

**Introduction:**

MRI 核磁気共鳴造影診断法は、放射線等を使わずに生体内可視化技術である。MRIを一般有用な画像診断技術とするために、現在用いられている造影剤であるGd-DTPA(ガドリニウム-ジエチレントリナミン五酢酸)マグネシトの欠点を克服し、高感度で、選択性・特異性を備え、静脈内投与を容易に安全・安心に抽出できる血管内貯留型の造影剤の開発が必要である。  
本開発研究では、① Gd-DTPAの分子サイズを大きくし、② 生体内分子を認識する部位を備えた分子設計、③ 感度が高く安全・安心な造影剤の開発、等のコンセプトを基として、Gd-DTPAをコアとし外殻部に糖鎖をもつデンドリマー型のMRI造影剤の開発研究を行う。



核磁気共鳴造影診断法(MRI)の原理  
生体を磁場中に置き、ラジオ波を生体にて、生体内の水分や脂肪(あるいは、この場合は、造影剤)から放出されるMR波を撮み取りパソコンで解析して画像化する。

研究代表者: 山下光司  
静岡大学創造科学技術大学院



Fig. 1. 実際の医療現場で使われているMRI装置(左上)と測定原理(中央上)およびがんの現状(右上)

**Molecular design: 分子設計**

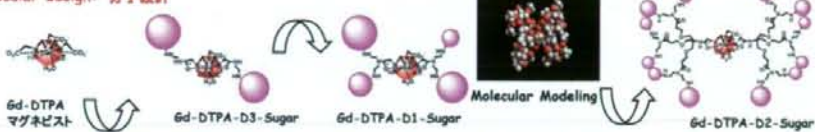
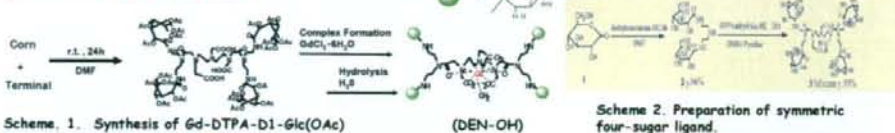


Fig. 2. Gd-DTPAを基本構造として分子のコアに配置し、外部に分子認識・組織認識部位として糖鎖を化学結合で配置したデンドリマー型分子を設計した。

**Experimental 1: 造影剤の化学合成**



Scheme 1. Synthesis of Gd-DTPA-D1-Glc(OAc)

Scheme 2. Preparation of symmetric four-sugar ligand.

**Experimental 2: In vitro 評価試験**

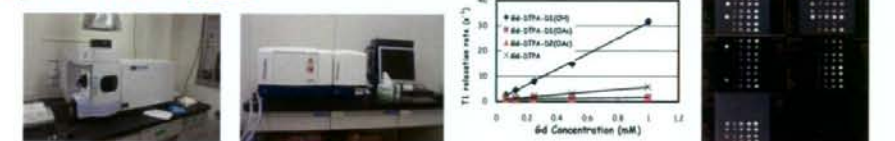


Photo 1. ICP-AE プラズマ発光分光光度計

Photo 2. Minispec 緩和率測定装置

Fig. 3. Relaxation rate vs. Gd Conc.

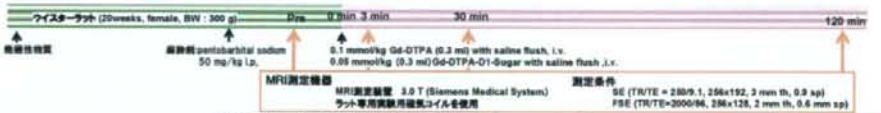
Fig. 4. in vitro 評価

ICPIは、当該のGd造影剤の評価用サンプルに含まれるGd元素の正確な定量が可能である。また、微量量のサンプル量でも様々な元素の定量分析が可能をため、種々生成定数の測定等の応用的な利用方法も可能である。

Minispecにより、造影剤として不可欠な緩和率などの物理的・化学的な性質を測定できる。  
緩和時間を温度やサンプルの濃度を変化させて測定することでMRI造影剤のin vitro評価ができる。それ故、動物実験によるin vivo評価前に調製した新規造影剤の抽出能力を予測し、造影剤としての機能を評価することが可能である。また、構造・活性相関を求めることにより、構造の最適化が可能となる。

※ T1緩和時間より、r1緩和率、Gdのモル濃度、Gdの安全性の評価、温度によるr1変化; etc. T2緩和時間より、r2緩和率、Gdに配位した水の交換速度 etc.

**Experimental 3: In vivo 評価 (動物実験のプロトコル)**



**Results: 血管造影、肝細胞がん造影等の比較(Gd-DTPA及びDEN-OH比較)**



**Summary:**

- ・全体総論
- ・開発中のGd-DTPA-D1-Glc(OH)(DEN-OH)は、現在最も一般的に使われているMRI造影剤(Gd-DTPA)に比べ、非常に高感度で鮮明な画像をin vivo評価において与えた(動物(ラット)実験による 血管造影、肝細胞がん造影、血管内貯留性、腹腔内出血、等)。造影剤の候補の絞り込みを行った。
- ・個別総論
- ・Gd-DTPAでは、通常、造影剤投与後5分程度しかなかった造影時間を、飛躍的に長期化出来た(ImagingのWindowを拡大した)。
- ・開発中の造影剤は、血管を鮮明に造影できるので、MRA(Magnetic Resonance Angiography)が可能である。
- ・開発中の造影剤は、血管を長時間造影しており血管内貯留型の造影剤(Blood Pool Contrast Agent)と言える。
- ・開発中の造影剤は、血管の他にも血液に富んだ臓器や組織を鮮明に造影している。
- ・開発中の造影剤は、血管だけでなく、富血性肝細胞がんを鮮明に画像化でき、がんの早期発見を可能にする造影剤の開発の可能性を強く示唆している。
- ・今後の課題
- ・DEN-OHの調製・評価の再現性、安定性、安全性試験、調製のプロセス開発、血管内・生体内分子認識の探索と作用機序の解明、Bestの造影剤の追求、前臨床試験に向けたデータ収集、臨床試験(出口として、別途プロジェクトによる前臨床試験、臨床試験、実用化)

## (1-13 資料) ナノメディシン成果発表

16:50~17:00 37 (分子イメージング)

がんを安全・高感度で鮮明に画像化できるナノサイズシュガーボール dendrimer 型新規 MRI 造影剤の開発研究

静岡大学創造科学技術大学院 教授 山下 光司

### 【開発研究の目的と研究成果の概要】

がんの早期発見を可能とする MRI 造影剤を開発することを目的とした研究である。本研究では、コア部に従来の Gd-DTPA (マグネビスト) を基本骨格として有し外殻部に生体機能材料を認識する糖を配置したナノサイズシュガーボール dendrimer 型の新規な MRI 造影剤を調製した。調製した造影剤の *in vitro* および *in vivo* 評価を行った結果、この造影剤は高い信号強度と血管貯留性を示し、ラットの富血性肝細胞がんあるいは小さな (直径約 1 mm 程度) 初期肝臓がんの鮮明な画像を得ることに成功した。

### 1. はじめに

MRI (核磁気共鳴画像診断法) は、安全な生体内可視化技術である。図 1 に示すように、我が国に於けるがんによる死亡率は高く、がん撲滅は最重要な課題の一つである (図 1)。がんの早期発見・早期治療が非常に重要であり、がんの早期発見を可能とする MRI に対する高い医療ニーズがある。それ故、本研究では、現在用いられている Gd-DTPA (ガドリニウム-ジエチレントリアミン五酢酸) の欠点を克服し、高感度で選択的・特異的に、鮮明・容易かつ安全に生体内画像情報を描出できる血管内貯留型の優れた MRI 造影剤を開発し、更にごんを画像化できる造影剤の実用化に向けた研究を行う。

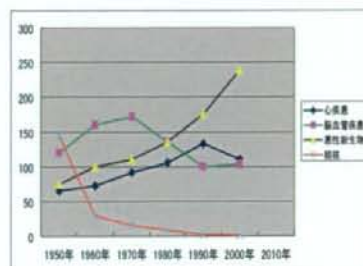


図 1. 死因の推移 (厚労省統計)

### 2. 本開発研究に於ける分子設計のコンセプトと分子モデル

本研究では、新規な分子設計のコンセプトとして、(i)安全な Gd-DTPA を基本とし、(ii)分子サイズを大きくし、(iii)生体内分子認識部位を備えた分子構造とする。その結果、(iv)感度が顕著に高く、(v)安心・安全な MRI 造影剤の開発を行う。分子設計のコンセプトを実現するために、Gd-DTPA をコアとし外殻部に糖鎖を持つ dendrimer 型の分子のモデリングと化学合成を行った (図 2)。

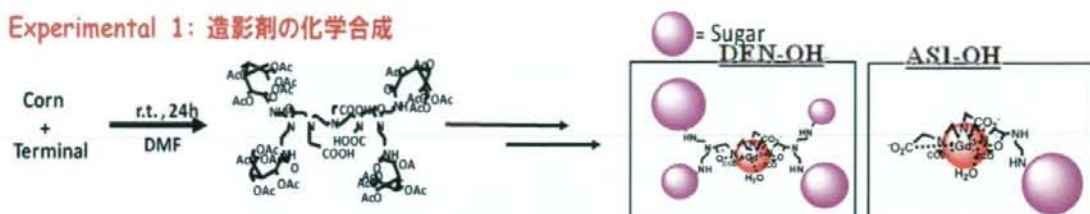


図 2. 設計した分子モデル

### 3. 新規 MRI 造影剤の配位子とガドリニウム錯体の調製

DTPA 二無水物 (コア) およびジエチレントリアミン糖誘導体 (ターミナル) を用いて、分子設計した標的化合物 (DEN-OH 等) を調製した (Experimental 1)。

#### Experimental 1: 造影剤の化学合成



### 4. 新規 MRI 造影剤の *in vivo* 評価

調製した ASI-OH は小さながんを描出した (図3)。また、DEN-OH は従来の造影剤では描出が難しかった血管造影 (MRA) や腹腔内出血の描出に適し、ラットの肝細胞がんの極めて鮮明な画像を与えた (図4)。



図3. 小さながんの描出



図4. 従来品 (上) と新規 MRI 造影剤 (DEN-OH) (下) の肝細胞がん造影

### 5. まとめ

新規な MRI 造影剤 (DEN-OH 等) は血管貯留性に優れ、ラットの肝細胞がんを高感度で鮮明に描出した。今後は、更に、当該造影剤の調製のプロセス開発、構造-MR 造影効果の最適化および臨床試験等実用化に向けた研究を行う。



## データ集2 研究会

| 回数 | 開催日時   | 発表者   | 参加人数 |
|----|--|---|------|
| 1  | 2008年5月19日(月)<br>10:00-12:30<br>2008年5月20日(火)<br>13:30-16:30 | 研究代表者、研究分担者、研究協力者   | 20名  |
| 2  | 2008年7月1日(火)<br>13:00-16:00                                  | 静岡大学 山下 光司<br>青木 峻、<br>Uma Ravi Shankar、<br>Bitragunta Siva Kumar<br>浜松医科大学 竹原 康雄<br>東京慈恵医大 岡野 孝<br>福井大学 三好 憲雄                  | 16名  |
| 3  | 2008年9月2日(火)<br>10:20-16:30                                  | 東京慈恵医大 岡野 孝(特別講義)<br>沼津高専 押川 達夫<br>福井大学 三好 憲雄<br>静岡大学 山下 光司<br>Uma Ravi Shankar、於剛、青木 峻、<br>Bitragunta Siva Kumar、杉山 雅紀         | 14名  |
| 4  | 2008年11月6日(木)<br>10:20-16:30                                 | 浜松医科大学 阪原 晴海(特別講義)<br>浜松医科大学 竹原 康雄<br>福井大学 三好 憲雄<br>静岡大学 山下 光司<br>戸田 三津夫<br>青木 峻、<br>Uma Ravi Shankar、<br>Bitragunta Siva Kumar | 14名  |
| 5  | 2009年1月6日(火)<br>12:00-14:40                                  | 静岡大学 山下 光司<br>青木 峻、<br>Uma Ravi Shankar、<br>Bitragunta Siva Kumar   | 19名  |

### 開催場所

- 1、2回目 静岡大学イノベーション共同研究センター カンファレンスルーム  
3-5回目 静岡大学工学部 総合棟 1005号室

## 2-1 第1回研究会（2008年5月19・20日）

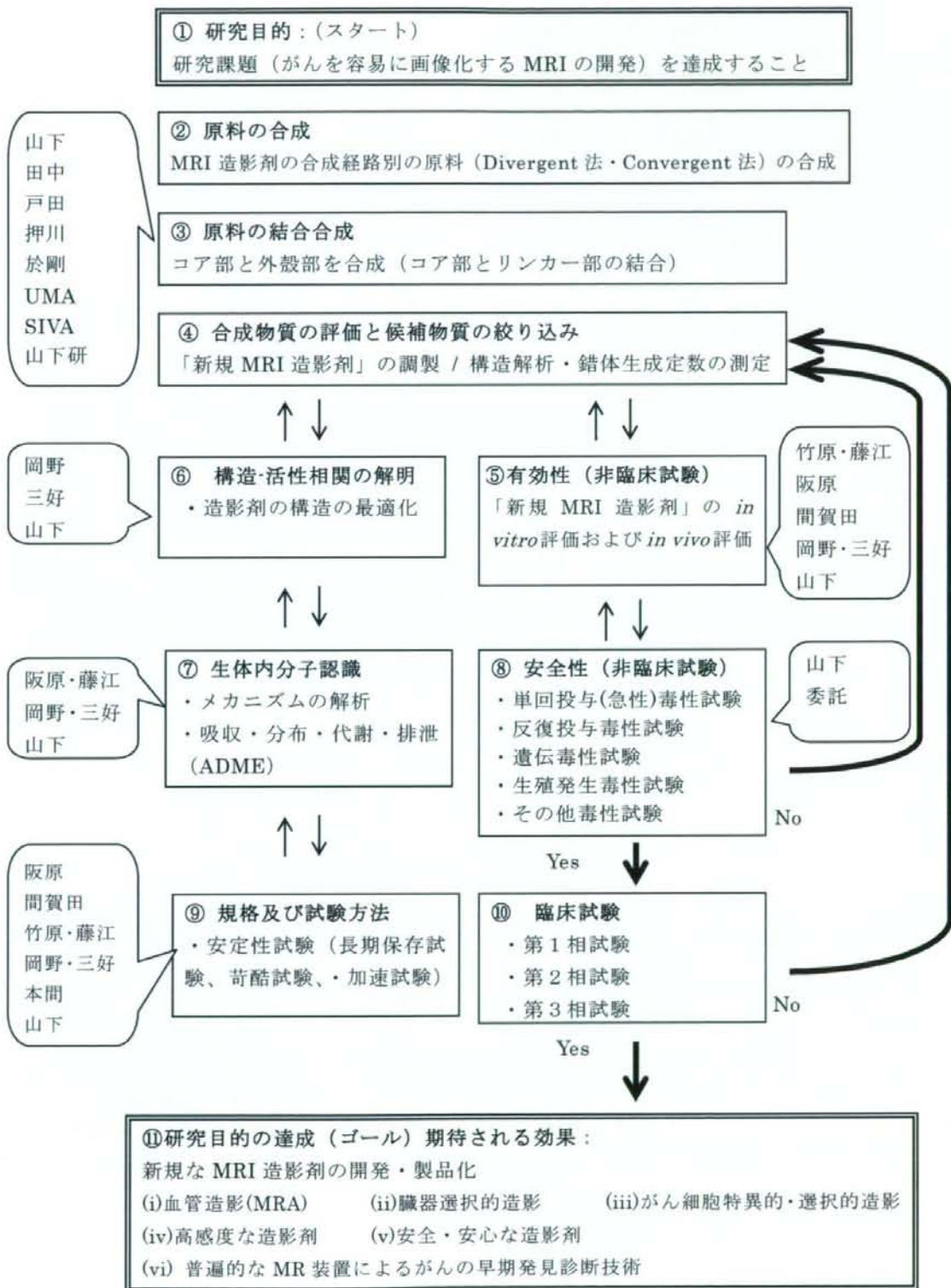
議題： メンバーの研究内容紹介とスケジュールの確認

第1部 本研究の進め方・プロジェクトスケジュール、意義、共通認識について  
研究代表者・静大・山下 光司

第2部 研究分担者、協力者の研究紹介

昨年度の研究分担者、浜松医科大学・阪原晴海教授、竹原康雄准教授、藤江三千男技術専門員と、今年度から参加の静岡大学の木村元彦教授、戸田三津夫准教授、田中康隆准教授、浜松医科大学・間賀田泰寛教授、慈恵医科大学・岡野孝教授、福井大学・三好憲雄助教、沼津高専・押川達夫教授、静岡県工業技術研究所・本間信行主任研究員それぞれから、現在の各自の研究についての紹介が行われた。

また、山下研究室の研究員、Dr.Uma Ravi Shankar、Dr.Bitragunta Siva Kumar、於剛博士、研究室学生 青木峻（修士2年）、杉山雅紀（修士1年）からは、昨年度までの本研究についての発表を行った。



がんを安全・高感度で鮮明に画像化できる  
ナノサイズシュガーボールデンドリマー  
型新規MRI造影剤の開発研究

(H19-ナノ-最-015)

厚生労働省科学研究費補助金  
平成20年度医療機器開発推進研究事業  
(ナノメディシン研究)の継続によるプロジェクト研究会  
(③疾患の超早期診断・治療システム開発に関する研究190803011)  
第1回研究会:平成20年5月19日(月)~20日(火)  
於 静岡大学IJRC カンファレンスルーム

静岡大学浜松キャンパス内

静岡大学 創造科学技術大学院 研究部 ナノマテリアル部門  
バイオメディカルマテリアル研究室(プロジェクト研究代表者)山下光司  
電話/ファクス 053-478-1144; メール tcmyama@ipc.shizuoka.ac.jp  
キーワード: MRI造影剤、化学、糖質、肝細胞癌、血管造影、超早期  
発見・早期治療、リン酸、複素環化合物、白血病、固形がん、  
抗がん剤 医(農)薬、生体適合性医用材料、超親水性

5. 平成20年度の研究組織情報(敬称略)

①研究者名

山下 光司(静岡大)  
木村 元彦  
田中 康隆  
戸田 三津夫  
阪原 晴海(浜松医大)  
間賀 田泰寛  
竹原 康雄  
藤江 三千男  
三好 憲雄(福井大学)  
岡野 孝(慈恵医大)  
押川 達夫(沼津高専)  
掛澤 俊英 → 本間(浜松工業技術支援センター)

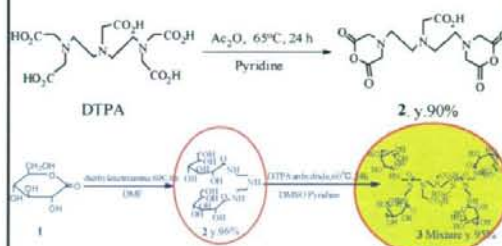
血管造影剤の背景

MR Angiography (MRA)ががんのMR描出

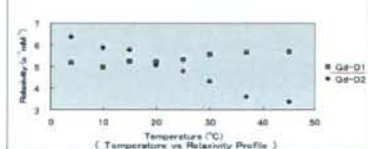
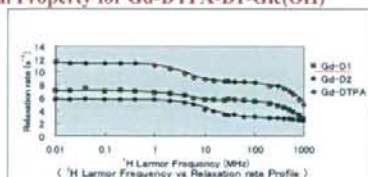
- 現在MR造影剤の主力(Gd-DTPA)は、血管外漏出性
- 投与後早期に(1分間以内に)撮影を行わないと良好なMRAが得られない
- 血管内に留まる造影剤を使用すればMRAの画質が向上  
至適撮像タイミングの範囲を広げることが可能
- がん等病変部の超早期発見/高感度のMRI造影剤

合成経路の開発

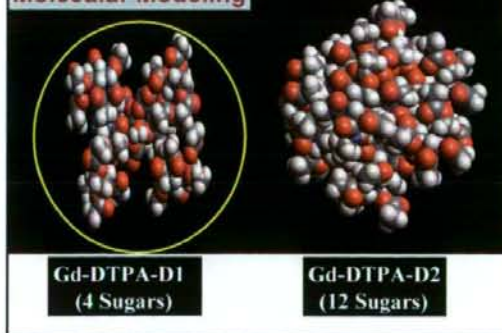
(Protection Free) for DTPA-D1-Sugar(OH)



Physical Property for Gd-DTPA-D1-Glc(OH)

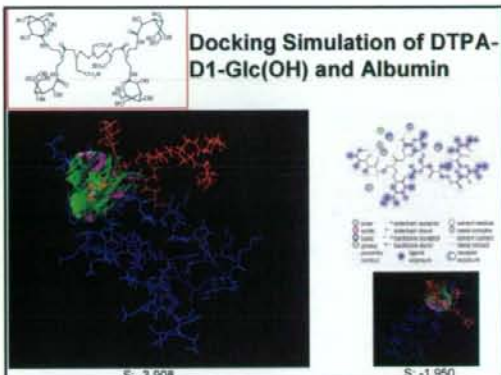


Molecular Modeling





ICP-AES  
(Inductively Coupled Plasma  
Atomic Emission Spectroscopy)



平成20年度の研究開発(1)

- 青島サンプルの複製版(青木)
- 青島サンプルの構造決定(青木)
- 対称型(小川サンプル、Uma)の構造最適化
- 非対称型(尾崎、Siva)の構造最適化
- 外殻部に全て糖が必要か?
- 糖は1つで十分か?(非対称型?)
- 糖は2つで十分か?(対称型?)
- アミノ基が必要か?(杉山)
- MS325型または類似の骨格がベター?(於)

平成20年度の研究開発(2)

- 研究組織と役割(研究計画の流れ図)
- *In vitro*評価・*in vivo*評価
- 構造の最適化(MOEの活用)
- がんの超早期発見・早期治療
- 生体内分子認識
- がんの認識(?)
- 造影効果を高める造影剤の作用機序
- 安全性評価
- 臨床に向けた準備

平成20年度の研究開発(3)  
合成するサンプルの目標

- Gd-DTPAの10倍(?)の造影効果  
青島サンプル?(青木サンプル?)  
対称型造影剤(小川・Umaサンプル)?  
左右非対称型造影剤(尾崎・Sivaサンプル)?  
上下非対称型造影剤(杉山サンプル)?

平成20年度も宜しくお願い致します。

- 研究会 (2ヶ月に1回)
- 夏の研究会
- 本年度が勝負の年
- 研究成果報告書(平成19年度は300ページ)
- 平成21年度継続に向けた研究成果
- 特許出願
- 論文・国際会議発表・学会発表
- 研究成果の具体化



これまでの研究内容のご紹介

静岡大学工学部  
物質工学科  
木村元彦

外科用接着剤開発(2001)



IPMCアクチュエータ(2002)



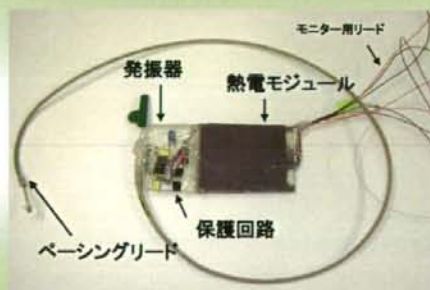
磁性ゲルを用いた人工肛門の開発(2005)



*in vivo*実験における耐圧力測定の結果、排便反射がおきるとされる40mmHgを超える耐圧力が確認された



体温で動作する心臓ペースメーカ(2006)



電界紡糸法を用いた再生医療用材料の開発(2008)

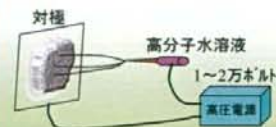
再生医療...細胞を増殖させる「足場」(スキャフォールド)が必要

直径100nm程度の超極細のタンパク質繊維を作成し、細胞増殖の足場とする。

高分子水溶液に1~2万ボルトの高電圧を印加し、ナノスケールの繊維を紡糸する。



ゼラチン(17.5wt%), PVA(10wt%)



放射性医薬品開発を基礎とする  
イメージング研究

間賀田 泰寛  
浜松医科大学  
光電子医学研究センター  
分子イメージング先端研究センター

Akita University  
School of Medicine

Exploration of living animal and human body  
function in vivo with nuclear medicine technique

Development of

- new imaging agents
- new applications of the imaging technology

Akita University  
School of Medicine

C-11-Raclopride(参考)

Akita University  
School of Medicine

ニコチン $\alpha 7$ 受容体イメージング剤の開発  
ニコチン $\alpha 4\beta 2$ 受容体イメージング剤  
F-18-2-FAの臨床適用  
新規PET薬の開発  
新規CT機能性造影剤の開発

Akita University  
School of Medicine

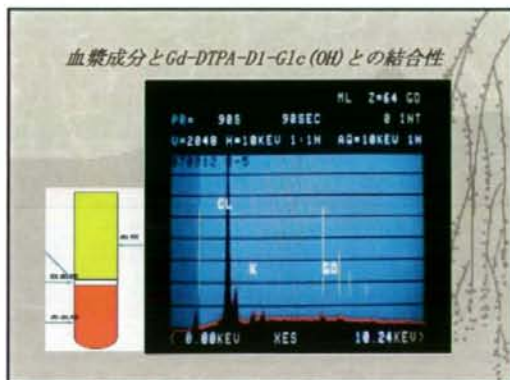
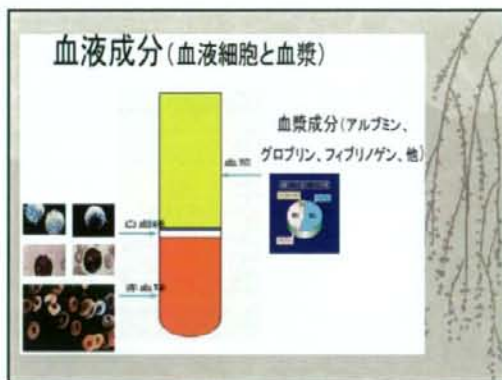
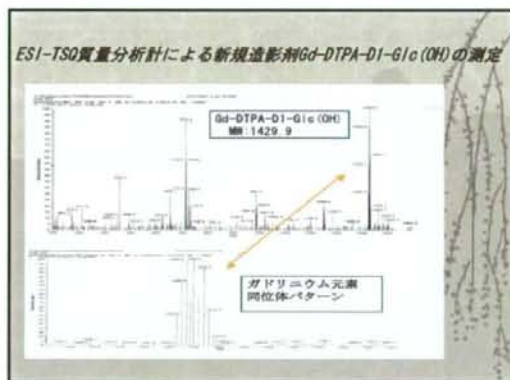
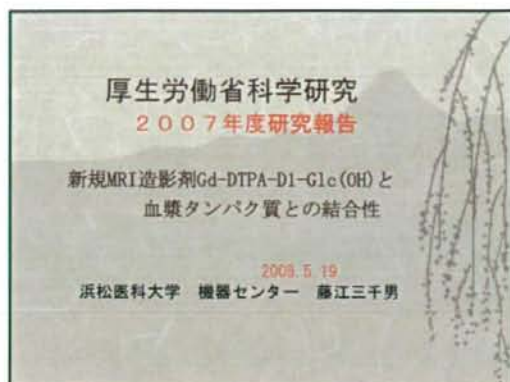
F-18-2-FAの標識反応

Akita University  
School of Medicine

PET、CTとの比較評価

- 放射性Gdを用いた動物用SPECT/CTによる画像化に関する基礎的検討
- 血中クリアランスの評価・腫瘍モデル等での画像化のPET・CTとの比較検討

Akita University  
School of Medicine





## 2-2 第2回研究会（2008年7月1日）

議題： 進捗会議とサンプルの評価

### 第1部 プロジェクト進捗会議

現在までの研究の流れ、今後の見通し、目標など研究代表者から説明

### 第2部 研究会

・ 現在までの創製について

・ ・ 静岡大学 青木 峻

・ ・ 静岡大学 Bitragunta Siva Kumar

・ ・ 静岡大学 Uma Ravi Shankar

・ サンプルの評価

・ ・ 福井大学 三好 憲雄

・ 現在までの *in vivo* 評価、今後の見通し

・ ・ 浜松医科大学 竹原 康雄

・ 計算化学的手法による  $Gd^{3+}$  錯体の評価法について

—— 計算化学的手法の解説と今後の計算指針

・ ・ 東京慈恵会医科大学 岡野 孝

### 第3部 自由討論

## 計算化学的手法による Gd<sup>3+</sup>錯体の評価法について

計算化学的手法の解説と今後の計算指針

東京慈恵会医科大学  
化学研究室  
岡野 孝

## 計算化学の基礎

- 第一原理 量子力学  
Schrödinger方程式

$$H\Psi = -\left(\frac{\hbar^2}{2m_e}\nabla^2 - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r}\right)\Psi = E\Psi$$

## 三大計算法

- *ab initio*法 (SCF, MP2, DFT)
- semi-empirical (半経験的計算法: AM1, PM3)
- Molecular mechanics  
(分子力場計算: MM2, MMFF)

## *ab initio*法

LCAO分子軌道法を使った理論的に最も正当な計算方法  
SCF計算+電子相関補正  
(STO-3G, 3-21G, 6-311G\*\*, MP2, MCSCF, etc.)

密度汎関数法 (Density functional theory: DFT)  
(BP, BLYP, EDF2, B3LYP)



近似レベルを上げれば、分子状態を完全に理論的に予測できる  
分子が大きいと計算時間がかかる

## Semi-empirical method 半経験的方法

- 原則的にはSCF法  
積分計算にパラメータを用いる。  
原子価電子のみ取り扱う
- 計算時間の短縮 = 結果の正確さ低下  
パラメータの妥当性?
- Pople: CNDO1/2, INDO
- Dewar: MINDO1/2/3, MNDO, AM1
- Stewart: PM3 ..... PM6

## Molecular Mechanics (MM法)

分子に古典力学適用 (Hookeの法則)  
熱力学データと合うようにパラメータ化  
MM1/2/3, MMFF, Amber, SYBYL (力場パラメータ)



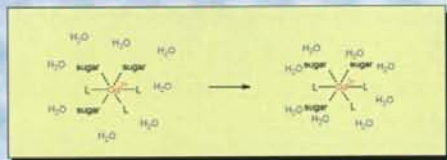
極小計算時間

(物理学的な妥当性はない)

## 高造形能ガドリニウム錯体設計のための計算指針2

- 仮説 糖構造はGd錯体の凝集を阻害

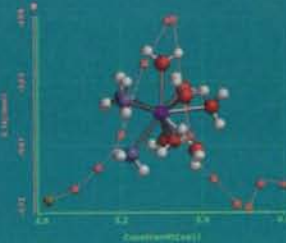
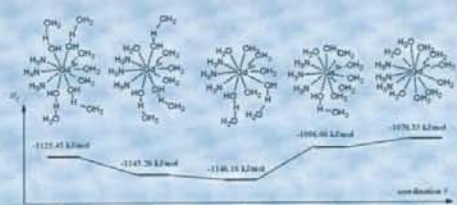
⇒ 構造的に配位子交換速度が速い



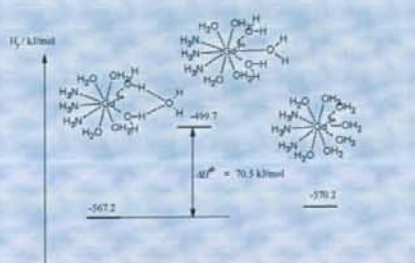
## 予備的計算機実験

- 使用した計算条件  
Spartan'06 for Linux Build 129  
(Wavefunction inc., 2006, W.J. Hehre)  
PM3 (including Gd)  
 $Gd ([Xe]^{54}4f^7 5d^1 6s^2 6p^0) \rightarrow Gd^{3+} ([Xe]^{54}4f^7 5d^0 6s^0 6p^0)$   
本来8重項(octet)だが1重項(singlet)として計算

## 配位子数



## 配位子交換反応機構



## 今後の計算指針

- 配位子構造と交換速度の関係
- 疎水的Gd錯体のクラスター化傾向

できれば、DFTによる計算...Gdパラメータ



## 2-3 第3回研究会（2008年9月2日）

議題： 岡野教授の講演、研究報告、進捗会議

### 第1部 講演会

「分子軌道法の基礎から応用まで——計算機化学による構造  
——活性相関の解析に基づく最適化された分子構造の設計」

・ ・ 東京慈恵会医科大学 岡野 孝

### 第2部 ランチミーティング・進捗報告

昼食をとりながら、進捗について情報交換・話し合い  
研究代表者から、進捗の報告

### 第3部 研究会

・ 有機化合物の酸化反応とその工業化への応用

・ ・ 沼津高専 押川 達夫

・ 現在の創製状況

・ ・ 静岡大学 於 剛

・ ・ 静岡大学 Bitragunta Siva Kumar

・ ・ 静岡大学 Uma Ravi Shankar

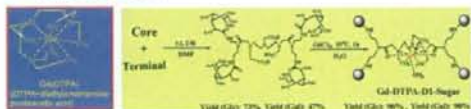
・ ・ 静岡大学 青木 峻

・ ・ 静岡大学 杉山 雅紀

### 第4部 自由討論

## Target Molecules (#1)

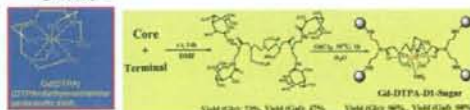
Aoshima Sample/Aoki Sample  
 $R1 \sim 40 (M^{-1} \cdot s^{-1})$   
 構造決定、類似サンプルの再現実験  
 単一成分(?)で優れたMRI造影剤  
 LC/MSにて成分と構造解析  
 (本日プレゼン)



## Target Molecules (#1の2)

加水分解条件の検討  
 Gd錯体  
 配位子  
 NaOH/ NaHCO<sub>3</sub>, etc.

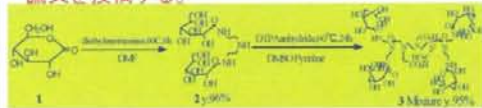
部分的に過剰に加水分解された構造?  
 多成分?



## Target Molecules (#2)

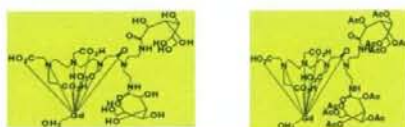
- Ogawa Sample  
 $R1 \sim 10 (M^{-1} \cdot s^{-1})$   
 合成ルートの確立  
 単一成分で優れたMRI造影剤  
 (Aoshima Sampleに及ばず)

論文を投稿する。



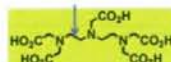
## Target Molecules (#3)

- Ozaki Sample  
 $R1 \sim 10 (M^{-1} \cdot s^{-1})$   
 合成ルートの確立  
 単一成分で優れたMRI造影剤 (Ogawa Sample  
 と同程度) 尾崎君がDrコースに入学予定



## Target Molecules (#6)

- Dr. Uma's Sample  
 Symmetric  
 Rigid structure
- Dr. Yu Gang's Sample  
 Branched DTPA
- New Collaborator  
 Cyclic Gd Complexes  
 Gd(III)  
 分子認識/アミノ酸



## This year

- Patents & Papers
- Objective  
 $R1 \sim 40$   
 $\phi \sim 1 \text{ mm}$
- New Research  
 Sugar Modified Dendritic MRI Contrast Agent  
 & Phospha Sugar Anti-tumor Agent

## 2-4 第4回研究会（2008年11月6日）

議題： 進捗会議と現時点の研究内容についての討論会

### 第1部 講演会

「放射性薬剤によるがんの治療」

・ ・ 浜松医科大学 阪原 晴海

### 第2部 研究会

・ 岡崎実験報告と今後について

・ ・ 浜松医科大学 竹原 康雄

・ 進捗状況、今後の進め方

・ ・ 静岡大学 山下 光司

・ 「造影剤投与 3T-MR 像と腫瘍組織像との相関性及び今後のプロトコール」

・ ・ 福井大学 三好 憲雄

・ 「錯体の調製」

・ ・ 静岡大学 戸田 三津夫

・ 現在の創製状況

・ ・ 静岡大学 青木 峻

・ ・ 静岡大学 Bitragunta Siva Kumar

・ ・ 静岡大学 Uma Ravi Shankar

### 第3部 自由討論



創造科学技術大学院「元・ナノ物質機能特別講義」  
平成20年11月6日

## 放射性薬剤によるがんの治療

浜松医科大学 放射線医学講座  
阪原晴海

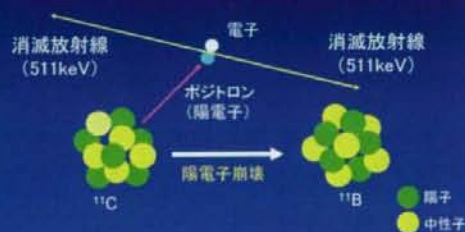
## 放射性薬剤の特徴

- ・ 物理学的半減期に従って壊変するため、時間とともに効力が減少する。
- ・ 物質量としてはきわめて微量で薬理作用を有しない。したがって副作用もない。  
- 治療薬では有効な線量を与える量を投与するが、それでも物質としての投与量はきわめて少ない。
- ・ イメージング剤として感度が非常に高い。

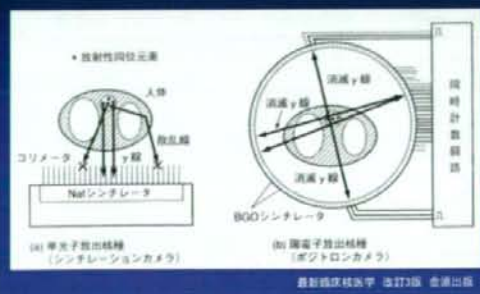
## PET検査に用いられる主な陽電子放出核種

| 核種              | 半減期 (分) | 最大エネルギー (MeV) | 平均エネルギー (MeV) | 水中での最大飛程 (mm) | 最大比放射能 (Ci/μmol) |
|-----------------|---------|---------------|---------------|---------------|------------------|
| $^{11}\text{C}$ | 20.4    | 0.96          | 0.386         | 4.1           | 9,220            |
| $^{13}\text{N}$ | 9.98    | 1.19          | 0.492         | 5.4           | 18,900           |
| $^{15}\text{O}$ | 2.03    | 1.7           | 0.735         | 8.0           | 91,730           |
| $^{18}\text{F}$ | 109.8   | 0.69          | 0.250         | 2.4           | 1,710            |

## ポジトロンと消滅放射線



## シンチレーションカメラとポジトロンカメラ

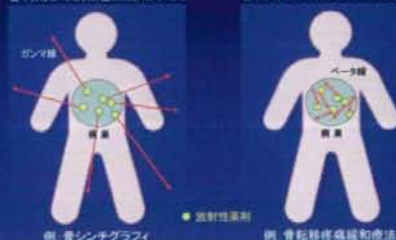


## 核医学検査と核医学治療

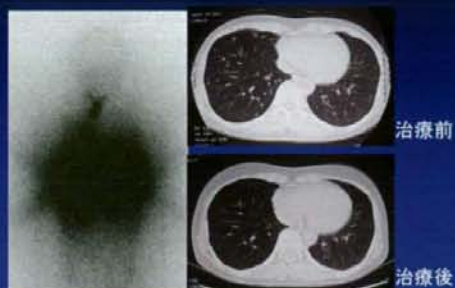
放射性薬剤を特異的に病巣に集積させる

検査: 透過力の強いガンマ線を利用して病巣を画像化する。

治療: 透過力の弱いベータ線をを利用して病巣のみ照射する。



### 甲状腺乳頭癌のびまん性肺転移に対する<sup>131</sup>I 治療例



### 投与の条件

- ・ 固形癌の多発骨転移
- ・ 骨シンチグラフィにおいて疼痛部位に一致する取込み増加

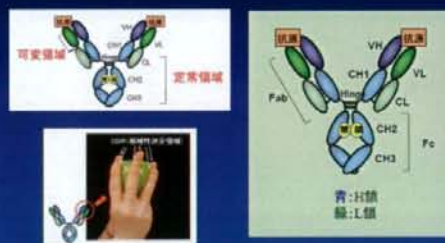


### 効果と安全性

- ・ 効果
  - 有効率: 48~86% (平均76%)\*1
  - 効果発現時期: 1~2週
  - 効果持続期間: 3~6ヶ月
- ・ 安全性
  - 白血球数、血小板数の減少\*2
  - ・ 投与8週後で最低値、12週後に回復傾向

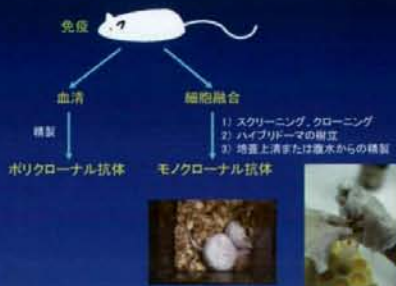
\*1 Finlay IG, et al: Lancet Oncol 6: 382-400, 2005  
 \*2 西尾正道, 他: 日本医学放射線学会誌 65: 399-410, 2005

### IgGの構造

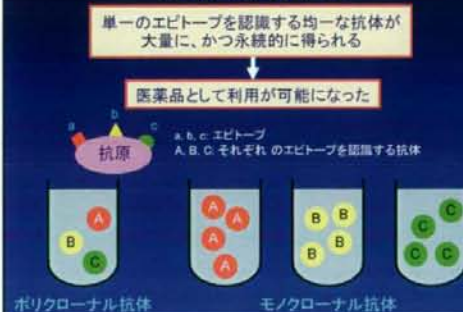


抗体医薬の開発と展望 中外製薬株式会社

### 抗体の作成方法

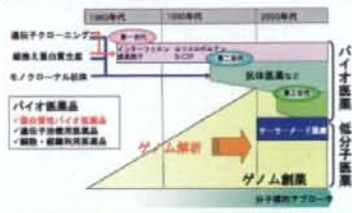


### 抗体医療の革命



## バイオ医薬品の誕生と進化

バイオ医薬品：バイオテクノロジーを用いて生産される医薬品



抗体医薬の開発と製造 中外製薬株式会社

## 抗体へのDTPAの結合



## 抗体医薬品の現状

- シンチグラフィ製剤
  - 日本で承認された薬剤はない。
- 治療薬
  - 抗体単独としての治療薬は次々に承認されている。
    - Herceptin®, Rituxan®, Avastin®, ...
  - 放射性同位元素で標識した抗体治療薬は米国で二製剤が承認されており、日本にはそのうちの二製剤が2008年に導入された。

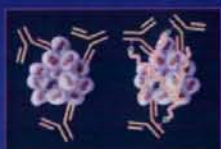
## Zevalin

- B細胞表面のCD20抗原を標的とする<sup>90</sup>Y標識抗体
- 低悪性度B細胞リンパ腫が適応となる



## B細胞リンパ腫に対する放射免疫治療

- リンパ腫細胞の放射線感受性は高い
- Cross-fire effect を有するので、抗体単独より高い効果が期待できる



抗体療法 放射免疫療法

## <sup>111</sup>In-ゼヴァリン投与後のイメージング

