

#### D. 考察

今回の実験では、これまで異なった種類のマウス腫瘍細胞間での比較で関係が示唆されていた、腫瘍細胞の低酸素耐性とミトソームの電子伝達系酵素 CPR および b5R の発現量との関係をより明らかにするため、数種類のマウス腫瘍細胞において、タンパク質発現プラスミドの **stable transfection** と siRNA の手法を用いてこれらの酵素の発現量を増減させることを試みた。Stable transfection の効率は培養細胞の種類により異なり、今回試したマウス腫瘍細胞 3 種では効率よく **transformant** を作製することができなかった。また、酵素発現量の増加も 10 % 程度と不十分であった。この一因としては、もともと腫瘍細胞におけるこれらの酵素発現量、特に b5R の発現量が高く、**stable transfection** による増加分が相対的に少なくなってしまうことも考えられる。今後、マウスの腫瘍細胞にこだわることなく、**stable transformant** の作製の効率が高い培養細胞、もともとの CPR および b5R の発現量の低い培養細胞を用いて検討を進める必要があるかもしれない。siRNA 法による CPR および b5R の発現抑制は、最大でも 50-70 % と、これまでに報告されている siRNA 法による発現抑制に比べ効率がよいとはいえないが、酵素発現量の低下による影響を見るには十分と思われる。また、発現抑制も数日間続くため、培養細胞の低酸素耐性をみるに十

分な期間であると考えられる。今後 siRNA による酵素発現抑制化で培養細胞の低酸素耐性を検討する実験を進めていく予定である。

マウスの皮下に作製した固形腫瘍モデルでは、Cu-64-Cu-ATSM の分布には腫瘍内の部位による特徴的な差が見られたが、CPR および b5R の発現量には腫瘍内で部位差はほとんど見られずほぼ一様に発現しており、CPR および b5R の発現が Cu-64-Cu-ATSM の取り込みに必要ではあっても、その発現量が Cu-64-Cu-ATSM の腫瘍内での取り込量を規定しているのではないことが明らかとなった。このことは、たとえ今後両酵素の発現量と細胞の低酸素耐性との間にはっきりとした相関関係が認められたとしても、Cu-64-Cu-ATSM による腫瘍のイメージングによって CPR または b5R の発現量を通してその部位の低酸素耐性を知ることはできないことを意味する。しかし、これは、Cu-ATSM による腫瘍イメージングが腫瘍の低酸素耐性と無関係であることを意味するのではない。事実、我々が行っている他の手法による検討において、腫瘍内の Cu-ATSM 高集積部位は **cell cycle arrest** をおこしている可能性が高いことが示唆されており、**cell cycle arrest** は低酸素耐性につながる可能性があり、このような側面からは、Cu-ATSM の集積と腫瘍細胞の低酸素耐性との間になんらかの関係の存在が十分想定されうる。腫瘍の低酸素耐性、それにつながる悪性度などの性質の本体を

明らかにしていくうえでも、Cu-ATSM の集積や CPR、b5R の発現はあらたな手がかりを与えてくれる興味のもたれる題材であり、今後更なる検討を続けていきたいと考えている。

無し

## 5. 実用新案登録

無し

## E. 結論

培養中のマウス腫瘍細胞における CPR および b5R の発現量のコントロールは、siRNA 法により可能であることが分かり、今後この手法を用いて、両酵素の発現量と腫瘍細胞の低酸素耐性について検討を進めていく予定である。マウス皮下の固形腫瘍モデルにおいては腫瘍内各部位の CPR および b5R の発現量と Cu-64-Cu-ATSM の取り込み量との間に直接の相関関係は認められなかったが、腫瘍細胞の低酸素耐性と Cu-64-Cu-ATSM の取り込みの間には、何らかの関係が存在する可能性があり、今後さらに検討を続けていきたいと考えている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

現在のところ無し

### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

現在のところ無し

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 4. 特許取得

厚生労働化学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）  
（分担）研究報告書

カセット式自動合成装置を用いた PET 用エストロゲン受容体イメージング薬剤  
F-18 標識 estradiol (FES) の製造に関する研究

（分担）研究者 森 哲也 福井大学 高エネルギー医学研究センター  
分子イメージング部門・助手  
岡沢秀彦 福井大学 高エネルギー医学研究センター  
生体イメージング部門・助教授

研究要旨： F-18 標識 estradiol (FES) は、エストロゲン受容体測定用 PET トレーサーとして開発され、乳癌の診断やホルモン療法の治療効果判定などの有益な情報を与えている。本研究では、FDG 自動合成装置として医療用具承認を受けている TRACERlab MX<sub>FDG</sub> (GE 社製) を用いて、実用的な FES の自動合成法を開発した。FES の合成は、前駆体である 3-*O*-methoxymethyl-16, 17-*O*-sulfuryl-16-epiestriol を F-18 標識 KF/Kryptofix 222 と反応させた後、0.2N 塩酸/90%MeCN 溶液を用いた 2 段階加水分解反応により脱保護を行った。粗反応液を 2.8%炭酸水素ナトリウムに加え中和した後、HPLC による分離精製を行った。その結果、全合成時間は 90 分、放射化学的収率 60-69% (EOB) と高収率で得ることができた。最終製剤は、当所で規定する臨床提供基準を全て満たしていることが確認された。

A. 研究目的

女性のガンとして最も頻度の高いものの一つに乳ガンが挙げられる。乳ガンにはエストロゲン受容体非発現型と発現型があり、前者の治療には化学療法が、後者には体への負担が比較的少ないホルモン療法が有効とされている。F-18 標識 estradiol (以下、FES) は、PET 用エストロゲン受容体イメージング薬剤として開発され、乳ガンの診断やホルモン療法の治療効果判定に有益な情報を与えている。しかし、FES の合成には複雑な 2 段階加水分解反応が含まれているため、合成に熟練した技術が要求され、合成装置はオリジナルのものが用いられている。そのため、有用な薬剤であるにもかかわらず

限られた PET 施設でしか製造が行われていない。

最近急速に普及しているカセット式自動合成装置は、従来のマニュアル操作が必要な自動合成装置に比べ完成度が高く、誰にでも薬剤を製造することができる。その反面、合成できる薬剤は限定されている。GE 社から販売されている TRACERlab MX<sub>FDG</sub> は、カセット式 FDG 自動合成装置として医療用具の承認を受けた装置であり、合成毎に滅菌済の使い捨てカセットおよび試薬をセットして、保険診療に適合した FDG を容易に製造することができる。さらに、本装置では合成プログラムが Microsoft Excel で作成されているため、プログラミングの知

識がない者でもプログラムを作成することができるため、本装置を FDG 以外の薬剤合成に応用することが可能となっている。

そこで本研究では、カセット式自動合成装置を用いた FES 製造法の確立を目的として、TRACERlab MX<sub>FDG</sub> に適した FES 自動合成条件を検討し、さらに臨床使用に適した最終製剤調製条件を検討した。

## B. 研究方法

FES の合成は、ABX 社から購入した 3-*O*-methoxymethyl-16, 17-*O*-sulfuryl-16-epiestriol (2 mg) を出発原料とし、フッ素化、2 段階加水分解反応、中和反応を行った。FES 合成用カセットは、メーカーより供給される FDG 合成用カセットの一部を変更して使用し、合成プログラムは、反応条件に合わせて随時変更した。高収率への鍵となる 2 段階加水分解反応では、中間体の物性を考慮して 0.2N 塩酸/90%MeCN 溶液 (2 ml) を用いて閉鎖系で行い、すでに報告されている開放系の方法と比較検討した。得られた粗反応液は、HPLC 法による分離精製を行ったのち無菌的に最終製剤に調製した。既報の臨床用 FES 製剤では数%のエタノールが含まれているが、静注時のアルコールでの副作用を防ぐため、アルコールを含まない臨床製剤としての条件を検討した。

得られた最終製剤に関して、当所で規定している品質管理検定および急性毒性試験を行い、臨床使用が可能であるかを検討した。

分取精製および純度検定の HPLC 条件を以下に示す。

<分取精製 HPLC 条件>

カラム : COSMOSIL 5C18-AR-2 20mmIDx250mm

(ナカライテスク)

溶媒 : アセトニトリル/水/エタノール = 30/40/30

流速 : 6.0ml/min

保持時間 : 16.2 分

<分析 HPLC 条件>

カラム : COSMOSIL 5C18-MS-2 4.6mmIDx150mm

(ナカライテスク)

溶媒 : 40%アセトニトリル

流速 : 1.0ml/min

保持時間 : 8.1 分

## C. 研究結果

フッ素化は無水アセトニトリル中で 3-*O*-methoxymethyl-16, 17-*O*-sulfuryl-16-epiestriol を F-18 標識 KF/Kryptofix 222 と 105°C で 10 分間反応させた。その結果、収率 89.5 ± 0.8 % (n=5) と問題なくフッ素化が行われていることが確認された。続く 2 段階加水分解反応では、既報の開放系の方法が、本装置を用いて 40.0 ± 27.3 % (n=5) と収率が不安定であったのに対し、閉鎖系の方法では、95°C で 10 分間反応させることで 76.4 ± 1.9 % (n=5) と高収率かつ再現性のよい結果が得られた。HPLC 法での分離精製では、FES のカラム保持時間は 16.2 分で、これは FES の標品の保持時間と一致していることを確認した。

最終製剤としての調製では、FES を生理食塩水のみで溶解したものは調製直後から分解が生じ、4 時間後に放射化学的純度が 77% にまで低下した。しかし、ラジカルスカベンジャーとしてアスコルビン酸ナトリウム (25mg) を加えることで 6 時間後でも 99% 以上の純度を保つことができた。最終製剤の収率は 42.4 ± 3.2% (n=5、減衰補正済)

と臨床使用には十分な収量と再現性が得ることができた。全工程に要した時間は 90 分であった。

最終製剤に関して、当所で規定する品質管理検定を連続する 3 バッチで行った (Table 1)。急性毒性試験では、マウス (雌、6 週齢、n=10) に体重換算でヒト常用量の 500 倍を投与し 2 週間にわたり観察を行った。コントロールとして、別のマウス群 (n=10) に生理食塩水を投与し同様に観察を行った。その結果、両群とも死亡例およびけいれん等の中毒症状は認められず、また体重の増減についても有意差は認められなかった。以上の結果より、本法で製造された FES 製剤は、臨床提供基準を全て満たしていることが確認された。

#### D. 考察

2 段階加水分解反応において、既報の方法での収率のバラつきは、蒸発乾固時における FES の分解によるものと予想されたため閉鎖系での反応を試みた。その際、反応温度はアセトニトリルの沸点より高い 95°C を選択した。その結果、6 分後から FES が生成し始め反応開始から 10 分後に平衡に達した。よって、加水分解反応条件を 95°C で 10 分間と設定した結果、バラつきが少なくかつ高い収率で FES を得ることに成功した。このことから今回の条件で加水分解が非常に効率よく進行し、生成した FES が反応液中で安定に保たれたと考えられた。

最終製剤の調製では、生理食塩水のみでは直ちに分解が始まったものの、ラジカルスカベンジャーの添加により分解を防ぐこ

とができた。よって、アルコールによる副作用がないより安全な製剤として供給することができた。また、本研究の合成法は、装置のハードウェアの変更を必要としないことから、FDG 合成が同じ装置で行えることも大きなメリットと考えられた。

#### E. 結論

加水分解条件を検討することにより、TRACERlab MX<sub>FDG</sub> を用いて FES を高収率でかつ再現性よく合成することができた。さらに、最終製剤にはアルコールが含まれていないため、より安全な臨床使用が行えるものと考えられた。以上のことから、エストロゲン受容体イメージング PET 薬剤の FES が、他施設でも容易に製造することができ、数多くの臨床利用が可能になるものと予想されることから、エストロゲン受容体の関与した疾患の診断および治療方針の決定に大いに役立つものと期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Mori T, Kasamatsu S, Mosdzianowski C, Welch MJ, Yonekura Y and Fujibayashi Y. Automatic synthesis of 16 $\alpha$ -[<sup>18</sup>F]fluoro-17 $\beta$ -estradiol ([<sup>18</sup>F]FES) using a cassette type FDG synthesizer. *Nucl Med Bio* (in press)

Table 1. FES の品質管理試験 (連続した 3 回成分)

	基準値	ロット 1	ロット 2	ロット 3
pH	5.0-8.0	6.7	5.8	6.8
性状	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明
放射化学的純度	>95%	99.2%	99.9%	99.9%
放射性異核種 ( $\gamma$ スペクトル)	511keV 以外に ピークを認めない	○	○	○
放射性異核種 (半減期)	110 分後の放射能 残存率(47-53%)	50.5%	51.0%	50.8%
Kryptofix222	<40ppm	ND*	ND	ND
エンドトキシン 試験	<0.25EU/ml	ND	ND	ND
無菌試験	無菌である	○	○	○

\*ND = not detected

臨床診断に関する研究

（分担）研究者 岡沢 秀彦 福井大学高エネルギー医学研究センター・助教授  
米倉 義晴 福井大学高エネルギー医学研究センター・教授

研究要旨： エストロゲン受容体イメージング製剤[F-18]fluoroestradiol (FES)は、エストロゲン依存性疾患の診断やホルモン治療の効果判定に役立つと期待されている。正常ガランティアおよび婦人科領域疾患に対してこのFESを用いたPETを行い、有用性を検討した。FES投与後約1時間後に全身PET画像を撮像し、正常臓器や各病巣へのFES集積程度に関してSUV値を参考に検討した。正常子宮内膜への集積は、増殖期と分泌期でやや差があり、増殖期での集積が高い傾向であった(SUV > 3)が、正常子宮筋層では月経周期による集積の変動はほとんど認められず、SUV値で1～2程度であった。子宮内膜病変ではFES高集積を認め、子宮筋腫では中等度の集積を認めた。FDG-PETを併用することで、婦人科疾患の鑑別診断に応用できる可能性が示された。

A. 研究目的

産婦人科領域のクリニカルPETは、婦人科悪性腫瘍がFDG-PETの保険適用疾患として認められていないこともあり、広く一般に行われているとは言いがたい。しかし、保険適用である他の悪性腫瘍と同様、FDG-PETが子宮癌や卵巣癌の転移診断や病期診断に有用であることは既に報告されている。我々の施設においても、以前から婦人科領域の腫瘍PET検査に取り組み、臨床的有用性を確認してきたが、FDG以外のトレーサーによる研究は、まだ十分な検討が行われていない。

エストロゲン受容体イメージング製剤である、[F-18]fluoroestradiol (FES)は、エストロゲン依存性疾患の診断やホルモン治療の効果判定に役立つと期待されている。乳癌のホルモン療法に対し、治療前の効果

予測として腫瘍や転移巣のエストロゲン受容体の有無を判定するのに有用と考えられている<sup>3),4)</sup>。我々の経験でも、多発転移のある乳癌患者で、FDG-PETと同様なFESの集積を各病巣で確認している。このようなトレーサーを、エストロゲン受容体が多く存在すると考えられる女性骨盤内臓器のイメージングに応用し、疾患特異的な集積の有無を確認するため、FES-PETの臨床的検討を試みた。

B. 研究方法

Estradiol (E<sub>2</sub>) へのF-18標識化合物である16 $\alpha$ -[<sup>18</sup>F]fluoro-17 $\beta$ -estradiol (FES)を用い、婦人科疾患に対するPETを行った。患者での臨床応用の前に、まず正常被験者24名による生理的集積の検討および月経周期に伴う子宮内膜や筋層への集積の変化を

検討した。正常データに基づき、撮像法や判定のための集積程度を検討した後、実際の婦人科疾患に対し、FES-PETを行った。このうち検査可能な症例には1週間以内に更にFDG-PETも行い、FESとの集積の程度を比較した。また、全症例でMRI検査も行い、病変の部位や腫瘍内部の性状の参考とした。

(倫理面への配慮)

PET検査は非侵襲的であるが、実施に際して必ず本人に検査の目的と内容を説明して同意を得てから行う。保険診療として認可されていない放射性薬剤を用いて臨床研究を行う際には、具体的な研究プロトコールを福井大学医学部附属病院の治験委員会に提出し、承認を得てから実施する。婦人科疾患はFDG-PET検査の保険適用にあたらないが、研究的使用は福井大学の倫理委員会の承認を得ており、その指針に従って行うこととする。いずれのPET用トレーサーも、極微量投与で画像化可能であるため、人体への影響は放射線による被曝のみと考えられ、その線量は一般臨床放射線検査と同程度である。また、保険診療として行うMRI検査は、基本的に一般保険診療と同様であるが、研究的目的で利用するに際し、必ず患者本人の同意を得ることとする。臨床データの公表に際しては、被験者が特定できないように十分配慮する。

### C. 研究結果

エストロゲンは主として肝臓

で、一部腎、腸管で代謝され生物学的活性の低い、天然型水溶性エステルになり排泄されたため、投与直後は著明な肝臓への集積と、胆道系～腸管への排泄および腎への排泄を認められた。

子宮内膜への集積は、増殖期と分泌期でやや差があり、増殖期での集積が高い傾向であったが(SUV > 3)、子宮筋層では月経周期による集積の変動はほとんど認められず、SUV値で1～2程度であった。これらの結果から、臨床での応用は、あまり月経周期を気にせずに行えるのではないかと予想された。

婦人科疾患18例(25～85歳、平均53 ± 15歳)に対してFES-PET検査を行い、各病変の描出率および集積の程度に関してSUV値を参考に検討した。18例中12例については、同時期に施行されたFDG-PET検査とも比較した。

婦人科疾患18例(25～85歳、平均53 ± 15歳)に対してFES-PET検査を行い、各病変の描出率および集積の程度に関してSUV値を参考に検討した。18例中12例については、同時期に施行されたFDG-PET検査とも比較した。



図1 FES-PET 正常画像  
肝臓や腸管、膀胱への集積は代謝や排泄に伴うものである。

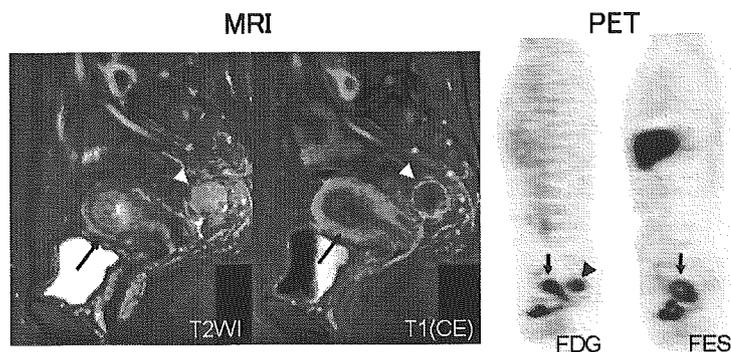


図2 子宮内膜癌

子宮内膜癌のMRI(左)とPET(右)画像。FDGは原発巣(矢印)、転移巣(矢頭)共に高い集積を示すが、FESは転移巣に集積していない。

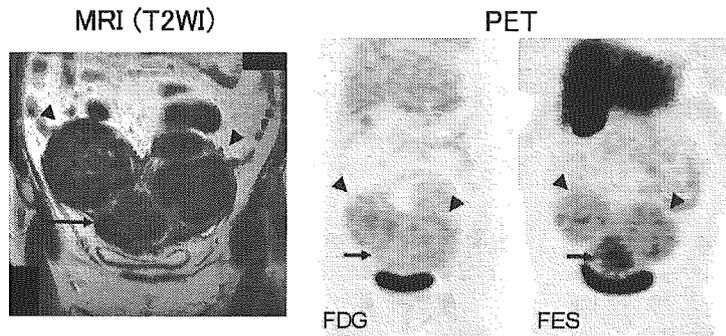


図3 子宮筋腫

多発性子宮筋腫のMRI(左)とPET(右)画像。FDGは比較的均一な筋層に近い集積を示すが、FESは個々の筋腫で異なる集積を示す。

子宮内膜癌においては、FES、FDGともに集積が高くなる傾向にあったが、集積の程度はFDGの方が高めであった。一方、子宮筋腫などの良性疾患においては、FDGの集積は低めでほぼ均一であったのに対し、FESの集積はFDGよりは高い傾向にあった。また、子宮内膜癌での特徴的所見としては、FDGは原発巣、転移巣ともに同程度の高い集積を示す傾向があったのに対し、FESでは転移巣への集積はほとんど認められなかった。

症例数は少ないが、子宮頸癌においては、FDGの著しい集積亢進に対してFESは正常筋層程度の集積しか示さず、内膜癌と頸癌との病理組織の違いを反映する結果と思われた。同様の傾向は子宮筋肉腫でも認められた。

#### D. 考察

ボランティア24名による正常者データから、臨床での応用は、あまり月経周期を気にせずに行えるのではないかと予想されたが、FDG-PETでも既に指摘されているとおり、月経周期による多少の集積変化は起こりうるので、検査の際は考慮しておく必要があ

る。

子宮筋腫などの良性疾患においては、FESの集積はFDGよりは高い傾向にあった。また子宮筋腫では、FDGの集積は低めでほぼ均一であったのに対し、FESの集積は個々の筋腫で様々であり、多発性の筋腫の場合でも、エストロゲン受容体の密度が個々の腫瘍で異なる可能性が示唆された。これは、「同じ子宮に多発性に生じた複数個の筋腫は、それぞれ

異なった細胞からモノクローナル的に発生した腫瘍である」とする腫瘍の特徴を示すものと考えられ、子宮筋腫のホルモン療法に対しても、FES-PETが重要な情報をもたらす可能性を示唆している。

その他、子宮頸癌や子宮肉腫ではFDGとFESの集積パターンが良性腫瘍と異なり、鑑別が難しいとされる変性子宮筋腫と肉腫の鑑別診断等への応用が期待される。

#### E. 結論

婦人科疾患に対するPET検査は、被曝の問題や保険適用の問題で、まだ一般的には行われていないが、今後FDG-PETでの保険適用が期待されており、日常臨床で接する機会も増加していくことが予想される。しかし、これまでの報告では原発巣の良悪性の鑑別にはPETよりもMRIの方が診断能に優れているとされ、FDG-PETの役割は主に、転移巣の検索や治療後の経過観察に限られる可能性がある。これに対し、FESのような付加的な情報を与えるトレーサーでの検査を追加することで、治療方針の決定やホルモン療法

の効果判定にも応用できる可能性があると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Mori T, et al. Automatic synthesis of  $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $17\beta$ -estradiol using a cassette-type [ $^{18}\text{F}$ ]florodeoxyglucose synthesizer.

*Nucl Med Biol*, (in press).

2) Obata, A, et al., Basic characterization of  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM as a radiotherapy agent.

*Nucl Med Biol*, 2005. 32: 21-28.

3) Takamatsu, ., et al., Noninvasive imaging of transplanted living functional cells trans-

ected with a reporter estrogen receptor gene. *Nucl Med Biol*, 2005. 32: 821-829.

### 2. 学会発表

Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, et al. Fluorine-18 fluoroestradiol uptake in endometrium –Influence of menstrual cycle and endogenous estrogen level. *J Nucl. Med* 2005; 46: P401.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

婦人科腫瘍診断に関する研究

（婦人科癌再発診断におけるCT、PET融合画像の臨床的有用性に関する研究）

分担研究者 富樫 かおり 京都大学医学研究科放射線医学講座・教授

研究要旨： 子宮癌、卵巣癌といった婦人科腫瘍の術後の再発診断において、最近普及が著しいポジトロン断層撮像法検査と、従来のCT検査とを組み合わせ、融合画像を作成して診断することにより、診断精度向上の可能性が示唆された。

A. 研究目的

子宮癌や卵巣癌などの婦人科腫瘍の画像診断の目的の一つに術後の再発診断がある。CTなどの形態学的画像診断のみでは高い確信度を持って転移・再発巣などの病変を同定することが容易でない症例が存在する。最近普及が著しいポジトロン断層撮像法（以下、PETと略）では、ポジトロン核種で標識した薬剤を用いることにより、生体内での機能や代謝情報を画像化することが可能であり、多くの腫瘍細胞でみられる糖代謝の亢進を画像化し、腫瘍病巣を検索するためにフッ素-18標識のフルオロデオキシグルコース（以下、FDGと略）が広く用いられているが、得られる解剖学的情報の限界からPET画像のみでは有用な情報となり得ない症例が多い。このため、数年前に複合型PET/CT装置が開発され、両検査の長所を組み合わせた画像診断の臨床応用が進んでいる。しかしながら、このPET/CT装置は高価な機器であるため、現時点ではまだすべての施設で臨床応用可能というわけではない。最

近ではソフトウェアの進歩が進み、それぞれのモダリティで別々に撮られた画像を容易に融合させる技術が進歩してきた。

この臨床研究の目的は、新規核種を用いたPETによるがん診断を見据えて、それぞれ別個に撮像されたFDG-PET画像とCT画像とを融合させることが、どの程度臨床的有用性をもたらすかを婦人科腫瘍の再発診断において検討することである。

B. 研究方法

組織学的に証明された子宮頸癌、子宮体癌、卵巣・卵管癌の治療後に、再発が疑われてFDG-PET検査を施行し、患者の同意に基づき同日に造影または単純CTを施行した29人の女性患者を対象とした。年齢は35歳から76歳、平均56歳で、子宮頸癌治療後が11人、子宮体癌術後が3人、卵巣癌術後が14人、卵管癌術後が3人であった。このうち卵巣癌術後の3人は乳癌術後状態でもあった。

すべての検査前には説明を行い、検査に

対する同意を文書で得ている。

#### PET撮像について

最低4時間の絶食の後3~4mCiのFDGを投与した。投与60分後より上咽頭レベルから大腿部レベルまでをシーメンス社製ECAT EXACT HR+または47スキャナーを用いて撮像、エミッションスキャンは1ベッド2-3分、トランスミッションスキャンは1ベッド2分で行った。

#### CT撮像について

東芝社製Aquilionを用いてPET終了後に通常の診断目的の造影または単純CTを施行した。

このCT装置は4列の検出器を持つマルチスライスCTであり、患者は安静呼吸下で上咽頭付近より大腿近位部までは約30秒かけて撮像した。造影CT施行時の造影剤としてはオムニパーク300またはイオパミロン300の100mlを用い、毎秒2mlで投与して、90秒後より撮像を開始した。

#### 融合画像の作成について

デジタル出力したそれぞれの画像ファイルを旭化成情報システムのソフトウェアDr. Viewを用いて画像融合を行った。

#### 画像の解析について

まず融合画像は参照せずに、PETとCTのみを放射線科専門医が読影し、次に融合画像もあわせて読影した。結果が異なる場合について、どのように融合画像が有用と考えられたかを検討した。

### C. 研究結果

子宮癌では14症例中5症例で陽性、卵巣・卵管癌では15症例中11症例が陽性所見を呈した。従来のPETとCTの対比診断に対して、融合画像を作成して診断した方が正し

く診断し得たと考えられたのは、子宮癌で3症例(21%)、卵巣・卵管癌で7症例(47%)であった。有所見症例のみでの比率を算出すると、それぞれ子宮癌で60%、卵巣・卵管癌で64%とほぼ同等の水準であった。融合画像が有用と考えられた内訳は、子宮癌では淡い集積のリンパ節転移を診断できた(2例)(図1)、膀胱近傍の骨転移を診断できた(1例)の計3例であり、卵巣・卵管癌では播種またはリンパ節転移と尿管や腸管との生理的集積との鑑別に役立った(6例)(図2)、胸部に散在する病変の同定に有用だった(1例)の計7例であった。

### D. 考察

解剖学的情報に乏しいPET画像の欠点を補うべく、PETとCTを合体させた複合型PET/CT装置が臨床に登場し、融合画像診断の有用性が様々な腫瘍で報告されつつある。症例数に限りがあるが、今回我々の検討した婦人科腫瘍の再発診断においても同様の有用性が明らかであった。さらにその融合画像がPET/CTで得られたものではなく、別個に撮られた画像であっても、融合させることで診断能向上に寄与する可能性が示唆された。

子宮癌ではリンパ節転移を起こす頻度が高いため、PETのみでは集積が弱くて異常と認識されないような病変についても、CTの形態異常とあわせて拾い上げることが可能となった。一方の卵巣・卵管癌については、腹膜播種をきたしやすいために、腹部~骨盤部に集積があったとしても腸管や尿管などの生理的な集積との区別に役立つ症例がみられた。CTのみでは腸管の中にまぎれた播種巣は必ずしも診断が容易ではないため、

相乗効果が発揮されて正診に至る病変もみられた。

所見がなければ融合の有無によって診断精度は変わらず、臨床上手軽に利用できるCTのみの検査が再発診断において重要な位置を占めることには今後も変わらないであろう。しかしながら、腫瘍マーカーの上昇がみられるなど、再発がより強く疑われるような症例では、PET/CTが利用できればPET/CTを施行、PET専用機しかなければ、CTとPET単独とを施行し、得られた画像を融合して診断することによって、より適切な治療方針の決定が早期に可能となる可能性が高まると期待される。

今後は婦人科の画像診断として一般的であるMRIとの融合の有用性の有無についても、検討する必要があると思われる。

#### E. 結論

婦人科腫瘍の再発診断においても、PET画像とCT画像とを融合し診断することは、診断精度や確信度の向上に有用と期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

論文投稿に向けて現在準備中。

##### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

日独放射線医学交流計画第13回ワークショップ(2006年3月)にて発表予定

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

微細電子飛跡検出器に関する研究

（分担）研究者 谷森 達 京都大学大学院研究科・教授・教授  
窪 秀利 京都大学大学院研究科・助手  
身内堅太朗 京都大学大学院研究科・助手

研究要旨： 単ガンマ線の到来方向を決定できる散乱電飛跡検出型コンプトンカメラ (CPT) を開発する。とくに医療用に適した診断面積および可搬性を有したCPTを開発し、新しいCPT用薬剤によるイメージング試験を行う。

A. 研究目的

従来の核医学で用いられているSPECT, PETは不可能な単ガンマ線の方向を一意に決定できる散乱電飛跡検出型CPTを開発し、今まで使用不可能だった多くの核ガンマ線核種のイメージングを可能にし、新しい可能性のガンマ線薬剤の開発を可能にする。またCPTの高感度を生かした画像診断法の検討を行う。

B. 研究方法

従来のSPECTはコリメータを用いるため200keV以下の低エネルギーガンマ線核種のみが使用可能であり、また感度も悪かった。PETはガンマ線到来方向を決定できるが陽電子崩壊核種のみにはしか使用できず、また同時係数法を使うためノイズの混入が多く、強い線量を必要とした。コンプトンカメラは核種によらず単核ガンマ線に対してその到来方向を決定出来る理想のカメラである。我々京大グループは独自に開発した放射線検出器 $\mu$ PICを用いた3次元粒子検出器を開発し、コンプトン散乱による電子飛跡を3

次元で捉え、ガンマ線方向決定精度および雑音除去能力を大幅に向上することに成功した。この装置とコンプトン散乱ガンマ線を捉えるピクセルシンチレータ検出器を組み合わせた電子飛跡検出型CPTを開発した。またこのCPTはガスをコンプトン散乱体に用いるため大型化が容易であり、医療には不可欠な10cm角以上の大型化が実現できる特徴がある。我々は宇宙ガンマ線観測用に開発しているガンマ線観測装置を基に、16年度からJST「先端計測機器開発事業」により医療用に適した動物や人体の部位ファントムの実験が可能な10cm角の診断面積を持つ可搬型電子飛跡検出型CPTを製作した。この研究ではこの装置を用いて以下に述べるような新しい試薬開発めんの研究成果が得られた。

（倫理面への配慮）

特に無し。

C. 研究結果

（1）診断面積10cm角の河畔型ガンマ線カメラを製作。長距離移動後数時間で動作

可能な状態になることを確認した。必要に応じ、サイクロトロンやジェネレータのある薬剤製作現場に持ち込み迅速が試験が可能。同様に動物実験にも迅速に対応できる。従来のPETでは装置が大きく移動が大変であり、その設置場所で可能な放射性薬剤のみが試験できた。

上記10cm角カメラを用いて以下の成果を得ることに成功した。

(2) 100 keV-1000keVの点線源に対する画像取得に成功。

(3) 3つの異なるエネルギー核種の同時画像化に成功 (662keV, 860keV)。

(4) 角度分解能約10度 (662keV) が得られた。また、甲状腺の形状の330keVのヨウ素擬似放射源の2次元画像を取得した。

(5) このカメラの特徴であるコンプトン散乱電子飛跡を捉えることにより、運動学から雑音除去が協力に行えることがわかった。

(6) 人体用30cm角カメラ (診断面積30cm角) 用 $\mu$  PICが完成、他の部品開発も終了し、18年度には動作が可能となる。

#### D. 考察

まず結果結果(1)の意義は大きい。医療用非密封線源は取り扱い環境が厳しく、装置開発現場とは異なる医療現場が中心である。PET, SPECTどちらも装置が大型であり、短時間での移動は不可能である。しかし今後分子イメージングは、この申請にあるように新しい核物質を含む新しい試薬の開発が不可欠であり、その迅速な試験が開発の鍵となる。特に核物質は製造サイクロトロンのある場所でしか処理できない場合が多く、新試薬の移動なども制限が多い。我々の装置は10cm角の画像診断面積を持ち、

机1つの大きさで、小型運搬車でどちらにも簡単に輸送でき、始動まで2時間程度あればよく、大変高い起動性が高く、どこにでも出むいて試験が可能である。10cm角の画像面積はマウス以上の猿程度の小動物、さらには人体の部位の検査も可能である。結果(2)で述べたように広いエネルギー範囲の核種をカバーしており、これはSPECT, PET用製剤としての性能評価もある程度可能であると思われ、CPT以外の既存の核医学装置に対しても重要な意義があると考えられる。

成果(2)では、CPTの特徴であるFe, Cr, Cu, Zn, Naなど高エネルギーガンマ線核種の画像化が可能であることを実証している。特にCPTの画像分解能は高エネルギーにいくほど角度分解能が向上するというSPECTとは逆の特性がある。1MeV付近ではPET以上の位置分解能の可能性もある。また高エネルギーガンマ線は雑音との分離能力も高くなるので高感度が期待できる。

さらに結果(3)にあるように200keV以上のエネルギー差があれば同時に2つの核種が画像化が可能である。これも(2)同様、SPECT, PETでは不可能な特徴であり、同時に2つの核種を用いた試薬のイメージングが可能となる。SPECT試薬とPET試薬の同時測定、SPECTまたはPET試薬と新しい高エネルギー試薬などの組み合わせた診断が可能となる。

CPTは上記のようにSPECT, PETにはない特徴を核医学、分子イメージングにもたらすことを明らかにした。一方、成果(4)は従来のSPECT試薬での画像化の可能性を示した。特に(5)の成果と組み合わせ、既存のSPECT、PET試薬を用いた低被爆診断の

可能性を示した。  
実際、(6)の大型装置は10cm角装置の100倍の係数率が実現可能であり、人体診断への可能性を探ることが出来る装置と考えている。18年度中には安定運転実現を行う。

## E. 結論

上記に述べたように可搬型カメラの開発により、サイクロトロンを用いて開発された薬剤の試験も迅速に実施できるメドが立った。またCPTで期待された高エネルギーガンマ線源の画像化、異なるエネルギー核種の同時画像化、さらに電子飛跡を捉えることによる高い雑音除去能力が実証できた。今後、高係数率が期待できる30cm角カメラを始動されれば、18年度以後、小動物やファントム、さらには人体による目的の新型薬剤の試験が高感度で可能となると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

"Simulation study of electron drift and gas multiplication in Micro Pixel Chamber",

T. Nagayoshi, A. Takada, H. Kubo, K. Miuchi, R. Orito, Y. Okada, A. Takeda, T. Tanimori, M. Ueno, O. Bouianov and M. Bouiano v,

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Sect. A., Vol. 546, p. 457-465 (2005)

"Development of an advanced Compton camera with gaseous TPC and scintillator",

A. Takada, K. Hattori, H. Kubo, K. Miuchi, T. Nagayoshi, H. Nishimura, Y. Okada, R. Orito, H. Sekiya, A. Takeda and T. Tanimori,

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Sect. A., Vol. 546, p. 258-262 (2005)

Development of u-PIC as a time-resolved X-ray area detector",

A. Takeda, H. Uekusa, H. Kubo, K. Miuchi, T. Nagayoshi, Y. Ohashi, Y. Okada, R. Orito, A. Takada, T. Tanimori,

Journal of Synchrotron Radiation, Vol. 12, p. 820-825 (2005)

### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

The 7th International Workshops on Radiation Imaging Detectors, 2005年7月4-7日, Grenoble, France,

H. Sekiya, K. Hattori, H. Kubo, K. Miuchi, T. Nagayoshi, H. Nishimura, Y. Okada, R. Orito, A. Takada, A. Takeda, T. Tanimori and K. Ueno,

"Studies of the performance of different front-end systems for flat-panel multi-anode PMTs with CsI(Tl) scintillator arrays", Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Sect. A, in press

7th International Conference on Position Sensitive Detectors, 2005年9月13日, University of Liverpool, UK,

H. Nishimura, K. Hattori, H. Kubo, K. Miuchi, T. Nagayoshi, Y. Okada, R. Orito, H. Sekiya, A. Takada, A. Takeda, T. Tanimori and K. Ueno,

“Development of Large area Gamma-ray Camera with GSO(Ce) Scintillator Arrays and PSPMTs” , to appear in Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Sect. A.

7th International Conference on Position Sensitive Detectors, 2005年9月14日, University of Liverpool, UK,

K. Hattori, H. Kubo, K. Miuchi, T. Nagayoshi, H. Nishimura, Y. Okada, R. Orito, H. Sekiya, A. Takada, A. Takeda, T. Tanimori and K. Ueno,

“Micro Pixel Chamber Operation with Gas Electron Multiplier” , to appear in Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Sect. A.

7th International Conference on Position Sensitive Detectors, 2005年9月15日, University of Liverpool, UK,

A. Takada, K. Hattori, H. Kubo, K. Miuchi, T. Nagayoshi, H. Nishimura, Y. Okada, R. Orito, H. Sekiya, A. Takeda, T. Tanimori and K. Ueno,

“A very large area Micro Pixel Chamber” , to appear in Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Sect. A.

2005 IEEE Nuclear Science Symposium, 2005年10月23-29日, Puerto Rico,

H. Kubo, K. Hattori, S. Kabuki, K. Miuchi, T. Nagayoshi, H. Nishimura, Y. Okada, R. Orito, H. Sekiya, A. Takada, T. Tanimori, K. Ueno,

“High-speed Position Encoding System for the TPC with Micro Pixel Chamber Readout” , Conference Record, p. 371-375

2005 IEEE Nuclear Science Symposium, 2005年10月23-29日, Puerto Rico,

R. Orito, K. Hattori, H. Kubo, K. Miuchi, T. Nagayoshi, H. Nishimura, Y. Okada, H. Sekiya, A. Takada, A. Takeda, T. Tanimori,

“Electron-tracking Compton telescope with a gaseous TPC” , Conference Record, p. 443-447

2005 IEEE Nuclear Science Symposium, 2005年10月23-29日, Puerto Rico,

R. Orito, H. Nishimura, K. Hattori, H. Kubo, K. Miuchi, T. Nagayoshi, Y. Okada, H. Sekiya, A. Takada, A. Takeda, T. Tanimori,

“Performance of a Large Area Si PIN Photodiode Array” , Conference Record, p. 2993-2997

2005 IEEE Nuclear Science Symposium, 2005年10月23-29日, Puerto Rico,

T. Tanimori, K. Hattori, H. Kubo, K. Miuchi, T. Nagayoshi, H. Nishimura, Y. Okada, R. Orito, H. Sekiya, T. Shirahata, A. Takada, K. Ueno,

“A Full Ray-Tracing Gamma-ray Camera Using a Gas Micro-Tracking Device” , C

onference Record, p. 2998-3001

日本物理学会, 2005年10月15日, 大阪市立  
大学, 15pSA-10

上野一樹、谷森達、窪秀利、身内賢太朗、  
永吉勉、折戸玲子、関谷洋之、株木重人、  
高田淳史、岡田葉子、西村広展、服部香里  
“micro-TPCを用いたガンマ線イメージン  
グ検出器の開発 XI”

次世代光センサーに関するワークショップ,  
2005年12月27日, 高エネルギー加速器研  
究機構、上野一樹、  
“MeVコンプトンカメラにおけるフラットパ  
ネルPMTの性能と読み出しシステムの現状”

マイクロパターン検出器の開発と展望、  
2006年1月26日、大阪大核物理研究センター、  
谷森 達、“ $\mu$ -PICを用いた検出器開発のR  
eview”,  
身内 賢太朗、“ $\mu$ -PIC、 $\mu$ -TPC開発の現状”  
高田 淳史、“ $\mu$ -PICによるMeV- $\gamma$ 線カメラ  
の開発”

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

得に無し。

##### 2. 実用新案登録

特に無し。

##### 3. その他

## 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Mori T, Kasama tsu S, Mosdzianowski C, Welch MJ, Yonekura Y, Fujibayashi Y.</u>	Automatic synthesis of 16alpha-[(18)F]fluoro-17beta-estradiol using a cassette-type [(18)F]fluorodeoxyglucose synthesizer.	Nuclear Medicine and Biology	33(2)	281-286	2006
<u>Sun LQ, Mori T, Dence CS, Ponde DE, Welch MJ, Furukawa T, Yonekura Y, Fujibayashi Y.</u>	New approach to fully automated synthesis of sodium [(18)F]fluoroacetate - a simple and fast method using a commercial synthesizer	Nuclear Medicine and Biology	33(1)	153-158	2006
<u>Kawai H, Toyohara J, Kado H, Nakagawa T, Takamatsu S, Furukawa T, Yonekura Y, Kubota T, Fujibayashi Y.</u>	Acquisition of resistance to antitumor alkylating agent ACNU: a possible target of positron emission tomography monitoring.	Nuclear Medicine and Biology	33(1)	045-151	2006