

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

新規 γ ・ β 線核種によるがん診断・治療の開発研究

(H17-ナノ-016)

平成17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 藤林 康久

平成20(2008)年 3月

目 次

| | |
|--|----------|
| I. 総合研究報告 | |
| 新規 γ ・ β 線核種によるがん診断・治療の開発研究 | |
| 藤林 康久 | ----- 3 |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- 15 |
| III. 研究成果の刊行物・別刷（資料1～20） | ----- 21 |

総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
（総合）研究報告書

新規 γ ・ β 線核種によるがん診断・治療の開発研究

主任研究者 藤林 康久 福井大学高エネルギー医学研究センター・教授

研究要旨：超小型サイクロトロンによる新規放射性同位元素製造技術の確立，コンピュータシステムによるがん親和性分子設計と合成技術の開発，放射性薬剤の製造・品質管理に関する技術開発，NEDOプロジェクトによる超高感度放射線イメージング機器コンプトンCT（CPT）開発を融合することにより，新規 γ ・ β 線放出核種によるがん診断・治療に有用な薬剤ならびに医療技術の開発評価を行った。

| | |
|-------|------------|
| 徳永 雄次 | 福井大学・准教授 |
| 清野 泰 | 福井大学・准教授 |
| 森 哲也 | 福井大学・助教 |
| 岡沢 秀彦 | 福井大学・教授 |
| 富樫かおり | 京都大学大学院・教授 |
| 谷森 達 | 京都大学大学院・教授 |
| 窪 秀利 | 京都大学大学院・助教 |
| 身内賢太郎 | 京都大学大学院・助教 |

③ かつ，中半減期核種も利用できるため長時間にわたる動態を追跡できる可能性が高い。

また，上記放射性核種の中の多くがガンマ線とともにベータ線を放出することからがん選択性を有するイメージング薬剤がそのまま内部放射線治療薬剤としても利用可能となる可能性が高い。CPTとの併用により，標的となるがん部位ならびに副作用発現の可能性が高い部位における薬剤量（すなわち放射線量）を直接モニタリングできることが期待される。

本研究では，FDG-PETの保険適用により本邦に急速に普及しつつある超小型サイクロトロンを利用し，各病院・センターで実施可能な種々の放射性核種（RI）の製造技術を確認するとともに，それらを用いた新規な概念に基づくがん親和性薬剤の設計開発を行う。これらと従来の画像診断儀靴を融合することにより，新しいがんの高感度診断法を確立するとともに，非侵襲的かつ最適化されたがん治療技術へと展開していくことを目的とする。

A. 研究目的

新しい概念に基づく位置検出型放射線検出装置であるコンプトンCT（CPT）の開発により，従来の核医学用放射性核種に加えて，高エネルギーガンマ線，中半減期核種が標識核種として利用可能となると考えられる。このようなCPT検査では，

- ① 高感度であるため，少量投与で被ばく線量を安全な範囲に維持しながら，
- ② 広いガンマ線エネルギー範囲にわたって必要十分な分解能を確保し，

B. 研究方法

1. 超小型サイクロトロンによる内部放射線治療用放射性同位元素の製造研究

超小型サイクロトロンを用いてCPTによる検出ならびにがんの内部放射線照射治療に適すると考えられる。Cu-64については、すでに、半自動法によって製造可能であることを明らかにしており、本学設置の超小型サイクロトロンには、固体ターゲット自動着脱装置が設置されている。臨床治療に必要な大量のCu-64を安全に製造するには、Cu-64製造装置が完全に遠隔自動化される必要がある。そこで、市販のロボット制御システムを用いた簡便なCu-64自動精製装置の開発を行った。

これとは別に、F-18のようなハロゲン元素は、有機化合物の標識に有用と考えられる。Brの放射性同位元素であるBr-76、Br-77もCu-64と同様、超小型サイクロトロンでの製造が可能と考えられる。特にBr-77は、半減期が3日弱、核崩壊に際して1%未満のポジトロンすなわち511KeVの電磁波と、90%程度の内部転換電子（低エネルギー電子）を放出することから、本研究の目的とする放射性同位元素として理想的と考えられる。Br-77の製造にあたっては、Se-77をCu-63と混合・加熱しCopper selenideとしたものをタングステン円盤上に溶着させたターゲットを製作し、固体ターゲットシステムを装着した超小型サイクロトロンにてプロトン照射した。照射後、ターゲットを石英ガラス管内で電気炉により加熱し、Br-77を昇華させることにより回収・精製した。

2. がん親和性薬剤の集積機序とがん特性解析に関する基礎研究

Cu-ATSMは低酸素組織および腫瘍に集積する放射性薬剤としてがん内部照射治療及びPET画像診断における臨床的有用性が期待されている。ポジトロン標識Cu-ATSMは低酸素組織および腫瘍に集積する薬剤としてPET画像診断における臨床的有用性が報告されている。Cu-ATSMの腫瘍／非腫瘍集積比の高い患者では治療後の予後が悪いことが報告されており、Cu-ATSMの集積は腫瘍の悪性度や治療抵抗性に関係する何らかの情報を伝えていると考えられる。一方、現在腫瘍の画像診断にはF-18標識FDGが広く使われている。そこでマウスの皮下腫瘍モデルを用いてCu-ATSMとFDGの腫瘍内集積のパターンやそれぞれの高集積部位の増殖マーカーの発現などを比較検討した。

Cu-ATSMは、放射線抵抗性が高いと考えられるがん組織に高く集積する。このことは、Cu-64のようなβ線放出核種のドラッグデリバリーシステムとしてがん選択的内部放射線照射治療への展開の可能性が高いことを示す。そこで、Cu-64-ATSMを調製し、がん細胞への集積性、がん細胞毒性とその細胞毒性機序について検討を行った。

3. 新規放射能標識薬剤の製造技術の開発

婦人科腫瘍イメージング薬剤であるF-18標識エストラジオール(FES)の合成は、FDG合成用カセットの一部を変更して使用した。高収率への鍵となる2段階加水分解反応は、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。

C-11 標識酢酸は細胞活動に不可欠な TCA 回路活性を反映する PET トレーサーとして心筋酸素代謝や腫瘍などの診断に臨床利用されているが、半減期が 20 分と短命のため長時間の代謝を観察することができない。酢酸のハロゲン置換誘導体は、酢酸と同様に細胞内でハロゲン置換アセチル-CoA に代謝され、TCA 回路に取り込まれた後ハロゲン置換クエン酸に代謝される。これがクエン酸反応酵素であるアコニターゼを阻害するため、酢酸とは異なり以降の代謝が進まず代謝物が蓄積するメタボリックトラッピングが生じる可能性があると考えられている。そこで半減期が約 2 時間のフッ素 18 をハロゲンに選択し標識された F-18 標識フロオロ酢酸 (FA) およびその誘導体に着目し、F-18-FA 及びその誘導体の合成 (資料 8) と PET を用いたコモンマーモセット体内動態を検討した。

がんにおいて増殖の指標となる核酸合成に関与するトレーサーとして、核酸誘導体の合成を行った。従来のハロゲン核種標識体では、リン酸化は受けるが DNA 合成にまでは至らないものが多く、また分解代謝によるアーチファクトが大きな問題であった。そこで、分解酵素に対して抵抗性を確保しながら、DNA 合成基質として利用される化合物を設計し、その有用性を明らか

にした。

癌細胞増殖に重要な役割を果たしている細胞膜レセプターの一つに $\alpha_v \beta_3$ インテグリンが知られており、本レセプターに対して Arg-Gly-Asp ペプチドが高い結合能を示すことが報告されている。そこで本ペプチドを癌細胞認識部位のリードとして選定し、インテグリンに対する結合能を高める目的と放射線放出部の導入位置を決定する目的で、本ペプチドに対し種々の官能基を導入し、その安定立体配座を分子計算によって求め、目的の立体構造を持つ誘導体 (認識化合物) の検索を行った。Arg-Gly-Asp ペプチドがインテグリン $\alpha_v \beta_3$ に結合する際には、N末端に存在するグアニジン部とインテグリン α_v の Asp150 及び Asp218 とが水素結合によって、また、C末端のカルボキシル基においては、インテグリン β_3 の Ser121、Ser123、及び、Glu220 との間に存在する金属イオンと配位結合により特異的に結合することが知られており、またこれらの官能基の炭素-炭素間の距離は 13.72 Å であると報告されている。そこで、合成面を考慮した官能基化を施し、官能基の最適化を分子計算によって次に示す 4 つの方法論にて検討した。

1. 認識部となる Arg-Gly-Asp ペプチドに対し、置換基の導入が容易な窒素上への官能基化を行い、インテグリン結合部に適合した立体構造を検索する。
2. 認識部となる Arg-Gly-Asp 部位を組み込んだ環状ペプチドを設計し、インテグリン結合部に適合した立体構造を検索する。
3. 合成上取り扱いにくいグアニジン部の他の官能基への変換を検討する。
4. 今後の展開と合成面を考慮し、非ペプチド性認識化合物への展開を図る。

以上、4項目それぞれに基づいて分子設計とその計算を実施した。

ところで、Arg-Gly-Aspペプチドがインテグリン $\alpha_v\beta_3$ に結合する様式については、前述のようにその詳細が報告されている。そこで報告されているX線結晶解析の結果と前述の分子計算の結果を土台に、インテグリンとインテグリン認識部位(Arg-Gly-Aspペプチド類)とを併せた分子計算を実施した。

4. 画像診断技術の融合によるがんの特性診断法の臨床開発

1) 子宮体癌術前FDG-PET検査の有用性

子宮癌は頸癌および体癌ともに細胞・組織を容易に採取できるため、存在診断が画像に求められることは少なく、保険適用も病期診断、再発診断に限定されている。子宮頸癌の病期・再発診断におけるFDG-PET検査の臨床的有用性については、比較的早期から報告が見られるのに対し、子宮体癌は最近患者数が増加しているものの、報告はまだ限られている。そこで、子宮体癌が疑われ、術前の病期診断として施行されたPETあるいはPET/CT検査の臨床的有用性を検討した。

2) 婦人科腫瘍におけるFES診断の有用性

Estradiol (E_2) へのF-18標識化合物である 16α -[^{18}F]fluoro- 17β -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(資料11)。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もを行い、FESとの集積の程度を比較した(資料12、13、14)。また、全症例でMRI検査もを行い、病変の部位や腫瘍内部の性状の参考とした。これらとは別に、がん診断におけるC-11標識酢酸とFDGとの比較検討を行い、その有用性を明らかにした。

5. コンプトンCTの開発

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。我々が独自に開発した放射線検出器 μ PIC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をもとに、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(。

(倫理面への配慮)

動物実験にあたっては、福井大学動物実験指針等に従い、実験内容についての承認を受けた上で実施した。

開発された放射能標識分子プローブを人体に適用するにあたっては、学内倫理委員会あるいは治験委員会に諮り、承認を得た上で実施した。被験者からは十分なインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果ならびに考察

1. 超小型サイクロトロンによる内部放射線治療用放射性同位元素の製造研究

ロボット化に必要な要素技術、要素パーツを確立した（資料1）。それらを組み合わせることにより、容易に大量の放射能を取り扱うことのできる装置を構築した。ロボット制御用ボードを用いることにより、操作手順を実際に教示する手法を用いてプログラムを自動生成することを可能としたため、機器操作に関するプログラム言語を習得することなく装置を取り扱うことが可能となった（資料2、3）。

放射性Brの製造に関する米国ワシントン大学における現状調査の結果、Br-77が、核崩壊あたり0.74%のポジトロン（飛程：0.2mm、消滅放射線：511keV）ならびに85%内部転換電子を放出する半減期2.4日の放射性同位元素として、本研究目的にもっとも合致するものであることが明らかとなった。Br-77の製造にあたっては、セレン(Se)-77をCu-63と1100-1150℃にて熔融処理しタンゲステンターゲットに溶着させたものをプロトン照射し、生成したBr-77を1080度に加熱することによりBr-77を昇華させることにより精製する手法を用いた。製造検討では、120 $\mu\text{Ci}/\mu\text{A}$ の収率で製造・回収することに成功した（資料4）。

2. がん親和性薬剤の集積機序とがん特性解析に関する基礎研究

Cu-ATSMとFDGとのがん内集積特性を比較したところ、4種類すべてのマウス腫瘍細胞株の日か腫瘍モデルにおいて異なった腫瘍内分布を示した。腫瘍の中心部にはネク

ローシス、その周囲にFDGの集積が高い部位が、さらにその外側にCu-ATSMの集積の高い部分がみられた。FDGの集積の高い部位では血管が多数観察される傾向が見られた。細胞の増殖の指標となるKi67が陽性な細胞もFDGの集積の高いほど多い傾向が見られた（資料5）。また、pimonidazoleアダクトの分布もFDGの分布に似たパターンを示した。FDGの集積が高い部位には、血管、その周囲を取り巻くように存在するKi67陽性細胞群、その外側、血管から0.2 mm程離れたところから出現するpimonidazoleアダクトの存在、そしてネクローシスという非常に不均一な状態が混在することによるものであった。一方、Cu-ATSMの集積が高い部位では、CD34やvWFによって染色される血管内皮細胞は散見されるものの血管の形成はみられず、Cu-ATSMの高いところほど血管形成が少ない傾向が見られた。またCu-ATSMの集積が最も高い領域ではKi67陽性細胞はほとんど認められなかった。

また、固形腫瘍内でCu-ATSMの集積が高い領域は、CD133陽性すなわちがん幹細胞と考えられる細胞群が多数存在する部位であることが明らかとなった。Cu-ATSMによってがん幹細胞存在部位を非侵襲的に画像化できることは、治療法の開発や適応において非常に強力なツールとなりえると考えられる。

Cu-ATSMのがん選択的Cu-64デリバリーシステムとしての機能を評価するため、Cu-ATSMのがん細胞への集積性、がん細胞毒性とその細胞毒性機序について検討を行った。その結果、1細胞あたり1 Bq程度の放射エネルギーを取り込ませることで99%以上の細胞を死滅させることが明らかとなった。

またその細胞死はアポトーシスによるものであることを示唆する結果を得た。したがって、本研究の根幹となる、がん選択的内部放射線照射治療が基本的に可能であることが示された（資料6）

3. 新規放射能標識薬剤の製造技術の開発

FES 合成において、収率 $89.5 \pm 0.8\%$ ($n=5$) 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 $40.0 \pm 27.3\%$ ($n=5$) 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 $76.4 \pm 1.9\%$ ($n=5$) 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、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 $42.4 \pm 3.2\%$ ($n=5$, 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。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。急性毒性試験で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（資料7）。

酢酸が細胞増殖に必要な膜脂質合成基質として利用されることに着目し、その誘導体であるFA及びそのエステル誘導体であるEFAの自動合成化に成功した（資料8）。

体内動態に用いたコモンマーモセットは、霊長類に属し代謝系などがマウスやラット等のげっ歯類に比較してヒトに近いことが知られている。実際に、血液中でのEFA安定性はマウスやラットで非常に低かったのに対してコモンマーモセットやヒト血液中では非常に安定であった。このことは、PET体内動態にも反映された。すなわちEFAは、血液循環中では分解される安定に存在し、その高い脂溶性にしたがって速やかに脳への移行を示した。同時に、肺等の血流の多い臓器への集積も高かった。これに対して、FAは、脳への初期移行性は低く、各組織へ徐々に集積していく様相を示した。EFAは、その後各組織において加水分解によって生成したFAが血液循環に再分布し、FAとして徐々に酢酸代謝の高い臓器に集積していくことを示唆する結果を得た。最終的にコモンマーモセット脳内に滞留していた放射能はフルオロクエン酸と一致する分析値を示し、最終的な滞留は酢酸代謝を反映していることが明らかとなった。

がんの増殖能を直接反映すると考えられるDNA合成を評価するためのハロゲン標識核酸誘導体の合成に成功した。これらは、生体内において分解代謝に抵抗性を示し、かつDNA合成基質として高分子化していることが明らかとなった。F-18、I-123などの診断用核種のみでなく、Br-77やI-131などの治療用核種による標識も可能であり、がん内部放射線照射治療薬剤としての可能性が期待できる（資料9、10）。

インテグリンを標的とするプローブ開発に関する分子計算において以下の知見が得られた。

Arg-Gly-Aspペプチドの誘導体化について

1) Argの窒素上への置換基導入 : Argの窒素上への置換基導入は、目的の立体配座をとり難くする結果となった。また、アミノ基の存在も有効に働くことがないため、合成ターゲットには、デアミノアルギニンを用いることが望ましい。

2) Glyの窒素上への置換基導入 : Argの窒素上への置換基を導入は、目的の立体配座の固定にほぼ関与しないことが判明した。また、インテグリン存在下の分子計算を行ったところ、本置換基はインテグリンとは逆方向に位置することが示された。この際、インテグリンとの結合を積極的に促す構造ではないものの、妨げにならないものと推察される。

3) Arg-Gly-Asp部を持つ環状ペプチド : 認識部単独での分子計算においては、グアニジン部とカルボキシル基間の距離の面で良好な値を示したが、インテグリンとの相互作用を計算した結果、現在までのところ鎖状ペプチドと同等の値である。今後、分子間に働く水素結合の角度にも着目し、更なる設計を行う必要がある。

4) グアニジン部の変換 : グアニジン等価体として複素環を用いたところ、認識部位のみの計算結果では良好な数値を与えた。しかしながらインテグリン存在下でのシミュレーションでは、Asp150との結合が観測されなかった。本結合は、報告されているX線解析の結果においても弱い結合であるため、第3の認識部の存在で補えるものと考えられる。事実、イミダゾールへ変換した化合物で、C末端に存在するGlu部位への好ましい影響が観測され、変換法としての可能性を示すことができた。

非ペプチド性認識化合物について

グアニジン部とカルボキシル基との距離に着目し、またそれらを固定する分子設計を行ったため、認識分子単独においても、またインテグリンと結合した状態でも良好な結果が得られた。またC末端部位に2個のカルボキシル基を導入するとArg214等との結合も付加され、エネルギー的に有利な値を示した。骨格自体を大きく変更しているため、健常細胞との選択性について問題は残るものの、合成ターゲットとして魅力ある化合物と考えられた。

4. 画像診断技術の融合によるがんの特性診断法の臨床開発

1) 子宮体癌術前FDG-PET検査の有用性

子宮体癌の術前の画像診断としては臨床上的にCTやMRが行われているが、これらにPET検査を追加して得られる情報は、原発巣、リンパ節転移に関しては限定的であったが、時に遠隔転移や予期せぬ別の疾患の発見につながった。治療方針への影響は22%であり、他の腫瘍における報告とほぼ同程度であった。今回の研究においては、原発巣の検出で偽陰性が4例にみられ、感度は78%であった。従来報告よりも低いことが、4例中3人はStage IAで小さなサイズであったこと、またこの3人は閉経前の比較的若年者であり、子宮内膜への生理的集積と病変との鑑別が困難であったことが原因として考えられる。Stage IIIAの診断として、漿膜や付属器への浸潤、あるいは腹水の癌細胞陽性といった子宮外病変の検出が前提となるが、これらの所見は、PETでは7例中3例でのみ同定可能であり、診断精度は高くなかった。腫瘍形成が顕著ではない病変はPETでは偽陰性になるためと考えられる。進行子宮

体癌の術式で、骨盤リンパ節および傍大動脈リンパ節切除をどこまで施行するかは議論されるところである。今回のリンパ節転移の評価では、傍大動脈リンパ節には偽陰性が見られなかったが、骨盤内のリンパ節転移は2カ所に偽陰性が見られた。症例数が限られていることもありまだ結論は出せないが、PET陰性所見によるリンパ節郭清の省略や限定は正当化されないとと思われる。今回の研究は後ろ向き研究であり、子宮体癌術前の全例を対象に行った前向き研究ではない。したがって対象となる集団に、依頼側によるバイアスがかかっている影響も否定できない。もし全症例に検査を行っていれば、何らかの追加情報が得られるかもしれない一方で、ほとんど追加情報が得られない可能性もある。どのような場合にPET検査を施行すれば利益があるのかについては、今後の症例の蓄積とともに検討していく必要がある。

2) 婦人科腫瘍におけるFES診断の有用性

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の形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(資料11)。

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、各病巣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。

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。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(資料12、13、14)。これらとは別に、C-11

標識酢酸とFDGのがん集積を比較検討し、その臨床的有用性を明らかにした。この結果はハロゲン標識酢酸誘導体の評価の基盤となるものであった（資料15）。

5. コンプトンCTの開発

診断面積10cm角の可搬型ガンマ線カメラを製作し、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。高位置分解能10cmETCCを用いて試験を行った。LaBr₃アレイを予算の都合でGSOの場合（9アレイを使用）の半分程度しか制作できないので視野は半分となる。しかしエネルギー分解能で5%程度を達成し（GSOは11%）、I-131(364keV)点線源に対して、前面20cmでの位置分解能（半値幅）で以前の22mmから16mmと大きく改善した。また662keVでは10mm程度まで改善した。この改善により立方体ファントムを用いた試験では角のシャープな撮像が可能となった。

アンガーカメラに30cm μ TPCを組み合わせた簡易型ETCCで試験を行った。今年度には3mm角GSOピクセル・シンチレータブロックを全面に用い、30cm μ TPCと組み合わせて予定した大型ETCCを完成させた。これは人体胴体を一度に診断出来る視野を持つ装置である。点線源を用いて角度分解能などの基本試験を行い、安定に動作することを確認。現在、ファントムを用いた試験に移行中であるが、1mの棒状ファントム撮像画試験を行い、80x80cm程度の視野を持つことを確認した。

高分解能10cmETCCを用いて、マウス、ラットによるF-18、I-131の試験を18年度と同様に行った。特にアニマルPET、アニマル用SPECT、MRIとの比較試験を多く行った。

アニマルPETには分解能は追いつかないが、マウスにおいても臓器の位置、F-18の臓器内の分布などはアニマルPETと比較し、定性的に一致していることがわかってきた。またI-131を用いた薬剤を用いて腫瘍マウスに投与し、アニマルSPECTとの比較を行い定量的にかなりよい一致を見ることが出来た。またMRTとの画像比較も行った。

装置全体の細密なシミュレーションが可能となり、位置分解能に装置内のそれぞれの要素の寄与がわかるようになった。LaBr₃を用いた場合、予想される分解能は実測値の半分程度になると予想される。まだ予想値を達成出来ない原因として、シンチレータの分解能ではなく、 μ TPC内の散乱電子の散乱点再構成の分解能が誤差の原因となることを突き止め、今後の改良方針が明確になった。

装置の性能向上のため、まずTPCの利得改善のために μ PICの製造法改善を行い、30cm角 μ PICの約70万ピクセルにおいて不良率がゼロに近い品質を実現、ガス増幅率が安定し、エネルギー分解能が3分の2程度に大きく改善した。またシンチレータをPMT毎に信号処理できる小型回路系を開発、シンチレータのエネルギー分解能、位置分解能向上を実現、さらに装置の大幅小型化を可能にした、20年度に実際のETCCに投入する。またKEKと共同で開発した μ PIC信号処理用LSIアンプの最終版が完成、これも20年度にはETCCに実装予定である。このように装置の要素技術も大きく進んだ（資料16、17、18、19、20）。

D. 結論

放射性同位元素の製造、その利用から検

出技術の開発にいたる、一連の研究体制が構築され、Cu-64、Br-77について、製造から検出に至る一連の検討を行うことができた。また新しい概念に基づくプローブ設計・合成と評価を行い、がんの特性診断や治療対象の鑑別、遺伝子発現レベルでの標的検出について方向性を示すことができた。

これと並行して新しい概念に基づく放射線検出器CPTが開発できた。

これらを総合し、従来治癒困難であったがんの新しい最適化治療法の開発に関する基盤を形成することができた。

E. 健康危険情報

特になし

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 |
|---|---|--------------------------|------------|---------|------|
| Fujibayashi Y, Suzuki K, Fukumura T, Mori T, Kasamatsu S | Non-standard radionuclide production for PET in Japan | Q J Nucl Med Mol Imaging | 52, N. 2 | 140-144 | 2008 |
| Tsuchida T, Takeuchi H, Okazawa H, Tsujiyama T, Fujibayashi Y. | Grading of brain glioma with 1-(11)C-acetate PET: comparison with (18)F-FDG PET. | Nucl Med Biol | 35, No. 2 | 73-77 | 2008 |
| Tsujiyama T, Okazawa H, Tsuchida T, Demura Y, Imamura Y, Fujibayashi Y | A 18F-FDG-positive, 67Ga-negative, and transferrin receptor expression-negative patient with diffuse large B-cell lymphoma | Ann Nucl Med | 21, No. 6 | 375-378 | 2007 |
| Yoshida Y, Kurokawa T, Sawamura Y, Shinagawa A, Okazawa H, Fujibayashi Y, Kotsuji F | The positron emission tomography with F18 17beta-estradiol has the potential to benefit diagnosis and treatment of endometrial cancer | Gynecol Oncol | 104, No. 3 | 764-766 | 2007 |

| | | | | | |
|--|---|---|-----------|---------|------|
| T. Tsuchida T, Okazawa H, Mori T, Kobayashi M, Yoshida Y, Fujibayashi Y, Itoh H | In vivo imaging of estrogen receptor concentration in the endometrium and myometrium using FES PET - influence of menstrual cycle and endogenous estrogen level | Nucl Med Biol | 34, No. 2 | 205-210 | 2007 |
| Nishimura H, Hattori K, Kabuki S, Kubo H, Miuchi K, Nagayoshi T, Okada Y, Orito R, Sekiya H, Takada A, Takeda A Tanimori T, Ueno K. | Development of large area gamma-ray camera with GSO(Ce) scintillator arrays and PSPMTs. | Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A | 573 | 115-118 | 2007 |
| Takada A, Hattori K, Kabuki S, Kubo H, Miuchi K, Nagayoshi T, Nishimura H, Okada Y, Orito R, Sekiya H, Takeda A, Tanimori T, Ueno K. | A very large area micro pixel chamber. | Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A | 573 | 195-199 | 2007 |
| Toyohara J, Hayashi A, Gogami A, Hamada M, Hamashima Y, Kato T, Node M, Fujibayashi Y. | Performance of a time-projection chamber with a large-area micro-pixel-chamber readout. | Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A | In press. | | 2007 |
| Toyohara J, Hayashi A, Gogami A, Hamada M, Hamashima Y, Kato T, Node M, Fujibayashi Y. | Alkyl-fluorinated thymidine derivatives for imaging cell proliferation I. The in vitro evaluation of some alkyl-fluorinated thymidine derivatives. | Nuclear Medicine and Biology | 33(6) | 751-764 | 2006 |

| | | | | | |
|--|---|---|-------|---------|------|
| Toyohara J, Hayashi A, Gogami A, Fujibayashi Y. | Alkyl-fluorinated thymidine derivatives for imaging cell proliferation II. Synthesis and evaluation of N3-(2-[18F]fluoroethyl)-thymidine. | Nuclear Medicine and Biology | 33(6) | 765-772 | 2006 |
| Tanaka T, Furukawa T, Fujieda S, Kasamatsu S, Yonekura Y, Fujibayashi Y. | Double-tracer autoradiography with Cu-ATSM/FDG and immunohistochemical interpretation in four different mouse implanted tumor models. | Nuclear Medicine and Biology | 33(6) | 743-750 | 2006 |
| Sekiya H, Hattori K, Kubo H, Mluchi K, Nagayoshi T, Nishimura H, Okada Y, Orito R, Takada A, Takeda A, Tanimori T, Ueno K. | Studies on the performance of different front-end systems for flat-panel multi-anode PMTs with CsI(Tl) scintillators arrays. | Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A | 563 | 49-53 | 2006 |
| Mori T, Kasamatsu S, Mosdzianowski C, Welch MJ, Yonekura Y, Fujibayashi Y. | 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 |
| Sun LQ, Mori T, Dence CS, Ponde DE, Welch MJ, Furukawa T, Yonekura Y, Fujibayashi Y. | 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 |
| Kawai H, Toyohara J, Kado H, Nakagawa T, Takamatsu S, Furukawa T, Yonekura Y, Kubota T, Fujibayashi Y. | 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 |

別 添 資 料

資料(1)

平成 17 年度 修士論文

人型ロボット制御用ボードを用いた
放射性薬剤製造装置の開発

Development of automatic system for radioactive
compound synthesis using commercially available
micro computer board for humanoid robotics

指導教官：日下部 正宏教授
藤林 靖久教授

福井大学大学院 工学研究科 博士前期課程
知能システム工学専攻
医用生体工学研究室

藤田理絵