

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

種々の $\gamma$ 線放出核を用いた早期疾患診断プローブ開発とコンプトンカメラによる

複数核種同時イメージングに関する研究

(H19-ナノ一般-018)

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 榎本 秀一

平成20(2008)年4月

## 目 次

### I. 総括研究報告

種々の $\gamma$ 線放出核を用いた早期疾患診断プローブ開発とコンプトンカメラによる複数核種同時イメージングに関する研究-----1

榎本 秀一

### II. 分担研究報告

1. 糖尿病初期診断の新規プローブ探索および合成と、PETまたはGREI装置を用いたイメージングに関する研究----- 8

片岡洋祐

2. Si/CdTeコンプトンカメラによる複数分子同時イメージングの臨床応用開発に向けた小動物等の撮像実験  
----- 11

高橋忠幸

3. Geコンプトンカメラによる複数分子同時イメージング法の検証と臨床応用に向けた要素技術開発に関する研究-----13

本村信治

4. 複数分子同時 $\gamma$ 線イメージング装置に利用可能な新規核医学核種の探索とRI製造に関する研究---- 16

羽場宏光

5. Si/CdTe検出器の改良と臨床用装置の開発に関する研究----- 19

三戸美生

6. Ge検出器の開発に関する研究-----20

鈴木孝宏

III. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 21

IV. 研究成果の刊行物・別刷----- 25

V. NEDO中間年報（参考）

半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング機器の開発に係わる先導研究-----214

（総括）研究報告書

種々の $\gamma$ 線放出核を用いた早期疾患診断プローブ開発とコンプトンカメラによる

複数核種同時イメージングに関する研究

（主任）研究者・榎本 秀一 独立行政法人理化学研究所和光研究所メタロミクス研究ユニット

研究ユニットリーダー

研究要旨：分子イメージング研究の推進により、より詳細かつ迅速な生体内における生物学的反応過程画像化が可能になってきた。核医学撮像モダリティは、標的に対して特異性を持つ分子プローブをRI標識することによってイメージングがなされる。この場合、通常一度に撮像可能なRI標識分子プローブは一種類だけである。生体内における反応過程は様々な複合的反応である。このため、単一分子プローブでは病態を特徴付けるのに不十分である。例えば、わが国における罹患者数の増大も懸念される2型糖尿病では、種々のバイオマーカーの変化が同時に起こる。我々は、2型糖尿病早期診断に資する新規分子プローブ創薬研究を推進しているが、複数因子が連携的かつ複合的に関与していることが明らかになり、複数の分子プローブを同時に用いることで、より高度で正確な多元的診断が可能にすることを目指している。一方、核医学に用いられる放射性核種は限られたものであるが、我々の有する大型加速器によるRI製造技術（マルチレーザー法、シングルレーザー製造法）や放射性標識化合物の製造ノウハウを用いると核医学において利用可能な核種数は、現在より、数十倍多く、標識RI選択の可能性を広げられる。

本事業において我々は、複数分子同時イメージングを実現するため、Ge半導体検出器コンプトンカメラ方式の多核種同時 $\gamma$ 線イメージング装置を用いることを提案した。半導体検出器は優れたエネルギー分解能を有するので、それぞれのプローブごとに異なるRIで標識すれば、放出される $\gamma$ 線エネルギーによって識別することが可能となる。また、コンプトンカメラには機械的なコリメータが不要で、高感度かつ、静止撮像でも3次元分布の情報が得られるという特徴を有する。

本年度は、この装置を用いて、正常および病態モデルマウスに複数の異なる放射性核種でラベルした化合物、イオン状態の核種、既存放射性医薬品を同時投与した複数分子同時リアルタイム代謝イメージングに世界で初めて成功した。また、糖尿病早期診断に資する新分子プローブの開発を行い、既存モダリティとの比較や臨床装置開発に向けての現有装置の改良点を洗い出し、装置改良と画像の高精度化を行った。また、JAXAの高橋ら（分担研究者）によって開発された、Si検出器とCdTe検出器を組み合わせた半導体コンプトンカメラも使い、同様に小動物を用いた複数分子同時イメージングに成功した。このSi/CdTeコンプトンカメラは80～662keVまでの $\gamma$ 線の撮像に成功しており、低エネルギー $\gamma$ 線を放出するSPECT核種も利用可能であることを明らかにした。

分担研究者

片岡洋祐	大阪市立大学大学院医学研究科・講師
高橋忠幸	（独）宇宙航空研究開発機構・宇宙科学研究本部・教授
本村信治	（独）理化学研究所・分子イメージング研究プログラム・分子プローブ動態応用研究チーム・研究員
羽場宏光	（独）理化学研究所・仁科加速器研究センター・森田超重元素研究室・専任研究員
三戸美生	（株）アクロラド・開発部長
鈴木孝宏	キャンペラジャパン（株）

A. 研究目的

本研究は、複数分子同時イメージングに資する新核医学核種の合成とこれを用いた新プローブの創薬を行い、かつ、それらのプローブを用いた生体分子動態の低・非侵襲的（非破壊）な可視化を行うことを目的とする。具体的には、実験動物を用いた基礎医学的研究によって、癌、脳神経疾患、生活習慣病（糖尿病など）の早期診断、移植や再生医療の臨床経過観察の指標となる新プローブ候補物質を創薬する。併せて、新たなモダリティとしてコンプトンカメラの臨床用装置の基礎医学的検証も行う。また、複数分子同時イメージングに用いるイメージング装置は、開発済プロトタイプコンプトンカメラ（Ge、Si/CdTe、Si/Ge）を用い、臨床特化する改良のための技術開発をNEDOマッチングファンドにより推進

する。

現在、分子イメージング研究に関する社会的期待が高まり、生体分子の体内動態の非侵襲的（非破壊）な可視化技術の実用的高度化のニーズがあり、本事業による複数分子同時イメージングの実現により、分子イメージング研究において、以下のようなブレークスルーを期待できる。

- 1) 高特異性標識：我々の開発中または開発済みのコンプトンカメラは、これまでPET、SPECTに用いられてきた核種すべてを含む、広域エネルギー（数十～2500keV） $\gamma$ 線放出核を計測することができるため、核種選択の幅が広がり、特異性の高い標識プローブなどの創薬が可能で、合成の制約も小さくなる。
- 2) 低干渉・高透過性標識：コンプトンカメラの信号源は $\gamma$ 線放出核であり、生理学的な干渉が少ない標識化合物や、高透過性、高吸収性の標識化合物を任意に選択することができる。
- 3) 長期反復計測：コンプトンカメラは広域エネルギー $\gamma$ 線を計測できるため、計測対象となる過程の時定数に応じて選択できる。また、中長期間にわたる物質動態を同一個体で反復計測できる。
- 4) 複数分子同時計測：コンプトンカメラは、エネルギー分解能の高いGe半導体、Si半導体およびCdTe半導体を組み合わせたSi/Ge、Si/CdTeを用いることにより、複数の $\gamma$ 線放出核種を同時に並行計測することができる。
- 5) 高感度・高解像度計測（低被ばく化の実現）：コンプトンカメラは、コリメータを使用しないため感度が高く、検出器部分に半導体を使用し、その検出器内相互作用位置計測技術を用いるため解像度が高い。PET・SPECT核種を含む多様な放射性医薬品が使用可能でありながら、高感度である。また、既存モダリティより少ないRI量で多くの情報を得ることができるため、計測にともなう被ばくを低減できる。
- 6) 定量計測：コンプトンカメラは、透過性が高く、吸収や散乱の影響の小さい中・高エネルギー $\gamma$ 線を計測でき、画像再構成に期待値最大化最尤推定法などの方法を用いるため、吸収や散乱の影響をさらに減弱し、SPECTよりも高度に定量的な計測ができる。

この事業の推進により、複数分子同時 $\gamma$ 線が計測可能となることから、これまでになかった装置（コンプトンカメラ）とプローブ（金属錯体、生体分子など）を用いた新規診断・治療法開発、すなわち、エレクトロニクス、情報技術、材料科学、ライフサイエンスの諸分野を融合した産業の展開が期待できる。

具体的な波及効果として、新規診断・治療法開発・創薬による、QOL向上・医療費削減などがもたらされる。厚生労働行政の観点から、本研究に期待される効果の具体例として、以下のものが挙げられる。

- 1) 治療法のモニタリング技術開発により、遺伝子治療、移植・再生医療、新機能的材料を用いた治療などの次世代医療が実現し、がん、糖尿病などの早期発見に資する診断法が確立できる。

また、再生医療や移植医療の成功率の定量的評価などが簡便に行える環境ができ、国民のQOLが向上する。同時に、診断・治療法開発技術や標識生体分子、標識金属錯体化合物などを用いた新規創薬の効率化がはかられ、医療費が削減される。

- 2) 代謝過程の相互作用の解明による、バイオインフォマティクスの高度化により、診断・治療法開発や新規創薬の一部を、高度化されたバイオインフォマティクス技術によって可能となり、開発期間が短縮され、医療費が削減、実験廃棄物による環境汚染リスクなども軽減される。またテーラーメイドも含めた予防医学が進歩する。
- 3) 検出器、回路設計、画像再構成アルゴリズム設計ノウハウの蓄積によるデータマイニング技術の高度化により、計算機支援設計技術が高度化され、医療機器などの開発費が削減される。

以上のようなさまざまな利点を有する複数分子同時イメージングを実現する新規モダリティの創出と新核医学プローブの創薬を推進することをこの事業の目的としている。

## B. 研究方法

本事業においては、我々の開発してきた基盤技術を集約して、複数分子同時イメージングが可能な新規モダリティの創出とそのための新規放射性医薬品の創薬を行うが、既存の基盤技術と本事業への具体的アプローチは以下のような構成になる。

- 1) 大型加速器（理研リングサイクロトロン、AVFサイクロトロン、RIビームファクトリー）による有用全元素RI製造 ⇒ 新核医学核種の創出、効率的製法の確立（マルチトレーサー法（特許）、シングルトレーサー製造、自動化学分離法はすでに確立済、RIビームファクトリーによるRI製造法を開発（特許））
- 2) 有用新核医学核種のスクリーニング ⇒ 物理学的半減期や製造法（ジェネレーター供給の検討）、国内外の輸送も考慮した供給体制の検討
- 3) 有用新核医学核種による新プローブの創薬 ⇒ 既存核医学用製剤の錯体化合物の利用、既存医薬品（主として金属錯体化合物）の利用、生体分子の標識化、それらを用いた動物実験での実証（新モダリティGe（特許）、Si/CdTe（特許）およびSi/Ge（特許）などのコンプトンカメラと既存PET、SPECT、MRI、分光学的手法などとの比較検証を含む。
- 4) 動物実験検証による新モダリティ創出（NEDO）へのフィードバックと改良、臨床装置の開発への寄与 ⇒ Ge、Si/CdTeおよびSi/Geの臨床装置（すべて新特許出願予定）への特化と基礎医学実験による検証

本事業の平成19年度研究計画とその方法、分担体制を以下に示す。

### I. 新核医学核種の探索と新プローブの創薬

- 1) 核種製造技術の確立と多核種同時イメージングに資する新核医学核種の探索 担当 理研 H19-H20
- 2) ニーズに合わせた新プローブ（標識化合物）の探索と合成（糖尿病初期バイオマーカーの探索とプローブ化） 担当 理研、大阪市大 H19後半-H21
- 3) 2) の新プローブによる GREI を用いた多核種同時イメージング（糖尿病初期診断プローブによるイメージング） 担当 理研、大阪市大 H19後半-H21
- 4) 実用化のための基礎医学研究と他のモダリティとの比較研究 担当 理研、大阪市大 H19-H21

## II. 装置開発と検証

- 1) Ge コンプトンカメラ (GREI) による実験動物の複数分子同時イメージングと改良点洗い出し（ガンマ線検出信号増幅回路の増幅率の安定化） 担当 理研、大阪市大、キャンベラ H19
- 2) GREI の改良 (NEDO 理研、キャンベラ) H19-H20
- 3) Si/CdTe コンプトンカメラ（現有）による実験動物の複数分子同時イメージングと改良点洗い出し 担当 理研、大阪市大、JAXA H19-H20
- 4) Si/CdTe コンプトンカメラの改良（NEDO JAXA、アクロラド、浜松ホトニクス） H19-H20

### （倫理面への配慮）

本提案は、ラット、マウスなどの実験動物を主に使用する。また、一部ヒト由来試や細胞などを用いた研究や臨床研究も含まれる。研究の遂行に当たっては、（独）理化学研究所・臨床および動物実験実施に関する諸規定に従い、実験計画を申請し、承認後に実験を遂行している。

## C. 研究結果と考察

### I. 新核医学核種の探索と新プローブの創製

- 1) 核種製造技術の確立と多核種同時イメージングに資する新核医学核種の探索 担当 理研 H19-H20

本年度は理化学研究所和光研究所 AVF サイクロトロンを用いて、3 核種の製造・精製に成功した。11mg の Ti 箔を照射して得られた  $^{48}\text{V}$  の精製後の放射能は 3.1MBq で、収率は 90%以上であった。3.31mg の  $^{70}\text{ZnO}$  粉末から得られた  $^{67}\text{Cu}$  の精製後放射能は 5.1MBq で、収率は 90%以上であった。尚、Ga の除去率は 99.9%以上であった（同時生成される  $^{68}\text{Ga}$  を指標に計算）。130mg の Cu 箔から得られた  $^{65}\text{Zn}$  の放射能は 10.6MBq で収率は 90%であった。いずれも複数分子イメージングに適用するのに十分な放射能を製造することに成功し、高い純度で精製

可能なことを実証した。これらの生成した核種は、複数分子同時イメージングの撮像に資するためマウスを用いた代謝実験に供した。

今回製造に成功した 3 核種はそれぞれ  $^{48}\text{V}$ ：半減期 16 日、 $^{67}\text{Cu}$ ：半減期 2.6 日、 $^{65}\text{Zn}$ ：244 日と  $^{68}\text{Ga}$  に比べ長い半減期を持つ。そのため、目的病変の結合部位による特異的集積とバックグラウンドとの良好なコントラストを得るのに長時間の代謝の追跡を必要とする抗体など大分子をプローブとした場合、 $^{68}\text{Ga}$  や  $^{18}\text{F}$  など比較的短い半減期の核種に比べて標識に適している。これら核種の DOTA 標識については  $^{65}\text{Zn}$  と  $^{64}\text{Cu}$  を用いて検討を既に開始している。一方、本研究で検討した陽子照射による核種製造法は医療用小型サイクロトロンによる製造への応用の可能性がある。特に  $^{65}\text{Zn}$  の製造に関しては特殊なターゲット材を必要とせず、 $^{64}\text{Cu}$  製造におけるノウハウの応用が容易である。実際の生成量などについては今後検討する必要があるが、小型サイクロトロンで製造可能ならば、PET を有する施設で製造可能という点で新規核医学核種として大いに期待できる。

- 2) ニーズに合わせた新プローブ（標識化合物）の探索と合成（糖尿病初期バイオマーカーの探索とプローブ化） 担当 理研、大阪市大 H19後半-H21
- 3) 2) の新プローブによる GREI を用いた多核種同時イメージング（糖尿病初期診断プローブによるイメージング） 担当 理研、大阪市大 H19後半-H21
- 4) 実用化のための基礎医学研究と他のモダリティとの比較研究 担当 理研、大阪市大 H19-H21

本年度は、自動合成装置による  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-octreotide 合成法の確立し、これを膵β細胞のイメージングに資することを検討した。まず、合成に関しては、実験時の被ばく軽減化と迅速合成・簡便化を図ることができた。一方、今回の合成過程で明らかになった問題点として、合成プロセスにおける不純物混入が大きなネックになり、実質2%程度の合成能しかないことが判明した。このことから、次年度の課題として、合成ラインの条件について再検討が必要であることが明らかになった。

今回合成した  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-octreotide を用いた膵β細胞を標的とした糖尿病モデルマウスの既存モダリティである microPET イメージングは、対照実験で使用した ICR マウスとともに、肝臓への集積が見られしれ、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-octreotide による膵β細胞のイメージングの特異集積は見られなかった。イメージングプローブとして用いるには、膵β細胞特異的もしくは選択的に移行、集積するプローブ開発が必須であり、次年度の検討課題として挙げられる。今後の課題となった。

一方、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-octreotide を用いた GREI を用いたイメージングでは、対照実験で使用した  $^{68}\text{GaCl}_3$  が主に肝臓に集積性を示したが、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-octreotide は肝臓およびその他非特異的組織への移行がみられ

、膵β細胞特異的ではなかった。

以上の結果から、膵β細胞特異的に発現する受容体タンパク質（サブファミリーが少ない等）や、膵β細胞に高集積性物質を探索する必要があることが明らかになった。現在、Real-Time PCR法や種々の分子生物学的手法により、ソマトスタチン受容体に代わる生体物質を探索に着手した。新たなバイオマーカーの探索が、次年度の主な検討課題になる。

## II. 装置開発と検証

1) Ge コンプトンカメラ (GREI) による実験動物の複数分子同時イメージングと改良点洗い出し  
(ガンマ線検出信号増幅回路の増幅率の安定化)

担当 理研、大阪市大、キャンベラ H19

2) GREI の改良 (NEDO 理研、キャンベラ) H19-H20

既存のGREIを用いて、正常マウスにおける複数核種同時イメージング実験を行った。8週齢・雄のICRマウスに、次の3種類のトレーサーを連続投与した：(1) アドステロール®-I131注射液（富士フィルムRIファーマ）、(2)  $^{85}\text{SrCl}_2$ （パーキンエルマー）、(3)  $^{65}\text{ZnCl}_2$ （理研で製造）。このマウスを体温維持器付き撮像台上に拘束し、ネブタール麻酔下で12時間の撮像を行った。

また、GREIによる正常マウスおよび病態モデルマウスを用いて、PET用プローブ剤を含む種々のトレーサーを用いた撮像実験を行った。実際に撮像実験で使用したトレーサは、 $^{18}\text{F}$ -FDG、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-octreotide、 $^{68}\text{GaCl}_2$ 、 $^{65}\text{ZnCl}_2$ 、 $^{59}\text{FeCl}_2$ 、 $^{54}\text{MnCl}_2$ などである。

GREIを用いて、正常マウスにおける複数核種同時イメージング実験の結果、投与したそれぞれのトレーサーに含まれる核種に固有のγ線を、取得したエネルギースペクトル上で明確に識別することに成功した。このγ線のエネルギー情報を利用して、それぞれのトレーサーを識別して画像生成のデータ処理を行うことが可能であった。アドステロールは副腎シンチグラムに用いられる放射性医薬品であり、肝臓及び副腎付近の腹部への集積を示す画像が得られた。また、この実験では甲状腺のブロック剤を使用しなかったため、遊離した $^{131}\text{I}$ が甲状腺に集積したと考えられる分布画像も得られた。Srは向骨元素であるが、 $^{85}\text{Sr}$ の画像生成の結果、背骨及び大腿骨に沿った集積を示す画像が得られた。Znは腫瘍および肝臓に集積するが、 $^{65}\text{Zn}$ の画像生成の結果、肝臓への集積を示す画像が得られた。

一方、特に $^{18}\text{F}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ などのPET用核種の撮像実験については、GREIの撮像で、PET用核種などの500keV程度以下のγ線を撮像すると、画像中にγ線の後方散乱事象の影響によるアーチファクトが顕著に現れることが明らかになった。また、短半減期のPET核種等は放射能強度を上げててもデータの有効利用が出来ないことが明らかになり、既存のGREI試作機によるPET核種等の撮像における問題点が明らかになった。

一方NEDOのプロジェクトにおいては、両面直交ストリップ電極式Ge半導体検出器における検出信号処理法の高度化による、γ線相互作用位置の高精度測

定法の開発が進められ、信号処理回路の初期試作機で実証実験を行った結果、既に1mm程度の分解能が得られていることを示す結果が得られた。また、γ線のトラッキング法の実装も進められ、実測データに適用した結果、現段階でも約3倍程度の感度の向上が実現可能であることが判明した。低エネルギーγ線撮像法については、現有のGeコンプトンカメラの前面に位置感応型Si検出器を追加することによる撮像可能γ線エネルギー範囲の拡大が図られ、モンテカルロシミュレーションによる検討の結果、期待通りの性能が得られ、PET・SPECT核種を含む広いエネルギー範囲のγ線放出核種を同時に撮像可能な装置が実現できることが確認された。

GREIで複数核種同時γ線イメージングが可能であることは既に示されていたが、今回撮像に成功したアドステロールはイオンとして投与した核種の生体内における挙動ではなく、副腎皮質の機能と代謝を反映した画像が得られる。さらに生体内で異なる集積性を示すトレーサーと明確に識別された画像を得ることに成功したことから、ここに世界で初めて半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージングの概念が実証されたと言う事が出来る。

また、長期間継続的な撮像実験に際し、現有Geコンプトンカメラの信号処理回路増幅率の安定性に問題があることが明らかになった。当該問題の解決には、放射線計測分野で汎用されるスペクトロスコピーアンプを導入することで解決可能なことを明らかにした。また、PET用核種などの撮像における画像中のアーチファクトの除去法については、γ線の後方散乱事象の影響によるが顕著に現れることが明らかになった。この後方散乱事象が関係していることが示唆されたため、γ線エネルギースペクトルの情報を用いて後方散乱事象を除去する方法を考案し適用した結果、問題となったアーチファクトを除去した画像を生成することに成功した。さらに、PET核種などの短半減期の核種を撮像する場合、撮像開始時に放射能強度の強いトレーサーを投与する必要があるが、現有GREI試作機は取得データの転送装置の部分に問題があり、計測時間の多くがデッドタイムになってしまうことが明らかになった。この解決のため、データ処理装置や転送装置を改善したシステムの導入を図り、問題解決に着手することとした。

共同事業であるNEDOのプロジェクトにおいては、GREIの要素技術の高度化が着実に進んでおり、より実用的な撮像実験が可能になれば今後さらに半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング法の臨床応用開発が加速されることが期待される。

3) Si/CdTe コンプトンカメラ (現有) による実験動物の複数分子同時イメージングと改良点洗い出し

担当 理研、大阪市大、JAXA H19-H20

4) Si/CdTeコンプトンカメラの改良 (NEDO JAXA、アクロラド、浜松ホトニクス) H19-H20

Si/CdTeコンプトンカメラシステムの小動物代謝研究を行うため、理化学研究所のRI実験施設に装置を搬入した。これを用いて、正常マウスを用いた複数核種同時イメージング実験を行った。8週齢・雄のICRマウス1匹に次の3種類のトレーサーを投与した：(1) アドステロール®-I131注射液（富士フ

ルムRIファーマ)、(2)<sup>85</sup>SrCl<sub>2</sub>(パーキンエルマー)、(3)クリアボーン<sup>®</sup>注(日本メジフィジックス)。このマウスを体温調節器付き撮像台上に拘束し、イソフルレン麻酔下で12時間の撮像を行った。

正常マウスを用いた複数核種同時イメージング実験の結果、投与したそれぞれのトレーサーに含まれる核種に固有のγ線を、取得したエネルギースペクトル上で明確に識別することに成功した。このγ線のエネルギー情報を利用して、それぞれのトレーサーを識別して画像生成のデータ処理を行うことが可能であった。アドステロールは副腎シンチグラムに用いられる放射性医薬品であり、肝臓及び副腎付近の腹部への集積を示す画像が得られた。また、この実験では甲状腺のブロッキング剤を使用しなかったため、遊離した<sup>131</sup>Iが甲状腺に集積したと考えられる分布画像も得られた。Srは骨親和性の高い元素としてよく知られており、<sup>85</sup>Srの画像生成の結果、背骨及び大腿骨に沿った集積を示す画像が得られた。クリアボーンは骨シンチグラム用の放射性医薬品であり、<sup>85</sup>Srと同様の分布が期待された。しかしながら、クリアボーンに含有される<sup>99m</sup>Tcのγ線のデータは今回の実験では多少計数が不十分であったため、再度の撮像実験を行い、検討する必要があることが分かった。

正常マウスを用いた複数核種同時イメージング実験で得られたγ線のエネルギースペクトルにおいて、1匹のマウスに同時に投与されたそれぞれの核種に固有のγ線を明確に識別することが出来た。これは、今回新たに構築したSi/CdTeコンプトンカメラシステムが複数分子同時イメージングに必要な性能を有していることを示している。さらに、同時に投与されたアドステロールと<sup>85</sup>Srの同時画像化に成功しており、Si/CdTeコンプトンカメラによる複数分子同時イメージングが可能であることを実証した。

また、この撮像実験で臨床応用開発のためのいくつかの問題点が明らかになった。まず、後段に配置されたCdTe検出器での計数率が顕著に高いため、投与量をさらに増加した短時間の撮像に支障を来すことが分かった。また、現在のシステムでは前面のSi検出器におけるエネルギーの閾値を十分に下げることが出来ず、<sup>99m</sup>Tcなどの低エネルギーのγ線のコンプトン散乱事象の検出効率が著しく低下することが明らかになった。これらの問題点は、多層検出器の実装技術を含めた検出器の配置の最適化やトリガーロジック等の改良で解決できると考えられ、今後の課題である。

## D. 結論

### I. 新核医学核種の探索と新プローブの創薬

#### 1) 核種製造技術の確立と多核種同時イメージングに資する新核医学核種の探索

本年度の実験により、イメージングに利用できるRI製造のうち、<sup>48</sup>V、<sup>67</sup>Cuおよび<sup>65</sup>Znに成功したことから、新規プローブ医薬品への供給ができることとなった。また、本年度の医療用小型サイクロトロンによる製造の可能性を検討した結果、十分に小型サイクロトロンによる有用核種の製造が可能になることが明らかになったので、次年度は、神戸研究所の医療用小型サイクロトロンを用いて、<sup>65</sup>Znと<sup>64</sup>Cuの製造に着手する。

#### 2) -4) ニーズに合わせた新プローブ(標識化合物)の探索と合成、新プローブによる多核種同時イメージング、実用化のための基礎医学研究と他のモダリティとの比較研究

DOTAによる生体物質への合成およびRI標識は、全自動合成により、実験時の被ばく軽減化と迅速合成・簡便化を図ることが可能である。また、合成したプローブは、イメージング用プローブとして使用できることが示されたが、別の特異集積バイオマーカーも検討する必要がある。

## II. 装置開発と検証

#### 1) -2) Geコンプトンカメラ(GREI)による実験動物の複数分子同時イメージングと改良点洗い出し、GREIの改良

GREIを用いて小動物等の撮像実験を行い、世界に先駆けて半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージングの概念を実証した。また、PET用プローブ剤を含む種々のトレーサーを用いた撮像実験を通して、信号処理回路増幅率の安定性、γ線の後方散乱事象の影響、データ処理装置や転送装置の性能などの、臨床応用開発の際の問題点が明らかになり、それらの解決法が検討された。これらの撮像実験で得られた情報に加え、共同事業であるNEDOのプロジェクトにおいてGREIの要素技術の高度化が着実に進められており、より実用的な撮像実験が可能になれば今後さらに半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング法の臨床応用開発が加速されることが期待される。

#### 3) -4) Si/CdTeコンプトンカメラによる実験動物の複数分子同時イメージングと改良点洗い出し、Si/CdTeコンプトンカメラの改良

半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージングの臨床応用開発に向けて新たに構築したSi/CdTeコンプトンカメラシステムを用いて小動物等の撮像実験を行い、臨床撮像装置としての問題点の抽出および開発のための検討を行った。正常マウスを用いた複数核種同時イメージング実験で得られたγ線のエネルギースペクトルにおいて、1匹のマウスに同時に投与されたそれぞれの核種に固有のγ線を明確に識別することに成功し、複数分子同時イメージングに必要な性能を有していることが示された。同時に投与されたアドステロールと<sup>85</sup>Srの同時画像化に成功し、Si/CdTeコンプトンカメラによる複数分子同時イメージングが可能であることが実証された。この撮像実験を通して臨床応用開発のための問題点が明らかになり、それらは検出器の配置の最適化やトリガーロジックの改良等で解決できると考えられる。

## F. 健康危険情報

臨床研究および動物研究において、本研究に用いた医薬品、化学物質等に起因すると考えられる副作用、健康危険情報はなかった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) Motomura S., Kanayama Y., Haba H., Igarashi K., Watanabe Y., Enomoto S.: Development

- of multi-elemental molecular imaging on semiconductor Compton telescope as a tool for metallomics research. *Pure and Applied Chemistry*, in press.
- (2) Motomura S., Kanayama Y., Haba H., Watanabe Y., and Enomoto S.: Multiple Nuclide Imaging in Live Mouse Using Semiconductor Compton Camera for Multiple Molecular Imaging. *J. Anal. Atom. Spectrom.*, in press.
  - (3) 渡辺恭良、鈴木正昭、尾上浩隆、土居久志、和田康弘、片岡洋祐、榎本秀一: 分子イメージング研究による創薬・疾患診断の革新 (第44回 (2007年度) ベルツ賞受賞論文). *日医雑誌*, 136(12), 2469-2474, 2008.
  - (4) 渡辺恭良、鈴木正昭、尾上浩隆、土居久志、和田康弘、片岡洋祐、榎本秀一: 分子イメージング研究による創薬・疾患診断の革新 (第44回 (2007年度) ベルツ賞受賞論文). *最新医学*, 63(1), 116-138, 2008.
  - (5) Motomura S, Enomoto S, Haba H, Igarashi K, Gono Y, Yano Y.: Gamma-ray Compton imaging of multitracer in biological samples using strip germanium telescope. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 54(3), 710-717, 2007.
  - (6) Yoshiro Yamashita, Yoshio Takahashi, Hiromitsu Haba, Shuichi Enomoto, Hiroshi Shimizu: Comparison of reductive accumulation of Re and Os in seawater - sediment systems. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 71(14), 3458-3475, 2007.
  - (7) M. Kidera, K. Takahashi, S. Enomoto, Y. Mitsubori, A. Goto, Y. Yano: Development of a novel mass spectrometer equipped with an electron cyclotron resonance ion source, *Euro. J. Mass Spectrom.*, 13(4), 239-248, 2007.
  - (8) M. Kidera, K. Takahashi, S. Enomoto, A. Goto and Y. Yano: New fragment ion production method using super cold electrons in electron cyclotron resonance plasma, *Euro. J. Mass Spectrom.*, 13(5), 355-358, 2007.
  - (9) R. Minayoshi, T. Ohyama, N. Kinugawa, J. Kamishima, T. Ogi, K. Ishikawa, M. Noguchi, H. Suganuma, K. Takahashi, S. Enomoto and M. Yanaga: Change of concentrations of trace elements and protein contents in the liver of zinc deficient mice. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 272(2), 429-431, 2007.
  - (10) 五十嵐香織、金山 洋介、本村 信治、松田 芳和、榎本 秀一: 牡蠣抽出物の胃液分泌能. *Trace Nutrients Research*, 24, 56-58, 2007.
- 著書
- (1) 榎本秀一、糸川嘉則 監修、「ミネラルの科学と最新応用技術」第6編第2章「ミネラルのイメージング技術」, シーエムシー出版, 印刷中
  - (2) 榎本秀一、日本放射化学会編 「放射化学研究50年のあゆみ」第二章、第五章, 日本放射化学会CD-ROM版, (2007).
2. 学会発表
- (1) 榎本秀一、複数分子イメージングとメタロミクス研究の展開、日本薬学会第128年会、シンポジウム「金属の関与する生命科学…メタロミクス研究の新時代…最新分析法の開発から創薬、診断、治療へのアプローチ」、横浜、2008年3月26日-28日
  - (2) 榎本秀一、種々のγ線放出核を用いた早期疾患診断プローブ開発とコンプトンカメラによる複数核種同時イメージング、平成19年度厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業 医療機器開発推進研究 ナノメディシン研究成果発表会、東京、2008年2月27日
  - (3) 榎本秀一、マルチトレーサーの開発と利用、第4回新しいアイソトープの利用等に関する作業グループ報告会、東京、2008年2月6日
  - (4) 榎本秀一、半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング装置の開発と現状、臨床診断、創薬研究支援に貢献する分子イメージング及び関連技術の発展発表交流会、神戸、2008年1月31日
  - (5) 榎本秀一、複数分子イメージング開発とその現状、分子イメージング研究シンポジウム2008—社会のニーズに向けた分子イメージング研究の展開、東京、2008年1月28日
  - (6) 金山 洋介、本村 信治、福地 知則、羽場 宏光、渡辺 恭良、榎本 秀一、複数分子同時イメージング法の開発と現状、分子イメージング研究シンポジウム2008—社会のニーズに向けた分子イメージング研究の展開、東京、2008年1月28日
  - (7) Shinji Motomura, Yousuke Kanayama, Hiromitsu Haba, Kaori Igarashi, Makoto Hiromura, Yasuyoshi Watanabe, Shuichi Enomoto, Semiconductor Compton Camera for Multiple Molecular Imaging, International Symposium on Metallomics 2007, 名古屋、2007年11月28日-12月1日
  - (8) Yousuke Kanayama, Shinji Motomura, Satoshi Nozaki, Hiromitsu Haba, Yasuyoshi Watanabe, Shuichi Enomoto, Preliminary Study for Multiple Molecular Imaging: Simultaneous Imaging of  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{54}\text{Mn}$ - $\text{MnCl}_2$ , and  $^{65}\text{Zn}$ - $\text{ZnCl}_2$  in Normal and Tumor-Bearing Mouse, International Symposium on Metallomics 2007, 名古屋、2007年11月28日-12月1日



- (9) Jun Furukawa, Hiromitsu Haba, Shuichi Enomoto, Shinobu Satoh, Heavy Metal Accumulation in Lotus japonicas, International Symposium on Metallomics 2007, 名古屋、2007年11月28日-12月1日
- (10) Shuichi Enomoto, Development of Multi-Elemental Molecular Imaging on Semiconductor Compton Telescope, International Symposium on Metallomics 2007, 名古屋、2007年11月28日-12月1日
- (11) 本村信治、金山洋介、羽場宏光、渡辺恭良、榎本秀一、Multiple Nuclide Imaging in Live Mouse Using Semiconductor Compton Camera for Multiple Molecular Imaging, 2007 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, USA, HONOLULU, 2007年10月27日~11月3日
- (12) 榎本秀一、半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング、Bio Japan 2007 分子イメージング研究の新展開、横浜、2007年9月20日
- (13) 木寺正憲、高橋和也、榎本秀一、中川孝秀、三堀陽平、田中龍彦、戸田勝善、電子サイクロトロン共鳴イオン源(ECRIS)を用いた質量分析装置の開発、日本分析化学会第56年会、徳島、2007年9月19日-21日
- (14) 榎本秀一、金山洋介、五十嵐香織、羽場宏光、にがり成分の生体内ダイナミクスと代謝吸収過程のイメージング(1) マルチレーザー法による1型糖尿病モデルマウスの微量元素代謝：にがり投与による影響、第19回平成18年度財団法人ソルトサイエンス研究財団助成研究発表会、東京、2007年7月31日
- (15) 金山洋介、本村信治、羽場宏光、渡辺恭良、榎本秀一、半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング装置の開発：マウスにおける<sup>65</sup>Zn、<sup>85</sup>Sr、<sup>131</sup>I同時 $\gamma$ 線イメージング、第18回日本微量元素学会学術集会、福井、2007年7月5日-7月6日
- (16) 本村信治、金山洋介、羽場宏光、渡辺恭良、榎本秀一、半導体コンプトンカメラによる複数分

子同時イメージング装置の開発：マウスにおける複数核種同時 $\gamma$ 線イメージング、第2回日本分子イメージング学会総会・学術集会、福井、2007年6月28日~29日

- (17) 金山洋介、本村信治、羽場宏光、渡辺恭良、榎本秀一、多核種同時イメージング装置を用いた生体マウスにおける<sup>65</sup>Zn、<sup>85</sup>Sr、<sup>131</sup>I同時イメージング、第17回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、京都、2007年6月21日-6月22日、薬学雑誌 Vol.127(2), 75, (2007).
- (18) 五十嵐香織、金山洋介、本村信治、松田芳和、榎本秀一、牡蠣抽出物の胃液分泌能、第24回微量栄養素研究会、京都、2007年6月7日
- (19) 五十嵐香織、木村修一、榎本秀一、鉄吸収に及ぼす食事性因子の影響、第61回日本栄養・食糧学会大会、京都、2007年5月19日-20日
- (20) 三堀陽平、高橋和也、木寺正憲、榎本秀一、田中龍彦、南武志、今津節生、林英男、微量元素分析に基づく、古墳等の遺構から出土した辰砂の産地推定の試み、第68回分析化学討論会、宇都宮、2007年5月19日-20日
- (21) 榎本秀一、本村信治、金山洋介、石澤篤、羽場宏光、複数核種同時 $\gamma$ 線イメージング装置の開発と分子イメージング研究の展開、第68回分析化学討論会、宇都宮、2007年5月19日-20日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
  - (1) ガンマ線検出装置、PCT/JP2007/65593(H19.8.9) (PCT国際出願)
  - (2) 特許公開2008-45948、『ガンマ線検出装置』
2. 実用新案登録なし
3. その他
  - ・2008年10月9日、日本工業新聞、理研のメタロミクス研究ユニットの複数分子同時イメージング装置の概要と分子イメージング研究について解説
  - ・2007年8月6日、日本経済新聞、厚生労働省科学研究費・NEDOマッチングファンドによる複数分子同時ガンマ線イメージング装置の開発スタート

糖尿病初期診断の新規プローブ探索および合成と、PETまたはGREI装置を用いた

イメージングに関する研究

（分担）研究者・片岡 洋祐 大阪市立大学大学院医学研究科 講師

研究要旨：本研究は、複数の核種でラベルした複数の生体分子などを同時イメージングすることで新たな分子イメージングモダリティとして、コンプトンカメラ方式の多核種同時イメージング装置を採用した。当該装置に利用可能なプローブとなる新規医薬品開発が必須であるので、臨床用新プローブ候補物質を探索、創薬を行い、既存モダリティであるPET、SPECT等と比較し、複数分子イメージング機器の臨床装置と新プローブの創出を目指す。本年度は、自動合成装置による<sup>68</sup>Ga-DOTA-Octreotide合成法の確立し、実験時の被ばく軽減と実験の高速・簡便化を図ることが可能となった。また、膵β細胞を標的とした糖尿病モデルマウスのPETイメージングは、対照実験で使用したICRマウスともに、肝臓に集積しており、<sup>68</sup>Ga-DOTA-Octreotideによる膵β細胞のイメージングは特異的なものではなかった。一方、GREIを使ったイメージングでは、対照実験で使用した<sup>68</sup>GaCl<sub>3</sub>は、主に肝臓に集積していたが、<sup>68</sup>Ga-DOTA-Octreotideは肝臓およびその他非特異的組織への移行がみられ、膵β細胞特異的であるとは判定できなかった。このため、膵β細胞特異的な集積性を有するバイオマーカーの探索が必要であることがわかった。

A. 研究目的

糖尿病は、わが国の罹患者数の増大も懸念されているメタボリックシンドロームである。糖尿病には、インスリン依存性の1型糖尿病とインスリン非依存性の2型糖尿病がある。両タイプとも、膵β細胞の破壊または機能不全を伴うため、β細胞の非侵襲的・定量的なイメージングは、糖尿病の発症初期段階における早期診断に重要であり、かつ、このβ細胞を非侵襲的にイメージングすることは世界的に、その実現が望まれている。そこで今回は、(1) プローブの標識化として、種々の金属イオンと容易にキレートするDOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N, N', N'', N'''-tetraacetic acid) を用いることにより、生体物質を<sup>68</sup>Ga標識化し、小動物（マウス）に投与して、(2) PETによるイメージングプローブ、(3) 複数分子同時γ線イメージング装置 (Gamma-Ray Emission Imaging system: GREI) イメージングプローブとして撮像を行うことにより、膵β細胞のイメージング化を検討した。

B. 研究方法

今回、生体物質プローブとして、膵臓に高発現しているソマトスタチン受容体に結合する内因性リガンドのソマトスタチンに着目し、その類似物質であるoctreotideをプローブとした。これは、β細胞に高発現している、ソマトスタチン受容体SSTR2とSSTR5に高親和性を示すためである。

(1) DOTAによるoctreotideへの標識合成：DOTAをN-hydroxysuccinimide (HOSu) 化し、続いてoctreotideと反応させた。高純度DOTA-Octreotideを得るため、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) により分離精製した。続いて、<sup>68</sup>Ge-<sup>68</sup>Gaジェネレータより溶出し

た<sup>68</sup>GaCl<sub>3</sub>溶液を混合して加温することにより反応させた。さらに固相抽出法を用いて未標識の<sup>68</sup>Gaを分離後、HPLCにより純度検定を行い、<sup>68</sup>Ga-DOTA-Octreotideとした。先の条件検討から、イメージングに十分な放射化学的純度と比較放射能が得られた条件を自動合成装置に適用し、<sup>68</sup>Ga-DOTA-Octreotideを合成した。

(2) PETによる<sup>68</sup>Ga-DOTA-Octreotideの撮像：NOD/Shi Jic糖尿病マウス (25週令、雌) に、3.46 MBqの<sup>68</sup>Ga-DOTA-Octreotideを投与し、投与後15分後から、ネンプタール麻酔下で、8時間撮像を行った。対照実験として、ICRマウスを用いた。

(3) GREI装置による<sup>68</sup>Ga-DOTA-Octreotideの撮像：ICRマウス (8週令、雄) に、合成によって得られた5.46 MBqの<sup>68</sup>Ga-DOTA-Octreotideを投与し、投与後15分後から、ネンプタール麻酔下で、8時間撮像を行った。対照実験として、<sup>68</sup>GaCl<sub>3</sub>を用いた。

(倫理面への配慮)

動物実験は事前に所属施設の動物実験委員会の承認を得て、当該施設の動物実験指針を遵守して行った。

C. 研究結果

(1) 自動合成装置による<sup>68</sup>Ga-DOTA-Octreotide合成法の確立により、実験時の被ばく軽減と実験の高速・簡便化を図ることが可能となった。しかしながら、合成過程における不純物の混入により、2%の合成能しかないことが判明した。

(2) 膵β細胞を標的とした糖尿病モデルマウスのPET

イメージングは、対照実験で使用したICRマウスとともに、肝臓に集積しており、<sup>68</sup>Ga-DOTA-octreotideによる膵β細胞のイメージングは特異的なものではなかった。

(3) GREIを使ったイメージングでは、対照実験で使用した<sup>68</sup>GaCl<sub>3</sub>は、主に肝臓に集積していたが、<sup>68</sup>Ga-DOTA-octreotideは肝臓およびその他非特異的組織への移行がみられ、膵β細胞特異的であると判定できなかった。

#### D. 考察

自動合成装置によるRI標識プローブ合成は合成ラインからの不純物等（特に鉄）の混入があり、十分な合成能率を得ることができなかったため、今後、合成ラインの条件検討が必要である。

PETによる糖尿病モデルマウスの膵β細胞を標的としたイメージングは、標識プローブが肝臓に集積されたため、β細胞に特異的もしくは選択的に移行するプローブ開発が、今後の課題となった。さらに、GREIによるイメージングにおいても同様な観察結果であることから、よりβ細胞特異的に発現している受容体タンパク質（サブファミリーが少ない等）や、β細胞に集積しやすい物質を探索する必要がある。現在、Real-Time PCR法、および、その他分子生物学的手法により、ソマトスタチン受容体に代わる生体物質を探索中である。

#### E. 結論

DOTAによる生体物質への合成およびRI標識は、全自動合成により実験時の被ばく軽減と実験の高速・簡便化を図ることが可能である。また、合成したプローブは、イメージング用プローブとして使用できることが示された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Mizuno, K., Tanaka, M., Nozaki, S., Yamaguti, K., Mizuma, H., Sasabe, T., Sugino, T., Shirai, T., Kataoka, Y., Kajimoto, Y., Kuratsune, H., Kajimoto, O., and Watanabe, Y.: Mental fatigue-induced decrease in levels of several plasma amino acids. *J. Neural Transm.*, 114, 555-561 (2007).
- (2) Takamori Y., Kataoka Y., Tamura Y., Cui Y., Kurokawa K., and Yamada H.: Differential expression of nuclear lamin, the major component of nuclear lamina, during neurogenesis in two germinal regions of adult rat brain. *Eur. J. Neurosci.* 25, 1653-1662 (2007).
- (3) Tamura, Y., Kataoka, Y., Cui, Y., Takamori, Y., Watanabe, Y., and Yamada, H.: Multi-directional differentiation of doublecortin- and NG2-immunopositive progenitor cells in the adult rat neocortex *in vivo*. *Eur. J. Neurosci.* 25, 3489-3498 (2007).

- (4) Tamura, Y., Kataoka, Y., Cui, Y., Takamori, Y., Watanabe, Y., and Yamada, H.: Intracellular translocation of glutathione S-transferase pi during oligodendrocyte differentiation in the adult rat cerebral cortex *in vivo*. *Neuroscience* 148, 535-540 (2007).
- (5) Cui, Y., Kataoka, Y., Inui, T., Mochizuki, T., Onoe, H., Matsumura, K., Urade, Y., Yamada, H., Watanabe, Y. Upregulated neuronal COX-2 expression after cortical spreading depression is involved in non-REM sleep induction in rats. *J. Neurosci. Res.* 86, 929-936 (2008).
- (6) Yoshida, M., Tanaka, M., Mizuno, K., Ishii, A., Nozaki, K., Urakawa, A., Cho, Y., Kataoka, Y., and Watanabe, Y.: Strategies specifically designed for supporting the academic motivation of individual college students. *Intl. J. Neurosci.*, in press.
- (7) Ikeura, T., Kataoka, Y., Wakabayashi, T., Mori, T., Takamori, Y., Takamido, S., Okazaki, K., Yamada, H.: Effects of sensory denervation by neonatal capsaicin administration on experimental pancreatitis induced by dibutyltin dichloride. *Mod. Mol. Morphol.*, in press.
- (8) Tanaka, M., Baba, Y., Kataoka, Y., Kinbara, N., Sagesakac, Y., Kakuda, T., Watanabe, Y. Effects of (-)-epigallocatechin gallate in liver of an animal model of combined (physical and mental) fatigue. *Nutrition*, in press.

#### 和文論文（総説）

- (1) 片岡洋祐 低反応レベルレーザーの鎮痛機序・痛みと臨床7, No. 2, 127-131 (2007).
- (2) 片岡洋祐 光技術を用いた中枢神経活動・代謝制御 レーザー研究35, No. 7, 453-456 (2007).
- (3) 片岡洋祐 レーザーによる神経機能調節とそのメカニズム レーザー歯学会誌18, No. 2, 93-96 (2007).
- (4) 渡辺恭良、鈴木正昭、尾上浩隆、土居久志、和田康弘、片岡洋祐、榎本秀一 分子イメージング研究による創薬・疾患診断の革新（第44回（2007年度）ベルツ賞受賞論文）最新医学 63, No. 1, 116-138 (2008).
- (5) 渡辺恭良、鈴木正昭、尾上浩隆、土居久志、和田康弘、片岡洋祐、榎本秀一 分子イメージング研究による創薬・疾患診断の革新（第44回（2007年度）ベルツ賞受賞論文）日本医師会雑誌 136, No. 12, 2469-2474 (2008).

#### 2. 学会発表

- (1) 大和正典、片岡洋祐、水間広、和田康弘、渡辺恭良 インドメタシン誘起小腸潰瘍の<sup>18</sup>F]FDGイメージング 第2回日本分子イメージング学会総会・学術集会、福井市、福井県、平成19年6月28-29日
- (2) 金光華、大和正典、奥山香里、江口麻美、野崎聡、片岡洋祐、秋元浩二、北吉正人、渡辺恭良 ラット水泳筋疲労におけるフルスルチアミンの抗疲労効果 第3回日本疲労学会、新宿、東京、平成19年6月30-7月1日
- (3) 田村泰久、崔翼龍、渡辺恭良、片岡洋祐 老齡ラット大脳皮質におけるNG2陽性細胞の領域特異的な変化について 第30回日本神経科学会・第50回日本神経化学会・第17回日本神経回路学会合同大会 (Neuro2007)、横浜市、神奈川県、平成19年9月10-12日
- (4) 崔翼龍、和田康弘、大和正典、田村泰久、片岡洋祐、渡辺恭良、MicroPETを用いた片頭痛病態モデルの評価 第30回日本神経科学会・第50回日本神経化学会・第17回日本神経回路学会合同大会 (Neuro2007)、横浜市、神奈川県、平成19年9月10-12日
- (5) 片岡洋祐、田村泰久、小田一望月紀子 低反応レベルレーザーを用いた神経興奮・代謝調節 第28回日本レーザー学会年次大会、名古屋市、愛知県、平成20年1月30-2月1日 (シンポジウム)
- (6) 片岡洋祐、大和正典、金光華、渡辺恭良 各種疲労モデル動物を用いた疲労の分子・神経メカニズム研究の概要 第4回日本疲労学会、熊本市、熊本県、平成20年2月15-2月16日 (シンポジウム)
- (7) 岩井一宏、植田亮、下畑宣行、坂田真一、片岡洋祐、今岡進、渡辺恭良 劇症疲労ラットのヘム代謝異常とその疲労への関与 第4回日本疲労学会、熊本市、熊本県、平成20年2月15-2月16日 (シンポジウム)
- (8) 金光華、江口麻美、大和正典、奥山香里、田中雅彰、片岡洋祐、渡辺恭良 感染疲労モデル動物における自発行動の抑制と脳組織内c-Fos発現 第4回日本疲労学会、熊本市、熊本県、平成20年2月15-2月16日
- (9) 大和正典、金光華、奥山香里、江口麻美、片岡洋祐、渡辺恭良 感染疲労モデル動物における一酸化窒素合成酵素(NOS)の役割 第4回日本疲労学会、熊本市、熊本県、平成20年2月15-2月16日
- (10) 片岡洋祐、崔翼龍、田村泰久、大和正典、金光華、渡辺恭良 中枢神経興奮後の疲労と睡眠誘発 第85回日本生理学会大会、新宿、東京都、平成20年3月25-27日 (シンポジウム)
- (11) Cui, Y., Tamura, Y., Kataoka, Y., Watanabe Y. Brain serotonergic nervous system modulates cortical spreading depression: A pathophysiology of migraine. Society for Neuroscience 2007 (San Diego, USA), November 3-7, 2007.
- (12) Tamura, Y., Cui, Y., Watanabe Y., Kataoka, Y. Multi-directional differentiation of cortical progenitor cells co-expressing doublecortin and NG2 in the adult rats. Society for Neuroscience 2007 (San Diego, USA), November 3-7, 2007.
- (13) Kataoka, Y., Tamura, Y., Cui, Y., Watanabe Y., Yamada H. Perineuronal germinal cells in the cerebral cortex of adult rats. Society for Neuroscience 2007 (San Diego, USA), November 3-7, 2007.
- H. 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
    - ・平成19年7月18日 緑茶と健康フォーラム
    - ・「緑茶の脳保護効果」(講演およびパネルディスカッション) 有楽町朝日ホール(東京) 関連記事 朝日新聞(8月20日)、読売新聞(8月20日)、毎日新聞(8月25日)、女性誌フラウ(9月12日発売号)女性誌クレア(9月7日発売号)、夕刊紙日刊ゲンダイ(9月)他
    - ・平成19年10月2日 日本経済新聞夕刊「精神疲労」(シリーズ「現代人の疲労」)取材協力
    - ・(財)関西労働保健協会 関西労健2007年秋号「解明がすすむ認知症メカニズム 予防には前頭葉への刺激が効果的 ～「脳科学」から「心」が見えてくる～」取材協力
    - ・平成20年2月 健康保険組合「すこやかファミリー2月号」(研友企画出版)健康リアルタイム特集「精神疲労のメカニズム」取材協力
    - ・平成20年1月CS放送 読売ザKANSAI 取材協力
- (11) Cui, Y., Tamura, Y., Kataoka, Y., Watanabe Y. Brain serotonergic nervous system modu

（分担）研究報告書

Si/CdTeコンプトンカメラによる複数分子同時イメージングの臨床応用開発に向けた小動物等の撮像実験

（分担）研究者・高橋忠幸 独立行政法人宇宙航空研究開発機構・宇宙科学研究本部 教授

研究要旨：半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージングの臨床応用開発に向けて新たに構築したSi/CdTeコンプトンカメラシステムを用いて小動物等の撮像実験を行い、臨床用撮像装置としての問題点の抽出および開発のための検討を行った。この新システムのために、共同事業であるNEDOのプロジェクトで両面ストリップ式のSi及びCdTe検出器を製作した。複数種のトレーサーを同時に投与したマウスの撮像実験でSi/CdTeコンプトンカメラの有用性が示され、臨床応用開発のための試験データが得られた。

A. 研究目的

分担研究者が率いる研究グループは、これまでに宇宙科学研究における $\gamma$ 線観測装置としてのSi及びCdTe半導体検出器を組み合わせたコンプトンカメラを世界に先駆けて提唱し開発を進めており、既に宇宙用の試作機で80keVから600keVの $\gamma$ 線の撮像に成功している。この試作機で使用されたSi及びCdTe検出器も、微細電極形成、バンプ接合、信号処理用VL SI技術などについて分担研究者らが研究開発を重ねてきたものであり、その性能は世界最高レベルを達成している。これらの宇宙科学研究で培われた技術を応用することにより、Si/CdTeコンプトンカメラを臨床用の複数分子同時イメージング装置として適用可能であることが期待される。

そこで本研究では、主に共同事業であるNEDOのプロジェクトで臨床応用開発に向けて新たに構築するSi/CdTeコンプトンカメラシステムを用い、実際に小動物等の撮像実験を行い、臨床用撮像装置開発のための知見を得ることを目的とする。

B. 研究方法

まず共同事業であるNEDOのプロジェクトにおいて、小動物等の撮像実験が可能なSi/CdTeコンプトンカメラシステムを新たに構築した。現時点では国内外を問わず、要求される性能を持つシステムを製作、販売できる企業等は存在しないため、センサーのみならず、組み込み型高速データ収集システム、ハイテク新素材をつかった冷却システムなどをインハウスで構築した。特に近接撮像が可能となるように、前面のSi検出器表面と外容器間の距離が出来るだけ小さくなるように製作し、Si検出器が1層、CdTe検出器が4層の構成とした。

この新たなSi/CdTeコンプトンカメラシステムを理化学研究所RI実験施設に持ち込み、正常マウスを用いた複数核種同時イメージング実験を行った。8週齢・雄のICRマウス1匹に次の3種類のトレーサーを投与した：(1)アドステロール®-I131注射液（富士フィルムRIファーマ）、(2) $^{85}\text{SrCl}_2$ （パーキンエルマー）、(3)クリアボーン®注（日本メジフィックス）。このマウスを体温調節器付き撮像台上に拘束し、イソフルレン麻酔下で12時間の撮像を行った。

C. 研究結果

正常マウスを用いた複数核種同時イメージング実験の結果、投与したそれぞれのトレーサーに含まれる核種に固有の $\gamma$ 線を、取得したエネルギースペクトル上で明確に識別することに成功した。この $\gamma$ 線のエネルギー情報を利用して、それぞれのトレーサーを識別して画像生成のデータ処理を行うことが可能であった。アドステロールは副腎シンチグラムに用いられる放射性医薬品であり、肝臓及び副腎付近の腹部への集積を示す画像が得られた。また、この実験では甲状腺のブロッキング剤を使用しなかったため、遊離した $^{131}\text{I}$ が甲状腺に集積したと考えられる分布画像も得られた。Srは向骨元素としてよく知られており、 $^{85}\text{Sr}$ の画像生成の結果、背骨及び大腿骨に沿った集積を示す画像が得られた。クリアボーンは骨シンチグラム用の放射性医薬品であり、 $^{85}\text{Sr}$ と同様の分布が期待された。しかしながら、クリアボーンに含有される $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の $\gamma$ 線のデータは今回の実験では多少計数が不十分であったため、再度の撮像実験を行い、検討する必要があることが分かった。

D. 考察

正常マウスを用いた複数核種同時イメージング実験で得られた $\gamma$ 線のエネルギースペクトルにおいて、1匹のマウスに同時に投与されたそれぞれの核種に固有の $\gamma$ 線を明確に識別することが出来た。これは、今回新たに構築したSi/CdTeコンプトンカメラシステムが複数分子同時イメージングに必要な性能を有していることを示している。さらに、同時に投与されたアドステロールと $^{85}\text{Sr}$ の同時画像化に成功しており、Si/CdTeコンプトンカメラによる複数分子同時イメージングが可能であることを実証した。

また、この撮像実験で臨床応用開発のためのいくつかの問題点が明らかになった。まず、後段に配置されたCdTe検出器での計数率が顕著に高いため、投与量をさらに増加した短時間の撮像に支障を来すことが分かった。また、現在のシステムでは前面のSi検出器におけるエネルギーの閾値を十分に下げることが出来ず、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ などの低エネルギーの $\gamma$ 線のコンプトン散乱事象の検出効率が著しく低下することが明らかになった。これらの問題点は、多層検出器の実装技術を含めた検出器の配置の最適化やトリガーロジック等の改良で解決できると考えられ、今

後の課題である。

#### E. 結論

半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージングの臨床応用開発に向けて新たに構築したSi/CdTeコンプトンカメラシステムを用いて小動物等の撮像実験を行い、臨床用撮像装置としての問題点の抽出および開発のための検討を行った。正常マウスを用いた複数核種同時イメージング実験で得られた $\gamma$ 線のエネルギースペクトルにおいて、1匹のマウスに同時に投与されたそれぞれの核種に固有の $\gamma$ 線を明確に識別することに成功し、複数分子同時イメージングに必要な性能を有していることが示された。同時に投与されたアドステロールと $^{85}\text{Sr}$ の同時画像化に成功し、Si/CdTeコンプトンカメラによる複数分子同時イメージングが可能であることが実証された。この撮像実験を通して臨床応用開発のための問題点が明らかになり、それらは検出器の配置の最適化やトリガーロジックの改良等で解決できると考えられる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Kishishita T., Ikeda H., Kiyuna T., Tamura K., Nakazawa K., Takahashi T., : Development of a low-noise analog front-end ASIC for CdTe detectors, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A, 580, 1363-1371, 2007.
- (2) Takeda S., Watanabe S., Tanaka T., Nakazawa K., Takahashi T., Fukazawa Y., Yasuda H., Tajima H., Kuroda Y., Onishi M., Genba K., : Development of double-sided silicon strip detectors (DSSD) for a Compton telescope, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A, 579, 859-865, 2007.
- (3) Watanabe S., Takeda S., Ishikawa S., Odaka H., Ushio M., Tanaka T., Nakazawa K., Takahashi T., Tajima H., Fukazawa Y., Kuroda Y., Onishi M., : Development of semiconductor imaging detectors for a Si/CdTe Compton camera, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A, 579, 871-877, 2007.
- (4) Odaka H., Takeda S., Watanabe S., Ishikawa S., Ushio M., Tanaka T., Nakazawa K., Takahashi T., Tajima H., Fukazawa Y., : Performance study of Si/CdTe semiconductor Compton telescopes with Monte Carlo simulation, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A, 579, 878-885, 2007.
- (5) Watanabe S., Ishikawa S.-N., Takeda S., Odaka H., Tanaka T., Takahashi T., Nakazawa K., Yamazato, M., Higa, A., Kaneku, S., : New CdTe pixel gamma-ray detector with pixelated Al schottky anodes, Japanese Journal of Applied Physics, Part 1, 46(9A), 6043

-6045, 2007.

##### 2. 学会発表

- (1) Kishishita T., Ikeda H., Kiyuna T., Tamura K., Nakazawa K., Takahashi T., Development of a low-noise analog front-end ASIC for CdTe detectors, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A, Honolulu, USA, 2007.
- (2) 青野博之, 石川真之介, 小高裕和, 武田伸一郎, 渡辺伸, 国分紀秀, 高橋忠幸, 中澤知洋, 宇宙ガンマ線観測に向けたショットキー型CdTe半導体検出器の評価実験、日本物理学会 第62回年次大会、札幌、2007年9月21日-24日
- (3) 石川真之, 渡辺伸, 武田伸一郎, 小高裕和, 青野博之, 高橋忠幸, 中澤知洋, 田中孝明, X線・ $\gamma$ 線観測に向けた新しい電極構造によるCdTe半導体撮像検出器、日本物理学会 第62回年次大会、札幌、2007年9月21日-24日
- (4) 岸下徹一, 池田博一, 喜友名達也, 田村健一, 高橋忠幸, CdTe検出器用低雑音8チャンネルASICの開発、日本物理学会 第62回年次大会、札幌、2007年9月21日-24日

#### H. 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

・ "Low noise Double-sided Silicon Strip Detectors for hard X-ray imaging spectroscopy" SPIE newsroom. in press.

（分担）研究報告書

Geコンプトンカメラによる複数分子同時イメージング法の検証と臨床応用に向けた要素技術開発に関する研究

（分担）研究者・本村 信治 独立行政法人理化学研究所 分子イメージング研究プログラム 研究員

研究要旨：既存のGeコンプトンカメラの試作機GREIを用いて小動物等の撮像実験を行い、世界で初めて半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージングを実証した。また、PET用プローブ剤を含む種々のトレーサーを用いた撮像実験を通して、臨床応用開発の際の問題点の抽出と解決法の検討を行った。これらの撮像実験で得られた情報に加え、共同事業であるNEDOのプロジェクトにおいてGREIの要素技術の高度化が図られ、今後さらに半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング法の臨床応用開発が加速されることが期待される。

A. 研究目的

当分担研究者はこれまでに理化学研究所で発明され推進されてきたマルチトレーサー法に適用することを目的として、複数核種同時 $\gamma$ 線イメージング装置GREIの開発に従事し、製作したGREIの試作機を用いて世界初のコンプトンカメラによる多元素同時代謝イメージングをダイズの葉および担癌マウスにおいて成功している。この試作機に使用されたGe半導体検出器は優れたエネルギー分解能を有するので、 $\gamma$ 線のエネルギーによってそれぞれの核種を識別することが可能である。また、コンプトンカメラには機械的なコリメータが不要であるためコリメーションによる感度の低下が無く、一方固定撮像でも複数の方向へ射影した3次元分布の情報が得られるという特徴を有する。つまり、異種の分子プローブごとに異なる放射性核種を標識して同時に投与し画像化することにより、より高度な診断が可能な複数分子同時イメージング法に発展することが期待される。

そこで本研究ではGREIの適用範囲を分子イメージングに拡張し、PET・SPECT核種を含む種々のトレーサーを用いた小動物等の撮像実験を行い、半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング法の臨床応用開発の際の問題点の抽出と解決法の検討を行うことを目的とする。さらに共同事業であるNEDOのプロジェクトにおいてGREIの試作機に実装された要素技術の高度化による実用的撮像性能の向上が図られる

B. 研究方法

GREIを用いて、正常マウスにおける複数核種同時イメージング実験を行った。8週齢・雄のICRマウスに、次の3種類のトレーサーを連続投与した：(1) アドステロール®-I131注射液（富士フィルムRIファーマ）、(2)  $^{85}\text{SrCl}_2$ （パーキンエルマー）、(3)  $^{65}\text{ZnCl}_2$ （理研で製造）。このマウスを体温維持器付き撮像台上に拘束し、ネンブタール麻酔下で12時間の撮像を行った。

正常マウスおよび病態モデルマウスを用いて、PET用プローブ剤を含む種々のトレーサーを用いた撮像実験を集中的に行った。実際にGREI撮像実験で使用したトレーサは、 $^{18}\text{F}$ -FDG、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-octreotide、 $^{68}\text{GaCl}_2$ 、 $^{65}\text{ZnCl}_2$ 、 $^{59}\text{FeCl}_2$ 、 $^{54}\text{MnCl}_2$ などである。

共同事業であるNEDOのプロジェクトにおいては、 $\gamma$ 線の検出信号処理法の高度化による相互作用位置検出精度の向上、 $\gamma$ 線トラッキング法の実装、低エネルギー $\gamma$ 線撮像法の開発などの要素技術の高度化のための研究開発が進められた。

C. 研究結果

GREIを用いて、正常マウスにおける複数核種同時イメージング実験の結果、投与したそれぞれのトレーサーに含まれる核種に固有の $\gamma$ 線を、取得したエネルギースペクトル上で明確に識別することに成功した。この $\gamma$ 線のエネルギー情報を利用して、それぞれのトレーサーを識別して画像生成のデータ処理を行うことが可能であった。アドステロールは副腎シンチグラムに用いられる放射性医薬品であり、肝臓及び副腎付近の腹部への集積を示す画像が得られた。また、この実験では甲状腺のブロッキング剤を使用しなかったため、遊離した $^{131}\text{I}$ が甲状腺に集積したと考えられる分布画像も得られた。Srは骨親和性の高い元素としてよく知られており、 $^{85}\text{Sr}$ の画像生成の結果、背骨及び大腿骨に沿った集積を示す画像が得られた。Znは腫瘍および肝臓に集積することが知られており、 $^{65}\text{Zn}$ の画像生成の結果、肝臓への集積を示す画像が得られた。

一方、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ などのPET用核種のGREI撮像実験を行ったが、GREIでPET用核種などの500keV程度以下の $\gamma$ 線を撮像すると、画像中に $\gamma$ 線の後方散乱事象の影響によるアーチファクトが顕著に現れることが明らかになった。また、短半減期のPET核種等は放射能強度を上げてデータの有効利用が出来ないことが明らかになり、既存のGREI試作機によるPET核種等の撮像における問題点が明らかになった。

一方NEDOのプロジェクトにおいては、両面直交ストリップ電極式Ge半導体検出器における検出信号処理法の高度化による、 $\gamma$ 線相互作用位置の高精度測定法の開発が進められ、信号処理回路の初期試作機で実証実験を行った結果、既に1mm程度の分解能が得られていることを示す結果が得られた。また、 $\gamma$ 線のトラッキング法の実装も進められ、実測データに適用した結果、現段階でも約3倍程度の感度の向上が実現可能であることが判明した。低エネルギー $\gamma$ 線撮像法については、現有のGeコンプトンカメラの前面に位置感応型Si検出器を追加することによる

撮像可能 $\gamma$ 線エネルギー範囲の拡大が図られ、モンテカルロシミュレーションによる検討の結果、期待通りの性能が得られ、PET・SPECT核種を含む広いエネルギー範囲の $\gamma$ 線放出核種を同時に撮像可能な装置が実現できることが確認された。

#### D. 考察

GREIで複数核種同時 $\gamma$ 線イメージングが可能であることは既に示されていたが、今回撮像に成功したアドステロールはイオンとして投与した核種の生体内における挙動ではなく、副腎皮質の機能と代謝を反映した画像が得られる。さらに生体内で異なる集積性を示すトレーサーと明確に識別された画像を得ることに成功したことから、ここに世界で初めて半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージングの概念が実証されたと言う事が出来る。

また、GREIで長期間継続的な撮像実験に際し、GREIの信号処理回路増幅率の安定性に問題があることが明らかになった。当該問題の解決には、放射線計測分野で汎用されるスペクトロスコーピーアンプを導入することで解決可能なことを明らかにした。また、PET用核種などの撮像における画像中のアーチファクトの除去法については、 $\gamma$ 線の後方散乱事象の影響によるが顕著に現れることが明らかになった。この後方散乱事象が関係していることが示唆されたため、 $\gamma$ 線エネルギースペクトルの情報を用いて後方散乱事象を除去する方法を考案し適用した結果、問題となったアーチファクトを除去した画像を生成することに成功した。さらに、PET核種などの短半減期の核種を撮像する場合、撮像開始時に放射能強度の強いトレーサーを投与する必要があるが、現有GREI試作機は取得データの転送装置の部分に問題があり、計測時間の多くがデッドタイムになってしまうことが明らかになった。この解決のため、データ処理装置や転送装置を改善したシステムの導入を図り、問題解決に着手することとした。

共同事業であるNEDOのプロジェクトにおいては、GREIの要素技術の高度化が着実に進んでおり、より実用的な撮像実験が可能になれば今後さらに半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング法の臨床応用開発が加速されることが期待される。

#### E. 結論

GREIを用いて小動物等の撮像実験を行い、世界に先駆けて半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージングの概念を実証した。また、PET用プローブ剤を含む種々のトレーサーを用いた撮像実験を通して、信号処理回路増幅率の安定性、 $\gamma$ 線の後方散乱事象の影響、データ処理装置や転送装置の性能などの、臨床応用開発の際の問題点が明らかになり、それらの解決法が検討された。これらの撮像実験で得られた情報に加え、共同事業であるNEDOのプロジェクトにおいてGREIの要素技術の高度化が着実に進められており、より実用的な撮像実験が可能になれば今後さらに半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング法の臨床応用開発が加速されることが期待される。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Motomura S., Kanayama Y., Haba H., Watanabe

e Y., and Enomoto S.: "Multiple Nuclide Imaging in Live Mouse Using Semiconductor Compton Camera for Multiple Molecular Imaging," J. Anal. Atom. Spect., in press.

(2) Motomura S., Kanayama Y., Haba H., Igarashi K., Watanabe Y., Enomoto S.: Development of multi-elemental molecular imaging on semiconductor Compton telescope as a tool for metallomics research. Pure and Applied Chemistry, in press.

(3) Motomura S., Enomoto S., Haba H., Igarashi K., Gono Y., and Yano Y.: "Gamma-Ray Compton Imaging of Multitracer in Biological Samples using Strip Germanium Telescope," IEEE Trans. Nucl. Sci., 54, 710-717(2007).

##### 2. 学会発表

(1) 金山洋介、本村信治、羽場宏光、渡辺恭良、榎本秀一: "多核種同時イメージング装置を用いた生体マウスにおける $^{65}\text{Zn}$ 、 $^{85}\text{Sr}$ 、 $^{131}\text{I}$ 同時イメージング"、第17回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (SRM2007)、京都、平成19年6月

(2) 本村信治、金山洋介、羽場宏光、渡辺恭良、榎本秀一: "半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング装置の開発: マウスにおける複数核種同時 $\gamma$ 線イメージング"、日本分子イメージング学会第2回総会・学術集会、福井、平成19年6月28日-29日

(3) 金山洋介、本村信治、羽場宏光、渡辺恭良、榎本秀一: "半導体コンプトンカメラによる複数分子同時イメージング装置の開発: マウスにおける $^{65}\text{Zn}$ 、 $^{85}\text{Sr}$ 、 $^{131}\text{I}$ 同時 $\gamma$ 線イメージング"、第18回日本微量元素学会学術集会、福井、平成19年7月

(4) Shinji Motomura, Yousuke Kanayama, Hiromitsu Haba, Yasuyosi Watanabe, and Shuichi Enomoto: "Multiple Nuclide Imaging in Live Mouse Using Semiconductor Compton Camera for Multiple Molecular Imaging", 2007 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Honolulu, USA, Oct. 29 - Nov. 3, 2007.

(5) Shinji Motomura, Yousuke Kanayama, Hiromitsu Haba, Kaori Igarashi, Makoto Hiromura, Yasuyoshi Watanabe, and Shuichi Enomoto: "Semiconductor Compton Camera for Multiple Molecular Imaging" International Symposium on Metallomics 2007 (ISM2007)、名古屋、平成19年11月

(6) Yousuke Kanayama, Shinji Motomura, Satoshi Nozaki, Hiromitsu Haba, Yasuyoshi Watanabe, Shuichi Enomoto: "Preliminary Study for Multiple Molecular Imaging: Simultaneous Imaging of  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{54}\text{Mn}$ - $\text{MnCl}_2$ , and  $^{65}\text{Zn}$ -ZnC



l<sub>2</sub> in Normal and Tumor-Bearing Mouse”, International Symposium on Metallomics 2007 (ISM2007), 名古屋、平成19年11月

- (7) 金山洋介、本村信治、福地知則、羽場宏光、渡辺恭良、榎本秀一：“複数分子同時イメージング法の開発と現状”、分子イメージング研究シンポジウム2008、東京、平成20年1月28日
- (8) 福地知則、本村信治、金山洋介、榎本秀一：ガンマ線コンプトンカメラ高度化のためのトラッキング法開発、本物理学会2008年年次大会、大阪、平成20年3月
- (9) 榎本 秀一・本村 信治・金山 洋介・石澤 篤・羽場 宏光：“複数核種同時γ線イメージング装置GREIの開発と分子イメージング研究の展開”、第68回分析化学討論会、宇都宮、平成19年5月、シンポジウム招待講演

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

- 1. 特許取得  
ガンマ線検出装置、PCT/JP2007/65593 (H19.8.9) (PCT国際出願) (理研)
- 2. 実用新案登録  
なし
- 3. その他  
なし

## （分担）研究報告書

複数分子同時 $\gamma$ 線イメージング装置に利用可能な新規核医学核種の探索とRI製造に関する研究

（分担）研究者・羽場 宏光 独立行政法人理化学研究所 仁科加速器研究センター 専任研究員

研究要旨：本研究は、複数の核種でラベルした複数の生体分子などを同時イメージングすることで新たな分子イメージングモダリティとして創出するため、コンプトンカメラ方式の多核種同時イメージング装置を採用した。当該装置に利用可能なプローブとなる新規医薬品に標識可能な新核医学核種の探索を行い、複数分子イメージング機器の臨床装置に使用可能な新核種の製造と供給を目指す。本年度はAVFサイクロトロンを用いて、 $^{48}\text{V}$ 、 $^{67}\text{Cu}$  および $^{65}\text{Zn}$ の3核種の製造・精製に成功した。いずれも複数分子イメージングに適用するのに十分な放射能を製造することに成功し、高い純度で精製可能なことを実証した。

## A. 研究目的

画像診断装置の開発においては、プローブとなる新規医薬品の開発と同時に、新核医学核種探索、利用核種標準試料製作が必要である。我々の開発している半導体コンプトンカメラ方式の複数分子同時イメージング装置は、半導体を用いた高いエネルギー分解能により200keV~2MeVの広いエネルギー領域での $\gamma$ 線イメージングが可能である。そのため既存のモダリティであるPETやSPECTではイメージング不可能な核種についてもプローブ標識の対象とすることが可能となる。また一方で、新規医薬品開発におけるプローブへの核種標識法には上記の広範囲な核種候補に応用可能な統一的手法の適用が望ましい。現在、理化学研究所分子イメージング研究プログラムでは抗体、核酸、ペプチドなど様々な生体分子をPETイメージングプローブとする手法として、これら分子にDOTA（1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid）を標識する手法が採られている。DOTAは様々な金属イオンと錯体形成可能なため、ジェネレータ生成により入手可能な $^{68}\text{Ga}$ （半減期68分）など陽電子放出金属核種を錯体化することにより、容易にPETプローブを合成することができる。そこで、本研究では複数分子イメージング装置に利用可能な新核医学核種を探索することを目的とし、本年度は、DOTA結合によるプローブ合成法を適用することを考え、数種の金属核種の製造と精製法の確立を試みた。

## B. 研究方法

プローブの化学的・放射化学的純度や比放射能がイメージングの診断能に直結することから、プローブを標識する核種にも、高い放射化学的純度と比放射能が求められる。本研究ではこの要求を満たすため陽子照射による核反応を利用した核種製造を採用した。これは、ターゲットとなる元素と核反応で得られる元素が異なるため、イオン交換法などの化学分離法により容易に高純度を得ることが可能なためである。本研究では（1）Ti箔を使用した $^{48}\text{V}$ の生成、（2）濃縮同位体 $^{70}\text{Zn}$ 酸化亜鉛粉末を使用した $^{67}\text{Cu}$ の生成、（3）Cu箔を使用した $^{65}\text{Zn}$ の生成の3核種製造について検討を行った。

陽子照射は理化学研究所仁科加速器研究センター

AVFサイクロトロンを用いて行った。純度99.5%のTi箔を14MeVの陽子ビームにて10 $\mu$ A、1時間照射し、 $^{48}\text{Ti}(p,n)$ 反応により $^{48}\text{V}$ を生成した。照射後のTi箔ターゲットを2.5Mフッ化水素酸1mlを用いて溶解し、蒸発乾固後、総量1.4mlの2.5Mフッ化水素酸を加えて再度溶解し、Dowex 1 $\times$ 8 200-400 mesh, 7 mm $\phi$  x 2 cmの陰イオン交換カラムにて $^{48}\text{V}$ を単離した。

次に $^{67}\text{Cu}$ 製造の検討を行った。 $^{67}\text{Cu}$ は半減期61.9時間、主 $\gamma$ 線エネルギーは185keV、93keVで、 $^{70}\text{Zn}(p,\alpha)$ 反応により生成可能である。しかし、 $^{70}\text{Zn}$ の同位体存在比は0.6%であり、天然同位体存在比のZnをターゲットとした場合、同位体存在比4.1%の $^{67}\text{Zn}(p,n)$ 反応により $^{67}\text{Ga}$ （半減期78.3h、 $\gamma$ 線エネルギー93keV、185keV）が同時生成してしまい、半減期、 $\gamma$ 線エネルギーともに $^{67}\text{Cu}$ 利用の障害となる。そのためターゲット材には同位体濃縮素材を用いる必要がある。本研究では $^{70}\text{Zn}$ 酸化亜鉛粉末を用いて検討を行った。陽子エネルギー14MeV、ビーム電流5 $\mu$ Aにて10時間照射を行い、 $^{67}\text{Cu}$ を生成した。照射後、まず6M塩酸1mlに溶解し、蒸発乾固した。その後、9M塩酸に溶解してDowex 1 $\times$ 8 200-400mesh, 4mm $\phi$  x 4cmの陰イオン交換カラムにてZnを除去した。溶出液を蒸発乾固した後、濃塩酸にて再度溶解しSK 1 100-200mesh, 4mm $\phi$  x 4cmの陽イオン交換カラムにてGaを除去し、 $^{67}\text{Cu}$ を単離した。

次に $^{65}\text{Zn}$ 製造の検討について述べる。純度99.99%のCu箔をターゲットとして、14MeV陽子ビームを10 $\mu$ Aのビーム電流にて5時間照射して製造を行った。化学分離はまず濃硝酸を用いてCu箔を溶解し、蒸発乾固後、2M塩酸を加えて溶解し、Dowex 1 $\times$ 8 200-400 mesh, 7 mm $\phi$  x 2 cm陰イオン交換カラムを用いてCuを除去した後、3M硝酸を用いて $^{65}\text{Zn}$ のみを溶出・単離した。

## （倫理面への配慮）

本研究は、作業中の被曝および事故を防ぐために、当該研究所が規定するRI利用規程を遵守し、事前に所属施設の承認を得て実験を行った。

## C. 研究結果

3核種それぞれの製造・精製に成功した。11mgの

Ti箔を照射して得られた<sup>48</sup>Vの精製後の放射能は3.1 MBqで、収率は90%以上であった。3.31mgの<sup>70</sup>ZnO粉末から得られた<sup>67</sup>Cuの精製後放射能は5.1MBqで、収率は90%以上であった。尚、Gaの除去率は99.9%以上であった(同時生成される<sup>68</sup>Gaを指標に計算)。130mgのCu箔から得られた<sup>65</sup>Znの放射能は10.6MBqで収率は90%であった。いずれも複数分子イメージングに適用するのに十分な放射能を製造することに成功し、高い純度で精製可能なことを実証した。

#### D. 考察

今回製造に成功した3核種はそれぞれ<sup>48</sup>V：半減期16日、<sup>67</sup>Cu：半減期2.6日、<sup>65</sup>Zn：244日と<sup>68</sup>Gaに比べ長い半減期を持つ。そのため、目的病変の結合部位による特異的集積とバックグラウンドとの良好なコントラストを得るのに長時間の代謝の追跡を必要とする抗体など大分子をプローブとした場合、<sup>68</sup>Gaや<sup>18</sup>Fなど比較的短い半減期の核種に比べて標識に適していると言える。これら核種のDOTA標識については<sup>65</sup>Znと<sup>64</sup>Cuを用いて検討を既に開始している。本研究で検討した陽子照射による核種製造法は医療用小型サイクロトロンによる製造への応用の可能性がある。特に<sup>65</sup>Znの製造に関しては特殊なターゲット材を必要とせず、<sup>64</sup>Cu製造におけるノウハウの応用が容易である。実際の生成量などについては今後検討する必要があるが、小型サイクロトロンで製造可能ならば、PETを有する施設で製造可能という点で新規核医学核種として大いに期待できる。

#### E. 結論

今回の実験により、イメージングに利用できるRI製造のうち、<sup>48</sup>V、<sup>67</sup>Cuおよび<sup>65</sup>Znに成功したことから、新規プローブ医薬品への供給ができることとなった。また、今年度の医療用小型サイクロトロンによる製造の可能性が明らかになり、次年度では、医療用小型サイクロトロンを用いて、<sup>65</sup>Znと<sup>64</sup>Cuの製造に着手する。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) K. Morita, K. Morimoto, D. Kaji, T. Akiyama, S. Goto, H. Haba, E. Ideguchi, K. Katori, H. Koura, H. Kudo, T. Ohnishi, A. Ozawa, T. Suda, K. Sueki, F. Tokanai, T. Yamaguchi, A. Yoneda, and A. Yoshida: Experiment on Synthesis of an Isotope <sup>277</sup>112 by <sup>208</sup>Pb + <sup>70</sup>Zn Reaction. J. Phys. Soc. Jpn 76(4), 043 201-1-5 (2007).
- (2) Morita, K. Morimoto, D. Kaji, T. Akiyama, S. Goto, H. Haba, E. Ideguchi, K. Katori, H. Koura, H. Kikunaga, H. Kudo, T. Ohnishi, A. Ozawa, N. Sato, T. Suda, K. Sueki, F. Tokanai, T. Yamaguchi, A. Yoneda, and A. Yoshida J., Observation of Second Decay Chain from <sup>278</sup>113. J. Phys. Soc. Jpn, 76(4), 045001-1-2 (2007).
- (3) H. Haba, D. Kaji, H. Kikunaga, T. Akiyama, N. Sato, K. Morimoto, A. Yoneda, K. Morita

, T. Takabe, and A. Shinohara: Development of Gas-jet Transport System Coupled to the RIKEN Gas-filled Recoil Ion Separator GARIS for Superheavy Element Chemistry. J. Nucl. Radiochem. Sci. 8(2), 55-58 (2007).

- (4) Y. Kasamatsu, A. Toyoshima, H. Toume, K. Tsukada, H. Haba, and Y. Nagame: Anion-exchange behavior of Nb, Ta, and Pa as homologues of Db in HF/HNO<sub>3</sub> solutions. J. Nucl. Radiochem. Sci. 8(2), 69-72 (2007).
- (5) H. Haba, T. Akiyama, D. Kaji, H. Kikunaga, T. Kuribayashi, K. Morimoto, K. Morita, K. Ooe, N. Sato, A. Shinohara, T. Takabe, Y. Tashiro, A. Toyoshima, A. Yoneda, and T. Yoshimura: Startup of Superheavy Element Chemistry at RIKEN. Eur. Phys. J. D 45, 81-86 (2007).
- (6) Y. Yamashita, Y. Takahashi, H. Haba, S. Enomoto, and H. Shimizu: Comparison of reductive accumulation of Re and Os in seawater-sediment systems. Geochim. Cosmochim. Acta, 71, 3458-3475 (2007).
- (7) Y. Ishii, A. Toyoshima, K. Tsukada, M. Asai, H. Toume, I. Nishinaka, Y. Nagame, S. Miyashita, T. Mori, H. Suganuma, H. Haba, M. Sakamaki, S. Goto, H. Kudo, K. Akiyama, Y. Oura, H. Nakahara, Y. Tashiro, A. Shinohara, M. Schadel, W. Bruchle, V. Pershina, and J. V. Kratz: Fluoride Complexation of Element 104, Rutherfordium (Rf), Investigated by Cation-exchange Chromatography. Chem. Lett. 37(18), 288-289 (2008).
- (8) A. Toyoshima, H. Haba, K. Tsukada, M. Asai, K. Akiyama, S. Goto, Y. Ishii, I. Nishinaka, T. K. Sato, Y. Nagame, W. Sato, Y. Tani, H. Hasegawa, K. Matsuo, D. Saika, Y. Kitamoto, A. Shinohara, M. Ito, J. Saito, H. Kudo, A. Yokoyama, M. Sakama, K. Sueki, Y. Oura, H. Nakahara, M. Schadel, W. Bruchle, and J. V. Kratz: Hexafluoro complex of rutherfordium in mixed HF/HNO<sub>3</sub> solutions. Radiochim. Acta, 96(3), 125-134 (2008).
- (9) A. Toyoshima, Y. Kasamatsu, Y. Kitatsuji, K. Tsukada, H. Haba, A. Shinohara, and Y. Nagame: Development of an electrochemistry apparatus for the heaviest elements. Radiochim. Acta, in press.
- (10) Y. Kasamatsu, A. Toyoshima, H. Haba, H. Toume, K. Tsukada, K. Akiyama, T. Yoshimura, and Y. Nagame: Adsorption of Nb, Ta and Pa on anion exchanger in HF and HF/HNO<sub>3</sub> solutions - Model experiments for the chemical study of Db -. J. Radioanal. Nucl. Chem., in press.

## 著書

(1) Y. Nagame and H. Haba, (2007), Production and Chemistry of Transactinide Elements, in Radiochemistry and Nuclear Chemistry, edited by S. Nagy, in Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS), Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK, [http://www.eolss.net]

## 2. 学会発表

(2) H. Haba, T. Akiyama, D. Kaji, H. Kikunaga, T. Kuribayashi, K. Morimoto, K. Morita, T. Nanri, K. Ooe, N. Sato, A. Shinohara, D. Suzuki, A. Toyoshima, I. Yamazaki, A. Yokoyama, A. Yoneda, and T. Yoshimura, Present status and perspectives of superheavy element chemistry at RIKEN, The 3rd International Conference of the Chemistry and Physics of Transactinides (TAN 07), (25 Sept., 2007, Davos, Switzerland).

(3) H. Haba, Perspectives of the superheavy element chemistry at RIKEN GARIS, 6th Workshop on Recoil Separator for Superheavy Element Chemistry (TASCA07), (28 Sept., 2007, Davos, Switzerland).

(4) 羽場宏光、超重元素化学研究に利用できる理研の実験設備、ワークショップ「超重元素化学研究の展望」、和光、平成19年8月27日

(5) 羽場宏光、GARISを前段分離装置として用いた超重元素化学、ワークショップ「超重元素化学研究の展望」、和光、平成19年8月27日

(6) 羽場宏光、超重元素化学研究に向けた理研加速器施設の準備状況、第3回「核化学・核物理の新領域としての重元素科学」専門研究会、京大炉、大阪、2007年12月

## H. 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