

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 13 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591803

研究課題名(和文) 新しい実用的な腫瘍PETプローブの開発：C-11 標識アミノイソ酪酸及びその類縁体

研究課題名(英文) Development of new tumor PET probes: C-11-labeled aminoisobutyric acid and analogs

研究代表者

辻 厚至 (Tsuji, Atsushi)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・チームリーダー

研究者番号：60303559

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)：[11C]AIBが、放射線治療の治療効果判定に有効であることを腫瘍モデルマウスで明らかにした。また、放射線照射による取込みの変化は、腫瘍サイズとは相関せず、トランスポーターのひとつSLC38A1と関連した。アルファ-エチル[11C]メチルグリシンの標識合成法を確立し、[11C]AIBより血液腫瘍比が高く、異なるトランスポーターシステムで取込まれることを明らかとした。[11C]ヨウ化エチルを効率よく得るための方法の確立は達成できなかった。今後更なる検討が必要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：PET with [11C]AIB has the potential for use in non-invasive evaluation of early therapeutic response after irradiation before morphological change of tumors. There was a significant correlation between [11C]AIB tumor uptake and SLC38A1 expression after irradiation. The radiosynthesis method of alpha-Ethyl[11C]methylglycine was developed. This radiotracer showed higher tumor-to-blood ratio compared with [11C]AIB and would be incorporated into cells mainly via different transporter systems. The efficient method of obtaining [11C]ethyl iodide was not established. Further study is needed for the method.

研究分野：核医学

キーワード：核医学 腫瘍イメージング PET薬剤

1. 研究開始当初の背景

PETは感度が高く定量性に優れており、CTやMRIと違い、形態ではなく、代謝や増殖能といった腫瘍の機能・性状評価が可能である。治療に伴う腫瘍の増殖能の変化は形態の変化に先立って起こるが、PETにより治療が腫瘍の増殖能に影響を与えているかどうかを評価可能で、個人個人に合わせた治療に必要な情報を得る事ができる。しかし、臨床で広く使われているPETトレーサーであるグルコース誘導体の ^{18}F FDGは、治療に伴う炎症部位にも非常に強く集積することから、正確な治療効果の診断ができないこともある。また、 ^{18}F FDGの生理的集積が高い臓器あるいはその近辺に発生した癌には使えないという問題点もある。これまでも新たなPETトレーサーがいくつも提案されているが、いずれも ^{18}F FDGに比べて腫瘍自体への集積が低いために腫瘍の診断自体が困難であり、治療による変化を捉えるのは難しいという問題があった。そこで、炎症細胞への取込みが低い新しいアミノ酸PETプローブの開発が必要であった。我々は、アルファメチルアミノ酸の新しいC-11標識合成法を開発していたため、これまでC-11標識できなかったアミノ酸もC-11標識が可能であると考えられた。多様なC-11標識アミノ酸の合成には、 ^{11}C ヨウ化メチルだけでなく、 ^{11}C ヨウ化エチルが必要であるが、効率的に作成する手法はないため、その方法の確立も必要と考えられた。

2. 研究の目的

我々が標識法を開発した ^{11}C 標識アミノイソ酪酸(^{11}C AIB)の放射線治療効果の判定に有用かどうかの評価を行うとともに、その類縁体についても標識合成法を確立し、 ^{11}C AIBでは評価が困難な臓器に発生した腫瘍へ適応を目指し研究を行った。

3. 研究の方法

腫瘍モデルマウスに炎症を誘発し、 ^{11}C AIBの腫瘍特異性を評価した。腫瘍モデルマウスの腫瘍に放射線を照射し、経時的にPET撮像を行い、放射線治療効果の判定に有用かどうかを評価した。新しいPETプローブの開発として、アルファ-エチル ^{11}C メチルグリシンの標識合成法を開発を行った。また、 ^{11}C ヨウ化エチルを効率よく得るための方法論の確立を目指し装置の組み立てや条件の検討を行った。

4. 研究成果

^{11}C AIBと ^{18}F FDGの腫瘍と炎症の集積性の比較検討として、ヒト肺癌細胞をヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍径が約10mmになった時点で、テレピン油を反対側の大腿筋に注入して炎症を誘発させた。24時間後に ^{11}C AIB PETを行い、減衰後と同じマウスで同じ日に、 ^{18}F FDG PETも行った。腫瘍と炎症への集積を画像解析により定量し比較し

た。画像解析だけではなく解剖法による検証も実施した。テレピン油投与部位は、病理解析により炎症が誘発されていることを確認した。 ^{11}C AIBと ^{18}F FDGの腫瘍と炎症の集積性を比較した結果、 ^{11}C AIBは、 ^{18}F FDG腫瘍に高集積することが明らかとなった。また、 ^{18}F FDGとは異なり、炎症部位にはほとんど集積しなかった。 ^{11}C AIBは、治療効果の判定に有用であることが示唆された。次に、ヒト肺癌細胞をヌードマウスの皮下に移植しモデルマウスの腫瘍に放射線を部分照射し、腫瘍への集積を治療前後で経時的にPETを行い、治療効果が判定できるかどうかを評価した。PET撮像は、治療1日前、治療後1日目、3日目、5日目に実施した。照射1日後の ^{11}C AIBの腫瘍への取込みは、有意差はなかったが照射前に比べ高い傾向にあった。3日目、5日目は、照射前に比べ、有意に取込みが低下していた。3日目では、腫瘍サイズはあまり減少しておらず、むしろ大きくなっているものもあり、腫瘍取込みと腫瘍サイズの間には相関はなかった。 ^{11}C AIBの取込みの変化は、腫瘍サイズとは異なる要因が関係していることが示唆された。照射後の経時的な増殖指標、細胞死、アミノ酸トランスポーターの発現と腫瘍取込みに相関があるかどうかを検証した。その結果、Ki-67インデックスやアポトーシス陽性率との相関はなかった。 ^{11}C AIBは、主にアミノ酸トランスポーターシステムAで取込まれることから、その構成トランスポーターであるSLC38A1、SLC38A2、SLC38A4の発現を調べたところ、SLC38A1の発現と ^{11}C AIBの腫瘍取込みが相関した。照射後早期の取込みの変化はSLC38A1が関与していることが示唆された。アルファ-エチル ^{11}C メチルグリシンを安定的に得る標識合成法を反応中に発生するラジカルを阻害することで確立した。他のアルファメチルアミノ酸でも検証したところ、収率が上がることが確認された。この方法は広くアルファメチルアミノ酸の ^{11}C 標識合成に有用であることが示唆された。アルファ-エチル ^{11}C メチルグリシンは、 ^{11}C AIBとは異なるアミノ酸トランスポーターシステムで細胞内に取込まれることがわかり、 ^{11}C AIBとは体内分布が異なることが示唆された。体内動態とPETイメージングの結果、正常臓器への集積が異なるとともに血中クリアランスが早いことも明らかとなった。腫瘍集積は ^{11}C AIBよりは若干低かったが、腫瘍血液比が高く、PETトレーサーとして有用であることが示された。この成果については、論文を作成し投稿中であるため、論文リストにはない。 ^{11}C ヨウ化エチルを効率よく得る方法の確立を目指し、まず、 ^{11}C ヨウ化エチルの ^{11}C COとMeLiを反応させた後に還元、ヨウ素化する合成法を試みた。 ^{11}C CO₂のモリブデンカラムを用いた還元は、短時間に高収率かつ再現性よく進行し、 ^{11}C COを得たが、 ^{11}C COは溶媒に対する溶解性が低く、MeLi

との反応効率が非常に低く、また、メチルリチウムに対する反応数の制御も困難であった。そこで、MeLi 溶液の濃度や溶媒の種類、反応温度や反応容器の形状の検討を行ったが、高い収率を得ることはできなかった。¹¹Cヨウ化エチルが広く利用できるようになれば、さらに多様なアミノ酸 PET プローの開発が進むことから、今後さらなる検討を続けることが重要と考えられた。

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)

Tsuji AB, Sugyo A, Sudo H, Suzuki C, Wakizaka H, Zhang MR, Kato K, Saga T.
Preclinical assessment of early tumor response after irradiation by positron emission tomography with 2-amino-[3-¹¹C]isobutyric acid.
Oncol Rep. 2015 May;33(5):2361-2367.
doi: 10.3892/or.2015.3868.
査読有り

Suzuki C, Kato K, Tsuji AB, Zhang MR, Arano Y, Saga T.
Inhibition of radical reactions for an improved potassium tert-butoxide-promoted ¹¹C-methylation strategy for the synthesis of ¹¹C-methyl amino acids.
J Labelled Comp Radiopharm. 2015 Mar;58(3):127-32.
doi: 10.1002/jlcr.3259.
査読有り

Suzuki C, Tsuji AB, Kato K, Kikuchi T, Sudo H, Okada M, Sugyo A, Zhang MR, Arano Y, Saga T.
Preclinical characterization of 5-amino-4-oxo-[6-¹¹C]hexanoic acid as an imaging probe to estimate protoporphyrin IX accumulation induced by exogenous aminolevulinic acid.
J Nucl Med. 2014 Oct;55(10):1671-7.
doi: 10.2967/jnumed.114.145086.
査読有り

Suzuki C, Kato K, Tsuji AB, Kikuchi T, Zhang MR, Arano Y, Saga T.
Synthesis and *in vitro* cellular uptake of ¹¹C-labeled 5-aminolevulinic acid derivative to estimate the induced cellular accumulation of protoporphyrin IX.
Bioorg Med Chem Lett. 2013 Aug 15;23(16):4567-70.
doi: 10.1016/j.bmcl.2013.06.025.
査読有り

Tsuji AB, Kato K, Sugyo A, Okada M, Sudo H, Yoshida C, Wakizaka H, Zhang MR, Saga T.

Comparison of 2-amino-[3-¹¹C]isobutyric acid and 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose in nude mice with xenografted tumors and acute inflammation.

Nucl Med Commun. 2012 Oct;33(10):1058-64.
doi: 10.1097/MNM.0b013e328356efb0.
査読有り

[学会発表](計 9 件)

2-Amino-[3-¹¹C]isobutyric acid PET を用いた収束超音波-マイクロバブルによる血液脳関門開放の評価

岡田 真希, 辻 厚至, 菊池 達矢, 脇坂 秀克, 岡村 敏充, 加藤 孝一, 張 明栄
第 54 回日本核医学会学術総会, 日本核医学会, 2014-11-06

PET imaging with 2-amino-[3-¹¹C]isobutyric acid for the assessment of blood-brain barrier opening induced by focused ultrasound in the rat

Maki Okada, Atsushi Tsuji, Tatsuya Kikuchi, Hidekatsu Wakizaka, Toshimitsu Okamura, Koichi Kato, Ming-Rong Zhang

the 11th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology, World Federation of Nuclear Medicine and Biology, 2014-07-28

Radiosynthesis and preclinical characterization of a ¹¹C-labeled aminolevulinic acid

Chie Suzuki, Atsushi Tsuji, Koichi Kato, Tatsuya Kikuchi, Hitomi Sudo

11th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology, World Federation of Nuclear Medicine and Biology, 2014-08-30

5-アミノレブリン酸を使用した光線力学療法の治効果予測する PET プローブのプローブの開発

鈴木 千恵, 辻 厚至, 菊池 達矢, 加藤 孝一, 須堯 綾, 須藤 仁美, 荒野 泰, 佐賀 恒夫

放射性医薬品・画像診断薬研究会, 2013-12-14

放射線治療効果評価における ¹¹C-AIB PET の有用性の小細胞肺癌モデルマウスでの検討

辻 厚至, 須堯 綾, 須藤 仁美, 加藤 孝一, 張 明栄, 佐賀 恒夫

日本核医学会, 2013-11-10

[3-11C]AIB および[11C]MeAIB による血液脳関門の高感度 PET イメージング
岡田 真希, 辻 厚至, 菊池 達矢, 脇坂 秀克, 岡村 敏充, 加藤 孝一, 張 明栄
日本核医学会, 2013-11-10

5-アミノレブリン酸を使用した光線力学療法の治療効果を予測する PET プローブの開発に関する基礎的検討 Design and synthesis of PET probe to predict therapeutic effect of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid
鈴木 千恵, 辻 厚至, 加藤 孝一, 菊池 達矢, 須堯 綾, 須藤 仁美, 荒野 泰, 佐賀 恒夫
日本薬学会, 2013-03-30

2-Amino-[3-11C]isobutyric acid による血液脳関門の高感度 PET イメージング In vivo PET imaging of BBB with 2-amino-[3-11C]isobutyric acid
岡田 真希, 辻 厚至, 菊池 達矢, 脇坂 秀克, 岡村 敏充, 張 明栄, 加藤 孝一
日本核医学会, 2012-10-13

In Vivo Imaging of Blood-brain Barrier Permeability with 2-Amino-[3-11C]isobutyric Acid by Positron Emission Tomography
Maki Okada, Atsushi Tsuji, Tatsuya Kikuchi, Hidekatsu Wakizaka, Toshimitsu Okamura, Ming-Rong Zhang, Koichi Kato
World Molecular Imaging Society, 2012-09-08

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

辻 厚至 (TSUJI, Atsushi)
独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・分子病態イメージング研究プログラム・チームリーダー
研究者番号： 60303559

(2) 研究分担者

加藤 孝一 (KATO, Koichi)
独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・脳病態統合イメージングセンター・室長
研究者番号： 50382198

(3) 連携研究者

鈴木 千恵 (SUZUKI, Chie)
独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・分子病態イメージング研究プログラム・准研究員
研究者番号： 20637285

須藤 仁美 (SUDO, Hitomi)
独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・分子病態イメージング研究プログラム・研究員
研究者番号： 10415416

須堯 綾 (SUGYO, Aya)
独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・分子病態イメージング研究プログラム・技術員
研究者番号： 00415415