

ライフサイエンスのためのアイソトープ測定機器(第五シリーズ) "ライフサイエンスにおけるイメージング"

I. PET 薬剤と動物用イメージング装置

間賀田泰寛

Reprinted from RADIOISOTOPES, Vol.55, No.7 July 2006



Japan Radioisotope Association

http://www.jrias.or.jp/

資 料

ライフサイエンスのためのアイソトープ測定機器(第五シリーズ) "ライフサイエンスにおけるイメージング"

I. PET薬剤と動物用イメージング装置[†]

間賀田泰寛

浜松医科大学 光量子医学研究センター 431-3192 静岡県浜松市半田山1-20-1

Key Words: PET, radiopharmaceutical, animal, myocardium, brain, tumor

1. はじめに

2002 年 4 月に 2-deoxy-2-18F-fluoro-D-glucose (FDG) を用いる Positron Emission Computed Tomography (PET) 検査が保険適用を受ける にあたり、PET という言葉自体が一般社会に 急速に広まってきた。今では PET といえば, FDG-PET を指すといっても過言ではない状況 になりつつある。更に 2005 年より, 日本メジフ ィジックス社による FDG のデリバリーが開始 され、これまでのように院内サイクロトロンを 有した PET センターのみならず、PET 装置の みを有する病院での FDG-PET 検査も可能な状 況となってきた。本邦における PET 研究は 1979年に世界初のベビーサイクロトロンが当 時の国立療養所中野病院に設置され、翌年に放 射線医学総合研究所で FDG の臨床応用が始ま ったあたりから活発化した。筆者の前職である 京都大学では1982年, 医学部附属病院に小型 サイクロトロン, 住友重機械工業製 CYPRIS- 325型(図1)が設置され、その翌年に全身用 PET 装置が設置された。この頃にはまだ PET 用の放射性薬剤を合成する自動合成装置も,自 動というより、「遠隔」合成装置と呼ぶのがふ さわしい状況であったが、徐々に種々の PET 薬剤の合成が可能となっていった。また,1990 年には浜松ホトニクス社製の動物用 PET 装置, SHR2000の第1号機(図2)が試験運用のた めに設置され、動物用 PET 装置を用いる小動 物での機能解析をスタートした。現在は動物用 PET 装置も各社から多くの装置が発売され、 目的に合致したものを選択できるようになって きた。本シリーズは「ライフサイエンスにおけ るイメージング」がテーマであり、薬剤合成や 装置開発の詳細に関してはそれぞれ連載が予定 されているので、本稿ではまず PET 薬剤、特 に動物 PET 研究では脳機能イメージングが多 く実施されていることから脳機能イメージング 用 PET 薬剤を中心に心筋機能及び腫瘍イメー ジング薬剤について触れると共に, 動物用イメ ージング装置に関する概略を述べてみたい。

Yasuhiro MAGATA: Photon Medical Research Center, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1, Handayama, Hamamatsu-shi, Shizuoka Pref. 431-3192, Japan.

2. PET 薬剤

2·1 PET薬剤の基本的性質

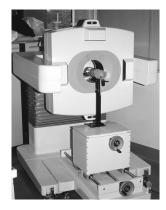
核医学的手法による生体内機能解析には放射性核種で標識された放射性薬剤(Radiopharmaceutical)を必要とする。すなわち、核医学的手法は、投与された放射性薬剤と生体を構成す

[†] Instruments for Radiation Measurement in Life Sciences (5). "Development of Imaging Technology in Life Sciences". I. PET Radiopharmaceuticals and Animal Imaging Devices.



1982年京都大学 医学部附属病院 に設置された。

図 1 住友重機械工業製超小型サイクロトロン CYP-RIS325 型



1990年、第一号機が試験 運用と物理試験データ収集 のため京都大学に設置された。ラットが麻酔下固定されている写真。

図2 浜松ホトニクス製動物用PET装置SHR2000型

る物質との相互作用の有無や程度によって,標的部位における周辺部位との放射能分布量の差を画像化する技術であると言える。そのため,放射性薬剤の有用性は,標的部位への特異的な分布性により決定され,これを達成するためにその分子設計においては様々な工夫がなされている。すなわち,物理学的性質(放射性同位元素の放射能の性質),化学的性質(標識化合物の放射化学的あるいは物理化学的性質),生物学的性質(生理活性や体内挙動に関する性質)の三つの性質を満足するように放射性薬剤は開発されている。一般の化合物と比較して放射性薬剤が有する特徴として、

・薬剤の有効期間は物理的半減期に依存し,一 般的に短い

表1 PET 用放射性医薬品に使用される主な放射性 核種

小型サイクロトロンによる製造核種

放射性核種	半減期(分)	核反応
¹⁵ O	2.04	$^{14}N(d,n)^{15}O$
		$^{15}N(p,n)^{15}O$
^{13}N	9.97	$^{16}O(p, \alpha)^{13}N$
¹¹ C	20.4	$^{14}N(p, \alpha)^{11}C$
$^{18}\mathrm{F}$	109.8	$^{18}O(p,n)^{18}F$
		20 Ne(d, α) 18 F

ジェネレータにより得られる核種

放射性核種	半減期(分)	親核種
⁶² Cu	9.7	⁶² Zn
⁶⁸ Ga	68.3	⁶⁸ Ge
82 P h	1.25	82 C r

- ・自己の持つ放射線エネルギーにより, 自己分 解が惹起されることがある
- ・化学量としては極微量であるため、薬理作用 を発現しない

等,物理的,化学的,生物学的にそれぞれ特徴的な性質を有する。

PET 用放射性薬剤に用いられる放射性同位 元素を表1にまとめた。これらの核種はポジト ロン (陽電子, β ⁺) 崩壊するため、ポジトロ ン放出核種と呼ばれる。物理的半減期は表の通 り、分単位のものがほとんどであり、このため 実際の PET 用薬剤合成の現場は自動合成装置 がその作業を担っているとはいうものの、せわ しなさを感じるし、これを用いた動物実験も時 間に追われて大変な作業となる。特に臨床検査 と異なり、一度の実験でできるだけ多くの情報 量を得ようとし、作業量が膨大となることと、 一般的には麻酔下で行うのでその管理があるた めであるが、反面、半減期が短いため、麻酔維 持を行いながら放射能の減衰を待つことが可能 となり,動物一個体で極めて同一性の高い条件 下で多種類のパラメータ計測が可能となる。

2・2 脳機能イメージング薬剤

脳は神経細胞とグリア細胞とからなる。神経 細胞は神経情報の伝達に関与し、グリア細胞は 神経細胞への栄養補給及びそこからの老廃物の 排除や神経線維(軸索)の電気的絶縁などに関与している。脳の活動は、血液より栄養素であるグルコースと酸素とを摂取し、それらによる好気的解糖系により産生されるエネルギーを主な源として営まれている。したがって、脳の核医学イメージング対象としては、血液循環、エネルギー代謝、神経伝達機能等があげられる。

2·2·1 血液循環

2.2.1.1 局所脳血液量測定剤

脳局所に存在する血液の容量を局所脳血液量 regional Cerebral Blood Volume(rCBV) という。 脳全体の血液量としては、脳重量の3~5% である。局所脳血液量の測定は血管内にのみ分 布する非拡散性化合物を用いて行う。このため に, 各臓器や組織に分布することなく長時間血 液中に存在する血球、血漿蛋白質の放射性標識 体が用いられる。PET 薬剤で血球標識を行う には,一酸化炭素ガス (C¹⁵O) を吸入させ,こ れにより標識された赤血球を用いる。ただし, 動物用PET装置を用いて動物研究を行う場 合, ¹⁵O 標識ガス用の配管が動物用 PET 室ま で来ていない、あるいは小動物に吸入させるた めの設備的又は技術的困難が伴う場合がある。 このような際には放射性ガスを小動物に吸入さ せるのは困難であるので,後述する筆者らの開 発した静脈内投与可能な¹⁵O ガス投与法¹⁾によ ることになる。血漿蛋白質の PET 薬剤として は、アルブミン(HSA)を¹¹C-ヨウ化メチルあ るいは¹⁸F-フルオロアルキル基等により化学標 識して作成する2)。また、金属ポジトロン核種 である62Cuを用いる方法として、HSA にキレ ート試薬を結合させ、これに ⁶²Cu をキレート させて作成する方法もある3。このようなキレ ート剤を介して放射性の金属イオンを蛋白質な どの化合物と結合させる場合のキレート剤を二 官能性キレート試薬と呼び、金属放射性核種を 用いる場合には汎用される。赤血球標識による 場合と, 蛋白標識による場合とではいずれも血 管外から漏出しないという点では同じであるが, サイズの違いから特に血管を閉塞させたモデル

での検討を行う場合には、蛋白標識体は通過し得ても赤血球標識体は通過しないということが起こり得るので、両者の結果が同一にならないことは想像に難くない。

2·2·1·2 局所脳血流量測定剤

脳局所における血液の流速を局所脳血流量 regional Cerebral Blood Flow (rCBF) という。 筆者らが測定したラットにおける全脳平均血流量は 61 mL/100 g 脳/min であり⁴, ヒトの CBFと大差はない。局所脳血流量測定を可能とする放射性医薬品には、①脳血液関門 (BBB) を自由に通過して速やかに脳組織内に拡散するが、脳組織内では不活性で、血流に応じて脳組織から血液中に洗い出されるもの(拡散型)、②血液-BBB を自由に通過して、効率良く脳組織内に取り込まれ長時間とどまるもの(蓄積型)の二種があるが、PET 薬剤として用いられているのは前者のもののみである。

① 拡散型脳血流量測定剤

生体膜を自由に透過する拡散型でかつ生体内 で不活性である放射性化合物は、血流により脳 に運ばれると、BBBを自由に通過して速やか に脳組織内に拡散するが、脳組織内では不活性 であるため脳内での相互作用が無く, 再び BBB を自由に通過して,血流に依存して脳組織から 血液中に洗い出される。そこで、このような拡 散型の放射性化合物を用いれば、血液から脳組 織への移行と脳組織から血液への流出の二つの 過程、又は脳組織から血液への流出の過程のみ を解析することにより血流量を求めることがで きる。PET 薬剤としては前者のタイプのもの が用いられており、¹⁵O-水(H₂¹⁵O)を静注す るか、C¹⁵O₂を持続吸入させる。C¹⁵O₂の吸入 は、吸入後、肺胞毛細管において炭酸脱水素酵 素により速やかに H₂¹⁵O となるので、H₂¹⁵O の 静注と同じ結果となる。

② 蓄積型脳血流量測定剤

前述の通り、このタイプの脳血流測定用 PET 薬剤は現在のところ報告されていない。このタ イプの測定剤の測定原理としては、血液により

脳に運ばれ、BBBを自由に通過して、脳組織 内に取り込まれ、測定終了時まではその部位か ら流失しなければ、その部位に集積した放射能 は血流量に比例することにある。このような薬 剤には①BBB 透過性が高く、脳への摂取率が 高いこと (摂取率 100% が理想), ②測定時間 終了時まで、取り込まれた放射能はその部位か ら流失せず、組織に固定されていること、③血 中放射性代謝物は脳組織内へ移行しないこと, 等が必要である。この蓄積型局所脳血流量測定 剤としては SPECT 用製剤である塩酸 N-イソ プロピル-4-ヨードアンフェタミン (123 I-IMP) や 99mTc キレート化合物であるエキサメタジム テクネチウム (^{99m}Tc-HM-PAO) 及び [N,N'-エチレンジ-L-システイネート] オキソテクネ チウムジエチルエステル(^{99m}Tc-ECD)がある。 しかしながら拡散型脳血流測定剤の方法によっ て脳血流を測定できない環境にある場合, 脳血 流というパラメータ自体は特にモデル動物での PET 研究には重要な意味を持つので、今後こ のタイプの PET 薬剤の開発も期待される。

2・2・2 エネルギー代謝機能測定剤

脳は、血液によって供給される酸素とグルコースとを用いた好気的解糖系によって高エネルギーリン酸化合物である ATP を産生し、これをエネルギー源として用いることで活動している。しかも、脳は細胞内でのグルコースの供給源であるグリコーゲンをほとんど貯蔵しているが、消費されるグルコースはほとんど貯蔵してとから、消費されるグルコースはほとんど貯蔵によって運ばれるものを出いている。そのため、酸素及びグルコースの代謝率の測定は脳の各部位での細胞活動の指標として重要である。一般に、生理的条件下では下重要である。一般に、生理的条件下では下減とはエネルギー代謝とは平行しているが、病態では両者はしばり解離するため、病態では両者はしばりば解離するため、病態では下ル動物を用いた PET 研究では両者を測定し比較することが望ましいといえる。

① 酸素代謝量測定剤(酸素消費量測定剤) 脳では体全体で消費する酸素の約1/5を消費 しており、脳血流により運ばれた酸素が脳組織

に取り込まれて消費される量, 局所脳酸素消費 率 regional Cerebral Metabolic Rate of Oxygen (rCMRO₂) のラット脳全体の平均値は約192 μmol/100 g 脳/min であり¹),人での平均値と 大きく変わらない。脳酸素消費率の測定は、酸 素自身の標識体である酸素ガス℡О₂を用いる以 外には今のところ方法がない。¹⁵O₂は、吸入後 肺毛細血管内で赤血球中のヘモグロビンと結合 して脳まで運ばれ、その一部が脳組織内に取り 込まれ、細胞内で電子伝達系から水素を受け取 り H₂¹⁵O となり、血液に放出される。そこで、 一定濃度の¹⁵O₂を持続吸入させ,動脈血液中と 脳内の放射能濃度を測定することにより, 血中 酸素が脳組織に移行する比率、脳酸素摂取率 oxygen extraction fraction (OEF) を求め、こ れと動脈中酸素濃度及び脳血流量の積により CMRO2が求められる。ただ、動物用PET室 までガス配管が設置されていなかったり,技術 的に吸入させることが困難な場合は、筆者らの 開発した,あらかじめ血液に¹⁵O₂を結合させ, この血液を静脈内投与する方法(インジェクタ ブル¹⁵O₂法)を用いることで同様の結果を得る ことができる1)。

② 局所グルコース代謝率測定剤

脳では体全体で消費するグルコースの約 1/5 を消費しており、脳全体の平均グルコース代謝率(ブドウ糖代謝率)regional Cerebral Metabolic Rate of Glucose(rCMRglc)は約 $51~\mu$ mol/100~g 脳/min である 4)。なお、グルコースは炭素原子を六つ含むため、完全に燃焼されるためにはグルコース消費量と酸素消費量の比は 6~c なるが、実際には全てがエネルギー産生に用いられるわけではないので 4~ 前後の値となる。

グルコース代謝率を求めるために用いられる PET 薬剤がグルコースの 2 位の水酸基を¹⁸F に 置換したフルオロデオキシグルコース¹⁸F-FDG である。FDG はグルコース C-2 位の水酸基が フッ素に置換されているものの,グルコースと 同様にグルコース輸送体 GLUT により血液か ら細胞内に輸送された後,解糖系の第 1 番目の

図3 メタボリックトラッピング

反応であるヘキソキナーゼによる C-6 位リン酸 化を受ける。しかし、生成する FDG-6-リン酸 (FDG-6-P) はそれ以上解糖系酵素の代謝を受 けず、また GLUT に認識されず、かつ水溶性 が高いために BBB を透過できない。また、へ キソキナーゼによる C-6 位リン酸化の逆反応で ある脱リン酸化をおこす酵素であるグルコースー 6-ホスファターゼ G6P-ase の活性が脳では非 常に低い。したがって、FDG は脳細胞内のへ キソキナーゼの活性に応じて FDG-6-P として 細胞内に蓄積する。更に、 ヘキソキナーゼは解 糖系の第1番目の律速段階に位置する酵素であ り、その活性は細胞のグルコース代謝速度を律 することから、FDG の蓄積量から rCMRglc を 測定することができる。FDG の場合のように、 特定の酵素により代謝を受け、それ以降代謝さ れずに組織内に滞留する集積機序をメタボリッ クトラッピング(代謝トラッピング)という(図3)。

2.2.3 神経伝達機能

脳には多数の神経細胞があり、これらが複雑なネットワーク(回路網)を作ることによって高次の脳機能を支えている。各々の神経細胞は完全につながっているのではなく、お互いの接合部には50~500Åの間隙がある。この神経細胞と神経細胞との接合部をシナプスと呼んでおり、脳神経系の情報伝達は、刺激に応じて前

シナプスの神経細胞の神経終末よりシナプス間 隙に放出された神経伝達物質が、シナプス後膜 (効果器細胞) に存在する特異的結合部位, す なわちレセプターに結合することにより行われ る(図4)。したがって、神経伝達機能を調べ るためには、神経伝達物質の動態(生合成,シ ナプス小胞への貯蔵,シナプス間隙への放出, 代謝,再取り込み),シナプス前膜機能(シナ プス前膜に存在する神経伝達物質の再取り込み 部位トランスポーターを標的とすることが多 い), レセプターの分布と活性, 二次伝達物質 の動態などを評価することが必要である。この ような神経伝達機能を測定するための放射性薬 剤については、現在開発研究が盛んに行われて いる。特に動物 PET 研究においては、神経伝 達機能の PET イメージングにより脳機能や脳 神経疾患の理解につながることが期待されてい る。

これらの神経伝達の過程に関与する化合物にはかなり厳密な化学構造が要求されることから、これらの機能の測定に用いられる放射性薬剤にも多くの条件が必要である。例えば、レセプターやトランスポーターの分布や親和性の測定に用いられる放射性化合物には、①対象レセプターやトランスポーターへの結合における親和性、特異性、選択性が高いこと、②結合対象である

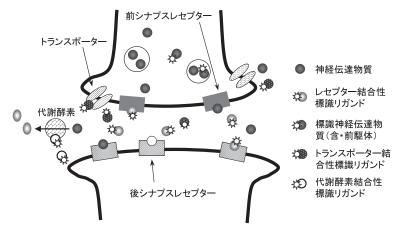


図4 神経機能イメージング

表2 現在用いられている中枢神経イメージング用の主な PET 薬剤

PET薬剤

N-¹¹C-メチルスピペロン ¹¹C-ラクロプライド ¹¹C-SCH23390 ¹¹C-β CFT ¹¹C-フルマゼニル N-¹¹C-メチルピペジリルベンジレート ¹¹C-WAY100635 ¹¹C-MDL100907 ¹¹C-McN5652 ¹¹C-Deprenyl 6-¹⁸F-フルオロドーパ

測定対象

ドーパミンD₂レセプター、セロトニンレセプタードーパミンD₂レセプタードーパミンD₁レセプタードーパミントランスポータベンゾジアゼピンレセプタームスカリンレセプターセロトニンレセプター5HT_{1A}セロトニントランスポータモノアミン酸化酵素Bドパミン代謝

レセプターやトランスポーターの濃度は極低濃度であるので(fmol ~ pmol/g 脳程度),投与される薬物量は化学量的に少なく,比放射能が高いこと,③脳内で代謝されないこと,④血液脳関門透過性が高いこと,⑤対象レセプターやトランスポーターとの結合が律速となること,⑥定量的な解析に適した動態を示すこと,などの条件を満たすことが必要である。特に生体内のレセプターやトランスポーターには本来結合する神経伝達物質がまったく異なるにもかかわらず,蛋白質としての構造類似性が高いためにできるだけ高い選択性を有する化合物開発が必要となる。主なものを表2にまとめた。

2・2・4 その他

アルツハイマー病の主要な神経病理学的変化

の一つである老人斑は、発症課程の最も早期から検出されることが知られている。老人斑の主要構成成分はアミノ酸 40 個又は 42 個からなるアミロイド β ($A\beta$) ペプチドであり $A\beta$ プラークとも呼ばれる。 $A\beta$ ペプチドは凝集性が高く、容易に線維形成し不溶化し、アルツハイマー病との関連性が報告されている。このため、アルツハイマー病の早期診断を目的として、インビボにおいて $A\beta$ プラークをイメージングする薬剤の開発が急速に進んでいる。すなわち、病理組織標本作製時に用いられる老人斑を染色する色素である Chrysamine-G、Thioflavin-T などを基本骨格にした放射性標識誘導体が数多く開発されている。1999 年、UCLA の Barrio らにより蛍光色素である DDNP の誘導体、 18 F-

FDDNP が開発された⁵⁾。本標識薬剤はインビ トロにおいて、老人斑及びこれと並ぶアルツハ イマー病に代表的な病理所見である神経原線維 変化双方に結合することが確認され、アルツハ イマー病患者での検討では糖代謝低下部位に一 致して、¹⁸F-FDDNP集積の上昇が認められた。 更に, 同部位での Aβ プラークの形成が剖検 によっても確認されている。ただ、本薬剤につ いては、非特異的結合が高いなど、その集積の 意義についての詳細な検討が必要である。また, Thioflavin-T 誘導体の PET 薬剤としては, 2001 年ピッツバーグ大学の Klunk らにより開発さ れた¹¹C-6-Me-BTA-1 や¹¹C-6-OH-BTA-1 などが あり、インビボ、インビトロにおける検討がな されている⁶⁾。2002 年には Mathis らにより¹¹C-6-OH-BTA-1 (PIB) によるヒトでの検討結果 が発表され、アルツハイマー病患者では正常人 に比べて高い取り込みが認められたとの報告が なされた。これらの薬剤を用いた基礎検討には 遺伝子改変モデル動物を用いることが有効であ り、小動物を用いる PET 研究による成果が期 待される。

2・3 心筋機能イメージング薬剤

小動物モデル実験系では多くの心筋障害モデルが報告されており、その動物用PETを用いる研究領域は広いが、動物用PETによるこれまでの多くの研究は心筋血流と心筋エネルギー代謝を中心としたものである。

2・3・1 心筋エネルギー代謝

脳における糖代謝評価同様に、FDG は心筋内にメタボリックトラッピングされる。脳の場合と大きく異なるのは絶食時の心筋は一般に脂肪酸を代謝基質としてATP産生を行うが、虚血にさらされるとグルコース代謝が亢進することである。また、血糖値・インスリン値が高い時は心筋は盛んにグルコースを取り込むが、一方、壊死心筋では代謝は行われていない。このことを利用して虚血性心疾患における viability 判定やその他の心疾患の診断にきわめて有用な

情報を与えられる。小動物では絶食を上手くコントロールすることが難しく、一定の血液データ条件下での検討を行う際には注意を要する。

上記のように空腹時には心筋は脂肪酸をエネ ルギー基質に利用するので,これを観察する目 的でいくつかの脂肪酸誘導体が開発された。そ の一つが長鎖脂肪酸である¹¹C-パルミチン酸で あり、本剤は心筋に取り込まれるとβ酸化に より代謝され¹¹C-アセチル CoA となり TCA 回 路を経て¹¹C-CO₂となって心筋より洗い出され る。これを利用して放射能の心筋からの洗い出 しを測定し、心筋の脂肪酸代謝を評価すること ができる。ただし、¹¹C-CO₂となるまでに複雑 なプロセスが介在するため評価が難しいことが 多く、最近ではあまり用いられていない。なお、 SPECT で利用される¹²³I-BMIPP と同様にメタ ボリックトラッピングされる¹¹C-BMHDAとい う分枝脂肪酸もあるが、パルミチン酸同様、そ の標識合成の反応基質の調製が煩雑であり、最 近は用いられていない。

脂肪酸同様のカルボン酸系化合物である 11 C-酢酸は心筋酸素代謝の評価に用いられる。本化合物は心筋に急速に取り込まれ、 11 C-アセチル CoA となり、TCA 回路で代謝されて 11 C-CO $_2$ となり心筋から洗い出される。この 11 C-CO $_2$ に変換される速度が電子伝達系における酸素代謝と比例することから,放射能の心筋からの洗い出しを測定することにより心筋での酸素代謝を評価することが可能である(図 5)。なお,臨床 PET においては 15 O-酸素ガスを用いて心筋酸素代謝を求めることも行われつつあるが,小動物においては心筋厚みが 2 mm 弱という状態で 15 O の β 線の平均飛程が 1.2 mm あり,その大きさも相まってなかなか使い難い状況である。

2.3.2 心筋血流

半減期約10分の¹³Nで標識された¹³N-アンモニアは心筋血流の評価に用いられる代表的なPET製剤である。本化合物は血流にのって心筋に運ばれると速やかに取り込まれ、Glutamine Synthetaseにより代謝され心筋内に固

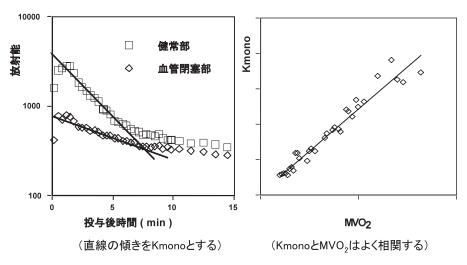


図5 ¹¹C-酢酸を用いる心筋酸素代謝評価

定される。その分布は心筋血流分布を反映しておりこれを画像化することで心筋血流の情報が得られる。「N-アンモニアを用いた PET による血流評価ではコンパートメントモデル解析の手法を用いて心筋血流の絶対値を求めることができる点で優れている。

また、脳血流評価に用いられる¹¹O-H₂Oでも心筋血流の評価に用いることもできる。¹³N-アンモニアと異なり拡散により心筋内に取り込まれるため、より純粋な血流評価を行うことができるが、一方、心筋内と左室壁を描出するためには同じく¹⁵Oで標識された¹⁵O-COによる血液プール画像との間で画像処理を行わなければならないという問題があり¹³N-アンモニアに比べて信頼性が高いという考え方もあるものの、小動物 PET 研究では利用しにくい。

2·3·3 神経機能

心筋は交感神経系であるノルアドレナリン系と副交感神経系であるアセチルコリン系の支配を受けている。近年,脳の神経系と同様に心筋でも受容体,再取込部位,神経伝達物質代謝等を画像化しうる PET 薬剤が報告されつつある。 ノルアドレナリン系ではポストシナプス側に存在する α レセプターのイメージング剤である $^{11}\text{C-GB67}^{7}$,同じく β レセプターのイメージン

グ剤である¹¹C-CGP12177⁸⁾や,より合成の簡便な¹¹C-CGP12388⁹⁾,SPECTで用いられる¹²³I-MIBGと同様にプレシナプス側に存在する再取込部位,Uptake 1により取り込まれる¹¹C-HEDなどがある。アセチルコリン系ではポストシナプス側に存在する M2 レセプターのイメージング剤である¹¹C-MQNB,神経終末内でアセチルコリンがベジクルへ取り込まれ貯蔵されるが、このベジクルへの取り込み部位のイメージング剤としてベサミコール誘導体である¹¹C-FEOBVなどがある。

2・3・4 その他

ジェネレータ核種として **2Rb や **2Cu を用いる検討が行われている。特に **2Rb は半減期が約1.3分と短く、Na や K と同じくアルカリ金属であり、その心筋血流イメージング剤としての有用性が期待されている。

2・4 腫瘍イメージング薬剤

現在の臨床 FDG-PET の爆発的な広がりは、 もちろん優れた腫瘍イメージング能を有することが第一義であるが、『F自身の使いやすい半減期にもあると思われる。FDGのデリバリーを開始したメーカーサイドから見ると FDG 製造ラボへの投資費用に見合う将来が望まれるわ けで、FDG に続く腫瘍を対象とした新しい ¹⁸F 標識製剤開発が今後の放射性医薬品開発の一つの流れであろうと推察される。

2·4·1 核酸誘導体

腫瘍イメージング剤の一つであるチミジン誘 導体の ¹⁸F-FLT は現在盛んに研究が行われて おり、今後の動向が期待される100。チミジン誘 導体の ¹⁸F-FLT はチミジンの水酸基の一つが ¹⁸Fで置き換わった構造をしている。最近の報 告では、細胞周期の指標である MIB-1 や Ki67 の発現量と18F-FLTの集積量に高い相関が認 められている。がん診断における FDG の欠点 として、マクロファージへの取り込み等、炎症 部位への高い取り込みが指摘されている。18F-FLT はその腫瘍描出能としては FDG には劣る ものの、FDGとは異なる臨床情報を得られる 可能性があり、特に腫瘍の質的情報を得ること で治療方法の選択等に役立つことが期待される。 この ¹⁸F-FLT に似た構造のものに、FIAU 等が あるが、こちらは生体内に存在するチミジンキ ナーゼに対して活性を有しないが、HIV 由来 のチミジンキナーゼには活性を有し、リン酸化 される。そのため、この性質を利用して遺伝子 治療の際のレポーター遺伝子の発現確認に用い られている。

2・4・2 アミノ酸誘導体

腫瘍はその高い分裂能から蛋白合成も盛んであり、いくつかのアミノ酸誘導体もイメージングに用いられている。その一つである ¹⁸F-fluoro-α-methyltyrosine(FAMT)は ¹⁸F で標識したチロシンのアナログである ¹¹⁾。膜貫通型の蛋白である L型アミノ酸トランスポータで輸送され、細胞内で代謝されずに滞留する。脳腫瘍では悪性脳腫瘍(低分化腫瘍)はより高い集積を示すなど良性疾患、高分化腫瘍との鑑別に役立つと言われている。臨床レベルでの有用性に関する検討が基礎研究に比較して先行している状況であり、今後動物用 PET 装置を用いる研究により詳細な基礎検討が行われることが望まれる。

"C-メチオニンは古くから腫瘍イメージングに用いられているアミノ酸PET薬剤の一つである。メチオニンは蛋白とポリアミン合成及びトランスメチレーション反応に必要な必須アミノ酸であり、アミノ酸膜輸送、蛋白合成、メチル化反応などの亢進によりがんへの取り込みが亢進することが知られている。また、メチオニンはFDGに比べ炎症部位に対する集積が少ない傾向があり、化学療法や放射線治療によってより早く集積が減少し治療評価に優れる可能性があることから、腫瘍の新規治療効果判定モデルとして用いられることが多い。

2・4・3 その他

¹¹C-Choline は細胞膜リン脂質の生合成に関与して腫瘍へ集積すると言われており、その集積の程度は腫瘍細胞の増殖能を反映していると言われている¹²。 ¹¹C-Choline の長所としては、血液中からの消失速度が速いために静注 5 分後から撮像を開始できることにある。また ¹¹C-Choline は脳への生理的集積がきわめて低く、空腹状態では尿への排泄が少ないために、FDGでは生理的集積が問題となる脳腫瘍や骨盤部腫瘍の診断に特に有用性が高い。一方、 ¹¹C-Choline は肝臓、脾臓、膵臓、十二指腸への集積が高いために上腹部の腫瘍イメージングには向かないという欠点も指摘されている。

金属ポジトロン核種である 62 Cu を用い、 62 Cu 不TSM というキレート剤とすることで,低酸素細胞に特異的に集積させることが可能となった。低酸素腫瘍は,放射線抵抗性とともに,ある種の抗がん剤に対して感受性を持つことが知られ,その部位の存在を明らかにすることは治療方針を決定する上で有用性が高い。また同位体である半減期 13 時間の 62 線並びにポジトロンを放出する核種 64 Cu が知られている。Fujibayashi らは本核種の 64 年級が治療効果を有することを報告し 13 7,本核種がサイクロトロンにより製造されることから治療と体内動態をPET により同時に追跡できる核種として期待される。

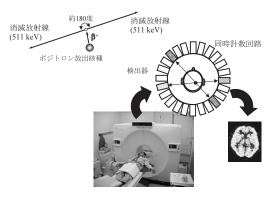


図6 PET 測定の原理

PET 薬剤を用いる動物用イメージング 装置

ポジトロン核種で標識された PET 薬剤を用いた動物研究でのイメージング装置は、microPET に代表される小動物用 PET 装置をはじめとして、現在では多くの PET 装置が開発され、各社より販売されている。これとは別にユニークなものとして、浜松ホトニクス社が開発したポジトロン核種を用いるプラナーイメージング装置というものもある。また、インビボでの動物研究ではないが、生きた組織スライスを用いて PET 薬剤の組織への取り込みを観察する手法及び装置も開発された。これらについて概観する。

3·1 動物用 PET 装置

壊変に伴いポジトロン核種から放出された陽電子は電子と結合して消滅する。このときに、電子2個分の質量に相当するそれぞれ511 keVのエネルギーを持つ2本の消滅放射線を180°方向に放出する。そこで、放射線検出器であるシンチレータをリング状に多数配列し、この二つの消滅放射線を同時にとらえることができれば、その二つの検出器を結ぶ直線上にポジトロン核種が存在したことがわかる。これを同時計数と呼ぶが、複数回この作業を繰り返せば各直線の交点が求まり、特定の部位に集積した放射能分布の位置を正確に同定できる(図6)。ポ

ジトロン核種は β^+ 線を放出するが, β^+ 線自体のエネルギーは核種によって異なっており,小さい順に F<C<N<O となる。また,最大飛程としては 18 F が 2.6 mm であり, 15 O では 8.4 mm となる。実質的には 15 O を除いて 1 mm 以下の飛程ではあるが,ラットやマウスの脳局所,例えばドーパミンレセプターの多く存在する線状体でその大きさは米粒大であり,上記のポジトロン核種を用いる以上,得られる画像の分解能としては限界がある。

臨床用 PET 装置のシンチレータには、検出 感度が高く加工しやすい BGO (Bi₄Ge₃O₁₂)が一 般的に利用されているが、小動物用 PET 装置 にはより高性能なシンチレータである GSO (Gd₂(SiO₄)O)やLSO(Lu₂(SiO₄)O)が用いられ ている。特に LSO は発光量が多く、減衰時間 も短いことから優れたシンチレータであるが、 稀少物質が用いられることから非常に高価であ ることが難点である。LSO を用いた小動物用 PET 装置としては今や小動物用 PET 装置の代 名詞ともなった microPET がある (図7)。こ れは 1997年, UCLA の Cherry SR らにより報 告されたもので14), その後, コンコード社が発 売を担当し、現在では第3世代となる Focus 120,220 という製品と共にシーメンス社が発 売している。空間分解能は視野中心で 1.3 mm を達成している。しかしながらシンチレータ自 体も一定の厚みがあり、リング状に配置されて いることから、 視野中心から外れれば空間分解 能の劣化は避けられず、どの装置も 2.5 mm 前 後の分解能となっている。また、最近では半導 体検出器を用いる試みが行われている。カナダ のアドバンスト MI 社の LabPET は検出器に アバランシェフォトダイオードを用いており, カタログ的には現在の最高値であると思われる 空間分解能 1.1 mm を達成している。上記のよ うに対象となる局所の大きさが数 mm 程度と なるため, これら装置の空間分解能ではいずれ にせよ部分容積効果の影響は避けられないと考 えるべきであり、定量値を得るのであれば、何





¹⁸F-F-を投与後のラット(420g)骨画像 Focus220による(5 ベッドポジション)

図7 microPET とそれにより得られた画像

らかの補正が必要となろう。なお、複数社の小動物用 PET 装置の性能比較表を筆者の HP*に掲載しているので参考にされたい。

3・2 マルチモダリティ機

臨床用 PET 装置の分野では解剖学的情報や 吸収補正を目的として CT 装置を組み合わせた PET/CT 装置が Townsend らにより報告され て以来¹⁵⁾, PET 専用機は徐々に機種が減少し, 上記のようなマルチモダリティ機が主流となり つつある。また、PETやSPECTの製品開発 当初に試みられていた PET/SPECT といった マルチモダリティ機も FDG のデリバリー時代 を迎えて再び脚光を浴びつつある。動物用 PET 装置の世界でも同様のことが始まりつつあり, 既に上記のようなマルチモダリティ機も発売さ れている。小動物の場合、骨も薄いし、体自体 も小さいことから放射線の吸収に関しては大き な問題とならないと言われており、事実、小動 物用 PET 機では吸収補正用の機構やプロトコ ールのないものもある。したがって、CT 装置 とのハイブリッドは解剖学的情報を得ることに

http://www2.hama-med.ac.jp/w3a/photon/photon4/index-j.html

役立つと共に、CT装置としての研究を行うことができるため省スペースにもなるという考え方も成り立つ。

3・3 プラナーポジトロンイメージングシス テム (PPIS)

浜松ホトニクスにより、PPIS装置が開発され¹⁶⁾ 発売されている。これは上記の PET 装置と異なり、ポジトロン核種を用い、消滅放射線を検出してプラナー画像を得るものである(図 8)。ただし、シングルフォトン核種によるプラナー画像とは異なり、対向した一対の検出器を有しこの間で同時計数を行い、検出器間の中心で画像を作成する仕組みとなっているため、1.6~2.2 mm と視野全体にわたり高い空間分解能を有している。平面画像であるので PET に比べるといくつかの制限はあるものの、使用対象を選択することでコストパフォーマンスに優れた装置と考えられる。実際、植物における各種条件下での水流変化を検討するなど、ユニークな研究が行われている。

3・4 ダイナミックポジトロンオートラジオ グラフィ法

上記のPET装置やPPISでは生きた動物を 用いてインビボ画像を得ることが可能であるが、

^{*}各社小動物用 PET 装置性能比較表 浜松医科大学 光量子医学研究センター

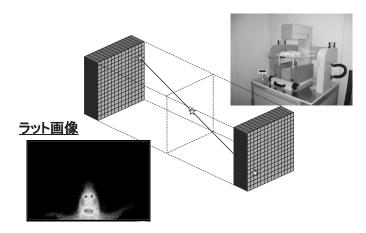


図8 プラナーイメージングシステム

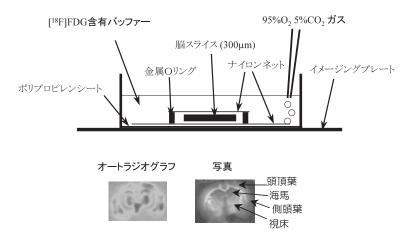


図9 ダイナミックポジトロンオートラジオグラフィ法

組織スライスを用い各種 PET 薬剤の動態を観察しようという試みがなされている。図9に示すように300 µm の厚みに切られた脳スライスを用い、適当なバッファー中に沈め、下部にイメージングプレート等を置く。ここでバッファー中にPET 薬剤を添加し、一定時間ごとにイメージングプレートを入れ替えることでスライス画像の時間変化を得ようとするものである。本法は1995年に Uppsala 大学において Matsumura らにより報告された「17)。その後、Sasakiらはイメージングプレートの代わりにシート状固体シンチレータを用い、これから放出される光を超高感度フォトンカウンティングシステムで測定することによりダイナミックデータ収集

を可能としたリアルタイムバイオラジオグラフィ法を開発した¹⁸⁾。いずれにせよ,このような組織スライスを用いる方法はバッファー中の環境を容易に変えることができることから,適用可能な PET 薬剤に限りはあるものの,目的により細胞レベルとインビボでの検討の間をつなぐものとして期待される。

3·5 動物用PET装置を用いた機能定量解析 インビボイメージング法では投与量,対象と なる組織内関心領域の放射能濃度時間変化と血 液採取をすれば血中放射能濃度時間変化を知る ことができるのみであるが,これらから測定対 象反応の速度定数,すわなち,糖代謝イメージ

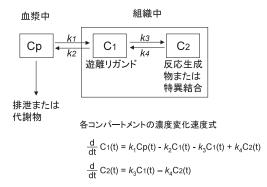


図 10 2 ティッシューコンパートメントモデル

ングであれば膜輸送速度, リン酸化反応速度あ るいは糖代謝速度であり、レセプターイメージ ングであればレセプターへの解離定数やレセプ ター密度,あるいはその指標となるバインディ ングポテンシャル等を何らかの方法で求める必 要がある。なお、血液中放射能のうち、実際の 反応速度解析に用いられるのは一般的には未変 化体の時間放射能曲線であり、末梢臓器で代謝 された代謝物を差し引いて除かねばならない。 代謝物の割合は HPLC や TLC 等で分析可能で あるが、対象が小動物の場合、採血量も小さく なるので効率の良い評価系が必要である。それ らを基に、図10に示すようなコンパートメン トモデルを構築することができる。これらの微 分方程式の解析解を得ることで必要とする反応 速度定数を求めることができる。

上記の解析解を得る方法だとデータにノイズを含んだ場合、解が安定しないという欠点がある。これを克服し、計算を簡略化する方法として多くの方法論が提出されている。対象が小動物である場合、先にも述べたように関心領域の大きさと装置の空間分解能のバランスから部分容積効果を大きく含む場合もあり注意が必要となる。このため、解析法として、相対的な時間変化のみを考慮すれば良い方法を用いるか、何らかの方法により部分容積効果を補正する方法を適用する必要がある。

4. おわりに

以上示してきたように、近年多くの PET 薬 剤が報告され生体内の様々な機能をインビボで イメージング可能となってきた。また動物用 PET 装置,特に小動物用 PET 装置の空間分解 能も改善され、最近の学会では新規薬剤の開発 と同時に小動物でのイメージングを行わないと 論文にならないのではないかと勘ぐってしまう ほどである。実際にはまだまだインビボでは計 測不可能な生体機能が数多くある。今後更に遺 伝子操作技術の開発と相まって多くの動物モデ ルも提唱されるに伴い、動物用 PET 装置を用 いる研究分野は合目的的な PET 薬剤開発や 様々な生理機能解析, 病態理解, 新規治療法の 開発等, 臨床 PET の普及とはまた分野を異に すると言っても過言ではない研究領域を構築可 能なのではないかと思われる。

文 献

- Magata, Y., Temma, T., Iida, H., Ogawa, M., Mukai, T., Iida, Y., Morimoto, T., Konishi, J. and Saji, H., Development of injectable O-15 oxygen and estimation of rat OEF, J. Cereb. Blood Flow Metab., 23, 671-676 (2003)
- 2) Chang, Y.S., Jeong, J.M., Lee, Y.S., Kim, H.W., Rai, G.B., Lee, S.J., Lee, D.S., Chung, J.K. and Lee, M.C., Preparation of ¹⁸F-human serum albumin: a simple and efficient protein labeling method with ¹⁸F using a hydrazone-formation method, *Bioconjug. Chem.*, 16, 1329-1333 (2005)
- 3) Okazawa, H., Fujibayashi, Y., Yonekura, Y., Tamaki, N., Nishizawa, S., Magata, Y., Ishizu, K., Tsuchida, T., Sadato, N., Konishi, J. et al., Clinical application of ⁶²Zn/⁶²Cu positron generator: perfusion and plasma pool images in normal subjects, Ann. Nucl. Med., 9, 81-87 (1995)
- 4) Magata, Y., Saji, H., Choi, S.R., Tajima, K., Taka-gaki, T., Sasayama, S., Yonekura, Y., Kitano, H., Watanabe, M., Okada, H. et al., Noninvasive measurement of cerebral blood flow and glucose metabolic rate in the rat with high-resolution

- animal positron emission tomography (PET): a novel in vivo approach for assessing drug action in the brains of small animals, *Biol. Pharm. Bull.*, 18, 753-756 (1995)
- 5) Agdeppa, E.D., Kepe, V., Liu, J., Flores-Torres, S., Satyamurthy, N., Petric, A., Cole, G.M., Small, G. W., Huang, S.C. and Barrio, J.R., Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease, *J. Neurosci.*, 15, RC189 (2001)
- 6) Mathis, C.A., Wang, Y., Holt, D.P., Huang, G.F., Debnath, M.L. and Klunk, W.E., Synthesis and evaluation of ¹¹C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J. Med. Chem.*, 46, 2740-2754 (2003)
- 7) Law, M.P., Osman, S., Pike, V.W., Davenport, R.J., Cunningham, V. J., Rimoldi, O., Rhodes, C. G., Giardina, D. and Camici, P.G., Evaluation of [11C] GB67, a novel radioligand for imaging myocardial alpha 1-adrenoceptors with positron emission tomography, Eur. J. Nucl. Med., 27, 7-17 (2000)
- 8) Van Waarde, A., Meeder, J.G., Blanksma, P.K., Brodde, O.E., Visser, G.M., Elsinga, P.H., Paans, A. M., Vaalburg, W. and Lie, K.I., Uptake of radioligands by rat heart and lung in vivo: CGP 12177 does and CGP26505 does not reflect binding to beta-adrenoceptors, Eur. J. Pharmacol., 3; 222, 107-112 (1992)
- 9) Elsinga, P.H., Doze, P., van Waarde, A., Pieterman, R.M., Blanksma, P.K., Willemsen, A.T. and Vaalburg, W., Imaging of beta-adrenoceptors in the human thorax using (S)-[11C]CGP12388 and positron emission tomography, Eur. J. Pharmacol., 21; 433, 173-176 (2001)
- 10) Grierson, J.R. and Shields, A.F., Radiosynthesis of 3'-deoxy-3'-[18F] fluorothymidine: [18F] FLT for imaging of cellular proliferation in vivo, *Nucl. Med. Biol.*, 27, 143-156 (2000)
- 11) Tomiyoshi, K., Amed, K., Muhammad, S., Higuchi,

- T., Inoue, T., Endo, K. and Yang, D., Synthesis of isomers of ¹⁸F-labelled amino acid radiopharmaceutical: position 2- and 3-L-¹⁸F-alpha-methyltyrosine using a separation and purification system, *Nucl. Med. Commun.*, **18**, 169-175 (1997)
- 12) Hara, T. and Yuasa, M., Automated synthesis of [¹¹C] choline, a positron-emitting tracer for tumor imaging, Appl. Radiat. Isot., 50, 531-533 (1999)
- 13) Obata, A., Kasamatsu, S., Lewis, J.S., Furukawa, T., Takamatsu, S., Toyohara, J., Asai, T., Welch, M.J., Adams, S.G., Saji, H., Yonekura, Y. and Fujibayashi, Y., Basic characterization of ⁶⁴Cu-ATSM as a radiotherapy agent, *Nucl. Med. Biol.*, 32, 21-28 (2005)
- 14) Cherry, S.R., Shao, Y., Silverman, R.W., Chatziioannou, A., Meadors, K., Siegel, S., Boutefnouchet, A., Farquhar, T., Young, J., Jones, W.F., Newport, D., Moyers, C., Andreaco, M., Paulus, M., Binkley, D., Nutt, R. and Phelps, M.E., MicroPET: a high resolution PET scanner for imaging small animals, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 44, 1161-1166 (1997)
- 15) Beyer, T., Townsend, D.W., Brun, T., Kinahan, P. E., Charron, M., Roddy, R., Jerin, J., Young, J., Byars, L. and Nutt, R., A combined PET/CT scanner for clinical oncology, J. Nucl. Med., 41, 1369-1379 (2000)
- 16) Uchida, H., Okamoto, T., Ohmura, Y., Shimizu, K., Satoh, N., Koike, T. and Yamashita, T., A compact planar positron imaging system, *Nucl. Instr. Meth. Physics. Res. A*, 516, 564-574 (2004)
- 17) Matsumura, K., Bergstrom, M., Onoe, H., Takechi, H., Westerberg, G., Antoni, G., Bjurling, P., Jacobson, G.B., Langstrom, B. and Watanabe, Y., In vitro positron emission tomography (PET): use of positron emission tracers in functional imaging in living brain slices, *Neurosci. Res.*, 22, 219-229 (1995)
- 18) 佐々木 徹, リアルタイムバイオラジオグラフィ による生組織切片の代謝・機能解析, *Isotope News*, **603**, 13-16(2004)