission tomography

研究代表者

福地 知則(Fukuchi, Tomonori)

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員

研究者番号：40376546

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)：2種類のがん診断用トレーサーをがん疾患モデルマウスに同時投与し、開発中の複数トレーサー同時イメージングPET(MI-PET)によるイメージング実験を遂行した。その結果、2種類のトレーサーの動態を分単位の時間分解能で追跡することに成功した。これにより、MI-PETを使うことで、異なる薬剤の同一動物個体、同一条件下で直接比較が可能であることが示された。また、MI-PET使用の利便性を高めるために、MI-PET用核種Sc-44をオンサイトで供給可能なTi-44/Sc-44ジェネレータの製造を進め、数回の小動物イメージング実験の必要量である約8 MBqのTi-44の製造に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MI-PETは、我々が世界に先駆けて複数トレーサーの同時イメージングを可能とした装置であり、この手法の発展を先導することは、核医学イメージングの可能性を広げる学術的意義があると考えている。本研究では、MI-PETの応用として、複数のがん診断薬の同一生体・同一条件下での直接比較を行い、詳細な動態解析が可能であることを明らかとした。本成果を足掛かりとしてMI-PETの実用化を推進することで、「キャリアーと薬剤の2重標識によるドラッグ・デリバリー・システムの検証」、「異なる疾患の同時診断」、「アルツハイマー病の多角的診断」など、他の手法では成し得ない新規の診断を創出する社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Two types of tracers for cancer diagnosis were administered simultaneously to a cancer disease mouse model, and imaging experiments were conducted using a multiple-isotope PET (MI-PET) system that is currently under development. As a result, we succeeded in tracking the dynamics of the two tracers with minute time resolution. This showed that MI-PET can be used to directly compare different drugs in the same animal individuals and under the same conditions. To increase the convenience of MI-PET use, we proceeded to produce a Ti-44/Sc-44 generator, which can supply the MI-PET nuclide Sc-44 on-site. As a result, about 8 MBq of Ti-44, which is enough for several small animal imaging experiments, was produced in about 10 days of accelerator beam irradiation.

研究分野：核医学イメージング

キーワード：陽電子断層撮影法 PET 複数核種同時イメージング Sc-44 Ti-44 RIジェネレータ がん診断薬

## 様式 F - 19 - 2

### 1. 研究開始当初の背景

陽電子断層撮影法 (Positron Emission Tomography: PET) は、放射性同位体 (RI) トレーサーの生体内動態を非侵襲的に可視化する手法であり、感度・解像度・定量性の良さから、ライフサイエンスの基礎研究から臨床診断にまで広く利用されている。しかしながら、PET は陽電子の対消滅光子対 (RI 核種によらずエネルギーが 511 keV で一定) の同時計測をイメージング原理として利用していることから、複数種類の RI トレーサーを同時投与しても、それらを区別してイメージングすることができない。

我々の研究グループでは、複数のトレーサーの同時イメージングを目的とした PET 装置の開発を進めている。Multiple-Isotope PET (MI-PET) と名付けられたこの装置は、通常の PET イメージングに加えて、陽電子に続けて放出される脱励起ガンマ線 (核種に固有のエネルギーを持つ) を同時計測することにより核種の同定を行い、複数トレーサーの同時イメージングを可能としたものである。

本研究開始の時点において、MI-PET のプロトタイプ装置を構築済みであり、2 核種 ( $^{18}\text{F}$  と  $^{22}\text{Na}$ ) の同時イメージング実験により原理の実証に成功していた (Fukuchi *et al.*, Med. Phys. 2017)。原理実証の次のステップとして、MI-PET の実用化を進めるために、MI-PET に特化した具体的なアプリケーションの開発を行い、装置の有用性を確認することが必要とされていた。さらには、MI-PET によるイメージングの利便性を高めるために、MI-PET 用核種のジェネレータによる RI 供給体制を整えることが望まれていた。

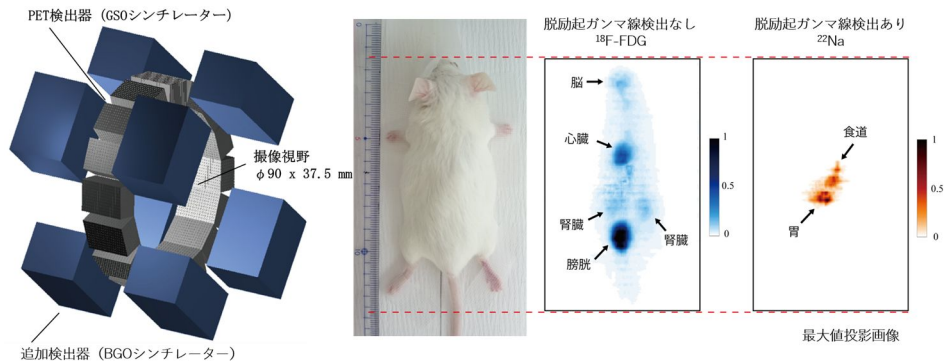


図 1 MI-PET プロトタイプ装置の構成 (左) と原理実証実験の結果 (右)。原理検証実験では、 $^{18}\text{F}$ -FDG を尾静脈注射、 $^{22}\text{Na}$  単体を経口投与した正常マウスの撮像を行った。

### 2. 研究の目的

MI-PET の具体的なアプリケーションを開発し、この手法の有用性を示すことが本研究の目的である。複数のトレーサーの同時イメージングには、異なる疾患の同時診断や、キャリアーと薬剤の同時標識によりドラッグ・デリバリー・システムの検証など、様々なアプリケーションが期待される (図 2)。期待されるアプリケーションの中でも、本研究は、異なる薬剤の同一生体、同一条件下で直接比較を行うアプリケーションの開発を進める。

また、MI-PET 使用の利便性を高めるために、MI-PET 核種のうちのひとつである  $^{44}\text{Sc}$  (半減期 3.97 時間、陽電子に続けて 1157 keV のガンマ線を放出) のジェネレータを、 $^{44}\text{Ti}$  (半減期 59.1 年) を親核として開発することも本研究の目的である。さらには、MI-PET 装置の高度化を図るために、複数トレーサーイメージングに特化した画像再構成法の開発、および定量評価のための手法を開発することも本研究の目的である。そしてこれら一連の研究を、将来的な前臨床用機・臨床機の開発ステップとする。

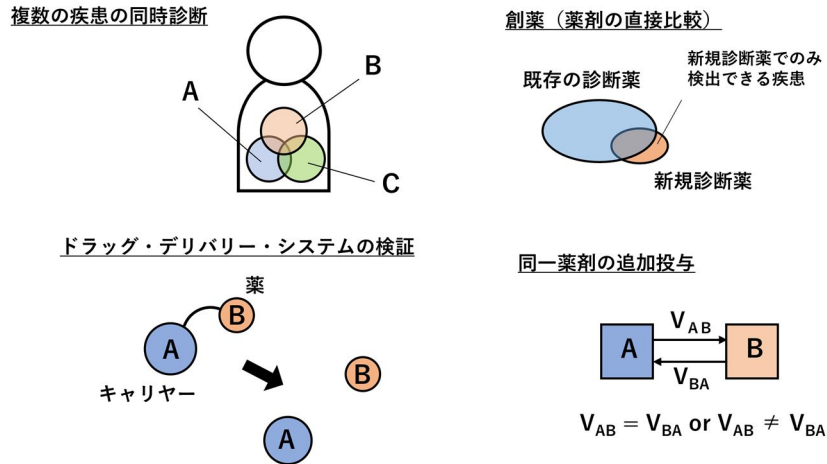


図2 複数トレーサーイメージングに期待されるアプリケーション。

### 3. 研究の方法

MI-PET の有用性を検証するために、ブドウ糖類似物質により糖代謝量でがんを検出する  $^{18}\text{F}$ -FDG と、ソマトスタチン受容体に結合することでがんを検出する DOTA-TATE (MI-PET 核種  $^{44}\text{mSc}$  により標識) を同時投与したがん疾患モデルマウスのイメージング実験を遂行した。この実験により MI-PET を用いることで、同一生体・同一条件下で複数の薬物動態を高精度で直接比較可能であることを検証した。この実験には、加速器により製造した  $^{44}\text{mSc}$  ( $^{44}\text{Sc}$  の準安定状態、半減期 58.6 時間) を使用し、 $^{44}\text{mSc}$  を DOTA-TATE に高比放射能で標識するための手法を開発した。

また、疾患モデル動物として、ラット膵腺房由来の腫瘍細胞 AR42J とラットグリオーマ細胞 C6 を移植した、免疫不全 BALB/c ノードマウスを使用した。2 種類の腫瘍のうち、AR42J のみがソマトスタチンレセプターを発現するためオクトレオテートが集積すると考えられる。

さらに、将来的な MI-PET 利用の簡便性を考え  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$  ジェネレータの開発を進めた。ジェネレータの親核となる  $^{44}\text{Ti}$  は、理化学研究所・仁科加速器科学研究センターにおいて重水素ビームを使い製造した。

### 4. 研究成果

MI-PET による  $^{18}\text{F}$ -FDG と DOTA-TATE の同時イメージング実験のために、DOTA-TATE の  $^{44}\text{mSc}$  による標識手法を文献 (Huclier-Markai *et al.*, Nucl. Med. Bio. 2014) に基づき確立した。さらに、独実に合成温度・時間の最適化、および  $^{44}\text{mSc}$  精製純度の向上を行うことで、0.13% の高比放射能での標識を達成した。

合成した  $^{44}\text{mSc}$ -DOTA-TATE (0.43 MBq) と  $^{18}\text{F}$ -FDG (1.64 MBq; 投与時点) のをがん疾患モデルマウスの尾静脈から同時投与し、MI-PET により撮像した。図 3 に、投与から 1~10 分と 51~61 分について、「ガンマ線検出なし」のデータと「ガンマ線検出あり」のデータから再構成した画像を示した。「ガンマ線検出なし」の画像は、両方のトレーサーを重ね合わせた画像となっており、「ガンマ線検出あり」の画像は、 $^{44}\text{mSc}$ -DOTA-TATE の分布のみを抜き出したものになって

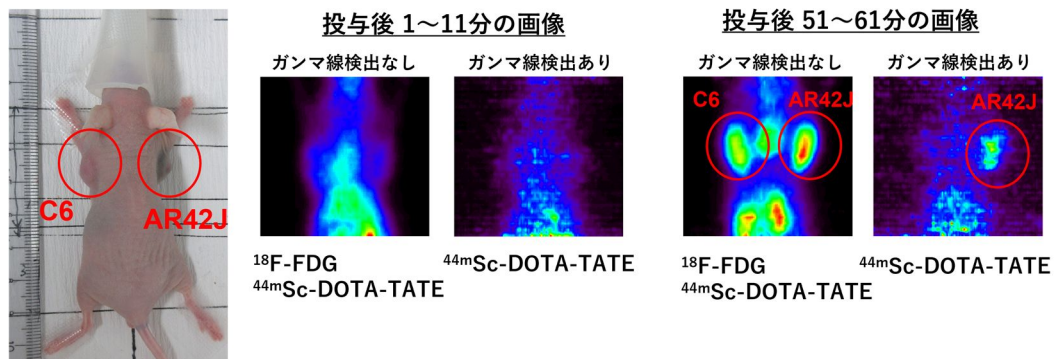


図3  $^{18}\text{F}$ -FDG と  $^{44}\text{mSc}$ -DOTA-TATE の同時投与実験の結果。

いる。

MI-PETにより、10分毎のトレーサー動態が画像化できており、51～61分の画像(図3右)かでは、 $^{18}\text{F}$ -FDGがC6とAR42Jの両方のがんに集積しているのに対して、 $^{44\text{m}}\text{Sc}$ -DOTA-TATEは、AR42Jがんのみに集積していることが分かる。この結果は、ソマトスタチンレセプターを発現するAR42Jの方のみに、DOTA-TATEが集積するとした予想と一致している。この実験により、MI-PETを用いることで、異なる薬剤の同一動物個体、同一条件下で直接比較が可能であり、分単位の薬物動態を追跡できることが示された。

また、イメージング実験では加速器で製造した $^{44\text{m}}\text{Sc}$ を使用した。将来的なMI-PET使用の利便性を高めるために $^{44}\text{Sc}$ をオンサイトで供給可能な、 $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ ジェネレータの製造を進めた。ジェネレータの親核となる $^{44}\text{Ti}$ を、理化学研究所・仁科加速器科学研究センターのAVFサイクロトロンにおいて、30 MeVに加速された重水素ビーム(強度10  $\mu\text{A}$ )を $^{44}\text{Ca}$ ターゲット(0.9  $\text{g}/\text{cm}^2$ )に照射し、 $^{45}\text{Sc}(\text{d}, 2\text{n})^{44}\text{Ti}$ 反応により製造した。その結果、約10日間のビーム照射により数回の小動物イメージング実験の必要量である、約8 MBqの $^{44}\text{Ti}$ を製造した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fukuchi Tomonori, Niwa Takashi, Hosoya Takamitsu, Watanabe Yasuyoshi	4. 巻 91
2. 論文標題 Computational Study for Amino Acid Production from Carboxylic Acid via $^{14}\text{C}$ -decay	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the Physical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 064301-1 - 6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7566/JPSJ.91.064301	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Fukuchi T., Shigeta M., Haba H., Mori D., Yokokita T., Komori Y., Yamamoto S., Watanabe Y.	4. 巻 16
2. 論文標題 Image reconstruction method for dual-isotope positron emission tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Instrumentation	6. 最初と最後の頁 P01035 - P01035
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1748-0221/16/01/P01035	査読の有無 有
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 1件）

1. 発表者名 福地知則、金山洋介、蔵地理代、中谷友香、羽場宏光、森大輝、横北卓也、小森有希子、山本誠一、渡辺恭良
2. 発表標題 複数トレーサーPETを用いた異なるがん診断薬の直接比較
3. 学会等名 第15回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福地知則
2. 発表標題 Sc-44m核を利用した複数トレーサーPET装置の開発
3. 学会等名 新学術領域研究 『学術研究支援基盤形成』 短寿命RI供給プラットフォーム成果報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 T. Fukuchi, H. Kikunaga, H. Haba, S. Yamamoto, and Y. Watanabe
2. 発表標題 Titanium-44 phantom production and PET imaging for photon activation analysis
3. 学会等名 2021 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (国際学会)
4. 発表年 2021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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関