

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「分子イメージング技術」（先進的イメージング技術によるがんの診断・治療創薬研究）
2. 研究開発代表者： 藤林 康久（国立研究開発法人放射線医学総合研究所）
3. 研究開発の成果

生体内分子の量の変化や働きを可視化する分子イメージング技術は、がん治療薬開発に大きく寄与するマイクロドーズ臨床試験への活用や、がんの早期発見手法の開発や有効な治療薬による治療効果の評価など、創薬研究からがん臨床研究まで様々な局面において有用性の高いものとして期待されている。また、分子イメージング技術の中でも、とくにポジトロン断層撮影法（PET）の感度は高く、生体への負担が少なく、高感度かつ高精度で観察することが可能で、医薬品の組織分布を経時的に可視化・定量化することができる。我々は、PET を用いた分子イメージング技術を中心に据え、研究代表者らによって開発された 3 つの放射性分子プローブ（ $^{64}\text{Cu}$ -ATSM、 $^{18}\text{F}$ -FEDAC、 $3\text{-}^{11}\text{C}$ -AIB）の先進的イメージング技術によるがんの診断・治療創薬研究を目指し、これらプローブの安定的製造法及び適格性のとれた品質検査法を確立し、細胞・動物による有効性を実証した。

$^{64}\text{Cu}$ -ATSM 製造においては、がんの分子標的アイソトープ治療薬として安定した製造法を確立し、安定的に供給できるシステムの構築を行い、大量製造法の最適化を達成した。また、 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM の品質検査法である純度測定として PAR 呈色試薬を用いたイオンクロマトグラフィによる分析法を確立した。次に、腫瘍内  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM 高集積領域における生物学的特性を明らかにし、その知見に基づき、 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM 標的アイソトープ治療の治療効果増強法につき詳細に検討を行い、核酸代謝拮抗剤併用  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM ががんの悪性挙動を標的とした分子標的アイソトープ治療薬となりうる可能性を示した。また、肺癌においてマウスモデルを用いた  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM による標的アイソトープ治療についての実証研究を実施し、軽微な副作用条件における有効性が示され、肺腺がんへの  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM 分子標的アイソトープ治療の有用性を支持する結果が得られた。これらの結果より、 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM のがんの分子標的アイソトープ治療薬としての実証を達成した。

$^{18}\text{F}$ -FEDAC の製造においては、安定的製造法を確立し、効率を上げることに成功し、品質検査法である HPLC 分析法においても、迅速に反応副生成物である Hydroxyethyl-DAC、原料、FEDAC の 3 化合物を分離して同時に定量分析できる方法を確立した。次に  $^{18}\text{F}$ -FEDAC の脳腫瘍モデルラットを用いた *in vivo* での定量的 PET 測定を行い、高いコントラストで脳腫瘍を検出でき、脳腫瘍と正常脳の放射能レベル比を 3 倍以上で定量評価することが可能となり、感度高く脳腫瘍を *in vivo* で定量評価できることを示した。また、肝臓がんの前がん状態診断への有用性も示した。これらの結果より、 $^{18}\text{F}$ -FEDAC の脳腫瘍診断薬としての実証を達成した。

$3\text{-}^{11}\text{C}$ -AIB においては、コロナ検出器を備えた高速液体クロマトグラフィ（HPLC-CAD）による品質検査法を確立し、分析法バリデーションを行った結果、HPLC-CAD が  $3\text{-}^{11}\text{C}$ -AIB 分析に適していることを実証した。また、 $3\text{-}^{11}\text{C}$ -AIB の安定的製造法を検証するため、3 ロット試験製造を実施し、バリデーションのとれた品質検査法により注射液の安全性を確認し、高収量で安定した  $3\text{-}^{11}\text{C}$ -AIB 製造法を確立した。次に脳腫瘍モデルラットを用いた脳腫瘍イメージングを実施し、 $3\text{-}^{11}\text{C}$ -AIB 投与後の脳腫瘍への高い放射能集積が確認され、正常脳組織に比べて高いコントラストで検出でき、脳腫瘍と正常脳の放射能レベル比を 5 倍程度で定量評価できることを示し、感度高く脳腫瘍を *in vivo* で定量評価できることを示した。これらの結果より、 $3\text{-}^{11}\text{C}$ -AIB の脳腫瘍診断薬としての実証を達成した。

以上の研究結果をまとめると、3 つの放射性分子プローブ（ $^{64}\text{Cu}$ -ATSM、 $^{18}\text{F}$ -FEDAC、 $3\text{-}^{11}\text{C}$ -AIB）の安定的製造法及び適格性のとれた品質検査法を確立し、次世代がん診断及び治療として 3 つの放射性分子プローブの細胞・動物による有効性を実証した。これにより  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM を用いた次世代がん治療、 $^{18}\text{F}$ -FEDAC 及び  $3\text{-}^{11}\text{C}$ -AIB を用いた次世代がん診断への発展が期待できる。