

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461812

研究課題名(和文) Cu-64イオンを用いた簡便ながんイメージング法の開発

研究課題名(英文) Studies on PET Imaging of Cancer Using Cu-64 Ions

研究代表者

須郷 由美 (SUGO, Yumi)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・高崎量子応用研究所 放射線生物応用研究部・上席研究員(定常)

研究者番号：90354836

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの必須微量元素のひとつでもある銅の放射性同位体のうちCu-64は、半減期が12.7時間と比較的長く、医療用小型サイクロトロンでも製造可能なポジトロン放出核種であることから、PETイメージング薬剤への利用が大いに期待されている。本研究では、従来の標識反応を必要とせずフリーのCu-64イオンをそのまま薬剤として利用する簡便迅速ながんの診断法を提案し、担がんマウスにおけるPETイメージング画像からその有効性を検証した。

研究成果の概要(英文)：Copper-64 (Cu-64) is an attractive radionuclide for positron emission tomography (PET) imaging due to its appropriate half-life and decay characteristics. We proposed a new approach to simplified method for PET imaging of cancer using Cu-64 ions without any labeling process. In this study the usefulness of Cu-64 ions as a PET imaging agent was evaluated. It was demonstrated that the cancer was successfully visualized on the PET images owing to quite high uptake of Cu-64 in the cancer tissue.

研究分野：医歯薬学

キーワード：Cu-64 がん PETイメージング

1. 研究開始当初の背景

ヒトの必須微量元素のひとつでもある銅の放射性同位体のうち、 ^{64}Cu は半減期が 12.7 時間と比較的長く医療用小型サイクロトロンでも製造可能なポジトロン放出核種であることから PET イメージング薬剤への利用が期待されている。国内外における研究では、 ^{64}Cu で標識した抗体をはじめとする様々な標識分子プローブの開発が精力的に進められ、国内でも ^{64}Cu -DOTA-Trastuzumab の臨床研究が実施され、HER2 陽性乳がんの原発巣および転移巣の分子イメージングに有効であることが実証されてきた。

研究代表者は、本研究課題の開始前年度まで実施した科研費課題「テクネチウムに替わる銅標識 PET 薬剤の創製」(課題番号 23591829) において、国内外での核医学診断に最も多く用いられている $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の供給不足による医療現場における深刻な事態を回避すべく、海外に依存せず国内での生産が可能な ^{64}Cu で標識した低分子の新規分子プローブの開発研究を行ってきた。その中で、 ^{64}Cu 標識分子プローブとの比較のため、標識に供していないフリーの ^{64}Cu イオン ($^{64}\text{CuCl}_2$) についてもがん細胞への取り込みを評価したところ、 ^{64}Cu イオンがある種のがん細胞に対して非常に高い取り込み能を有することを発見した。

2. 研究の目的

国内外におけるこれまでの研究では、 ^{64}Cu で標識した抗体やペプチドなどの薬剤開発が先行して進められてきたものの、錯形成していないフリーの ^{64}Cu イオンの薬剤としての利用についてはいまだ未知数であり、その体内動態についても不明な点が多い。本研究で ^{64}Cu イオンのイメージング薬剤としての有用性を明らかにすることができれば、サイクロトロンで製造した銅イオンを標識前駆体と反応させる必要もなくそのまま薬剤として使うことができるため、過テクネチウム酸イオンやヨウ化物イオンと同様に放射性医薬品としての利用で要求される簡便性、迅速性にもすぐれ、その波及効果はきわめて大きいと言える。

さらには、 ^{64}Cu イオンを用いたがんのイメージング手法が確立できれば、治療に適した線を放出する ^{67}Cu イオンを用いたがんの内用療法への展開も大いに期待できる。

これらの状況をふまえ、本研究では、従来の標識反応を必要とせずにフリーの ^{64}Cu イオンをそのままイメージング薬剤として利用する簡便ながん診断用 PET イメージング法の開発を目的とする。具体的には、各種がん細胞を用いた細胞実験を行った上で、特異的な取り込みが認められたがん細胞を移植したマウスを作製し、 ^{64}Cu の体内動態解析から PET

イメージング薬剤としての ^{64}Cu イオンの有用性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) ^{64}Cu の製造・分離

量子科学技術研究開発機構高崎量子応用研究所イオン照射研究施設において、AVF サイクロトロンから生じる 11 MeV の入射エネルギーをもつプロトンビームを濃縮ターゲット ^{64}NiO (99.4%) に電流値 5 μA で照射し、 $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ 反応により無担体の ^{64}Cu を製造した。続くキレート交換樹脂を用いた化学分離法によって、照射後ターゲットから高純度の $^{64}\text{CuCl}_2$ を単離した。

(2) ^{64}Cu イオンの細胞内取り込みの評価

12 種類のがん細胞を培養した後に、それぞれ一定量の細胞に対して 40 kBq の $^{64}\text{CuCl}_2$ を加え、37 $^{\circ}\text{C}$ で培養液中一定時間インキュベートした。遠心分離後の上清を除去し、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で十分に細胞を洗浄する操作を繰り返し行った後、細胞内に取り込まれた ^{64}Cu の放射能を測定した。

(3) 担がんマウスを用いた PET イメージングおよび ^{64}Cu の体内動態解析

群馬大学医学部の動物実験施設および RI 研究棟を利用して、 ^{64}Cu の高い細胞内取り込みが認められたがん細胞を移植して担がんマウスを作製し、尾静脈から 10 MBq の $^{64}\text{CuCl}_2$ の PBS 溶液を投与した後の経時変化を動物用 PET 装置によって撮像した。また、投与後一定時間経過した後の血液を採取するとともにマウスを解剖し、腫瘍、心臓、肺、肝臓、腎臓等の各臓器への ^{64}Cu の集積を放射能測定により分析した。

4. 研究成果

12 種類のがん細胞を用いてサイクロトロンで製造した ^{64}Cu イオン ($^{64}\text{CuCl}_2$) の細胞内取り込みを評価した結果、細胞間で取り込み量に有意な差が認められ、フリーの ^{64}Cu イオンがある種のがん細胞に対して特異的に取り込まれることがわかった。さらに、緩衝液中およびウシ胎仔血清を含む培地中の両者で、各種がん細胞への ^{64}Cu イオンの集積性に違いが生じたことから、ここでは生体成分により近い培地中で ^{64}Cu が高く集積した脳腫瘍および大腸がん由来のがん細胞をそれぞれマウスの皮下に移植し、担がんマウスを作製した。

^{64}Cu イオンを尾静脈から投与した後の経時変化を、動物用 PET 装置によって撮像した結果の一例を図 1 に示す。銅の主な代謝器官である肝臓への高い集積が認められたものの、

細胞実験での結果を反映して動物実験でも ^{64}Cu が腫瘍に高く集積することが明らかとなり、PETイメージングにおいて既存の ^{64}Cu 標識抗体と比べても遜色なくがんを明瞭に描出することに成功した。

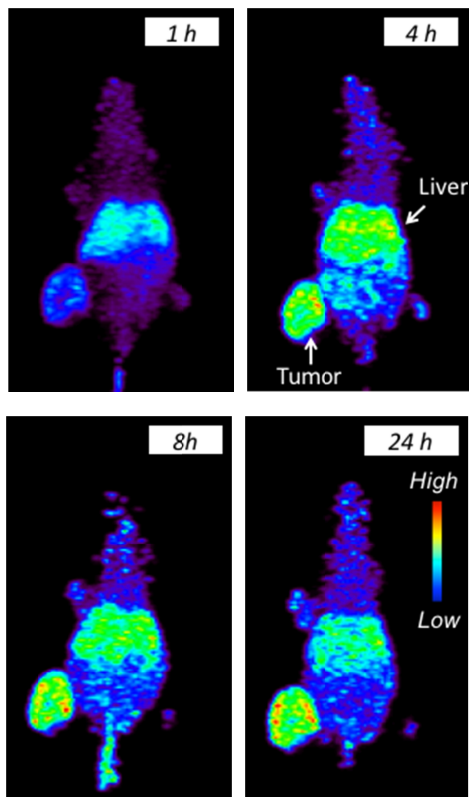


図1. $^{64}\text{CuCl}_2$ を投与した担がんマウスのPETイメージング画像

また、 $^{64}\text{CuCl}_2$ 投与後に担がんマウスを解剖し ^{64}Cu の体内動態を解析した結果からも、時間経過にともなって肝臓への集積は徐々に減少するのに対して、腫瘍への集積は増加する傾向にあることがわかった。

腫瘍への集積に時間を要する ^{64}Cu 標識抗体の投与に比べ、 $^{64}\text{CuCl}_2$ の投与では速やかに ^{64}Cu が腫瘍に集積するのに加えて、従来の標識反応を必要とせずそのまま薬剤として使うことができるため、簡便迅速ながんのPET診断手法を可能とするイメージング薬剤として ^{64}Cu イオンはきわめて有用であると言える。さらに、24時間以上経過した後も腫瘍への集積性が十分に保持されることから、より半減期が長く(61.8時間)治療に適したエネルギーをもつ γ 線を放出する ^{67}Cu イオンを用いたがんの内用療法への展開も大いに期待できる。

以上の結果をふまえて、本研究では、当初計画していたPET診断用核種である ^{64}Cu イオンを用いた実験だけでなく、がんの治療用核

種として有望な ^{67}Cu を用いた実験もあわせて行った。

^{67}Cu は、高エネルギーのプロトン ^{68}Zn に照射する($p, 2p$)反応による生成が知られているが、反応効率が低い上に副反応も多く効率的な製造法とは言い難い。これに替わる新たな製造法として、加速器から生じるデュテロンを炭素またはベリリウムに照射することで発生する高速中性子を利用して、(n, d)または(n, pn)反応により効率的に ^{68}Zn から ^{67}Cu を製造する新たな手法を共同研究者らとともに開発し、生物化学的評価に十分満足しうる高品質な ^{67}Cu を得ることができた。

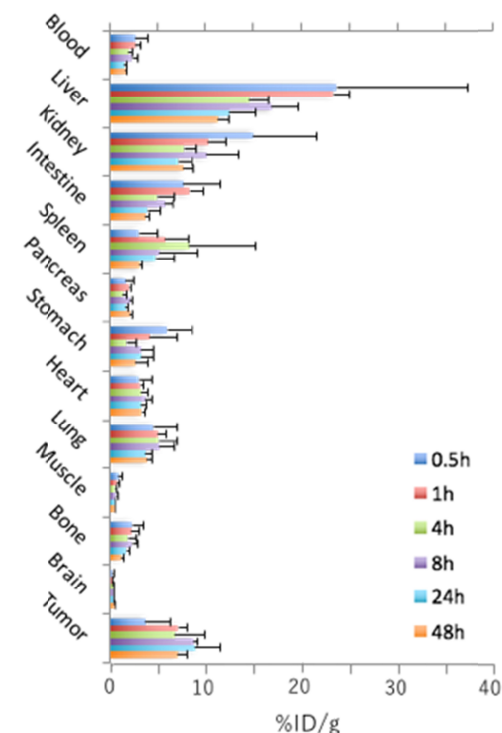


図2. $^{67}\text{CuCl}_2$ を投与した担がんマウスにおける ^{67}Cu の体内分布

加速器中性子により製造した ^{67}Cu イオン($^{67}\text{CuCl}_2$)を投与した担がんマウスにおける ^{67}Cu の体内分布を図2に示す。上述した ^{64}Cu の動態と同じく、肝臓への生理的集積は高いものの腫瘍への集積が高いことから、 ^{67}Cu イオンによるがんの治療効果が大いに期待できる結果が得られた。

今後は、標的とするがんへの集積能を保持したまま肝臓への生理的集積を低減させる薬剤との併用により、より精度の高い ^{64}Cu イオンによるがん診断、さらには正常組織へのダメージを最小限に抑えながらの ^{67}Cu イオンによるがん治療に向けた研究へと展開を図

る予定である。

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4件)

Yumi Sugo, Kazuyuki Hashimoto, Masako Kawabata, Hideya Saeki, Shunichi Sato, Kazuaki Tsukada, and Yasuki Nagai; Application of ^{67}Cu Produced by $^{68}\text{Zn}(n, n' p+d)^{67}\text{Cu}$ to Biodistribution Study in Tumor-Bearing Mice, *J. Phys. Soc. Jpn.*, Vol.86, No.2, Article ID: 023201 (2017). 査読有
DOI: 10.7566/JPSJ.86.023201
Yumi Sugo, Yasuhiro Ohshima, Ichiro Sasaki, and Noriko S. Ishioka; *In vitro* Studies on Cellular Binding and Stability of ^{64}Cu -Labeled Peptide for Tumor Imaging, *Peptide Science 2014 (Ed. A. Otaka)*, 303-306 (2015). 査読有

[学会発表](計4件)

須郷由美、大島康宏、山口藍子、花岡宏史、塚田和明、橋本和幸、川端方子、佐伯秀也、永井泰樹、石岡典子、サイクロトロンで製造する放射性銅のがんの診断・治療への応用、第59回放射線化学討論会、2016.9.20-22、高崎量子応用研究所(群馬県・高崎市)
須郷由美、大島康宏、山口藍子、花岡宏史、石岡典子、Cu-64 イオンを用いたがんのPETイメージング、2015放射化学会年会・第59回放射化学討論会、2015.9.25-27、東北大学(宮城県・仙台市)

[その他]

ホームページ等

「がん診断と治療の両方に適した放射性銅 67 の大量・高品質製造法の開発に成功 加速器で作る中性子が新たな診断・治療薬開発に道を拓く」、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構プレス発表、2016.12.28
<http://www.qst.go.jp/information/item/id034-001421.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

須郷 由美 (SUGO Yumi)
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・高崎量子応用研究所放射線生物応用研究部・上席研究員
研究者番号：90354836

(2)研究分担者

大島 康宏 (OHSHIMA Yasuhiro)
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・高崎量子応用研究所放射線生物応用研究部・主任研究員
研究者番号：00588676

(3)連携研究者

山口 藍子 (YAMAGUCHI Aiko)
群馬大学・大学院医学系研究科・寄附講座
教員
研究者番号：80609032

花岡 宏史 (HANAOKA Hirofumi)
群馬大学・大学院医学系研究科・特任准教授
研究者番号：50361390