

高エネルギー医学研究センター

医学、薬学、工学を融合し、生体画像診断、新薬研究、分子イメージング、高次機能研究など、基礎研究から臨床研究までを横断的に取り組むことで医療の向上と社会貢献を目指しています。



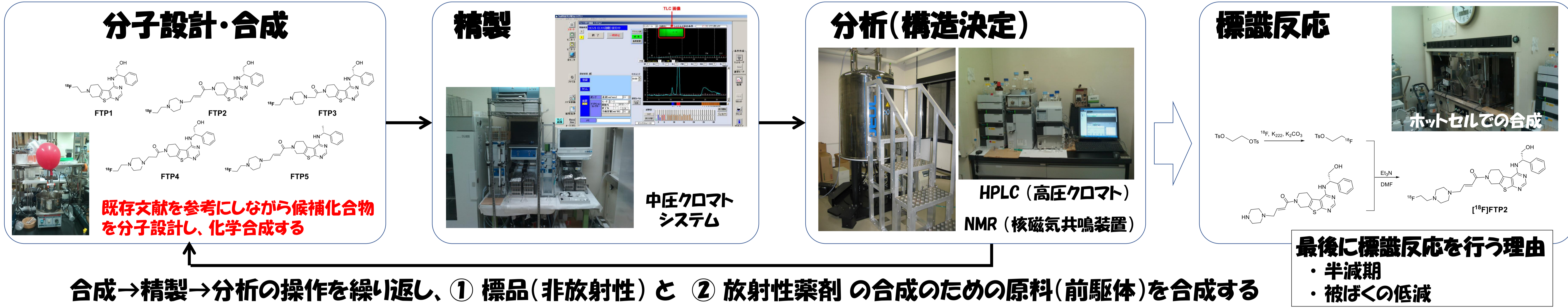
University of Fukui
Biomedical Imaging Research Center

基礎研究

例) Gefitinib治療奏功性がん検出のための新規PETフローブ開発

EGFR-TKの分子標的薬であるGefitinibは一次変異を有するEGFR(L858R)に対して高い治療奏功性を示す一方、二次変異(T790M)が生じることで薬剤耐性化が起こる。この研究では、Gefitinib治療奏功性がんの検出が可能なPETフローブの開発を試みている

● 新規フローブの設計・合成



● In vitro評価 合成したフローブ候補化合物とターゲット分子との結合親和性と選択性を調べる

受容体分子との親和性評価

結合・解離定数、50%阻害濃度(IC₅₀)の算出

- 表面フラスモン共鳴を用いた測定
- 蛍光、発光を利用した測定
- 放射線を利用した測定

Compound	EGFR kinase inhibition: IC ₅₀ value (nM). Numbers in parentheses are log(IC ₅₀ (nM)) ± standard error (n=3)			
	WT	L858R	T790M	DM (L858R/T790M)
FTP1	2309 (3.361 ± 0.316)	3414 (3.533 ± 0.076)	Inactive	Inactive
FTP2	44 (1.643 ± 0.094)	9 (0.953 ± 0.029)	8966 (3.953 ± 0.122)	Inactive
FTP3	4370 (3.640 ± 0.278)	2674 (3.427 ± 0.266)	Inactive	Inactive
FTP4	2827 (3.451 ± 0.105)	1835 (3.294 ± 0.379)	Inactive	Inactive
FTP5	130 (2.114 ± 0.398)	27 (1.434 ± 0.090)	Inactive	Inactive
Gefitinib	20 (1.301 ± 0.056)	21 (1.314 ± 0.037)	868 (2.938 ± 0.047)	7111 (3.852 ± 0.103)

IC₅₀ values greater than 10 μM are indicated as "inactive".

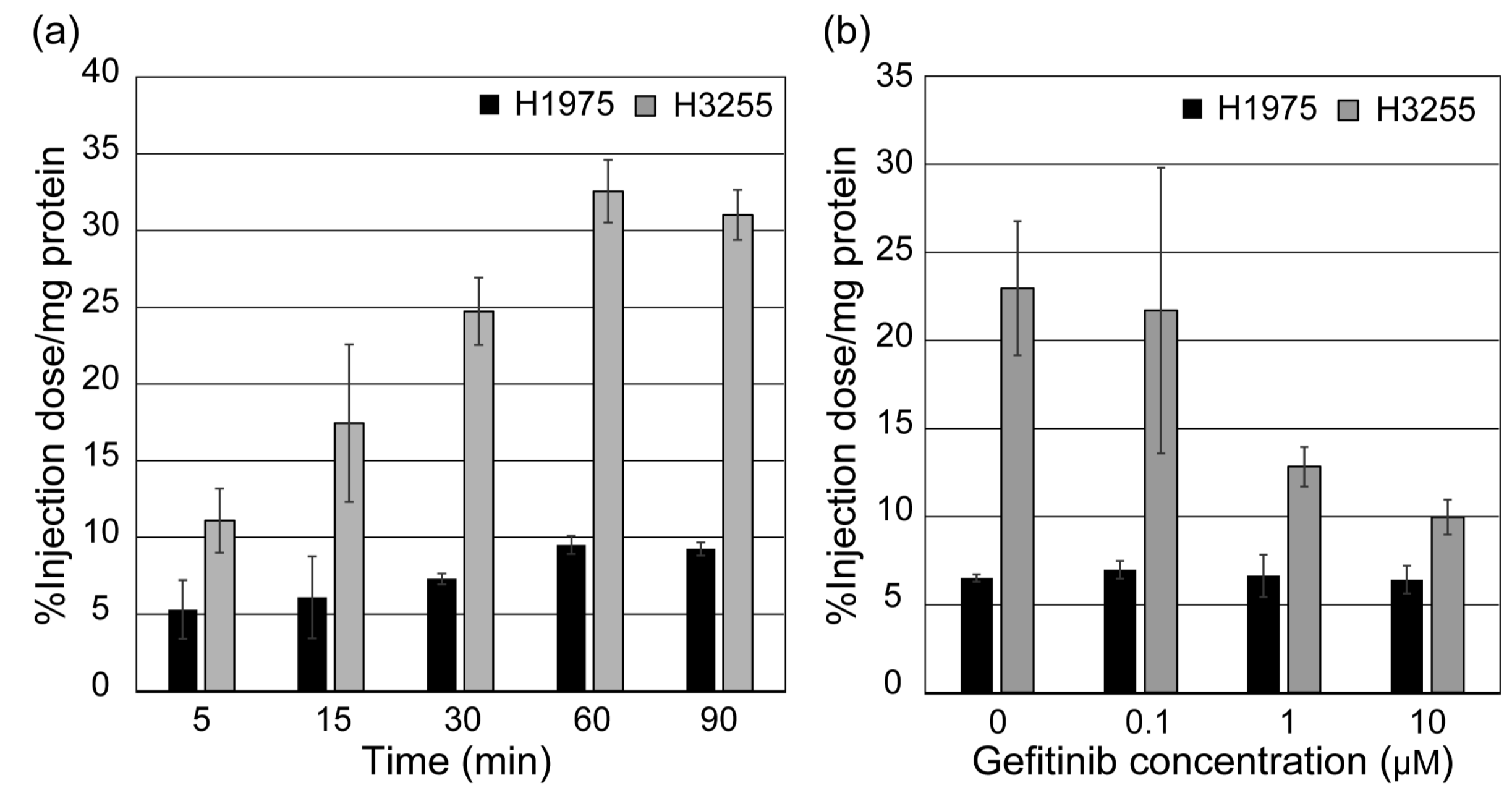
この研究では、① 標品(非放射性)と発光を用いた測定系でFTP2がEGFR(L858R)に対して選択的に結合能を示すことを見出している

培養細胞での評価

- 取込み量の比較
- フローキング実験



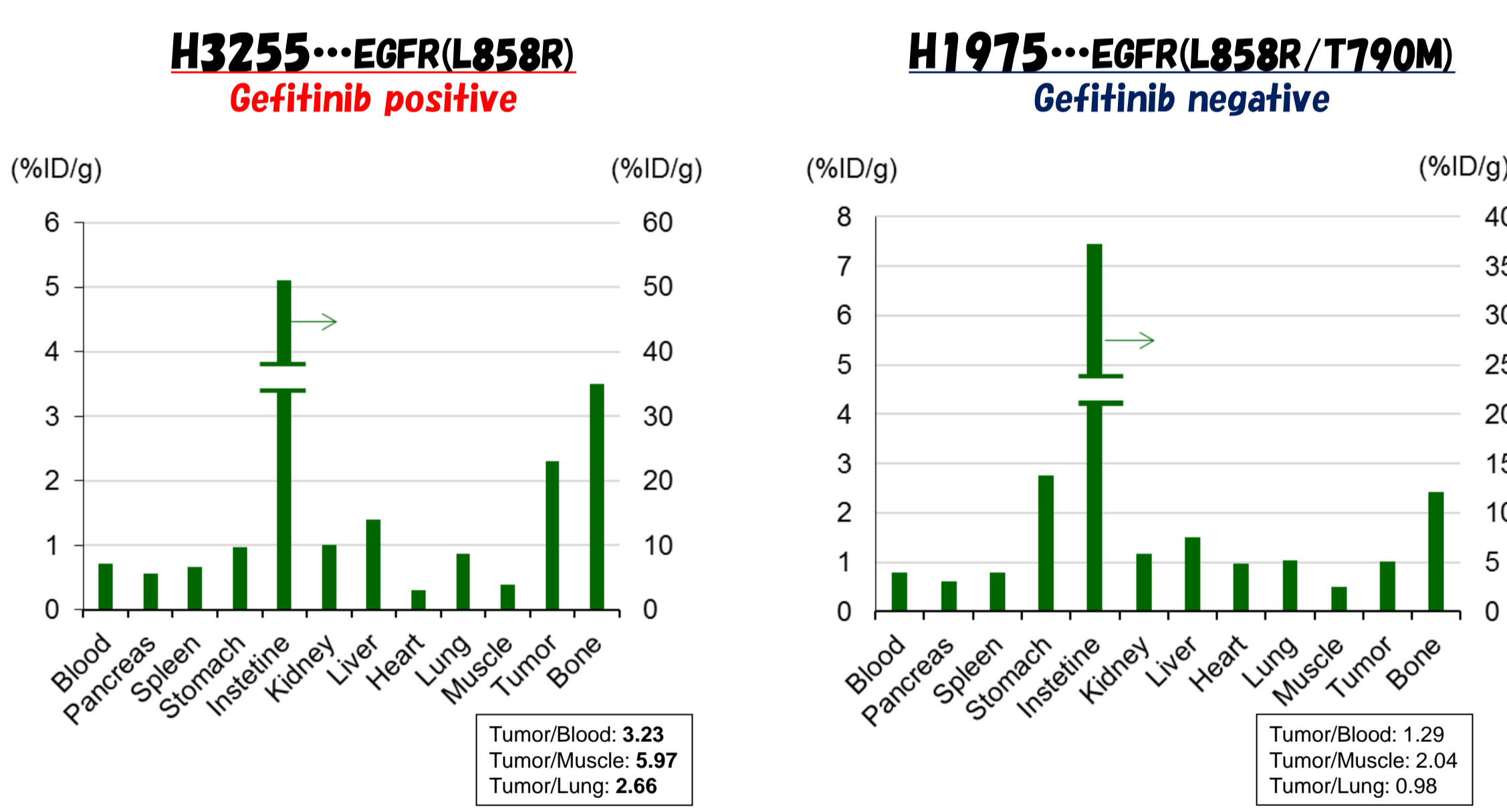
ガンマカウンター(放射線)



EGFR(L858R)とEGFR(L858R/T790M)を発現している肺がん由来細胞H3255とH1975に対して、放射性¹⁸F-FTP2を振りかけ、(a)経時的な細胞取り込み量変化や(b)Gefitinibを用いたフローキング実験での標的選択性を調べている

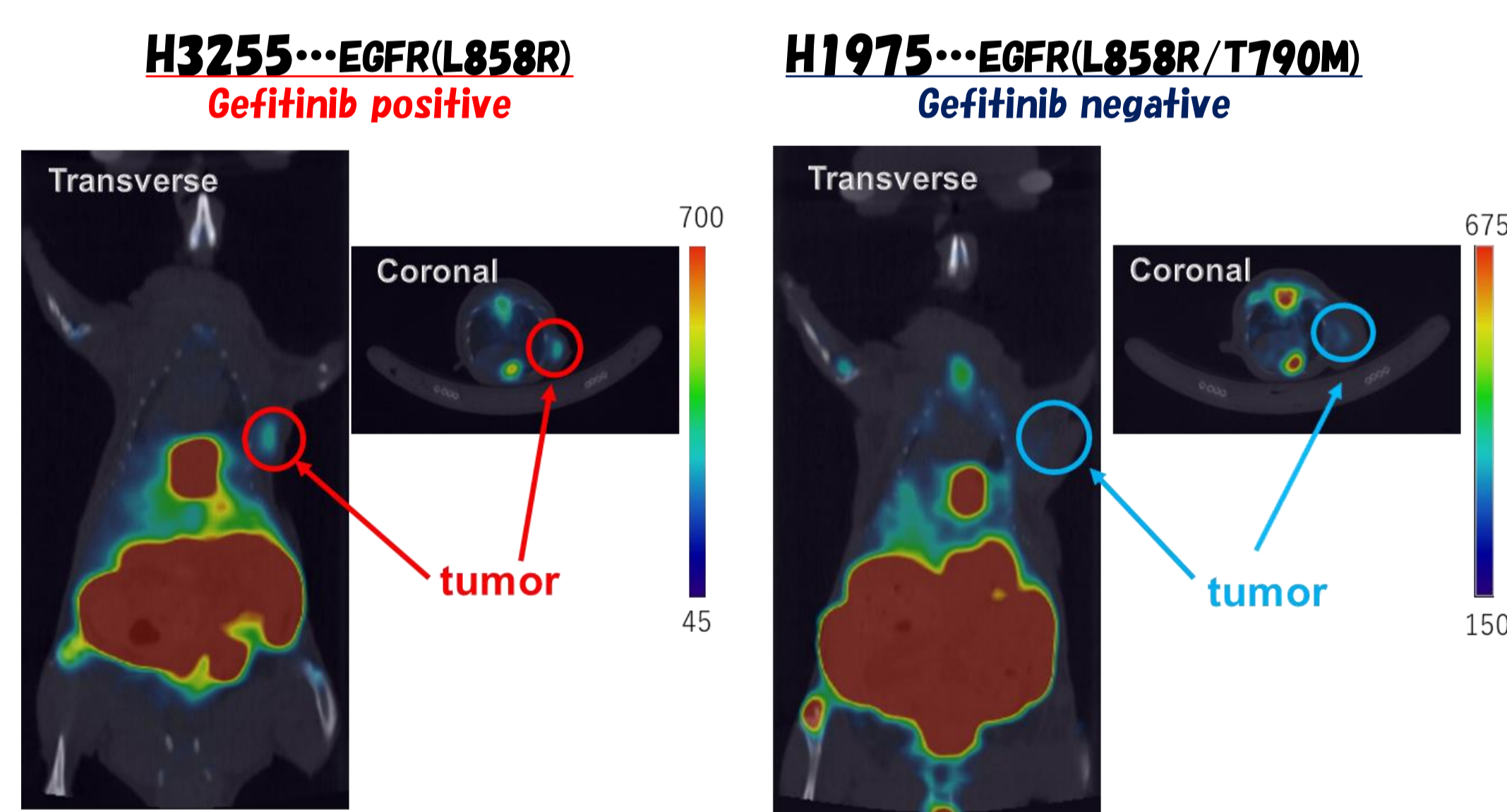
● In vivo評価(動物実験)

臓器摘出法による体内分布評価



最後に担がんモデル動物を使い、¹⁸F-FTP2の体内動態や、PET撮像でターゲットとなるEGFR(L858R)がんをより明瞭に描出できるかを調べる

小動物PET装置での機能画像取得



基礎研究テーマの例

新しい薬剤の開発に関するもの

- ・ルエピネフリントランスポーター用フローブ開発
- ・オージェ電子放出核種による放射線治療薬剤の開発
- ・ナノ粒子をキャリアとするがんイメージングフローブの開発
- ・体温感受性ナノ粒子を使った小線源療法薬剤の開発

既存薬剤の新しい使い方の研究

- ・¹⁸F-FLT PETによる放射線治療の効果予測法

臨床研究への橋渡し研究

● 臨床研究用放射性フローブの院内製造



PET核種は半減期が短いものが多いことから、高エネ研に設置された加速器で毎日製造します

作業員の被ばくを防ぐため、鉛で遮蔽された自動合成装置で臨床用フローブを化学合成します

橋渡し研究テーマの例

新しい臨床薬剤の合成に関するもの

- ・自動合成装置用プログラムの作成、合成条件の最適化
- ・合成および品質検定手順の策定

安価な合成装置開発に関する研究



最新の統合型PET/MRI(3テスラMRI+半導体PET)と各種PET薬剤による生体分子イメージング研究を行っています。

● 日常の保険診療 (がんの FDG-PET/MRI) PETとMRIの同時撮像 → PET糖代謝画像とMRI画像を位置ずれなくFusion可能

18F-FDG (フルオロ-D-グルコース)

C1(C(C(C(C(O1)O)O)O)O)O

・ほとんどブドウ糖と同じ!!
・がん細胞は正常細胞よりブドウ糖を3~8倍取り込む

検査手順

1. 前処置: 絶食 (4時間以上)
2. 診察(問診: 金属チェック等)
3. FDG静注
4. 安静 60分+水分摂取
5. PET/MRI撮像(排尿後) 全身30分+局所15分
6. 後日 主治医から説明

全身FDG-PET/MRI

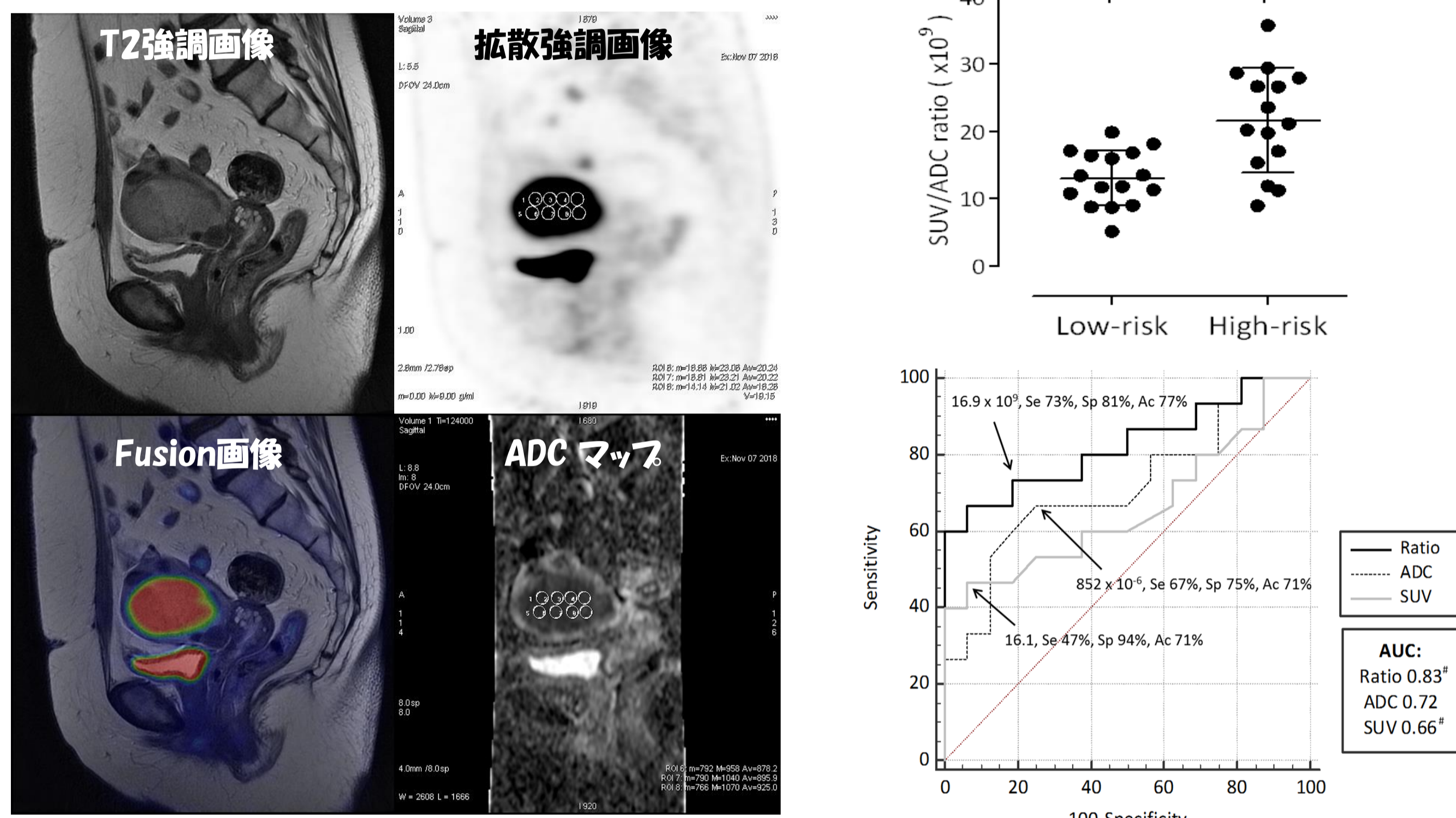
保険適用

以下の悪性腫瘍

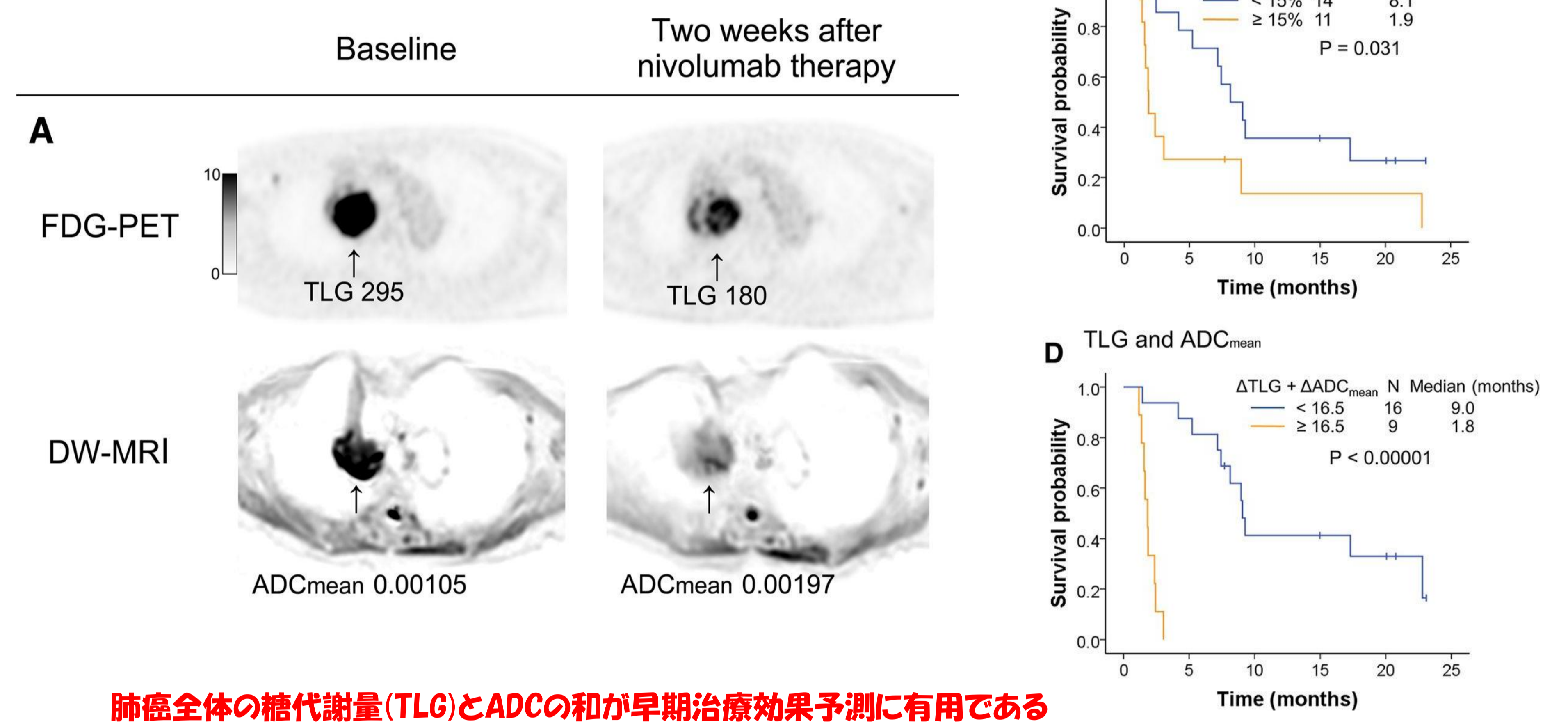
- 脳、頭頸部
- 縦隔、胸膜、乳腺
- 直腸、泌尿器
- 卵巣、子宮
- 骨軟部組織、造血器
- 悪性黒色腫

● FDG-PET/MRIの臨床研究例 以下の例のほか、直腸癌・卵巣癌・子宮頸癌・舌癌・骨髄疾患などでも研究している

子宮内膜癌のリスク予測



肺癌のニボルマブ早期治療 効果予測

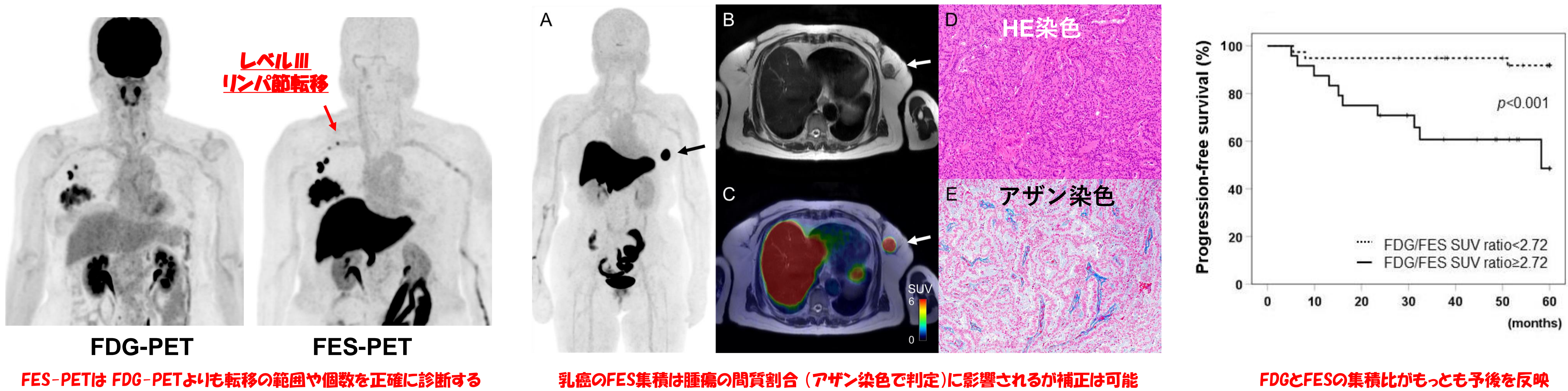


● FES-PET/MRI (エストロゲン受容体:ERイメージング) 乳癌や婦人科腫瘍のエストロゲン受容体発現を画像化できる

ER陽性乳癌のリンパ節転移検出

乳癌のFES PET集積と腫瘍間質割合の関係

子宮内膜癌の予後予測



● FLT-PET/MRI (DNA合成:骨髄造血イメージング) 再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などの血液疾患を画像化できる

骨髄不全症における全身骨髄の画像化

骨髄生検

再生不良性貧血の治療前後

