

# 第 15 回小動物インビボイメージング研究会

## プログラム・抄録集

研究会の趣旨：

主に PET、SPECT 等の小動物用イメージング装置を用いたインビボイメージングに関する情報やノウハウの共有、および施設間の人的なネットワークの形成を目的とする

日程：令和元年（2019 年）7 月 27 日（土）

会場：金沢大学附属病院 外来 4 階 宝ホール

共催：・日本核医学会 核医学理工分科会  
・日本核医学会 放射性薬品科学研究会  
・北陸地域アイソトープ研究会

当番世話人：絹谷 清剛（金沢大学医薬保健研究域医学系 核医学）

問い合わせ先：渡辺 悟（同上）

watanabe%med.kanazawa-u.ac.jp ← %を@に変更してメール

TEL: 076-265-2333 (医局。平日の日中)

参加費：研究会 1,000 円、情報交換会 5,000 円

時節柄、クールビズ（ノーネクタイ）にご理解ご協力いただけますと幸いです。

17 ページに以下の点を追記しました（7 月 22 日）

■企業展示の追加

■情報交換会に参加されない方の、バス・タクシーに関する注意点

## プログラム

10:30 受付開始（受付は施設見学の後でも可能）

11:00-12:00 アイソトープ総合研究施設の見学（希望者） <http://ri-center.w3.kanazawa-u.ac.jp/>  
（11:00 までに病院 外来 4 階 宝ホールにお越しください。12:00 頃に病院帰着予定）

昼食は各自でお願いいたします。1 階に食堂とカフェ、2 階に売店、1～3 階に自販機があります。  
4 階宝ホールでの飲食は可能ですが、ゴミ箱は 1 階・2 階などのをご利用下さい。

12:20-13:10 頃 世話人会（会議室。宝ホール向かって右手前）

13:30-13:35 研究会開会の挨拶 絹谷 清剛（金沢大学医薬保健研究域医学系 核医学）

13:35-14:50 一般演題 前半 座長：清野 泰（福井大学 高エネルギー医学研究センター）

13:35-13:50 **Theranostics targeting fibroblast activation protein using [<sup>64</sup>Cu]FAPI-04: biodistribution in human pancreatic cancer xenograft mice with histological confirmation**

劉 雨薇（大阪大学大学院医学系研究科 放射線統合医学講座 核医学）

13:50-14:05 **Comparison between L and D-isomer of <sup>18</sup>F-FBPA:**

**PET evaluation using rat models of glioma and the inflammation**

平井 信登（大阪大学大学院医学系研究科 放射線統合医学講座 核医学）

14:05-14:20 **At-211 の画像化への挑戦**

右近 直之（福島県立医科大学 先端臨床研究センター）

14:20-14:35 **正常マウスにおけるフリーアスタチン-211(At-211)と[At-211]MABG の体内動態：[I-123]MIBG との比較**

趙 松吉（福島県立医科大学 先端臨床研究センター）

14:35-14:50 **α線核種アスタチンを用いた甲状腺癌治療：I-131 を上回る治療効果を目指して**  
渡部 直史（大阪大学大学院医学系研究科 放射線統合医学講座 核医学）

14:50-15:00 休憩

15:00-16:00 一般演題 後半 座長：藤井 博史（国立がん研究センター 先端医療開発センター）

15:00-15:15 **オルファクト <sup>201</sup>Tl シンチグラフィによる嗅神経画像：**

**嗅神経抑制性ニューロン低下が嗅神経輸送機能に与える影響**

若林 大志（金沢大学附属病院 核医学診療科）

15:15-15:30 **薬物代謝酵素 CYP2D6 の活性定量を目的とした新規放射性画像診断薬の開発**

水谷 明日香（金沢大学医薬保健研究域 保健学系）

15:30-15:45 **ベータ線放出核種の制動 X 線 in-vivo イメージング装置開発と応用**

山本 誠一（名古屋大学大学院 医学系研究科）

15:45-16:00 **日本アイソトープ協会のインビボ基礎研究領域への取り組み**

津國 浩之（公益社団法人日本アイソトープ協会）

16:00-16:10 休憩

16:10-16:45 講演 1 座長：瀧 淳一（金沢大学医薬保健研究域医学系 核医学）

スポーツによる全身骨格筋活動を PET で評価する試み

高田 泰史（金沢聖霊総合病院 整形外科・リウマチ科）

16:45-16:50 休憩

16:50-17:40 講演 2 座長：絹谷 清剛（金沢大学医薬保健研究域医学系 核医学）

高速 AFM による生体分子のビデオイメージング

古寺 哲幸（金沢大学 新学術創成研究機構 ナノ生命科学研究所）

17:40-17:50 閉会の挨拶 絹谷 清剛（金沢大学医薬保健研究域医学系 核医学）

次回開催案内 豊原 潤（東京都健康長寿医療センター研究所）

17:50-18:00 全体写真の撮影

18:10 タクシー乗車（乗り場は正面玄関出て左。予約済み。お金は事務局で後日一括支払い）

18:30 情報交換会 受付開始

19:00-21:00 情報交換会（会場：フュージョン 21）

〒920-0962 金沢市広坂 1-2-1 （21 世紀美術館内） TEL: 076-231-0201

<https://fusion21.gorp.jp/>

様々な知見が fusion して、研究が発展しますと幸いです。

会場は金沢を代表する観光地（21 世紀美術館）の中です。

駐車場は美術館と共用で有料です。割引はございません。

貴重品は美術館のコインロッカーをご利用ください。

情報交換会後の移動は各自でお願いいたします。

金沢最大の花火大会があり、市内の混雑が予想されます。

初めて参加される方へ：

当研究会ではメーリングリスト(ML)を運用しております。

ML に登録されることで研究会の会員とみなされ、ML にて研究会関連情報が配信されます。

ML 登録ご希望の方は別途、世話人 木村 裕一先生にご連絡ください。

( ukimura%ieee.org ← %を@に変更してメール )

## 地図

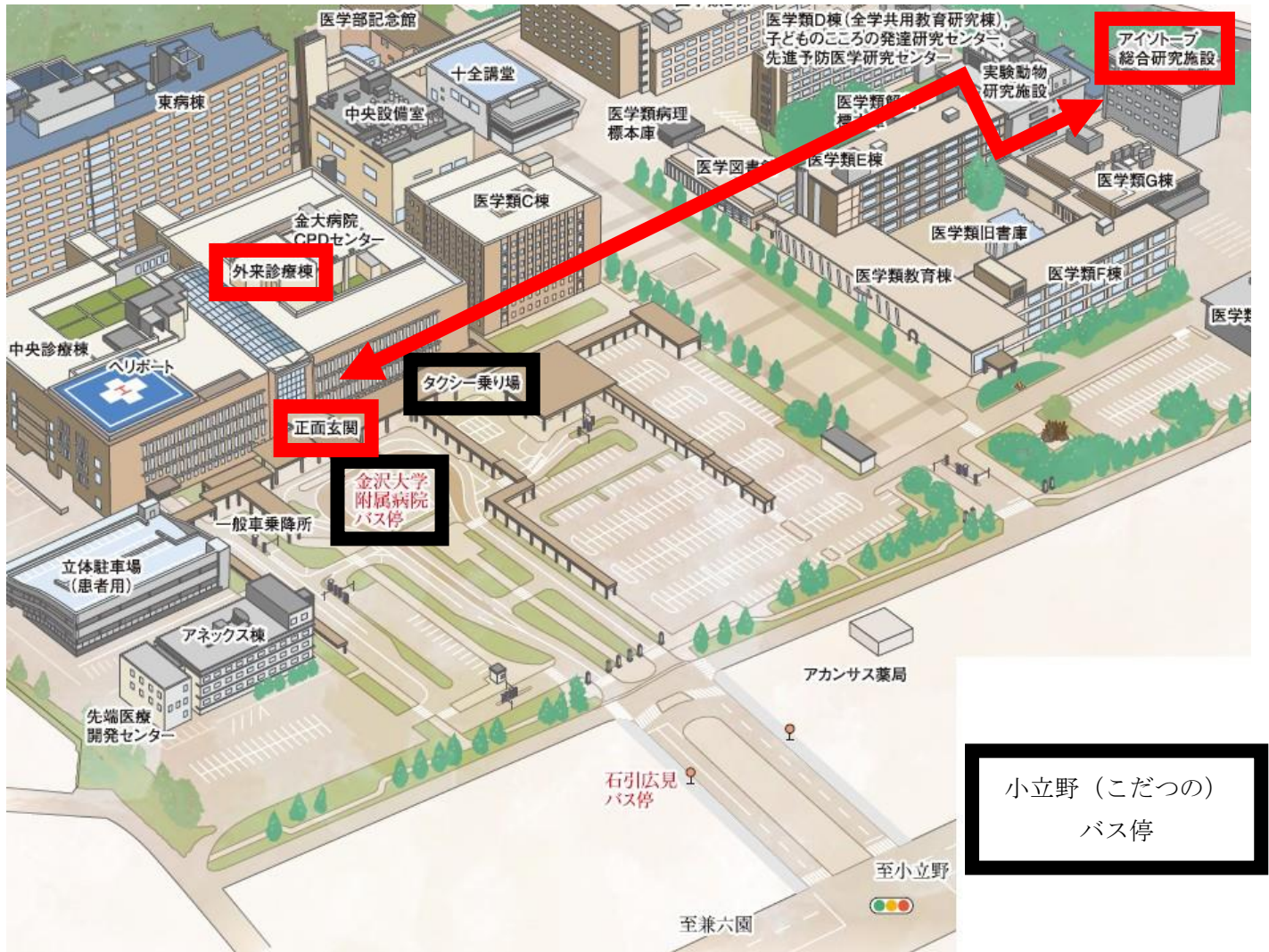
研究会会場：金沢大学附属病院 外来4階 宝ホール

〒920-8641 金沢市宝町 13-1 TEL: 076-265-2000 (病院代表)

病院への行き方（自家用車よりもバスやタクシーをご利用ください）

詳細は <https://web.hosp.kanazawa-u.ac.jp/others/kotsu.html>

バスは金沢駅兼六園口（東口）の7番乗り場から路線11・12・16、6番乗り場から路線13・14、金沢港口（西口）の5番乗り場から路線10に乗り、バス停「小立野（こだつの）」または「金沢大学附属病院」にて下車



外来4階 宝ホール、会議室（正面玄関入って右のエレベーターで4階までお越しくください）



# Theranostics targeting fibroblast activation protein using $[^{64}\text{Cu}]$ FAPI-04: biodistribution in human pancreatic cancer xenograft mice with histological confirmation

Yuwei Liu<sup>1</sup>; Tadashi Watabe<sup>1</sup>; Yoshifumi Shirakami<sup>1</sup>; Thomas Lindner<sup>2</sup>; Kazuko Kaneda-Nakashima<sup>3</sup>; Kazuhiro Ooe<sup>1</sup>; Sadahiro Naka<sup>4</sup>; Eku Shimosegawa<sup>5</sup>; Uwe Haberkorn<sup>2</sup>; Frederik Giesel<sup>2,6</sup>, Jun Hatazawa<sup>1</sup>

Department of Nuclear Medicine and Tracer Kinetics, Osaka University Graduate School of Medicine <sup>1</sup>

Department of Nuclear Medicine, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany<sup>2</sup>

Core for Medicine and Science Collaborative Research and Education, Project Research Center for Fundamental Sciences, Osaka University Graduate School of Science<sup>3</sup>

Department of Pharmaceutical, Osaka University Hospital <sup>4</sup>

Department of Molecular Imaging in Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine <sup>5</sup>

Institute for Radiation Sciences, Osaka University<sup>6</sup>

## [Background]

Fibroblast activation protein (FAP) is overexpressed in cancer associated fibroblasts, which is known to promote tumor growth and progression. Since it is expressed in many human epithelial cancers but not in normal organs, FAP can be used as an excellent target for the theranostics in oncology. Based on a FAP inhibitor (FAPi), our collaborator recently demonstrated  $[^{68}\text{Ga}]$ FAPI-04 PET can be used for a cancer specific diagnosis in patients with various cancers. This time, we used  $[^{64}\text{Cu}]$ FAPI-04 to evaluate the biodistribution in mice with human pancreatic cancer xenografts.

## [Methods]

Male nude mice (body weight =  $22.5 \pm 1.2$  g) were prepared by subcutaneous injection with human pancreatic cancer cells (PANC-1 or MIAPaCa2, n=4 for each, respectively). Tumor xenograft mice were investigated using a small animal PET scanner (Siemens Inveon PET/CT) three weeks after the implantation under isoflurane anesthesia. After intravenous injection of  $[^{64}\text{Cu}]$ FAPI-04 ( $7.21 \pm 0.46$  MBq), dynamic scan was acquired in one mouse of PANC-1 group and delayed PET scans were acquired 2hrs after injection in all mice. Regions of interest were placed on the tumor, muscle, heart, liver, intestine, kidneys and bladder using PMOD (Ver 3.6). Immunohistochemical staining was performed for the tumor xenograft using FAP-alpha antibody (Abcam).

## [Results]

Dynamic imaging showed a fast clearance through kidneys and a slow washout of the tumors. In the delayed PET imaging, both of PANC-1 and MIAPaCa2 xenograft models showed mild uptake in the tumors and relatively high uptake in the liver and intestine. The SUVmean of delayed scan were  $0.23 \pm 0.07$  in the PANC-1 xenograft,  $0.17 \pm 0.03$  in the MIAPaCa2 xenograft,  $0.04 \pm 0.03$  in the muscle,  $0.10 \pm 0.03$  in the heart,  $0.91 \pm 0.23$  in the liver,  $0.32 \pm 0.17$  in the intestine,  $0.52 \pm 0.48$  in the kidneys, and  $26.72 \pm 31.11$  in the bladder, respectively. Immunohistochemical staining using FAP-alpha antibody revealed the abundant FAP expression in both PANC-1 and MIAPaCa2 xenografts.

## [Conclusion]

This study showed the feasibility of  $[^{64}\text{Cu}]$ FAPI-04 for the diagnosis of FAP-expressing pancreatic

cancer. Since the half-life of  $^{64}\text{Cu}$  (12.7 hrs) is longer than  $^{68}\text{Ga}$  (68mins), it's possible to trace the biodistribution of FAPI-04 for a longer time, which enables precise pre-treatment evaluation for the targeted radionuclide therapy using Lu-177 (6.7 days) or  $^{225}\text{Ac}$  (10 days).

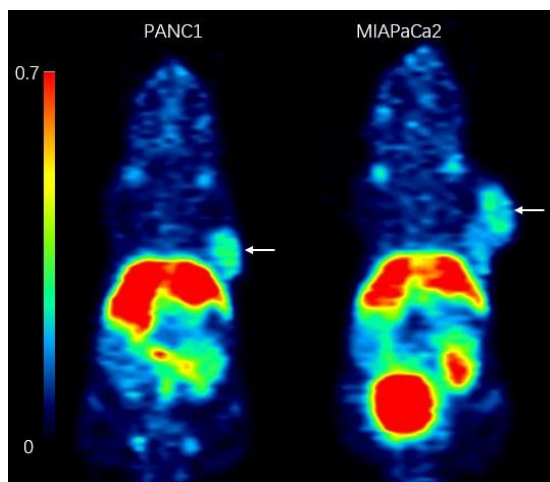


Fig.1 Delayed PET imaging of PANC-1 and MIAPaCa2 xenograft models.

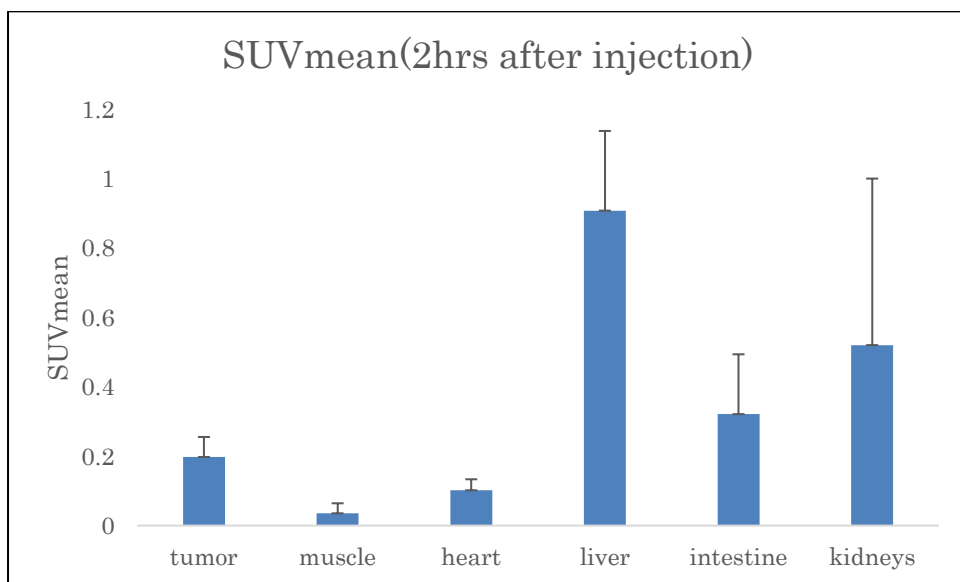


Fig.2 The uptake in the tumor and normal organs at the delayed PET scan.

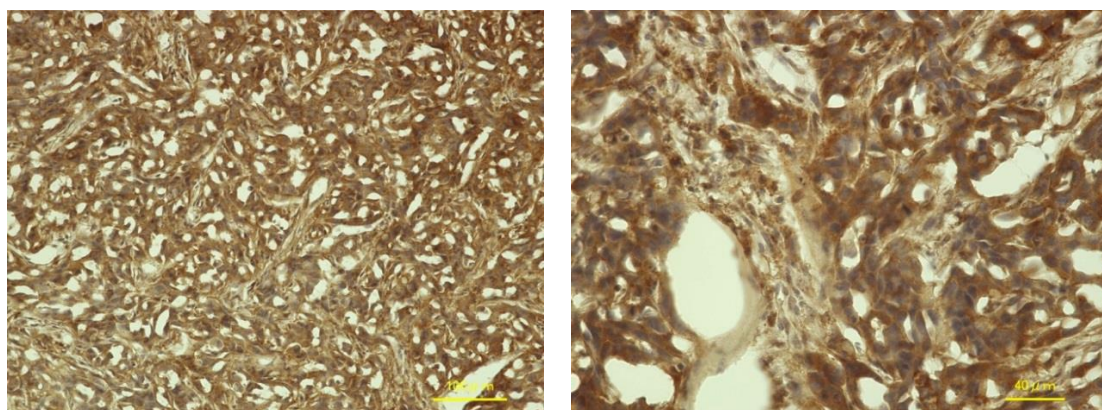


Fig.3 Immunohistochemical staining of the PANC-1 tumor xenograft using FAP-alpha antibody (left: low magnification, right: high magnification).

# Comparison between L and D-isomer of <sup>18</sup>F-FBPA: PET evaluation using rat models of glioma and the inflammation

Nobuto Hirai<sup>1</sup>, Tadashi Watabe<sup>1,2</sup>, Shushi Nagamori<sup>3,4</sup>, Victor Romanov<sup>1</sup>, Sadahiro Naka<sup>5</sup>, Yasukazu Kanai<sup>2,6</sup>, Yuwei Liu<sup>1</sup>, Naoki Tani<sup>1</sup>, Tatsuya Sakai<sup>1</sup>, Mitsuaki Tatsumi<sup>5</sup>, Eku Shimosegawa<sup>1,2,6</sup>, Yoshikatsu Kanai<sup>3</sup>, Jun Hatazawa<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine and Tracer Kinetics, <sup>2</sup>Medical Imaging Center for Translational research, <sup>3</sup>Department of Bio-system Pharmacology, <sup>6</sup>Department of Molecular Imaging in Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, <sup>5</sup>Osaka University Hospital, <sup>7</sup>Immunology Frontier Research Center, Osaka University

<sup>4</sup>Laboratory of Biomolecular Dynamics, Department of Collaborative Research, Nara Medical University

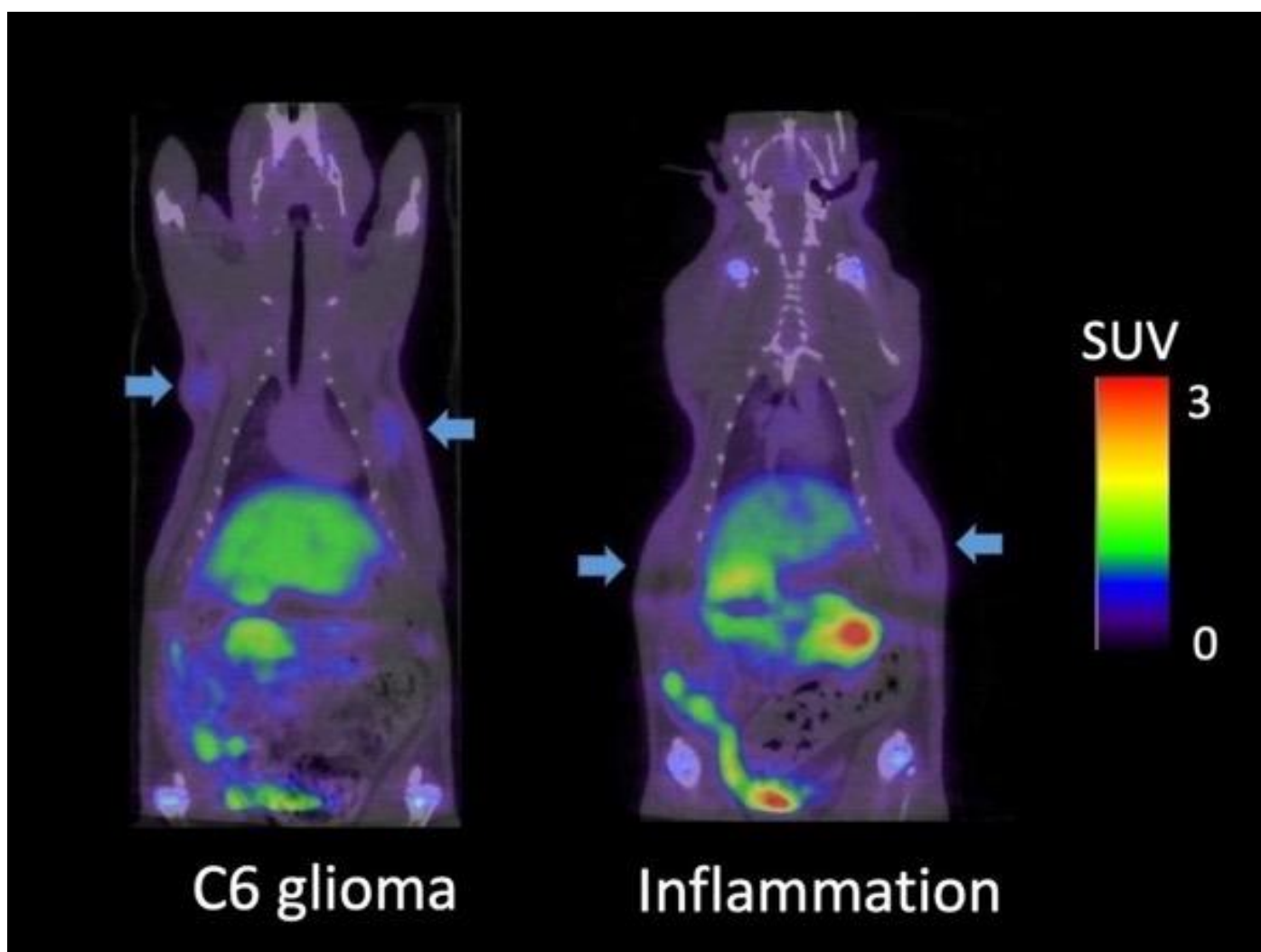
**BACKGROUND:** L-4-borono-2-<sup>18</sup>F-fluoro-phenylalanine (L-[<sup>18</sup>F]FBPA) is a tumor specific probe as a substrate of L-type amino acid transporter 1 (LAT1). This L-form optical isomer is usually used for PET studies, but little is known about D-isomer of <sup>18</sup>F-FBPA (D-[<sup>18</sup>F]FBPA). The purpose of this study was to evaluate the performance of D-[<sup>18</sup>F]FBPA as a tumor specific probe by investigating the uptakes in C6 glioma and inflammatory tissue as well as comparing them with L-[<sup>18</sup>F]FBPA.

**METHOD:** HEK293-LAT1 cells and HEK293-LAT2 cells were cultured in the medium containing [<sup>14</sup>C]-Leucine, and IC<sub>50</sub> values of L- and D-FBPA were evaluated in both cell types. PET studies were conducted in rat xenograft models of C6 glioma with LAT1 expression (n=10, body weight 201.7 ± 11.4g) and in rat models of turpentine oil-induced subcutaneous inflammation (n=10, body weight 190.6 ± 9.0 g). In both models, D-[<sup>18</sup>F]FBPA was injected through the tail vein of the rat (C6 glioma models: 37.7 ± 5.1 MBq, inflammation models: 35.4 ± 6.1 MBq). Under isoflurane anesthesia, 70 min dynamic PET scan (n=3 for each model) and 10 min PET static scans (n=7 for each model, 60 min after injection) were performed. We estimated the concentration of D-[<sup>18</sup>F]FBPA by measuring standardized uptake value (SUV) and assessed the distribution of D-[<sup>18</sup>F]FBPA in the organs. We also compared the uptakes between the two lesions and to the previous result of L-[<sup>18</sup>F]FBPA as well.

**RESULTS:** IC<sub>50</sub> of D-[<sup>18</sup>F]FBPA was significantly higher than that of L-[<sup>18</sup>F]FBPA in HEK293-LAT1 cells (IC<sub>50</sub> = 4,395 μM, 215.28 μM, respectively), and in HEK293-LAT2 cells (IC<sub>50</sub> = 4,398 μM, 501.2 μM, respectively). The time-activity curve (TAC) obtained from dynamic PET analysis showed that there appeared to be no significant difference in the kinetics between the glioma and the inflammatory lesions, but static PET analysis based on SUV<sub>max</sub> showed significant difference in the D-[<sup>18</sup>F]FBPA accumulation between the tumor and the inflammatory lesion (SUV<sub>max</sub> = 0.80±0.16, 0.57±0.08; T/M ratio = 8.82±2.71, 5.58±2.17, respectively). In the whole body distribution assessment, the accumulation of D-[<sup>18</sup>F]FBPA in the kidneys was dramatically faster and higher than that of L-[<sup>18</sup>F]FBPA, whereas other organs showed lower accumulations in D-[<sup>18</sup>F]FBPA PET compared to

L-[<sup>18</sup>F]FBPA PET. In comparison with our previous study using L-[<sup>18</sup>F]FBPA, D-[<sup>18</sup>F]FBPA showed significantly lower uptakes in the tumor and the inflammation throughout their kinetic process. In the SUVmax measurement of static PET analysis, D-[<sup>18</sup>F]FBPA showed significantly lower accumulations both in the tumor and the inflammation lesion compared to L-[<sup>18</sup>F]FBPA (SUVmax of L-[<sup>18</sup>F]FBPA =  $3.23 \pm 0.39$ ,  $1.85 \pm 0.21$ , respectively). However, Tumor to Muscle ratio (T/M ratio) of D-[<sup>18</sup>F]FBPA was higher than that of L-[<sup>18</sup>F]FBPA both in C6 glioma and inflammatory tissue.

**Conclusions:** This study showed that tumor selectivity as a PET tracer is superior in L-[<sup>18</sup>F]FBPA compared to D-[<sup>18</sup>F]FBPA. D-[<sup>18</sup>F]FBPA showed low level of accumulation in the tumor and the inflammation as well as in the normal organs except for kidneys. The LAT1 and LAT2 transport of D-[<sup>18</sup>F]FBPA was quite different from that of L-[<sup>18</sup>F]FBPA. However, higher T/M ratio of D-[<sup>18</sup>F]FBPA might be used for pre-treatment evaluation in combination with D-BPA for BNCT.





## **$^{211}\text{At}$ の画像化への挑戦**

### **Feasibility study of $^{211}\text{At}$ imaging using small animal SPECT**

右近 直之<sup>1)</sup>、趙 松吉<sup>1)</sup>、鷲山 幸信<sup>1)</sup>、織内 昇<sup>1)</sup>、粟生木 美穂<sup>1)</sup>、西嶋 剣一<sup>1)</sup>、譚 成博<sup>1)</sup>、  
下山 彩希<sup>1)</sup>、久保 均<sup>1, 2)</sup>、高橋 和弘<sup>1)</sup>、伊藤 浩<sup>1, 3)</sup>

<sup>1)</sup> 福島県立医科大学 先端臨床研究センター、<sup>2)</sup> 同・新医療系学部設置準備室、

<sup>3)</sup> 同・放射線医学講座

Naoyuki Ukon<sup>1)</sup>, Songji Zhao<sup>1)</sup>, Kohshin Washiyama<sup>1)</sup>, Noboru Oriuchi<sup>1)</sup>, Miho Aoki<sup>1)</sup>,  
Ken-ichi Nishijima<sup>1)</sup>, Chengbo Tan<sup>1)</sup>, Saki Shimoyama<sup>1)</sup>, Hitoshi Kubo<sup>1,2)</sup>,  
Kazuhiro Takahashi<sup>1)</sup>, Hiroshi Itoh<sup>1,3)</sup>

<sup>1)</sup> Advanced Clinical Research Center,

<sup>2)</sup> Preparing Section for New Faculty of Medical Science,

<sup>3)</sup> Department of Radiology and Nuclear Medicine, Fukushima Medical University

$^{211}\text{At}$  などの  $\alpha$  線放出核種を付加した薬剤を用いた標的アイソトープ治療が期待されている。しかし、これらの  $^{211}\text{At}$  を付加した薬剤を投与した後、実際にどの程度の薬剤ががん組織に届き、細胞にどの程度の  $\alpha$  線のエネルギーが吸収されるのかを評価する方法は確立されていない。 $^{211}\text{At}$  を画像化することができれば、治療効果や副作用の予測などが可能となり、Theranostics の実現に大きく貢献することが期待される。 $\alpha$  線は飛程が短く生体内分布を直接画像化することは不可能である。そこで、 $\alpha$  線放出核種では娘核種などから放出される高エネルギー  $\gamma$  線や特性 X 線を検出することで画像化が試みられている。 $^{211}\text{At}$  は壊変の際に、 $\alpha$  線の他に 70 keV の特性 X 線を放出する。本研究では、この特性 X 線を小動物用 SPECT 装置によって計測し  $^{211}\text{At}$  の画像化に関する基礎検討を行った。

Derenzo、NEMA-2007 ファントムにそれぞれ 1.74 - 0.16、0.74 - 0.10 MBq/ml の  $^{211}\text{At}$  を封入し各放射能濃度で画像の比較を行った。SPECT 装置は Siemens Inveon PET/SPECT/CT を用いた。データ収集時間は 60 分間とし、サンプリング角度を 6 度で step-and-shoot モードで撮像した。ピンホール径 2 mm の Single Pinhole collimator を使用した。マウスの全身撮像を想定しベッドを移動させながら検出器が回転するヘリカルスキャンで撮像した。ベッド移動量は 100 mm とし、検出器回転数を 1.0 とした。画像再構成には 3D-OSEM 法を用い吸収・散乱線補正を行った。Iteration を 8 とし、subset は 4 とした。画像マトリクスサイズは 120×120 とし Voxel size は 0.5 mm とした。SPECT 画像の表示及び解析には Siemens Inveon Research Workplace (version 4.2)を使用した。Derenzo ファントムの画像データから空間分解能を、NEMA ファントムの画像データから Recovery coefficient (RC)およびシステム不均一性(%NU)を評価した。

Derenzo、NEMA ファントムを用いて  $^{211}\text{At}$  に対する画像化の基礎検討を行った。ノイズの影響は見られたが、1.7 mm の分解能を有する画像が得られた。小動物用 SPECT 装置を用いた  $^{211}\text{At}$  による画像化の可能性が示唆されたものの、さらなる検討が必要であると考えられる。

## 正常マウスにおけるフリーアスタチン-211(<sup>211</sup>At)と <sup>211</sup>At-MABG の体内動態 :

### <sup>123</sup>I-MIBG との比較

趙松吉<sup>1</sup>、吉永恵一郎<sup>2</sup>、右近直之<sup>1</sup>、粟生木美穂<sup>1</sup>、下山彩希<sup>1</sup>、譚成博<sup>1</sup>、西嶋剣一<sup>1</sup>、鷺山幸信<sup>1</sup>、久保均<sup>3</sup>、高橋和弘<sup>1</sup>、鷺野弘明<sup>2</sup>、東達也<sup>2</sup>、伊藤浩<sup>1</sup>

<sup>1</sup>) 福島県立医科大学 先端臨床研究センター

<sup>2</sup>) 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所

<sup>3</sup>) 福島県立医科大学 新医療系学部設置準備室

褐色細胞腫は主に副腎に発する悪性腫瘍で、遠隔転移があれば外科手術による根治は難しく、従来ベータ線を放出するヨウ素 - 131(<sup>131</sup>I)で標識した <sup>131</sup>I-MIBG (メタヨードベンジルグアニジン) による治療が行われているが、その治療効果は限定的である。ベータ線よりも飛程が短く生物効果が高いアルファ線は強力に細胞内の DNA 二重鎖を破壊し、正常組織に対する放射線の影響を最小限に抑えられることから、腫瘍だけを集中的に攻撃する効果の高い治療が期待できる。アルファ線放出核種の中、アスタチン - 211 (<sup>211</sup>At) は標的放射線治療 (RI 内用療法) の理想的な核種の一つである。近年国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 (QST) 放射線医学総合研究所は悪性褐色細胞腫を標的とする RI 内用療法薬 <sup>211</sup>At-MABG (メタアスタトベンジルグアニジン) の製造に成功し、これがマウスに移植した褐色細胞腫に対し高集積し、腫瘍を大幅に縮小させる強い治療効果があることを明らかにした。現在 <sup>211</sup>At-MABG をいち早く臨床に応用するため、放医研と福島医大は、臨床試験を目指して共同で毒性試験等の非臨床試験に取り組んでいる。<sup>211</sup>At-MABG は、正確な放射線量評価とイメージングを可能にするガンマ線を放出しないため、<sup>123</sup>I-MIBG といったコンパニオンイメージング剤を用いて、治療線量を事前に予測する必要がある。<sup>123</sup>I-MIBG を用いて、<sup>211</sup>At-MABG の放射線量を正確に推定するためには、生体内における <sup>123</sup>I-MIBG と <sup>211</sup>At-MABG の分布の類似点と相違点の比較が重要である。また <sup>211</sup>At-MABG からの脱離したフリー<sup>211</sup>At による正常組織への影響を予測するため、フリー<sup>211</sup>At の体内動態の評価も必須と考えられる。そこで、本研究では、正常マウスにおいて、<sup>211</sup>At-MABG、<sup>123</sup>I-MIBG またはフリー<sup>211</sup>At を投与し、投与後 1 分、30 分、1 時間、3 時間、6 時間、24 時間における <sup>211</sup>At-MABG、<sup>123</sup>I-MIBG 及びフリー<sup>211</sup>At の体内動態を比較検討した。その結果、正常マウスにおける <sup>211</sup>At-MABG と <sup>123</sup>I-MIBG の体内動態は極めて類似していた。一方、フリー<sup>211</sup>At は肺、脾臓、顎下腺、胃及び甲状腺に高い集積を示した。

<sup>123</sup>I-MIBG は <sup>211</sup>At-MABG を用いた RI 内用療法の際、<sup>123</sup>I-MIBG イメージングによる <sup>211</sup>At-MABG の放射線量の評価に利用可能である。また標的組織に及ぼすフリー<sup>211</sup>At の影響も考慮すべきであると考えられる。

# α線核種アスタチンを用いた甲状腺癌治療：<sup>131</sup>Iを上回る治療効果を目指して

渡部 直史

大阪大学大学院医学系研究科 放射線統合医学講座 核医学

現在、分化型甲状腺癌の治療において、β線核種のヨウ化ナトリウムカプセル (<sup>131</sup>I-NaI) を用いた内用療法が行われている。しかし、転移症例においては、放射性ヨウ素が病変に取り込まれているにもかかわらず、十分な治療効果が得られない難治例が存在する。このため、より治療効果の高いα線核種を用いた治療に期待が寄せられている。また転移症例における <sup>131</sup>I-NaI 内用療法においては、介護者への被ばくを低減させるため専用の放射線治療病室への隔離的入院が必要となる。もし <sup>131</sup>I-NaI を同じα線核種に切り替えることができた場合には放射性医薬品ゾーフイゴと同様に外来通院での治療が可能となる。

大阪大学では、医理連携プロジェクトとして、核物理研究センターの加速器を用いて、<sup>131</sup>I と同じハロゲン元素のα線核種アスタチン(<sup>211</sup>At)を製造し、新たな核医学治療の臨床展開を目指している。今回、アスタチン化ナトリウム製剤 (<sup>211</sup>At-NaAt) を用いた検討において、担癌マウス (ヒト分化型甲状腺癌 K1-NIS、n=24) での腫瘍への特異的な高集積、用量依存性の腫瘍増殖抑制効果ならびに生存率の改善を確認した (Watabe T, et al. J Nucl Med. 2019)。現在、阪大病院での医師主導治験開始に向けて、PMDA 相談を行っている。本演題では、前臨床評価を中心に大阪大学での取り組みを紹介したい。

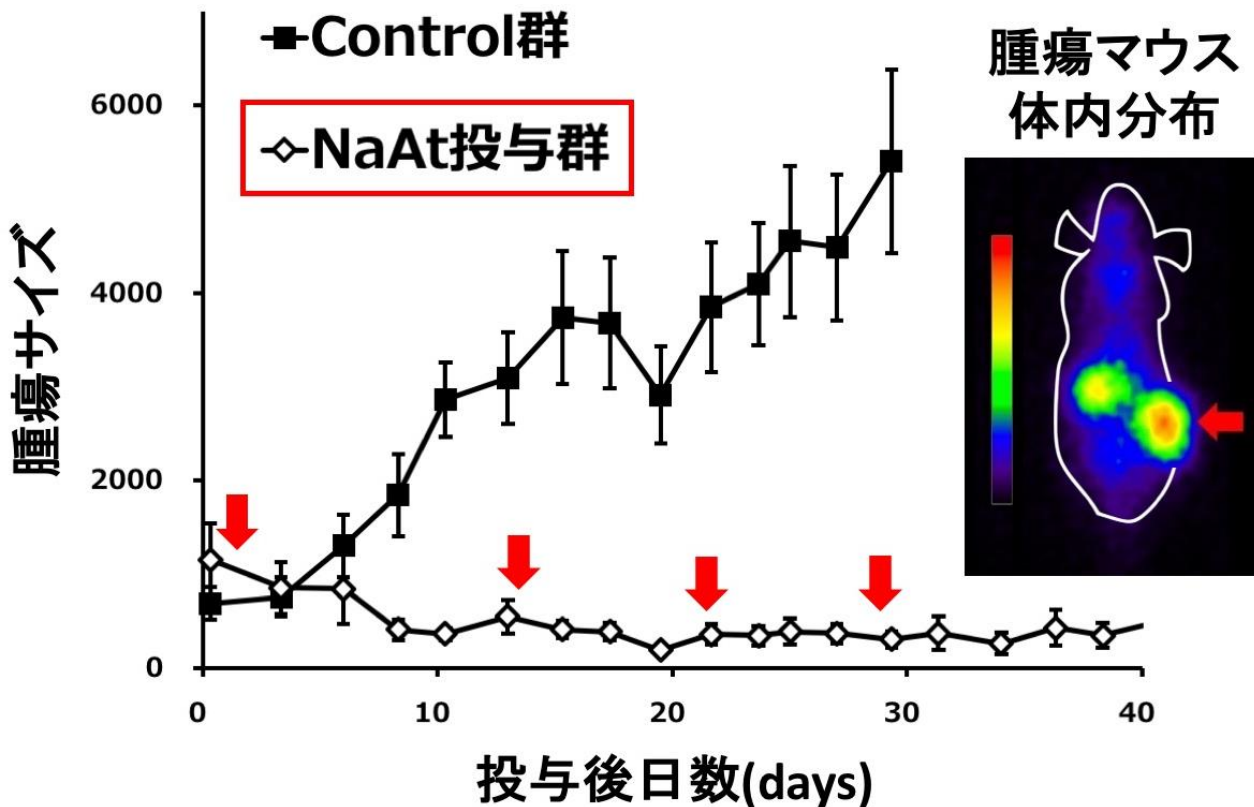


図1. アスタチン製剤の投与による腫瘍縮小効果(左)と腫瘍モデルマウスにおける腫瘍への高集積画像(右)

# オルファクト $^{201}\text{Tl}$ シンチグラフィによる嗅神経画像：嗅神経抑制性ニューロン低下が嗅神経輸送機能に与える影響

若林大志 1、志賀英明 2、鷺山幸信 3、野口智弘 4、廣正智 1、宮園 貞治 4、熊井理美 2、二宮英明 5、小川数馬 6、柏柳誠 4、滝淳一 1、三輪高喜 2、絹谷清剛 1

- 1 金沢大学附属病院 核医学診療科
- 2 金沢医科大学病院 耳鼻咽喉科
- 3 福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター
- 4 旭川医科大学 生理学講座 神経機能分野
- 5 金沢医科大学総合医学研究所
- 6 金沢大学新学術創成研究機構

経鼻投与された Thallium-201(Tl-201)は、嗅神経輸送により嗅上皮から嗅球にいたることが知られている。ドーパミン作動性ニューロン（抑制性ニューロン）選択毒性を持つロテノンが Tl-201 の嗅神経輸送に及ぼす影響を検討した。

## [方法]

マウスにロテノン(5mM, n=6)または溶媒（対照群, n=5）を経鼻的投与し、3 時間後に嗅球を摘出した。嗅球系球体に存在するドーパミンニューロン数の変化をチロシンヒドロキナーゼ(TH)抗体による蛍光免疫組織染色法を用いて比較した。別のマウスに Tl-201+ロテノン、または Tl-201+溶媒を経鼻投与したのち嗅球を摘出し、嗅球への Tl-201 移行率をガンマカウンタで測定し比較した（各群 6 匹）。ラットに Tl-201+ロテノン、または Tl-201+溶媒を経鼻投与し、24 時間後に小動物用 SPECT-CT (VECTor/CT, MIlabs) で撮像した。鼻腔から嗅球への Tl-201 移行率を解析し、両群で比較した（各群 5 匹）。

## [結果]

ロテノン投与マウス群では、対照群と比較して TH 染色陽性ニューロン数の有意な減少がみられた ( $P<0.05$ )。ロテノン投与マウス群の嗅球への Tl-201 移行率は、対照群よりも高かった ( $P<0.05$ )。ラットに対する In-vivo imaging でも、ロテノン投与群で Tl-201 移行率の増加を認めた ( $P<0.05$ )。

## [結論]

ロテノン投与により Tl-201 の嗅球移行率が増加し、抑制性ニューロンの低下による嗅神経輸送機能亢進が確認された。

## 薬物代謝酵素 CYP2D6 の活性定量を目的とした新規放射性画像診断薬の開発

水谷 明日香<sup>1)</sup>, 高須 啓彰<sup>1)</sup>, 小林 正和<sup>1)</sup>, 西 弘大<sup>2)</sup>, 北村 正典<sup>3)</sup>, 國嶋 宗隆<sup>3)</sup>, 西井 龍一<sup>4)</sup>, 鈴木 千恵<sup>5)</sup>, 間賀田 泰寛<sup>5)</sup>, 川井 恵一<sup>1)</sup>

- 1) 金沢大学 医薬保健研究域 保健学系
- 2) 長崎大学原爆後障害医療研究所
- 3) 金沢大学 医薬保健研究域 薬学系
- 4) 量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所
- 5) 浜松医科大学 光先端医学教育研究センター

ヒトに投与された医薬品は薬物代謝酵素によって代謝されるが、薬物代謝酵素の活性には個人差が存在する。酵素活性の個人差が薬効や副作用発現の個体差要因となるため、個々人の薬物代謝酵素活性を包括的に定量する手法が必要とされている。そこで我々は、肝臓で生じた放射性代謝物が直接排泄される胆嚢中において、集積を経時的に画像化することによって非侵襲的な薬物代謝酵素活性定量を試みてきた。そのための診断薬は、(1) 肝臓中の薬物代謝酵素 CYP で特異的に代謝されること、(2) 肝臓などの代謝系組織に集積すること、(3) 生じた放射性代謝物が速やかに胆汁排泄されること、(4) 未変化体は組織から排出されないこと、これらの条件を満たす必要がある。本研究では、この新規放射性画像診断薬の開発を試み、新たな薬物代謝酵素活性定量法の確立を目指した。

CYP2D6 をターゲットとし、その基質である抗ヒスタミン剤 mequitazine (MQ) の放射性ヨウ素標識を試み、標識率 80%以上、放射化学的純度 99%以上の MQ ヨウ素標識体 <sup>125</sup>I-IMQ を得た。まず *in vitro* 代謝検討を行い、マウス肝ミクロゾーム中において <sup>125</sup>I-IMQ の未変化体が経時的に減少し、放射性代謝物を生じること、その代謝反応が CYP2D6 特異的であることを確認した。さらに *In vivo* 検討として体内分布実験および SPECT/CT イメージングを行った結果、早期に肝臓へ集積し、速やかに胆汁へ排出されていることが確認された。また、胆汁中では未変化の <sup>125</sup>I-IMQ はほぼ検出されず、大部分が放射性代謝物であることが確認された。

以上のことから、今回開発した <sup>125</sup>I-IMQ は、肝臓中で CYP2D6 による特異的代謝を受け、その放射性代謝物が選択的に胆汁排泄されることから、代謝機能診断薬として必要な条件を満たしており、<sup>125</sup>I-IMQ 投与後の胆嚢をダイナミックイメージングすることで、その経時的集積曲線から薬物代謝酵素 CYP2D6 の活性を定量評価できる可能性が示された。

## ベータ線放出核種の制動 X 線 in-vivo イメージング装置開発と応用

山本誠一<sup>1)</sup>、中西恒平<sup>1)</sup>、古川高子<sup>1)</sup>、富田英生<sup>2)</sup>

1) 名古屋大学大学院 医学系研究科、2) 名古屋大学大学院 工学系研究科

炭素 14(C-14)は、生体における炭素化合物の分布測定のために、動物実験などで広く用いられている。ベータ線のみを放出する核種である C-14 は、生体外から放射線を測定する方法は無く、in-vivo イメージングは不可能と考えられている。そのため C-14 は動物に投与後、切片を作成しベータ線感光材料などに密着させて分布を測定するか、臓器全体の放射能を液体シンチレーションカウンターなどで測定する。これらは測定には多くの数の動物を用いた実験が必要となり労力を要する。もし C-14 の in-vivo イメージングが可能になれば、分子イメージングにおける大きな技術進歩になると考えられる。今回、C-14 の放出するベータ線が物質中で低エネルギーの制動放射線 (X 線) を発生することに着目し、その低エネルギー X 線の画像化が可能な装置の開発を行い (Fig.1)、性能評価とファントム撮像を行った。その結果、小動物イメージングが可能と判断し、マウスを用いた in-vivo イメージングを行った (Fig.2) ので報告する。また制動 X 線イメージングの他の研究分野への応用と成果も紹介する。

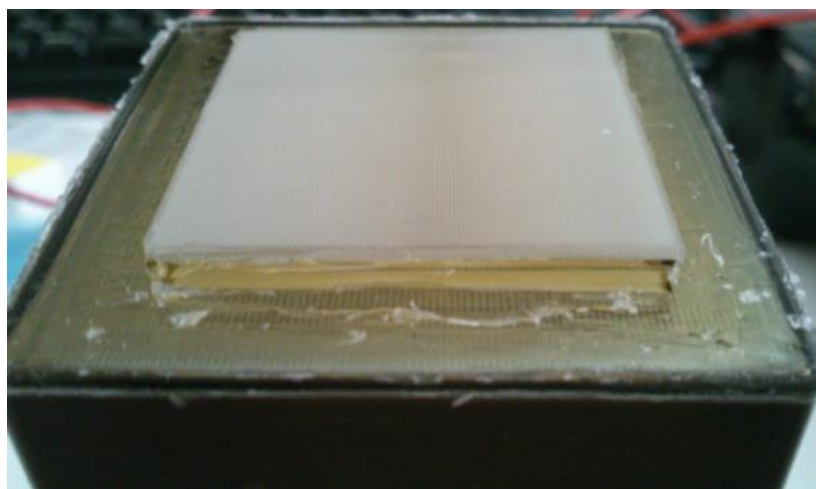


Fig. 1 Developed imaging detector

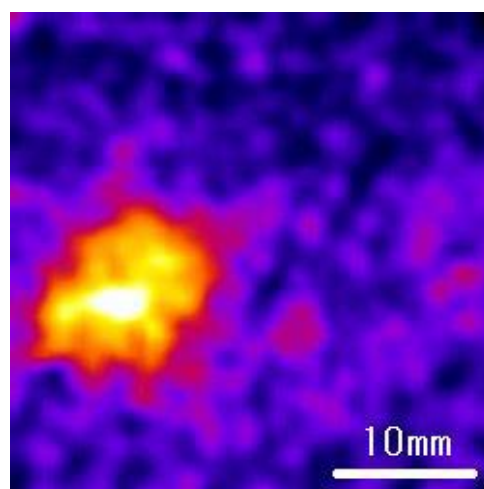


Fig. 2 Image of in-vivo C-14 in mouse

# 日本アイソトープ協会のインビボ基礎研究領域への取り組み

津國浩之、三井美玲、北岡麻美、中村伸貴、米倉義晴、山下孝  
 公益社団法人日本アイソトープ協会

## 1. はじめに

日本アイソトープ協会（以下、当協会）では、近年の短半減期核種の利用トレンドを背景に、インビボ基礎研究領域における RI 利用推進に向けた取り組みを進めている。これまでの調査から、ユーザーの知識向上、実験実務における様々なハードルといった課題を認識し、解決に向けた情報提供、短半減期核種の供給、研究支援の取り組みを様々な組織と連携して展開することとした。本発表では、現在までの進捗を報告する。

## 2. 情報提供における取り組み

従前より当協会が運営してきた放射性試薬のカタログ及び受発注機能を持つホームページ（J-RAM）には、製品情報以外にも様々な情報提供が期待されていた。そこで、放射性試薬の総合情報サイトとしての機能を J-RAM のトップページに持たせるリニューアルを 2018 年 10 月に行った（<https://j-ram.org/>）。以下の組織と連携しながら、質・量ともに幅広い情報を提供できるよう試みている。



J-RAMのQRコード



連携先	コンテンツ
研究用RI試薬の取扱基本ガイド分科会	初心者向けの安全取扱ガイドを紹介
国内代理店	ライフサイエンス分野の基礎実験の例を紹介
短寿命RI供給プラットフォーム	プラットフォームと当協会から幅広い核種を紹介
BRing	技術概要、利用実績のある核種、実例集等を紹介
研究用RI試薬の取扱基本ガイド分科会	取扱、基礎実験に関する相談窓口を開設
学会等	学会開催等のイベント情報を紹介
全国のRI施設	共同研究募集等のRI施設情報を紹介

## 3. 短半減期核種の供給における取り組み

昨年度は理化学研究所との連携による Cu-67 の頒布や、海外から輸入した Ra-223、Ac-225 といった  $\alpha$  線核種の頒布も開始しており、更なる供給の充実に向け準備を進めている。

## 4. 今後の展開

今後、上記の核種を安全に取り扱っていただくための情報提供や一歩踏み込んだ研究支援を様々な組織と連携することで進めていきたい。

## スポーツによる全身骨格筋活動を PET で評価する試み

高田 泰史<sup>1,2</sup> 中瀬 順介<sup>2</sup> 土屋 弘行<sup>2</sup>

1. 金沢聖霊総合病院 整形外科・リウマチ科
2. 金沢大学 整形外科

医学界全体が「治療」の時代から「予防」の時代へと大きく転換し、スポーツ医学の領域も「予防」に注目が集まっている。

FIFA11+は現在、世界中で最も普及しているスポーツ傷害予防プログラムであり、年齢、性別、レベル、競技を問わず傷害予防への有効性が報告されている。しかし、このプログラムがどの骨格筋をトレーニングした結果としてスポーツ傷害の予防に繋がっているかは明らかとなっていなかった。我々は、その評価のために FDG-PET に着目した。運動中に FDG を投与することにより、骨格筋の FDG 集積が骨格筋活動強度と相関することから、FIFA11+がどの骨格筋をどの程度運動させているかを評価した。結果、FIFA11+を単回行った場合、股関節外転筋と腹直筋に有意な集積の増加がみられた。また、FIFA11+を 4 週間継続した前後ではハムストリングスと母趾筋群に集積の増加が見られ、半年間継続した場合には外腹斜筋と前脛骨筋に集積の増加が見られた。

このように、運動による骨格筋活動強度を糖代謝の観点から FDG-PET を用いて評価することにより、今までの筋電図などでの手法では困難であった、深層の骨格筋まで、全身的に骨格筋活動強度を評価することができた。また、運動を継続することにより、同じ運動を行っても骨格筋活動強度が変化してくることが分かった。この結果をもとに、現在、我々のグループでは、投球運動に着目し、投球時の全身骨格筋活動強度を評価する研究並びに、ウェイトリフティング競技における全身骨格筋活動強度を評価する研究を進めている。

それぞれの運動で、特有の全身骨格筋活動強度が判明すれば、その特徴に応じたトレーニングプログラムを構築することができ、より効率的なトレーニングの実現は、引いては、パフォーマンスの向上と傷害予防の両立につながると考えている。



# 高速 AFM による生体分子のビデオイメージング

古寺 哲幸

金沢大学 新学術創成研究機構 ナノ生命科学研究所

私たちは、活きたタンパク質の動きや、細胞やオルガネラの表面で起こる動的な現象をナノメートルの空間分解能とサブ秒の時間分解能で観察できる高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）を開発してきた(図 1 中央)。近年では高速 AFM で機能中のタンパク質を直接観察することで、その機能メカニズムの詳細理解が可能になってきている。たとえば、細胞内物質輸送を担うミオシン V の観察では、ミオシン V がアクチン線維の上を 2 足歩行する様子の観察に成功した (図 1 右上)。これにより、ミオシンの力発生メカニズムに関する数十年来の論争に終止符を打つばかりでなく、従来の研究手法では見逃されていた足踏み運動を新たに発見し、ミオシンの力発生メカニズムの理解を深めることができた。抗体-抗原反応では、その結合・解離反応を直視することにより、結合寿命が抗体の分子内張力によって統べられていることを明らかにした。この原理を応用した新たな抗原ラベル法や抗体薬の開発が期待される。また、高速 AFM はフレキシブルな構造を持った生体分子の観察をも得意とする。そのため、近年その存在が広く認知され、様々な生命現象や疾患と深い関係があるとされる天然変性タンパク質 (特定の立体構造を持たないタンパク質群) の観察にも威力を発揮している (図 1 右下)。リン酸化などの翻訳後修飾に伴う天然変性領域 (アミノ酸鎖 1 本) の構造動態の違いや、天然変性領域内に order-disorder の構造遷移を見せるドメインを直接観察し、その構造遷移の具合と疾患との関係を見出すことに成功している。これらの観察結果で見られるように、高速 AFM は従来の顕微鏡法では提供されないタンパク質分子の機能に直結する動きの情報を与え、驚くほど単刀直入にその機能メカニズムの詳細に迫ることができる。本発表では、高速 AFM の原理とその性能を簡単に紹介したあと、得られたビデオ観察結果について紹介したい。

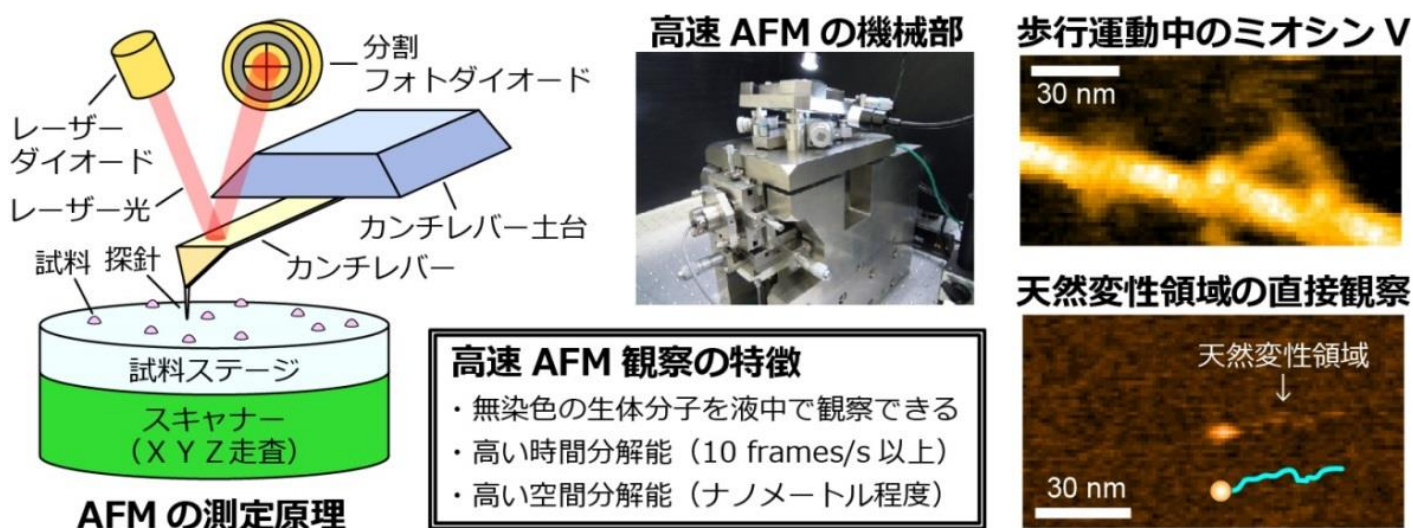


図 1. AFM の測定原理 (左), 高速 AFM の機械部と特徴のまとめ (中央), 高速 AFM による観察例 (右)

以下の点を追記しました（7月22日）

■企業展示の追加

有限会社 北陸イーピーの展示ブースを設置することになりました。  
実験用器具（小動物の固定台、ファントムなど）も手がけている企業です。  
皆様、ブースにも是非お立ち寄り下さい。展示は17時までには終了いたします。  
なお、本件は複数の関係者（企業、研究会、病院）の了承済みです。

■情報交換会に参加されない方の、バス・タクシーに関する注意点

金沢最大の花火大会（19:45-21時頃）があり、市内混雑の可能性がります。

バスについて

小立野バス停（病院から徒歩5分）から金沢駅

18:19 発 → 18:43 頃着 220 円

18:33 発 → 19:00 頃着

金沢大学附属病院バス停から香林坊（街の中心地）

18:09 発 → 18:19 頃着 220 円

バスは中乗り前降り。乗車券をお取りになり、運賃は後払い

タクシーについて

病院タクシー乗り場に数台いるかもしれませんが、  
参加者の多くがタクシーで帰宅される場合、足りない可能性があります。

タクシーを予約される際の会社例

石川交通（076-231-4131） 台数最多

大和タクシー（076-266-5166）

その他、多数のタクシー会社あり

富士タクシー（076-237-1020）は情報交換会用に10台予約済み

WELCOME TO KANAZAWA



写真提供：金沢市