

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24241030

研究課題名(和文)サイクロトロンビーム高度利用による核医学用新規分子イメージングプローブの開発

研究課題名(英文)Development of new imaging probes for medical use by radioactive isotopes produced with cyclotron beam

研究代表者

篠原 厚 (Shinohara, Atsushi)

大阪大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60183050

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,900,000円

研究成果の概要(和文)：医薬用放射性試薬や有用放射性同位体の供給の確保は、我が国の医療や基礎 - 応用につながる研究レベルの維持には必須である。本研究では、サイクロトロンにより大強度照射・RI製造法を開発し、PETイメージング核種として ^{124}I と ^{62}Zn 、白金系抗がん剤の機序解明のために ^{191}Pt の製造、分離、精製法を開発し、それぞれ核医学・薬学分野に貢献した。さらに、イメージング技術に基づくがん治療への展開として、新たに ^{211}At によるアルファ線内用療法の開発プロジェクト(概算要求事項)をスタートさせるに至った。一方で、国内生産の要請のある $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の加速器による製造・精製法の確立へも貢献した。

研究成果の概要(英文)：The stable supply of the radioactive isotopes (RI) is essential for medicine and basic science that use the RI. However, we have no systematic RI production and supply system in Japan. In this study, we have developed the large scale irradiation apparatus for RI production using cyclotron beam and prepared ^{124}I , ^{62}Zn , and ^{191}Pt as new probe RI for PET and SPECT. These RI will take an important role for early diagnostics and therapy for cancer, drug development, as well as basic research of medicine and pharmacy. We also recently focus on development of targeted alpha therapy using ^{211}At , especially, for treatment for recalcitrant tumor. Furthermore we have developed purification method for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ produced by an accelerator to confirm the domestic supply system for $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

研究分野：放射化学・核化学

キーワード：医療用放射性核種 分子イメージング サイクロトロン 核医学 PET RI内用療法 アスタチン テクネチウム

1. 研究開始当初の背景

放射性試薬や有用放射性同位体の供給の確保は、我が国の医療や基礎-応用にわたる研究レベルの維持には必須である。しかしながら、我が国における放射性同位体(RI)の供給は基本的には輸入によっており、国際情勢に左右され(99m-Tcの供給不足など)、今後大きな問題に繋がりがかねない状況がある。このような中、核医学・薬学分野では、新しいイメージングプローブや治療のために、益々、新しい放射性薬剤の開発が要請されている。

2. 研究の目的

本研究では、多様な放射性同位体(RI)が生成可能な中エネルギーサイクロトロンからのイオンビームによる大強度照射・RI製造法を開発し、新規なイメージング核種の探査、製造・分離・精製、新規プローブ分子の合成開発を行う。また、医学部と連携し in vivo 実験を進めることで核医学の新しいイメージング手法開発に寄与する。さらに、RI供給拠点への礎、安定供給体制の検討にも貢献することを念頭に置く。

本研究は、このような経緯の元、新しい照射ターゲットシステムの開発により多様なイオンビームの高度利用を行うことで、新概念(ダブルイメージングやイメージング+セラピー)のイメージングプローブの開発と各種イメージング核種の研究レベルでの供給を図り、核医学的診断法や治療法の進歩やイメージング技術を利用する生命科学や広く基礎科学に寄与することを最終目的に提案された。そのために、期間内に行われる具体的な研究課題を以下の通り設定(当初の計画)した。実際には4. 研究成果で述べるように、内用の微修正を行いつつ研究を進め、イメージング技術の成果を元にした新規のアルファ線内用療法の研究開発プロジェクトの立案に繋がる大きな成果を得た。

(1) 大規模 RI 製造用照射装置の設置と新概念ターゲットシステムの研究開発

イメージング核種製造専用で大電流照射と自動ターゲット搬送が可能な照射装置を設計・作成・設置する。ターゲットシステムとして、強力冷却可能なターゲットチェンバーに加え、ガスもしくは液体による反跳核搬送システムなどを開発する。これにより、研究レベルで実用に資する程度の多量の RI 製造と供給が可能となる。

(2) 迅速自動化学分離・精製装置の開発

高比放射能もしくはキャリアフリーで分離する必要性に加え、将来大規模製造を想定するため、作業者の被曝の低減や化学プロセスの安定化に分離精製過程の自動化は必須である。そのため、自動化に適した化学操作を開発し、自動装置の施策を行う。

(3) 新規イメージング核種のスクリーニン

グと基礎データ測定

主に PET イメージングが可能な核種(陽電子壊変核種)や新概念イメージングに適応する核種について、候補核種のサーチと基礎データの収集(測定)を行う。

(4) 新規分子イメージングプローブの合成

新核種のラベル法とダブルイメージング用プローブ分子やターゲッティング分子の合成法の研究と新概念イメージングとしての方法論開発を行う。また、それらの評価は核医学グループとフィードバックをかけつつ共同で進める。

3. 研究の方法

本研究では、開発項目として、(1) イオンビーム高度利用による新規照射システム(大強度用チェンバー、反跳核オンライン搬送用チェンバー)と(2) 自動化学分離・精製装置、研究項目として(3) 新規イメージング核種の探査と基礎データ収集(測定)と(4) 新規分子イメージングプローブ合成(ダブルイメージング分子、ターゲッティング分子、新規核種のラベリング法)がある。これらを分担研究者と連携研究者が有機的に連携しつつ進める。開発項目と研究項目は、当初(H24-25)は並行して進め、H26-27年度には in vivo 研究レベルに必要な RI 製造とイメージングプローブ合成を開発したシステムで行い、イメージングプローブとしての評価・フィードバックにより改良を重ねる。

また、これらの研究は、以下の図のように、加速器を有する核物理研究センターと非密封 RI を取り扱うラジオアイソトープ総合センターを実験の拠点として進めた。また、PET イメージングセンターで各種評価を行った。

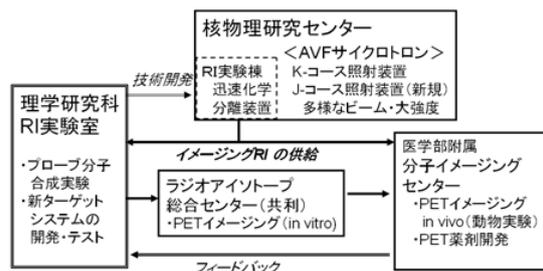


図1. 研究の実施体制と研究の流れ

4. 研究成果

2. で示した4つの研究課題に分けて、得られた成果をまとめる。

(1) 大規模 RI 製造用照射装置の設置と新概念ターゲットシステムの研究開発

医学用核種製造専用で大電流照射と自動ターゲット搬送(遮蔽箱への移動)が可能な照射装置を新規に設計・作成・設置した。こ

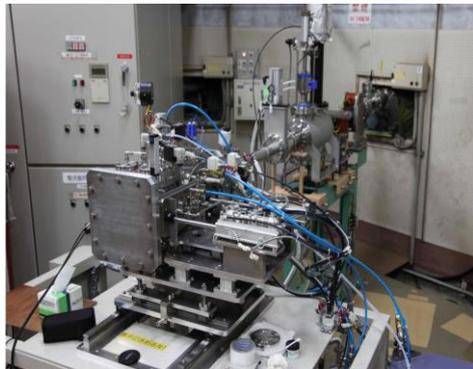
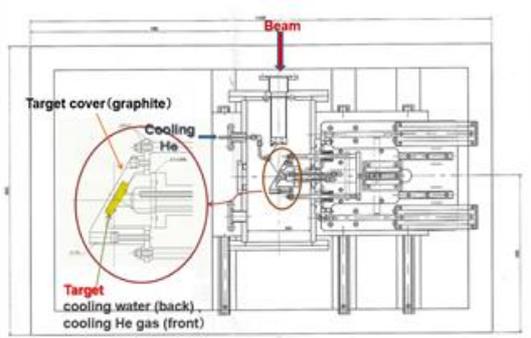


図 2. F コースに設置された新照射装置の概要と外観 (写真)

これまでの照射装置 (核物理研究センター・AVF 加速器・K コース) とは独立に使用できるように別の照射室に F コースを整備し、新装置を設置した。照射装置の概要と外観を図 2 に示す。ターゲットホルダー部分がユニットとなっており、開発の進展に合わせて、種々な様式のターゲットシステムを組み込むことが出来る自由度を持つ。現在稼働中のターゲットシステムは、45 度斜め照射で、水冷とターゲット表面の低温ヘリウムガスによる冷却が出来るようになっており、揮発性の高い Bi ターゲットによるアスタチン製造でも良好である。各種テストの後に、H26 年度より本格稼働している。表 1 にこれまで、K コースと F コースで製造された医学用 RI をまとめた。

表 1. 製造された医学用核種

Nuclide	Half life	Nuclear reaction	Decay mode	Typical activity	Purification method	Application
⁵² Fe	8.275 h	⁵² Cr(³ He,3n) ⁵² Fe	EC(44.5%)	500 kBq	Ion exchange	PET
		⁵⁰ Cr(α ,2n) ⁵² Fe	β^+ (55.5%)			
⁶² Zn	9.26 h	⁶³ Cu(p ,2n) ⁶² Zn	EC(93.1%)	40 MBq	Ion exchange	PET
		⁶⁰ Ni(α ,2n) ⁶² Zn	β^+ (6.9%)			
⁶⁵ Zn	244.1 d	⁶⁵ Cu(p ,n) ⁶⁵ Zn	EC(98.6%)	1.6 MBq	Ion exchange	Tracer
			β^+ (1.4%)			
^{99m} Tc	6.01 h	¹⁰⁰ Mo(n ,2n) ^{99m} Tc	IT(100%)	10 MBq	Solvent extraction	SPECT
⁹⁹ Mo	65.94h	¹⁰⁰ Mo(n ,2n) ⁹⁹ Mo	β^+ (100%)	10 MBq	Solvent extraction	SPECT
¹²⁴ I	4.18 d	¹²⁴ Te(p ,n) ¹²⁴ I	EC(75%) β^+ (25%)	30 MBq	Solvent extraction	PET
¹⁹¹ Pt	2.91d	¹⁹¹ Au(p ,xn) ¹⁹¹ Pt	EC(100%)	27 MBq	Solvent extraction	Therapy Tracer
			α (0.2%)			
²¹⁰ At	8.14 h	²⁰⁹ Bi(α ,3n) ²¹⁰ At	EC(99.8%) α (0.2%)	37 MBq	Solvent extraction	Tracer
²¹¹ At	7.21 h	²⁰⁹ Bi(α ,2n) ²¹¹ At	EC(58.3%) α (41.7%)	37 MBq	Solvent extraction	Therapy

また、反跳核搬送については、ガスフローによる方法が K コースで完備稼働しているため、液体搬送法を検討していたが、現時点では、アスタチン製造のニーズが急上昇しており、大量製造に向けたオンラインによるアスタチン製造・搬送法の検討を進めている。

(2) 迅速自動化学分離・精製装置の開発

化学操作の標準化 (安定化) や将来大規模製造に向けた取扱、被曝軽減などのために、自動分離・精製装置の開発は必須である。ただ、本プロジェクトの進捗状況と標識化の際の課題から、RI 試料への要請が比放射能、純度、およびその液性 (化学形) に重点が置かれてきた。そのため、化学操作開発では自動化を想定しつつも、より要請にあった化学形の試料精製のための化学分離・精製・調整法の開発に力を入れた。具体的には、^{99m}Tc、¹⁹¹Pt、²¹¹At (進行中のためここでは報告しない) などで、ニーズに合う化学調整法を確立した。

①加速器製造による ^{99m}Tc の分離精製法の改善: 加速器による国産化が望まれている ^{99m}Tc の製造法については中性反応による方法が中井 (協力研究者) と高橋 (研究分担者) らにより提案され、当グループは製造された ^{99m}Tc の分離精製法について検討し、市販の ^{99m}Tc と同じ SPECT 画像を得ることに成功した。これにより、現在医学利用されている ^{99m}Tc と同じ挙動を示すことが確かめられ、^{99m}Tc の国内製造に向けた大きな貢献と考えている。図 3 に新しく開発された分離スキームを示す。

The determined scheme to purify ^{99m}Tc

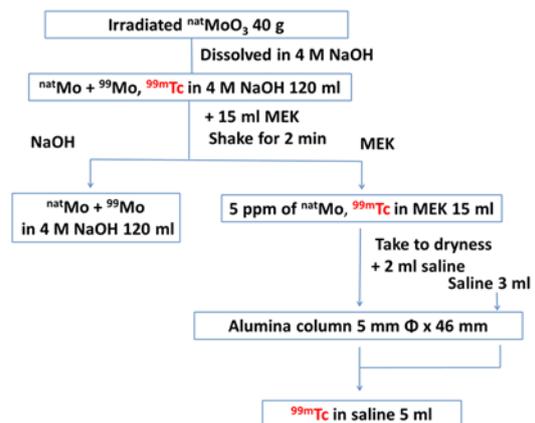


図 3. 加速器製造 ^{99m}Tc の分離精製の化学スキーム

②¹⁹¹Pt の新規製造分離法の開発: 金沢大学との共同研究でスタートした白金系新規抗がん剤の薬理効果のメカニズム解明に向けた RI によるダブルイメージング法を実現するべく、¹⁹¹Pt の新規製造法 (従来の 2 桁向上) と精製法を開発した。白金トレーサーは抗がん剤開発に有用と考えられるが適した放射性トレーサー市販では無く、製造も

困難なものばかりである。本研究では $\text{Pt}(p, xn)191\text{-Au}(\beta \text{ 壊変}) \rightarrow 191\text{-Pt}$ 反応を利用して、Pt から Au の分離と壊変して生成した 191-Pt の Au からの分離という放射化学的手法を駆使した方法を提案し、これまでの手法より 2 桁効率の良い製造法を開発した。そこコンセプトを図 4 に示す。これにより中心金属 (Pt) を 191-Pt に、配位子に 125-I を標識することによるダブルイメージング法による研究が進行中である。

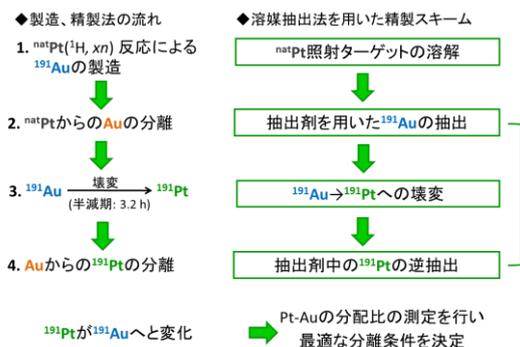


図 4. 191-Pt の新規製造法の概要

(3) 新規イメージング核種のスクリーニングと基礎データ測定

主に PET イメージングが可能な核種 (陽電子壊変核種) について、PET イメージングを想定した候補核種のサーチと基礎データの収集(測定)を行った。その結果、 124-I 、 52-Fe 、 62-Zn などを新たな PET 核種を選択した。また、本研究で提案しているダブルイメージングについては、まずは、SPECT 核種として実績のある 99m-Tc を対象とし、蛍光を発する錯体との組み合わせでダブルイメージングプローブの可能性を探ることとした。ここでは、これらの核種の製造条件やイメージングに関する核種基礎データの測定を行った。その結果、 52-Fe では製造量が少なく、基礎実験以上には進めないことが明らかになり、共同研究として進めているポスフィンによるがんイメージング研究には 62-Zn を提供し、多くの成果が得られた。

さらに、イメージング機能と治療効果を持つ新しいコンセプトの核種の検討を行い、 191-Pt および 211-At が候補に挙げられた。前者は治療機能については今後検討すべきことが多く、本研究では 211-At についての可能性を探った。結果として、アルファ線内用療法の開発プロジェクトとして本研究の成果を発展させることが出来た。

(4) 新規分子イメージングプローブの合成

上記の核種で、イメージングとそれによる体内動態の研究、およびプローブ分子合成もしくは薬剤合成による薬理効果の機構解明などを行った。以下に主な結果をまとめる。
① 99m-Tc ・蛍光ダブルイメージングプローブの開発： 発光性を示す 99m-Tc の化合物を

開発すれば、発光と放射線によるダブルイメージング試薬になる。その基礎開発のために新しく発光性の 99-Tc 化合物を合成し、発光特性を明らかにした。まず、Tc の同族体である Re 錯体で強い蛍光を発する新規化合物の合成に成功し、Tc についても合成が試みられた。結果として、図 4 に示すような錯体について $\text{Tc}(99\text{g-Tc})$ でも蛍光が観測された。これらの化合物における Tc の酸化数はよく利用されている核医学試薬における Tc の酸化数と同様に +5 であった。発光は $528 - 581 \text{ nm}$ に観測された。これらの錯体はニトリドをもつ Tc において、発光を示した初めての例である。 99m-Tc に置き換えることで、放射線と蛍光によるダブルイメージングプローブとしての可能性が示された。

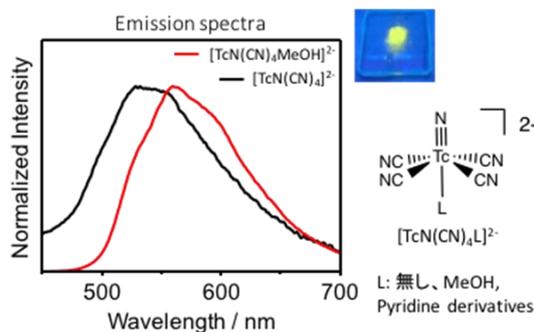


図 5. 合成した Tc 錯体と発光スペクトル

② 211-At の体内動態研究の成果例： 静脈投与または経口投与における正常ラットの 211-At と 123-I の甲状腺集積の比較を行った。2 週間ヨード制限下で飼育した正常ラットに 211-At 投与(静注および経口)を行い、その体内分布をガンマカメラにより追跡し、 123-I 投与の場合と比較した。両核種とも主な集積臓器は甲状腺と胃であった。甲状腺への 211-At および 123-I の摂取率は、静注群、経口群のいずれも 6-12 時間の間で最大となったが、 211-At の摂取率は 123-I の 1 割程度であった。胃では 211-At 静注群を除き、摂取率は両核種ともに投与直後で最大となり、以後低下した。特に 211-At 経口群の胃への集積は 123-I よりも高く、長時間滞留することが明らかとなった。その結果の一例を図 5 に示す。

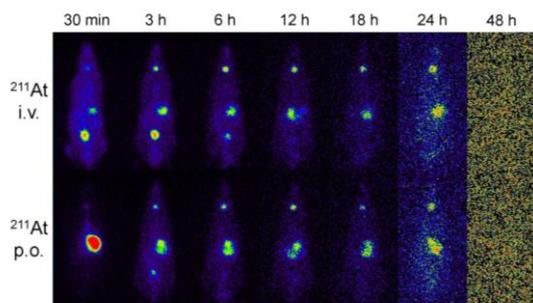


図 6. 211-At によるラットの SPECT 画像

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 28 件)

① Ogawam, K.; Mizuno, Y.; Wshiyama, K.; Shiba, K.; Takahashi, N.; Kozaka, T.; Watanabe, S.; Shinohara, A.; and Odani, A.,

“Preparation and evaluation of an astatine-211-labeled sigma-1 receptor ligand for alpha radionuclide therapy” Nucl. Med. Biol. **42**, 875-879(2015).

DOI : 10.1016/j.nucmedbio.2015.07.001 (査読有り)

② Kasamatsu, Y.; Kino, A.; Yokokita, T.; Nakamura, K.; Komori, Y.; Toyomura, K.; Yoshimura, T.; Haba, H.; Kanaya, J.; Huang, M.; Kudou, Y.; Takahashi, N.; and Shinohara, A.,

“Development of an automated batch-type solid-liquid extraction apparatus and extraction of Zr, Hf, and Th by triisooctylamine from HCl solutions for chemistry of element 104, Rf”

Radiochim. Acta **103**, 513–521 (2015).

DOI : 10.1515/ract-2014-2283 (査読有り)

③ Nakai, K.; Takahashi, N.; Hatazawa, J.; Shinohara, A.; Hayashi, Y.; Ikeda, H.; Kanai, Y.; Watanabe, T.; Fukuda, M.; Hatanaka, K.,

“Feasibility Studies Towards Future Self-Sufficient Supply of the 99Mo/99mTc Isotopes with Japanese Accelerators” Proc. Jpn. Acad. Ser. **B90**, 413-421 (2014).

(査読有り)

④ Tamura, M.; Matsui, H.; Hirohara, S.; Kakiuchi, K.; Tanihara, M.; Takahashi, N.; Nakai, K.; Kanai, Y.; Watabe, H.; Hatazawa, J.,

“Rapid Synthesis of 62Zn-Labeled S-Glycosylated Porphyrin as Positron Emission Tomography Tracers for in Vivo PET Imaging”

Chem. Lett. **161**, 139-143 (2014).

(査読有り)

⑤ Tamura, M.; Matsui, H.; Hirohara, S.; Kakiuchi, K.; Tanihara, M.; Takahashi, N.; Nakai, K.; Kanai, Y.; Watabe, H.; Hatazawa, J.,

“Selective Accumulation of [62Zn]-Labeled Glycoconjugated Porphyrins as Multi-Functional Positron Emission Tomography Tracers in Cancer Cells”

Bioorg. Med. Chem. **22**, 2563-2570 (2014). (査読有り)

⑥ Hayashi, Y.; Takahashi, N.; Nakai, K.; Ikeda, H.; Takamiya, K.; Kasamatsu Y.; Shinohara, A.,

“Preparation of 99mTc from 99Mo of Low Specific Activity”

KUR Prog. Rep. **2013**, PR1-4 (2014).

⑦ Ikeda, H.; Ito, A.; Sakuda, E.; Kitamura, N.; Takayama, T.; Sekine, T.; Shinohara, A.; Yoshimura, T.,

“Excited-State Characteristics of Tetracyanonitridorhenium(V) and -technetium(V) Complexes with N-Heteroaromatic Ligands”

Inorg. Chem. **52**, 6319-6327 (2013).

(査読有り)

⑧ Ikeda, H.; Yoshimura, T.; Ito, A.; Sakuda, E.; Kitamura, N.; Takayama, T.; Sekine, T.; Shinohara, A.,

“Photoluminescence Switching with Changes in the Coordination Number and Coordinating Volatile Organic Compounds in Tetracyanonitridorhenium(V) and -technetium(V) Complexes”

Inorg. Chem. **51**, 12065-12074 (2012).

(査読有り)

[学会発表] (計 25 件)

① Shinohara, A.,

“Preparation of radioisotopes for new medical use in Osaka University”

2015 International Chemical Congress of the Pacific Basin Societies (PacifiChem 2015), Dec. 15-20, 2015, Honolulu, Hawaii, USA

② Takahashi, N.,

“Preparation of Tc-99m and PET nuclides for nuclear medicine”

The 9th Japan- China Joint Nuclear Physics Symposium (JCNP 2015), Nov. 9-10, 2015, Osaka, Japan

③ 林良彦, 高橋成人, 吉村崇, 篠原厚, 池田隼人, 渡部直史, 金井泰和, 畑澤順, 坂林加奈子, 小川数馬, 小谷明,

「がん治療に向けた放射性 Pt の製造、精製」
2014 日本放射化学会年会, 2014.9.11-13, 名古屋.

④ 坂林加奈子, 小川数馬, 林良彦, 高橋成人, 吉村崇, 篠原厚, 小谷明,

「抗腫瘍効果を期待した新規 Pt 錯体の体内動態評価」

日本薬学会北陸支部第 126 回例会,

2014.11.16, 金沢.

⑤ Hayashi, Y.; Takahashi, N.; Nakaia, K.; Ikeda, H.; Horitsugi, G.; Watabe, T.; Kanai, Y.; Watabe, H.; Shimosegawa, E.; Miyake, Y.; Hatazawa, J.; Fukuda, M.; Hatanaka, K.; Takamiya, K.; Yamamoto, S.; Kasamatsua, Y.; and Shinohara, A., “Preparation of 99Mo–99mTc by using Spallation Neutron” ASPORC 13, July 22-27, 2013, Kanazawa, Japan.

⑥ Takahashi, N., “Production of 99Mo-99mTc by using spallation neutron” Soc. Nuclear Medicine USA, June 9-13, 2012, Miami, USA.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称： RI の単離装置

発明者：高橋成人

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2012-224859

出願年月日：2012 年 10 月 10 日

国内外の別： 国内

〔その他〕

ホームページ等

本研究の成果をベースに立ち上げた、理学研究科、医学系研究科、核物理研究センターの 3 部局連携の算要求事項「医理連携による進行がん治療のための国際医療拠点形成」をミッションに含む教育研究拠点を設置した。

URL=<http://medsci.prc.sci.osaka-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1)研究代表者

篠原 厚 (SHINOHARA, Atsushi)

大阪大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：60183050

(2)研究分担者

高橋成人 (TAKAHASHI, Naruto)

大阪大学・大学院理学研究科・講師

研究者番号：00197162

(3)研究分担者

笠松良崇 (KASANATSU, Yoshitaka)

大阪大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号：70435593

(4)研究分担者

吉村 崇 (YOSHIMURA, Takashi)

大阪大学・ラジオアイソトープ総合センター・教授

研究者番号：90323336

(5)研究分担者

二宮和彦 (NINOMIYA, Kazuhiko)

大阪大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号：90512905

(6)連携研究者

畑中吉治 (HATANAKA, Kichiji)

大阪大学・核物理研究センター・教授

研究者番号：50144530

(7)連携研究者

畑澤 順 (HATAZAWA, Jun)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：70198745

(8)連携研究者

金井泰和 (KANAI, Yasukazu)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：60397643