

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23550072

研究課題名(和文) 嗅神経及び腫瘍へ集積し高エネルギーを付与する原子核プローブに関する核放射化学研究

研究課題名(英文) Radiochemical study on effective nuclide probes localized in nasal cavity and tumor tissues, and given high energy transfer on site

研究代表者

天野 良平 (AMANO, Ryohei)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：30111769

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：鼻腔に局在集積させた $^{201}\text{Tl}$ の付与エネルギーを評価するために、MIRD内線量評価モンテカルロシミュレーションのためのデジタルファントムDigimouse上で、局所鼻腔の定義付けおよび局所左右嗅球の分割を行った。腫瘍組織に局在集積したアルファ核種標識薬剤の付与エネルギーを評価するために、アクチニウム系列核種である $^{227}\text{Th}$ 及び $^{223}\text{Ra}$ 、ネプツニウム系列核種である $^{225}\text{Ac}$ を中心に標識化合物の合成、動物実験による局在分布の様子について、ウラン系列、トリウム系列の同位体のそれぞれと比較検討した。

研究成果の概要(英文)：To assess a radiation energy transfer to olfactory bulb from  $^{201}\text{Tl}$  localized in nasal cavity, a new site informatic index of nasal cavity and right/left olfactory bulb was given on a digital phantom, Digimouse, to use Monte Carlo simulation for MIRDO internal dose computation. And to compare the energy transfers to tumor tissue by alpha-rays emitted among various heavy nuclides and their chemicals localized at the same place,  $^{227}\text{Th}$  and  $^{223}\text{Ra}$  in the actinium series, and  $^{225}\text{Ac}$  in the neptunium series were focused in terms of labeling procedure of their compounds, and observation of localizing in tumor tissue, were discussed by comparing the isotopes(equal Z nuclides) in uranium series and thorium series.

研究分野：化学

キーワード：高LET核種 壊変系列 アルファ核種 内部被ばく線量 エネルギー付与 鼻腔 腫瘍

1. 研究開始当初の背景

(1) 放射性核種利用による疼痛緩和は、主に<sup>32</sup>P、<sup>131</sup>I、<sup>89</sup>Sr、<sup>90</sup>Yなどのベータ線放出核種を用い、放射性感受性の高い腫瘍に適用され、治療というより疼痛緩和に適用が限定されている。

(2) 本研究対象の壊変アルファ線は、ベータ線に比べてエネルギーが平均10倍以上高く、かつ高いLET(線エネルギー付与)と高いRBE(生物学的効果比)を持つため、治療利用への道を開く可能性がある。最早「核医学内用放射療法にアルファ線放出核種は使えない」という古い考え方ではなく、国内外で有望アルファ核種の探索が進められている。

(3) 我々は、有望なアルファ線放出核種の人体利用が推進されるためには、ウラン、トリウム、アクチニウム、ネプツニウムの4壊変系列核種(<sup>81</sup>Tl~<sup>92</sup>Uのアルファ壊変する同位体群)について二つの側面の研究、即ち、核種及びその薬剤の生体内挙動(局所の細胞レベル、組織レベルに注目した)の研究、及び壊変核の反跳挙動、系へのエネルギー付与、核種イメージングの核放射化学研究、の両面が重要であると考えた。4つの壊変系列核種の系統的な研究が必要であった。

(4) アルファ線の次に高LET放射線である内部転換電子・オージェ電子線を多く放出する電子捕獲壊変(EC)の核種についても検討を加える必要があった。

(5) <sup>201</sup>Tlの嗅覚輸送の基礎研究では、医療用<sup>201</sup>TlClを使用し動物実験により次のことを明らかにした。鼻腔投与した<sup>201</sup>Tlは嗅覚一次中枢である脳内嗅球に取り込まれること、嗅神経の切断により嗅球への<sup>201</sup>Tl移行が阻止されること、嗅神経の再生に伴い、<sup>201</sup>Tlの移行が回復し、嗅覚機能とも相関を持つこと、また、ヒトボランティアで<sup>201</sup>Tl経鼻投与とSPECT-MRI融合法による嗅神経描画、等を明らかにしてきた。

(6) アルファ線放出<sup>227</sup>Th(T<sub>1/2</sub>=18.72d)による癌治療及び疼痛緩和における基礎研究において、我々は、骨親和性薬剤の<sup>227</sup>Th標識EDTMPを合成しマウス体内での迅速な骨集積とこの系列の娘孫核種群の高い骨内保持という優れた薬物動態を示した。さらに骨転移モデルラットを用いた抗腫瘍効果および疼痛緩和効果の検証を行い、「アルファ線放出核種の治療効果はベータ線放出核種の10<sup>2</sup>~10<sup>3</sup>大きい、アルファ線放出核種はkBqオーダーで十分治療できる」可能性を示した。これまでのこのような検討を通して、もしより微少転移の状態での治療が可能となり、さらには播種するリスクが高い癌での予防投与が可能となると着想できる。そのための基礎データが必要となっている。

2. 研究の目的

アルファ線放出核種や内部転換電子・オージェ電子を多く放出する核種が、生体内を局在

移行するとき、その経路や集積部位で高い線エネルギー付与が起こる。ここでは脳血管閉門を介さず嗅神経に移行する<sup>201</sup>Tl、骨腫瘍治療と疼痛緩和作用の<sup>227</sup>Th、<sup>223</sup>Ra及び壊変系列核種のプローブ開発を「標識薬剤、局所分布、イメージング、生物トレーサとしての利用」と「エネルギー付与、壊変生成核の作用」の両面で捉え、嗅神経と骨腫瘍の組織レベルの知見を生物無機および核放射化学的に展開する。

以て、壊変放射線エネルギー利用について新たな地平を拓くことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 4壊変系列にある<sup>81</sup>Tl~<sup>92</sup>Uの種々の核種からプローブ核を選択した。4壊変系列より異なった壊変(アルファ壊変、ベータ壊変)の同位体を選び、壊変の違いによる影響についての知見を得る。特に、Th、Ac、Ra、Bi、Pb、Tlについて検討する。Tlについては医療で用いられている<sup>201</sup>Tl(EC壊変という点で系列核種と異なる)も、本研究遂行のプローブに加える。我々のこれまでの研究成果「転移性骨腫瘍及び嗅神経への局在移行」を踏まえ、正常及び転移性骨腫瘍モデルと嗅神経変異モデル動物を対象に、前述6元素の核種について局在移行と集積性を検討する。

(2) 4壊変系列からの核種の選択とその追跡(核放射化学の展開):ウラン系列:<sup>238</sup>U

<sup>234</sup>Th <sup>234</sup>Pa <sup>234</sup>U <sup>230</sup>Th <sup>226</sup>Ra <sup>222</sup>Rn

<sup>218</sup>Po <sup>214</sup>Pb <sup>214</sup>Bi <sup>214</sup>Po <sup>210</sup>Pb <sup>210</sup>Bi

<sup>210</sup>Po <sup>206</sup>Pb、アクチニウム系列:<sup>235</sup>U

<sup>231</sup>Th <sup>231</sup>Pa <sup>227</sup>Ac <sup>227</sup>Th <sup>223</sup>Ra <sup>219</sup>Rn

<sup>215</sup>Po <sup>211</sup>Pb <sup>211</sup>Bi <sup>207</sup>Tl <sup>207</sup>Pb、ネプツ

ニウム系列:<sup>237</sup>Np <sup>233</sup>Pa <sup>233</sup>U <sup>229</sup>Th

<sup>225</sup>Ra <sup>225</sup>Ac <sup>221</sup>Fr <sup>217</sup>At <sup>213</sup>Bi <sup>213</sup>Po

<sup>209</sup>Pb <sup>209</sup>Bi、トリウム系列:<sup>232</sup>Th <sup>228</sup>Ra

<sup>228</sup>Ac <sup>228</sup>Th <sup>224</sup>Ra <sup>220</sup>Rn <sup>216</sup>Po <sup>212</sup>Pb

<sup>212</sup>Bi <sup>212</sup>Po <sup>208</sup>Pb、と逐次壊変する4系列

より、壊変様式が異なるTh、Ac、Ra、Bi、Pb、Tlの複数核種を対象に、核放射化学を展開する。即ち、Th、Ac、Ra、Bi、Pb、Tlの単離・精製、標識キレートの調製、逐次壊変の中間半減期の寄与、Ra Rn PbのRn半減期が

及ぼす孫核種(Pb,Bi,Tl)の骨滞留性への寄与、<sup>227</sup>Thおよび娘核種<sup>223</sup>Raさらにその逐次壊

変利用の有望性、親核が生体に局在した後の壊変に伴う娘核の挙動の変化(ホットアトム)

について検討した。

(3) オートラジオグラフィーと組織化学知見の融合(組織化学的アプローチ)し、局在性を追跡:マクロ及びミクロオートラジオグ

ラフィを融合し、局在する位置を確認する。さらに組織染色等の組織化学の手法を導入し、局所における組織変化を捉える。脳及び骨組織の切片化、マクロオートラジオグラフィの定量化、ミクロオートラジオグラフィによる線飛跡の検出、その定量化、等の検討。アルファカメラの性能を上げ分布図を得る努力をする。

#### 4. 研究成果

(1)  $^{201}\text{Tl}$  経鼻投与と嗅神経への輸送中のエネルギー付与の評価には、MIRD 法による鼻腔と嗅球の内部被ばく線量評価が必須である。そのため、使用する既出のマウスモデルファントム、Digimouse、に未収録の左鼻腔及び左右嗅球の定義付けと分割を行った。多数のマウス頭部凍結切片を Digimouse のボクセルサイズと同様な  $100\ \mu\text{m}$  厚にスライスして作成し鼻腔（右図）及び嗅球の抽出を左右について行った。

本成果によりモンテカルロシミュレーションによる、鼻腔や嗅球の内部吸収線量の評価が可能となった。

(2) 4 系列のなかで、 $^{223}\text{Ra}$  とその子孫核種壊変の利用が、エネルギー付与の観点から最も効果がある根拠を与えた。Ra 同位体のなかのアクチニウム系列の  $^{223}\text{Ra}$  とトリウム系列の  $^{224}\text{Ra}$  を比較し、 $^{223}\text{Ra}$  と  $^{224}\text{Ra}$  のそれぞれの子孫核種の大腿骨、頭頂骨、肝臓、腎臓、脾臓、大腸、小腸、血液における分布の結果から、 $^{223}\text{Ra}$  の娘核  $^{219}\text{Rn}$  の場合は半減期が 4 秒と極めて短く、Rn (ガス) になっても骨から逃げない。その後  $^{211}\text{Pb}$ 、 $^{211}\text{Bi}$ 、 $^{207}\text{Tl}$ 、 $^{207}\text{Pb}$  の壊変も多くは骨で起こることを示した。 $^{223}\text{Ra}$  の治療用核種としての有効性を示すと同時に副作用と懸念される、腎臓、脾臓への  $^{211}\text{Pb}$  および  $^{211}\text{Bi}$  の集積率について議論した。

(3) 副作用除去のための  $^{223}\text{Ra}$  投与方法として、Pb イオンと錯形成しやすい市販薬 Ca-DTPA (超ウラン元素体内除去剤) と  $^{223}\text{Ra}$  を混合投与する方法を提案した。投与初期での  $^{223}\text{Ra}$  と  $^{211}\text{Pb}$  の体内動態の特徴を利用して骨外組織からの  $^{211}\text{Pb}$  のクリアランスを速める。即ち、Ra/Ca-DTPA 比に留意して、Ra および Pb 骨への集積は減らさず、生体内で PbDTPA 錯体を優先的に有効に作らせ、 $^{211}\text{Pb}$  および  $^{211}\text{Bi}$  の尿への排泄を速めた。

(4) ネプツニウム系列の線放出核種である  $^{225}\text{Ac}$  を使用し、腫瘍に局所集積する標識ペプチド DOTA-Re(Arg11)CCMSH に関する検討も進展した。pH、攪拌時間、攪拌温度の最適条件が求められた。

(5) 組織内の放射体の分布が測定できれば、腫瘍組織の中での細部の局所集積の状態、正常組織との関連およびその影響等、視覚的に確認でき、画像として捉えた光の強度を定量する検討も進展した。線分布を視覚的に評価するアルファカメラを構成した。Göteborg 大学の Tom Bäck の論文を参考にし



た。アルファカメラはマクロレンズと冷却型 CCD によって構成、評価は  $^{223}\text{Ra}$  および  $^{211}\text{At}$  で行った。

これら放射体を含む試料を ZnS シートの上に置き、線が ZnS シートに入射して放出されるシンチレーション光をレンズで捕え、冷却型 CCD カメラ (StarlightXpress Trius-SX9 1392 x 1040pixels, 下図) で画像として示した。予備の評価は空間分解能、均一性、直線性について行った。空間分解能はライン (線) 線源を作成し、撮影倍率を適宜変化させて FWHM で評価した。倍率と FWHM には直線的な関係があることがわかった。均一性、直線性についても良好な結果が得られた。結果より、アルファカメラは高分解能で ex vivo の生物的イメージングにも利用することができることがわかった。開発された本アルファカメラは、 $0.1\text{mm}$  程度の局所集積について評価でき、組織切片の分布に反映した線エネルギー付与が議論できるようになった。



本研究のアルファカメラによるイメージング手法は、今後線放出核種の治療利用を考える場合、必須のものとなる。

#### 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 5 件)

1. Nishinaka, A. Yokoyama, K. Washiyama, E. Maeda, S. Watanabe, K. Hashimoto, N. S. Ishioka, H. Makii, A. Toyoshima, N. Yamada, R. Amano, Production and separation of astatine isotopes in the  $^7\text{Li} + \text{natPb}$  reaction, J. Radioanal. Nucl. Chem., (2015) 304: 1077-1083, DOI 10.1007, 査読有.
2. H. Shiga, M. Nagaoka, K. Washiyama, J. Yamamoto, K. Yamada, T. Noda, M. Harita, R. Amano, T. Miwa, Reduced Nasal Transport of Insulin-Like Growth Factor-1 to the Mouse Cerebrum With Olfactory Bulb Resection, Chem. Senses, (2014) 39: 595-599, DOI 10.1093, 査読有.
3. H. Shiga, J. Taki, K. Washiyama, J. Yamamoto, S. Kinase, K. Okuda, S.

Kinuya, N. Watanabe, H. Tonami, K. Koshida, R. Amano, M. Furukawa, T. Miwa  
Assessment of Olfactory Nerve by  
SPECT-MRI Image with Nasal  
Thallium-201 Administration in  
Patients with Olfactory Impairments in  
Comparison to Healthy Volunteers,  
Plos one, journal pone 0029265, (2013)  
8: 1-8 査読有.

S. Kinase, K. Washiyama, H. Shiga, J. Taki, Y. Nakanishi, K. Koshida, T. Miwa, S. Kinuya, R. Amano,  
Internal dosimetry for nasal  
thallium-201 administration,  
KEK Proceedings (2012) 2012-7: 35-7  
査読有.

〔学会発表〕(計 8件)

鷺山幸信, 山田記大, 谷口拓海, 村上挙冬, 天野良平, 西中一朗, 横山明彦, 有機溶媒を用いたラドン捕集及び壊変生成物の回収に関する基礎的検討, 2014 日本放射化学会年会・第 58 回放射化学討論会, 2014 年 9 月 11 -13 日, 名古屋大学東山キャンパス工学部(愛知県名古屋市)

鷺山幸信, 前田英太, 横山明彦, 西中一朗, 谷口拓海, 山田記大, 牧井宏之, 豊嶋厚史, 天野良平, 線内用療法のための  $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$  ジェネレータの作成, 第 54 回日本核医学会学術総会, 2012 年 10 月 11~13 日, 大阪国際会議場(大阪府大阪市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

天野 良平 (AMANO, Ryohei)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号: 30111769

### (2) 研究分担者

鷺山 幸信 (WASHIYAMA, Kohshin)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号: 80313675

宮地 利明 (MIYATI, Toshiaki)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号: 80324086

志賀 英明 (SHIGA, Hideaki)

金沢医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 80436823

### (3) 連携研究者

なし