

2013.02

Vol.56

第56巻 第01号

放射線科学

Radiological Sciences

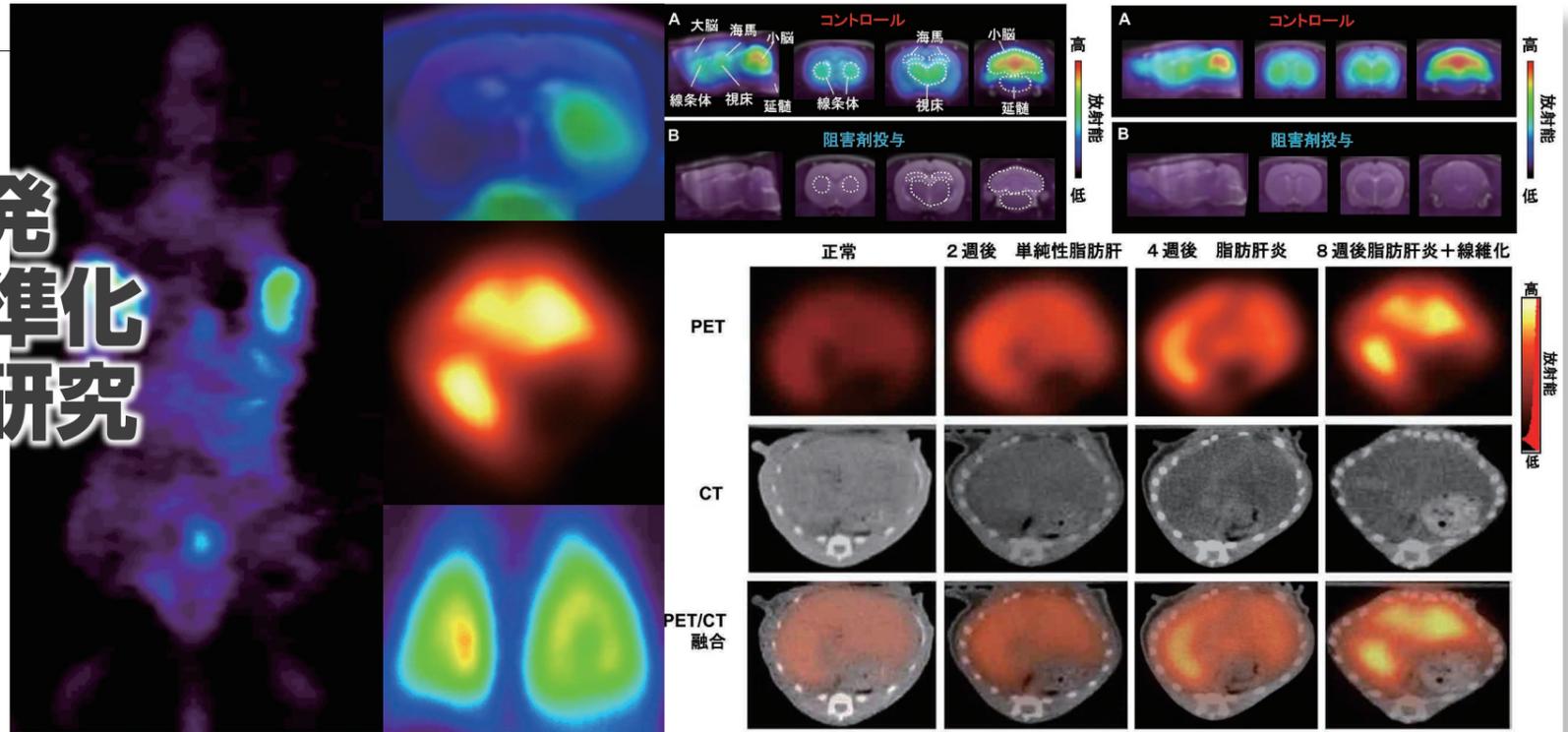
特集

- PET用分子プローブの開発及び製造技術の標準化及び普及のための研究
- 情報基盤と原子力防災の現状と将来

特集1

PET用 分子プローブの開発 及び製造技術の標準化 及び普及のための研究

分子イメージング研究センター
分子認識研究プログラム
張 明栄・河村 和紀・菊池 達矢・
岡村 敏充・岡田 真希・藤永 雅之・
下田 陽子・熊田 勝志・山崎 友照・
由井 譲二・謝 琳・羽鳥 晶子・
根本 和義・鈴木 寿・深田 正美・
永津 弘太郎・峯岸 克行・
破入 正行・橋本 裕輝



特集2

情報基盤と 原子力防災の 現状と将来

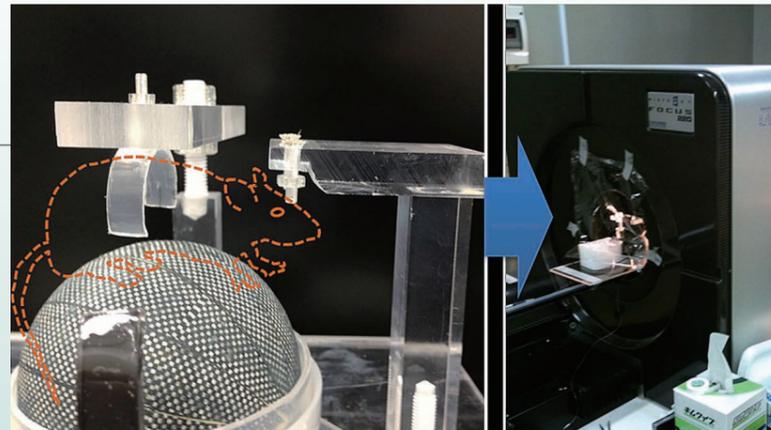
研究基盤センター
情報基盤部 科学情報課 下村 岳夫・大竹 淳
安全・施設部 安全計画課 宮後 法博



最近の成果

覚醒マウスからの脳血流測定 ～脳賦活に伴う 脳の血流変化の仕組みを解明～

分子イメージング研究センター
先端生体計測研究プログラム 田桑 弘之



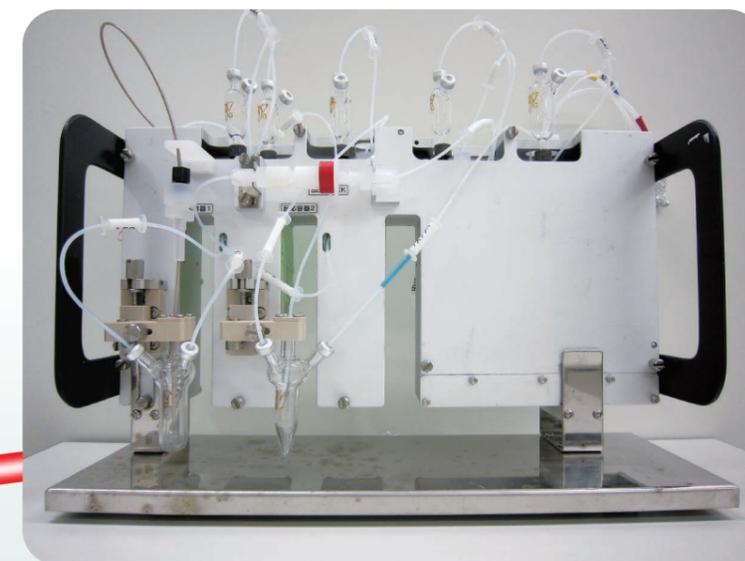
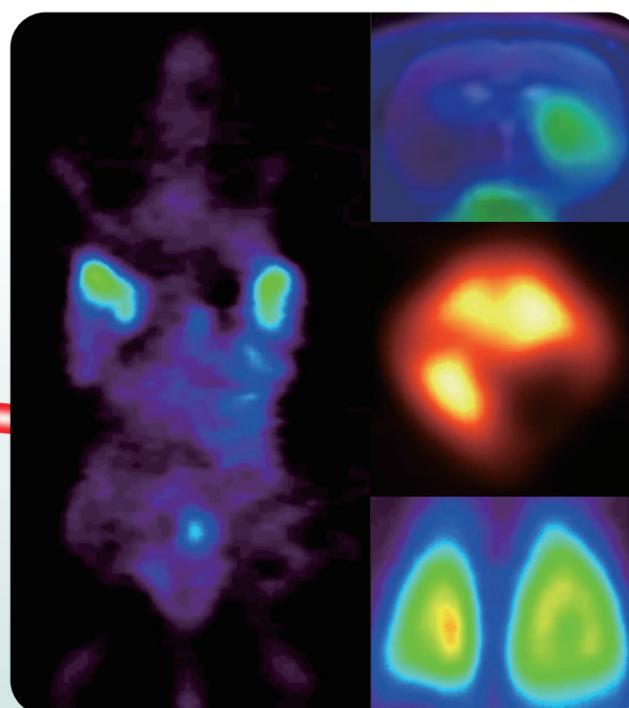
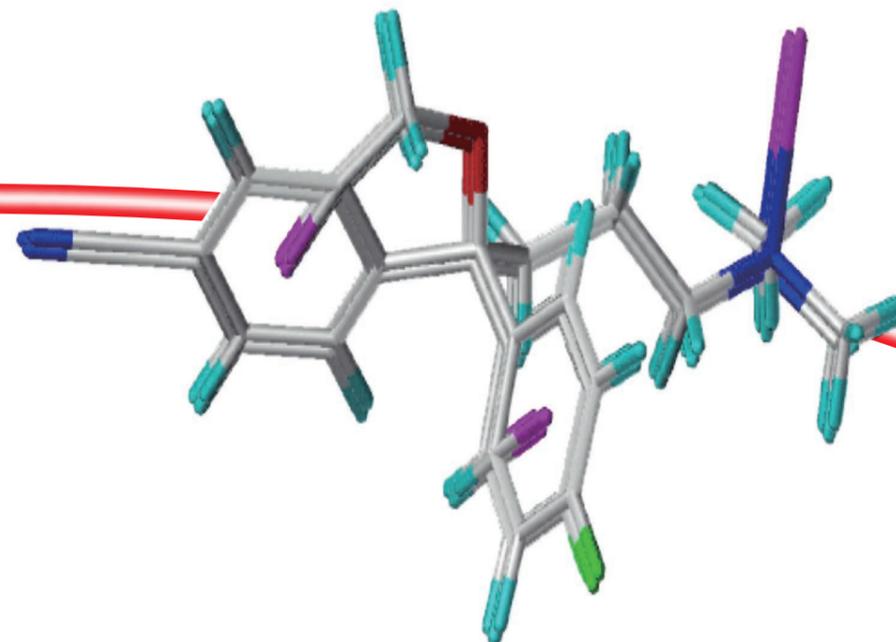
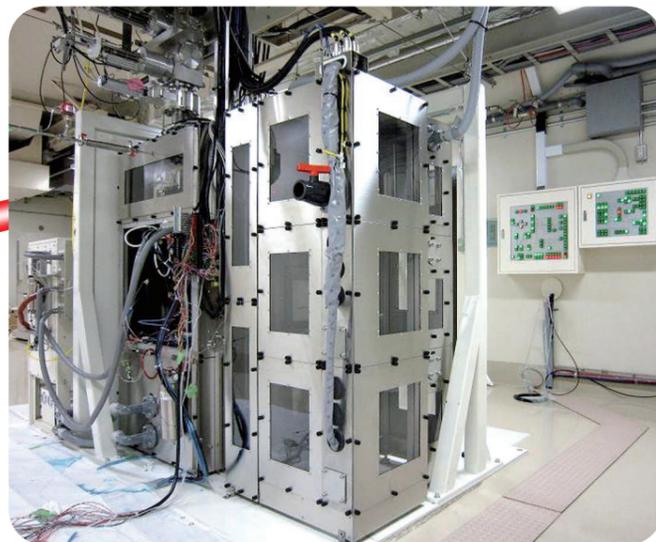
特集1 PET用分子プローブの開発及び製造技術の標準化及び普及のための研究



分子イメージング研究センター

分子認識研究プログラム

張 明栄・河村 和紀・菊池 達矢・岡村 敏充・岡田 真希・藤永 雅之・下田 陽子・熊田 勝志・山崎 友照・由井 譲二・謝 琳・羽鳥 晶子・根本 和義・鈴木 寿・深田 正美・永津 弘太郎・峯岸 克行・破入 正行・橋本 裕輝



分子認識研究プログラム概要

プログラムリーダー 張 明栄

分子認識研究プログラムでは、臨床診断や生体機能の計測に有用な分子プローブの開発と、分子プローブ合成のために必要な新たな放射性核種や標識技術の開発を行っています。また、臨床研究に必要な安全で高品位な陽電子断層撮像 (PET) 用の薬剤供給も行っており、これらのPET薬剤製造の技術を標準化することによる、外部への技術移転を推進しています。

今中期の研究計画として、本プログラムでは、PETを用いた腫瘍や精神・神経疾患研究及び診断研究に必要な分子プローブの開発と製造技術の標準化及び普及のための研究を行うという方針を掲げています。以下に今後の方針の詳細をご紹介します。

1. 分子プローブ開発のために必要な核種、合成法、合成システムの開発などの技術基盤を強化し、腫瘍及び精神・神経疾患などの原因や治療の指針となる高機能分子プローブをそれぞれについて複数種類を開発し、臨床研究に提供します。本プログラムでは、放射性核種の生産、標識反応中間体を開発・実用化し、また新しい標識反応の設計、高い比放射能と放射化学収率を達成するための合成法の開発を行ってきました。今後、さらに多種の核種、多様な機能と構造を有するプローブ候補を標識できるよう、有用な標識中間体や標識法の開発に取り組んでいきたい

と考えています。また、上記の標識技術を生かし、腫瘍や脳の生理機能を捉える分子プローブや手法を開発・探索していきます。

2. 特に有用性が高いPET用プローブについて、臨床応用に適した標準化製造法を確立し国内外の施設に技術展開します。放医研内部あるいは外部で開発された有用なPETプローブに対し、臨床応用に向けて、最適な製造条件を確立し、安定かつ高収量(率)で高品位の薬剤製造を目指します。また、これらの薬剤に対し線量分布や毒性試験などの評価を行うことにより、臨床使用が可能なプローブとしての安全性を確立します。さらに、これらの薬剤の製造と評価を行う際、製造・試験環境(ハードとソフトを含む)を整備し、結果に対する信頼性を高めています。今後は、有用性が特に高いPETプローブについて臨床応用に適した標準化製造法を確立したうえで、国内外の研究施設へ技術展開し、世界の分子イメージング研究における放医研の存在感を高めていきたいと考えています。

3. 先進医療承認に不可欠な、査察を含む薬剤製造基準標準化等の制度整備等に向けたオールジャパン体制を、関連学会等と連携のうえで構築したいと考えています。薬剤製造基準標準化に必要な標準作業手順書(SOP)、品質管理手順書(QCP)等の整備を効率よく行っていきます。



図1:自動合成装置(左)とクリーンルームで業務を行うスタッフ(右)



分子プローブ開発チーム研究概要

チームリーダー(併任) 張 明栄

1. 有用な分子プローブの創出

腫瘍や精神・神経疾患などの病態に関連する重要な生体分子や機能を捕捉するための様々な分子プローブや手法の開発、探索及びその実用化を行っています。薬物排出システムに関わる各種トランスポータの機能を定量的に測定できるプローブを開発し、小動物などを用いて検証に取り組んでいます。また、様々な神経伝達物質を画像化できる化合物候補を選択、設計し、標識技術を駆使して分子プローブを合成し、細胞や動物などによる評価研究も行っています。

脳を守る機能を観察するためのPETプローブとPETプローブの代謝を観察するための方法

菊池 達矢・岡村 敏充・岡田 真希

1. はじめに

病気に関連する体内の分子の量や機能の変化をPETを使って捉えることで、病気をいち早く見つけたり、治療の方針を決めたり、さらには治療の効果を確認したりすることができます。そして、PETはこのような医療に直結する情報を与えるだけでなく、体の中の組織や分子の機能や、病気の基礎的な理解にも貢献することが期待されている技術の1つです。PETは、X線CTやMRIなどの他の画像診断法とは異なり、PETの機械だけでは体の中の様子を観察することはできません。ポジトロン(陽電子)を放出する元素(PET核種)で印をつけた薬(一般に、PETプローブと呼ばれる。)を体に投与し、PETプローブから放出されたポジトロンが電子と結合して消滅する際に生まれる一対の放射線をPETの機械で検出することで初めて、体の中の様子を観察することができます。このため、体の中にガンがあるかや、心臓や肝臓などの様々な臓器の機能に異常が無いかなど、観察したい組織の様子をPETで見るためには、その特性に対応したPETプローブの開発が必要になります。

医療に直接貢献するようなPETプローブを開発する過程においては、既に治療を目的として開発された医薬品もしくはその類似物質にPET核種で印をつけることで有用なPETプローブを得ることも少なくありません。しかしながら、医薬品においては問題とならないような体の中での動きが、PETプローブとしては致命的な場合があります。例えば、医薬品においては血液の中にあるタンパク質や測定したい組織への非特異的な結合が許容されても、PETプローブにおいてはそれら非特異的な結合が、測定した

2. 標識技術の開発

多様な機能と構造を有する分子プローブを合成できるよう、有用な標識中間体や標識合成法の開発に取り組んでいます。多くの放射性標識中間体を安定した条件と収率で製造できる方法を確立し、これらを製造・利用可能な反応装置を開発しています。また、これらの中間体を使用し、多種多様な化学構造が標識できる方法論を確立し、プローブ開発に利用しています。さらに、世界最高水準の製造技術を用い、高品位なPETプローブの開発と応用研究を進めています。

い組織への移行性を低下させたり、観察したい放射能の動きを高いバックグラウンドの中に埋もれさせてしまったりします。このような場合には、その問題を解決するような化学構造にPETプローブを改良しなければなりません。また、多くの医薬品は、受容体や酵素に結合してその薬の効果を発揮するため、このような医薬品のPETプローブへの応用は、主にPETプローブが結合する相手の量の変化を観察することを目的とします。一方、体の中の血液の流れや代謝などのような、生理学的もしくは生化学的な変化を観察したい場合には、全く新しい化学構造を持つPETプローブを開発する必要に迫られることも少なくありません。

このように、PETを使って体の中の様子を観察するために、様々なPETプローブの開発がこれまで盛んに行われてきました。しかしながら、これまでのPETを用いた研究では、PETプローブの体の中での動きから、体の中の様子を間接的に観察することに注目が集まり、意外にもPETプローブ自身の体内での動きそのものはあまり注目されてきませんでした。今後は、体の中にある物質や薬そのものにPET核種で印をつけ、その物質の体の中の動きそのものをPETで観察することにも関心が集まってくると考えられます。

古くから、体の中にある物質や薬物そのものを半減期の長い放射性核種で印をつけ、その体の中での動きや、体の中での機能を小動物を使って探索する研究(トレーサー実験)が行われてきました。しかしながら、これまでのPETの機械では小動物の小さな臓器の様子を観察することは難しく、またこれまでPET核種で物質に印をつける方法が多くなかったことから、体の中の動きをPETで観察できる物質の数も少なく、このような目的にPETを用いるには大きな

壁がありました。これに対し、近年になって小動物用のPET装置が開発され、またPET核種で体中の物質などに印をつける方法も飛躍的に向上し、その数も大幅に増加してきました。このことから、今後は小さな動物を扱う基礎研究の分野においても、PETを使ったトレーサー実験やPETプローブを用いた実験が有力な研究ツールになると考えられます。そして、PETを使った基礎研究により、体中の様々なものの機能や、薬の働きが解明され、その情報がやがて人の病気の診断や治療に役立っていくと期待されます。

本稿では、脳を守っている機能を観察するためのPETプローブの開発について、実際のケースを例にあげて紹介します。また、PET核種で印をつけた物質を体に投与したあと、その物質が体の中で代謝を受けて別のものに変化しているかどうか、またどのくらい変化しているのかを、生きたままの動物を使って計測するための方法についても紹介します。

2. 脳を守る機能を観察するためのPETプローブ

2.1. 脳内の運び屋タンパク質の活性を見る

ここでは、脳内の排出トランスポーターを、PETを使って観察するための新しい測定法について紹介します。この測定法に基づき、1) 薬剤耐性や病気と関連のある排出トランスポーター (Abcc1) 活性 (図2左) と、2) 生理的な役割の分かっていない脳内のヨウ素排出輸送系を評価するプローブを開発しました (図2右)。

脳には血液脳関門と呼ばれるバリアが存在し、血液から脳組織内への物質の移行を制限しています。一般に、油に溶けやすく (脂溶性) 小さな物質はバリアを通過することができますが、水に溶けやすい (水溶性) 物質はバリアを通過することができません。ただし、生体にとって必要な物質に関しては、輸送体を介してバリアを通過することができます。一方、脳から血液方向に運び出す輸送体 (排出トランスポーター) も存在します¹⁾。排出トランスポーターは脳内に侵入

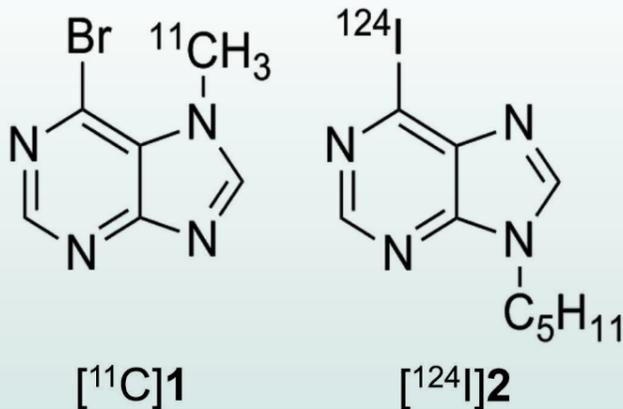


図2: 開発したPETプローブの化学構造

する異物や不要な代謝物を排除することによって、脳を守っています。しかし、病気に有効な薬物も異物とみなされ排除されてしまうので、治療のために投与された薬が脳に入らず、その治療効果が得られないことがあります。また、一部の脳の病気では排出トランスポーターの数が増えていることが分かっています。このようなことから、脳内の排出トランスポーターの活性を生きたまま測定することは、投薬治療の改善や脳疾患の病態解明に貢献できると考えられます。

脳内の排出トランスポーターをPETで評価する従来の方法では、標的の排出トランスポーターに認識される物質 (基質と呼ぶ) にPET核種で印をつけてPETプローブとして用います。しかし、このタイプのPETプローブは脂溶性が高く、バリアを通過することはできませんが、排出トランスポーターと関係なく脳から出てきてしまう部分 (濃度勾配による拡散) があります (図3a)。従来の方法ではこれらを分離することができません。一方、水溶性のPETプローブを体内に投与しても、バリアを通過することができないので、脳内の排出トランスポーターを評価することはできません。そこで、図3bのように、拡散による脳の出入りが無い水溶性PETプローブが脳内にあるような状態が理想的だと考えられます。この状

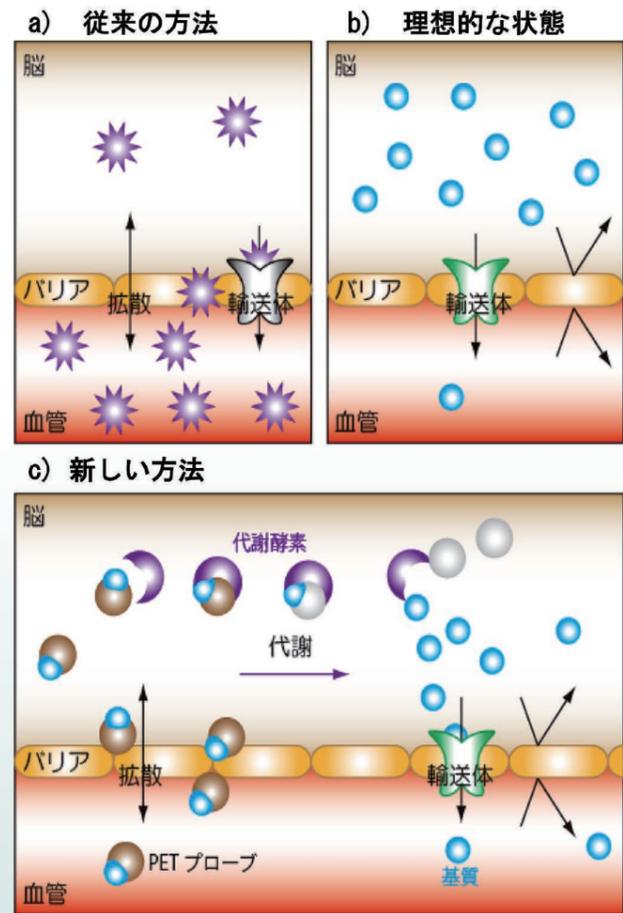


図3: PETプローブの脳内での動き

態であれば、脳内の放射能濃度の減少を時間の経過と共に測定し、排出トランスポーターの活性を見積もることができます。この状態は脳内にプローブを直接投与することで達成できますが、脳組織を損傷してしまいます。そこで、我々は図3cに示すmetabolite extrusion method (MEM) という方法を考案しました²⁾。

MEMでは、脂溶性のPETプローブを用いますが、脳内で標的トランスポーターの水溶性基質に変換されるように設計しています。投与直後では、脳内の放射能はPETプローブと基質の両方によって減っていきませんが、ある時間以降は投与したPETプローブは消失し、放射能の減少は変換された基質のみに依存します。つまり、ある時間以降は脳内に直接投与することなしに図3bの状態を得ることができます。MEMにおけるPETプローブの必要な性質は、バリアを通過すること、速やかにかつ特異的に水溶性基質に変換されることです。特に、PETプローブの基質への変換速度が重要で、この速度が遅いと脳内の放射能はいつまでも図3bの状態になりません。我々はAbcc1と呼ばれる排出トランスポーターを標的としてMEM型プローブの開発を行いました。上記条件を満たすように候補プローブの設計と評価を繰り返し行い、最終的に図2左に示す¹¹C (半減期: 20.4分、β⁺崩壊率100%) を使用したAbcc1のPETプローブ ([¹¹C]1) を開発しました。 [¹¹C]1 をマウスに投与すると、容易にバリアを通過し、脳内に入ります。その後、水溶性のAbcc1基質であるグルタチオン抱合体に変換され、正常のマウスでは脳組織から排除されます。しかし、Abcc1が欠損した遺伝子組換えマウスでは、変換された基質は脳からほとんど出ることなく、脳内に保持されたままです。以上のことから、 [¹¹C]1 を用いることで、脳内のAbcc1活性を生きたまま評価することが可能であることが分かり、また今回考案したMEMの妥当性も示されました。 [¹¹C]1 はまだ動物実験の段階ですが、臨床応用されれば、薬物治療の改善や脳疾患の病態解明への貢献が期待されます。

同様の測定原理に基づき、脳内のヨウ化物イオン (I⁻) の排出輸送系を調べるためのPETプローブの開発も行いました。ヨウ素は生体にとって不可欠な元素であり、甲状腺に取り込まれて、甲状腺ホルモンの材料となります。ヨウ素を含む甲状腺ホルモンは活性化や不活性化される際に、I⁻が遊離されます。従って、甲状腺ホルモンが脳内に入った後、これらの過程によってI⁻が遊離されるはずですが、遊離したI⁻の行方に関しては研究されていません。一方で、I⁻を運び出す輸送系が脳に存在するという報告があります³⁾。しかし、なぜこのようなI⁻の排出輸送系が脳内に存在しているのかは今のところ明らかになっていません。脳内に高濃度でI⁻が

存在することは生体にとって都合がよくないのかもしれませんが。これまで、生きたまま脳から血液へのI⁻の排出を調べるには、脳内に直接放射性的I⁻を投与するしかありませんでした。そこで、我々はI⁻排出輸送を評価するためのMEM型プローブの開発を行い、¹²⁴I (ポジトロンを出すヨウ素) で印をつけたPETプローブ ([¹²⁴I]2) を得ました (図2右)。 [¹²⁴I]2 をマウスに投与すると、バリアを通過し、脳内に入ります。その後、代謝反応により速やかに¹²⁴I⁻が遊離され、¹²⁴I⁻は脳から血液中へと排出されます。一方、I⁻の輸送を阻害する過塩素酸カリウムを投与したマウスでは、¹²⁴I⁻は脳から排出されることなく大部分が脳内に滞留しました。このように、 [¹²⁴I]2 はMEMに従った挙動を示し、脳組織を損傷することなく、生きたままI⁻の排出輸送を調べることが可能となりました。脳がI⁻を排出する理由や輸送体の正体については不明な点が多いですが、 [¹²⁴I]2 はその生理的意義の解明に貢献するものと期待されます。

2.2. 脳を守るバリアを見る

前項で紹介したように、脳の毛細血管には脳にとって有害な物質や不必要な物質を積極的に脳から排除する機能が備わっていますが、脳の毛細血管は、このような物質が血液から脳へ侵入しないような物理的なバリアとしての役割も担っています。

ヒトの脳の病気で観察されるような異常をもつ動物 (モデル動物) の脳の状態を、PETを使って観察する研究では、脳に外科的な処置や薬物投与などを施します。しかしながら、このような処置により脳のバリア機能が低下すると、通常は脳に入らない血液中のPETプローブの代謝物が脳に入ってしまうなど、PETプローブの脳の中での動きを正確に観察することが難しくなります。そこで、この脳のバリア機能が様々な処置によって変化していないかを観察するためのPETプローブを開発しました。正常な状態では脳に入ることでできない物質 (2-アミノイソ酪酸) にPET核種である¹¹Cで印をつけ、PETを使ってこのPETプローブが脳に入るかどうかを観察すれば、脳のバリア機能が正常であるか否かを知ることができます (図4)。このPETプローブは、半減期が約20分と短い¹¹Cで印をつけているため、投与後数時間もすればほとんど無くなってしまいます。そのため、このPETプローブは、他のPETプローブでモデル動物の脳の状態を観察する際に、事前に同じ日でも問題なく脳のバリア機能に変化が無いことを確認するために使うことができます。また、脳神経疾患や脳障害によってこのバリアに異常が生じることが報告されているので、このPETプローブをこれらの病気の診断や病態の把握に応用することも期待できます。

脳の片側に炎症を惹起させた動物

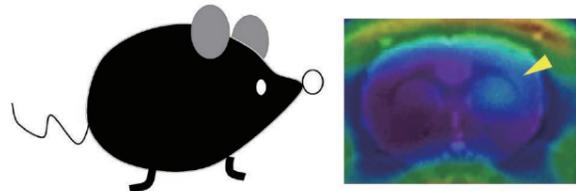


図4: 脳の中の炎症により、右図の矢印の部分でバリア機能が低下し、 $[3-^{11}\text{C}]2$ -アミノイン酪酸が脳に入ってしまった様子が観察できる。

3. PETプローブの代謝を観察するための方法

生体内へ投与されたPETプローブは血液によってさまざまな臓器へ運ばれ、代謝・排出されます。そのためPETプローブは体内で様々な代謝物になりますが、PETの機械は放射線を測る機械であるため、計測された放射線がPETプローブから出ているものなのか、もしくは代謝物からのものなのかは区別できません。そのため、PETプローブの動きを正確に知るためには血液中や目的臓器におけるPET核種で印のついた物質がどのような形で存在しているのかを知ることが重要となります。通常このようなPET核種で印のついた物質が体の中でPETプローブのままなのか、もしくは代謝物になってしまっているのかを分析するには、取り出した臓器の中にあるPET核種で印のついた物質を抽出して、高速液体クロマトグラフィと呼ばれる分析機器で測定します。一般に代謝物の割合は経時的に増加していくことから、PETプローブ

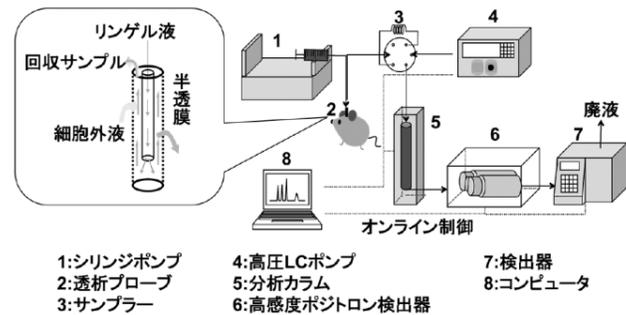


図5: マイクロダイアリシスを用いた、脳細胞間にあるPETプローブの代謝物の割合を、生きたままの状態を回収・分析するための装置の構成。

を投与したあと数時点での組織中の代謝物の割合を知る必要があります。しかしながら、この手法では臓器を取り出してしまいうため、1匹の動物の臓器内の代謝物の割合は1時点でしか測定することができません。これに対し、マイクロダイアリシスと呼ばれる手法が開発されました。この手法では、組織内に半透膜(透析膜)と呼ばれる、小さな分子しか通さない膜を有した微小透析プローブと呼ばれる管を挿入することで、細胞の外の液体中にある物質を生きたままの状態を継続的に回収することが可能です。しかしながら、PETプローブを投与した動物の組織からこの手法を使って回収した試料中にはPET核種で印のついた物質は通常、ごくわずかな量しか存在せず、測定感度やPET核種の半減期の問題上、その分析は困難でした。そこで高感度・高速分析を行うために超高速液体クロマトグラフィと超高感度放射線検出器を組み合わせた装置を開発しました(図5)。この装置を使って、 L - $[\beta-^{11}\text{C}]$ DOPAというPETプローブをラットに投与したあとの、脳の中での代謝物を測定しました。その結果、細胞の外の液体中のごくわずかなPET核種で印のついた物質がどのような形で存在しているのかを分析することができました(図6)。この装置は試料の注入から分析までパソコンで制御・自動化されているため、試料のロスや操作ミスもなく、比較的簡便に極微量な試料の迅速な分析が可能です。

マイクロダイアリシスでは、微小透析プローブを組織に挿入することが必要なため、多少生体にとって負担がありますが、この手法は近年保険適応となり、臨床応用が始まっています。そのためこの装置によるPETプローブの動態測定は動物だけでなく人への応用も期待されます。

参考文献

- 1) Loscher W. and Potschka H. Prog Neurobiol. 76: 22-76, 2005.
- 2) Okamura T, et al. J Cereb Blood Flow Metab. 29: 504-11, 2009.
- 3) Cserr HF. and Berman BJ. Am J Physiol. 235: F331-7, 1978

PETで観察した脳の中の放射能分布

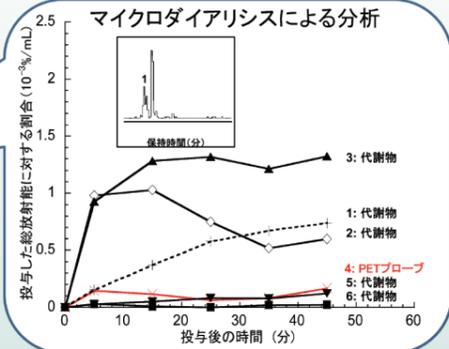
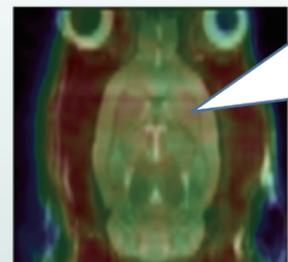


図6: PETで観察する脳内放射能分布からはPETプローブとその代謝物を区別できませんが、新しく開発した方法を使うことで、どの時点でどのような代謝物がどのくらいあるのかを知ることができる。

$[^{11}\text{C}]$ COCl₂を用いた非対称ウレア及びカルバメート骨格形成反応

藤永 雅之・下田 陽子・熊田 勝志

1. はじめに

PETによる分子イメージング研究において最も利用頻度の高い短寿命放射性核種である ^{11}C は、これまで様々な標識中間体を経由して利用されてきました(図7)。

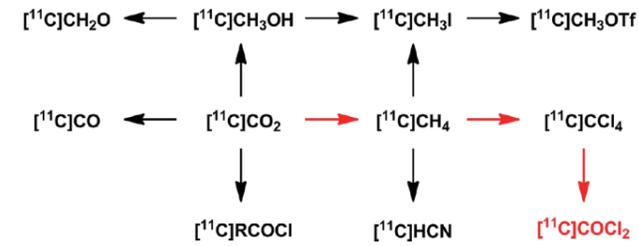


図7: ^{11}C を用いた標識中間体

中でも、反応性の高い $[^{11}\text{C}]$ COCl₂は、ウレア及びカルバメート骨格を形成するための重要な標識中間体であるにもかかわらず、安定した調製方法がなかったために、ほとんどPET薬剤合成に利用されませんでした。しかし、近年、小川らによってガス検知管を利用した新規合成法¹⁾が確立されたことにより、以前よりも安定して $[^{11}\text{C}]$ COCl₂が供給できるようになりました。本稿では、 $[^{11}\text{C}]$ COCl₂を用いたウレア、カルバメート骨格を有するいくつかのPETプローブを紹介します。

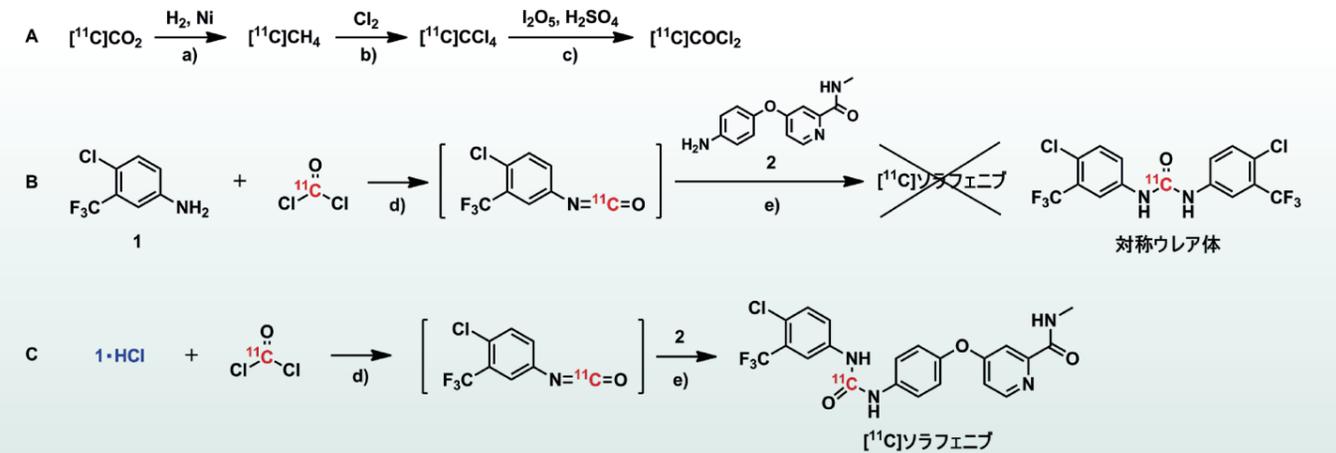
2. $[^{11}\text{C}]$ ソラフェニブの合成

これまで、 $[^{11}\text{C}]$ COCl₂を用いたウレア骨格の形成反応は、分子内にジアミン構造を持つものがほとんどで、2成分のアミン誘導体を用いた分子間反応を経由するウレア骨格形成の例はほとんど知られていませんでした。

そこで、我々は、非対称構造のウレア骨格を持つ化合物としてソラフェニブに着目し、 $[^{11}\text{C}]$ COCl₂による標識合成を検討しました(図8)。

まずはじめに、 $[^{11}\text{C}]$ CO₂より、3段階を経由して $[^{11}\text{C}]$ COCl₂を合成し(図8A)、アニリン誘導体(1)と $[^{11}\text{C}]$ COCl₂を反応させました(図8B)。反応中間体であるイソシアネートに対し、別のアニリン誘導体を添加し、目的物である $[^{11}\text{C}]$ ソラフェニブの合成を試みましたが、アニリン誘導体(1)が $[^{11}\text{C}]$ COCl₂に対して2分子反応した対称ウレア体のみが得られました。そこで、 $[^{11}\text{C}]$ COCl₂と反応し過剰に残存したアニリン誘導体(1)が、反応中間体であるイソシアネートと反応しづらくするため、予め塩酸塩にして反応性を落としたアニリン誘導体(1)を用い、合成検討を行うことにしました(図8C)。その結果、反応系中でわずかに遊離するアミンと $[^{11}\text{C}]$ COCl₂とが反応し、過剰なアミンは塩酸塩のままであるため、対称ウレア体の副生は抑えることができ、目的物のみを得ることができました。

アニリン誘導体の塩酸塩を用いることで、分子間でも目的の非対称ウレア化合物のみを合成することに成功しました。



反応条件: a) 400 °C, 2 min; b) 560 °C, 2 min; c) 室温, 2 min; d) THF, -15 °C, 1 min; e) THF, 60 °C, 3 min.

図8: $[^{11}\text{C}]$ ソラフェニブの合成検討

3. アニリン塩酸塩を用いた非対称ウレア化合物の合成

アニリン誘導体塩酸塩を用いて非対称ウレア化合物を合成できるようになったので、次に、様々な置換基共存下においても、利用できるか試みました(図9)。

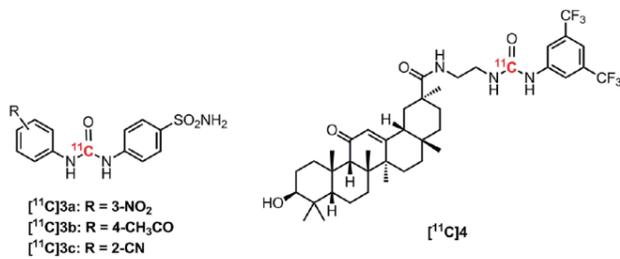


図9:非対称ウレア化合物の例

その結果、ニトロ基、メトキシ基、シアノ基を持つアニリン塩酸塩でも十分に非対称ウレアを構築できることが明らかになりました³⁾。さらに、反応性のより低いビス(トリフルオロメチル)アニリン塩酸塩でも^[11C]COCl₂と反応が進行し、ヒドロキシル基を持つ脂肪族アミンと反応させた場合でも、目的物^[11C]4⁴⁾のみを得ることができたことから、本法は非対称ウレア化合物合成において実用的な方法論であることを証明できました。

4. ^[11C]COCl₂及び^[11C]CO₂を用いたカルバメート骨格形成反応

近年、カルバメート骨格の形成反応を行う場合、従来の^[11C]COCl₂の別法として^[11C]CO₂を標識中間体として利用する例が報告されました⁵⁾。そこで、我々は、それぞれの標識中間体を用いたカルバメート骨格形成反応を行い、反応性の違いを見ることにしました(図10)。

^[11C]CO₂を経由する場合、特殊なリン試薬(BEMP)を付加させ、反応性が高くなっている付加体とアミンとの反応、さらにオキシ塩化リンを作用させることにより、ア

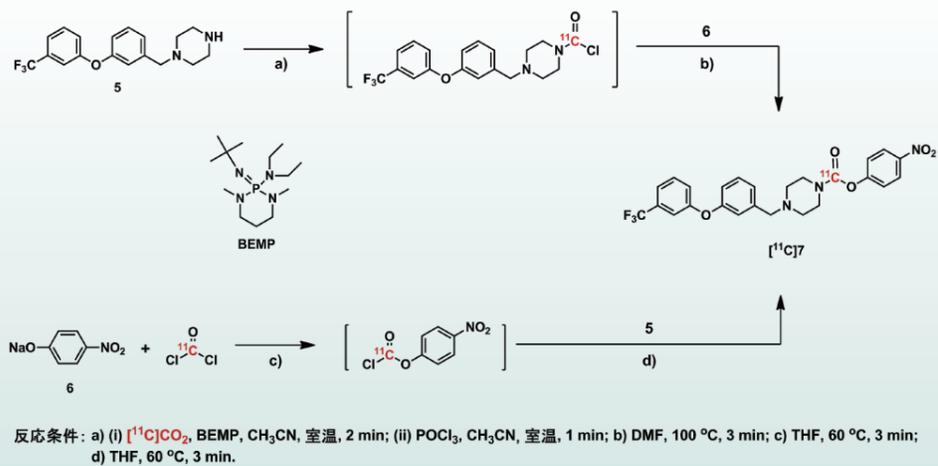


図10:^[11C]COCl₂及び^[11C]CO₂を経由したカルバメート骨格形成反応

シルクロライド(もしくはイソシアネート)中間体ができると考えられています。しかしながら、使用するアミンがアニリンのように反応性が低い場合、付加体と反応できないため、脂肪族アミンのような反応性の高いアミンを始めに使用しなければなりません。そのため、目的物以外にどうしても対称ウレア体が副生してしまうという欠点があります。

一方、^[11C]COCl₂を経由した場合、ニトロ基によって反応性が低下したナトリウムフェノキシド体(6)を^[11C]COCl₂と先に反応させることにより、目的物^[11C]7のみを選択的に得ることに成功しました。

これまでの結果より、カルバメート骨格を形成する場合においても、^[11C]COCl₂で十分に合成が可能であることが分かりました。

5. 今後について

本稿では、アニリン塩酸塩にすることで^[11C]COCl₂との反応を経由した様々な非対称ウレア化合物の合成例を紹介してきました。さらに、近年報告されている^[11C]CO₂固定法を利用したカルバメート骨格形成反応との比較により、^[11C]COCl₂の有用性を示しました。今後は、複素環を有する非対称ウレア化合物の合成について検討し、^[11C]COCl₂の実用性を高めていきたいと思います。

参考文献

- Ogawa M, et al. Nucl Med Biol. 37: 73-6, 2010.
- Asakawa C, et al. Bioorg Med Chem Lett. 21: 2220-3, 2011.
- Asakawa C, et al. Bioorg Med Chem Lett. 21: 7017-20, 2011.
- Asakawa C, et al. Bioorg Med Chem Lett. 22: 3594-7, 2012.
- Wilson AA, et al. Chem Eur J. 17: 259-64, 2011.

代謝型グルタミン酸受容体1型(mGlu1)を標的としたPETイメージング研究

山崎 友照・藤永 雅之・由井 譲二

1. はじめに

代謝型グルタミン酸受容体1 (Metabotropic glutamate 1 receptor: mGlu1)は、脳の興奮性神経伝達を調節する役割を持つ分子です。しかしながら、神経変性疾患との関わりや、他の受容体との相互作用など、不明な点が多く、更なる研究が必要とされています。そのため、PETを用いたmGlu1の生体イメージングは、これらの課題を飛躍的に解決できるモジュールとして期待されています。

2. アロステリックPETプローブの開発

これまでに、mGlu1を標的とした薬剤は、神経変性疾患の治療薬として多く開発されてきました。PETプローブとして利用するために、我々は、それらから内因性のグルタミン酸の影響を受けないアロステリックタイプ(非競合型)の化合物を選択し、短半減期核種である¹¹C及び¹⁸F(半減期: 109.8分、β⁺崩壊率97%)を用いて標識することに成功しました(図11)¹⁾⁻³⁾。

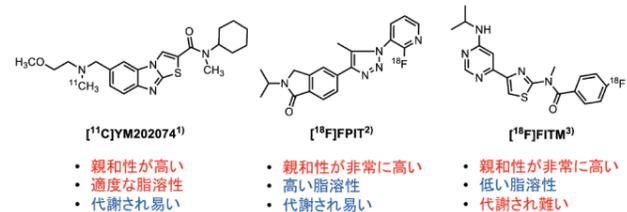
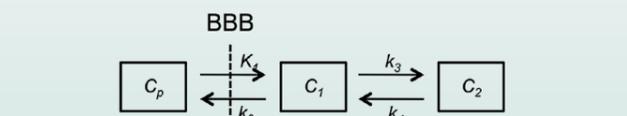


図11:mGlu1のPETプローブとその特性

中でも、^[18F]FITMは、mGlu1に対し、非常に高い親和性を示し、構造的にも代謝安定性が期待できました。さらに、その脂溶性の低さから、非特異結合や血中タンパク結合も大きく抑制することが予想されました。

脳の受容体を標的としたPETプローブの場合、その脂溶性がBBB(Blood-brain barrier: 血液脳関門)の通過速度(K_1)に影響を与えることが知られています(図12)。

^[18F]FITMの脂溶性は、PETプローブとしての適性よりやや低いため、脳移行性の鈍さが懸念されましたが、mGlu1に対して十分に高親和性であるため、排出(k_2)よりも結合(k_3)が早く、多くの特異結合が期待できました。



C_p : 血中のプローブ濃度 C_1 : 脳内の未結合プローブ濃度 C_2 : 結合プローブ濃度

図12:PET解析に用いられるコンパートメントモデル

3. ^[18F]FITMを用いたPETイメージング

ラットを用いたPET実験で、^[18F]FITMは、小脳、視床、海馬、線条体並びに帯状皮質で高い放射能集積を示しました(図13A)。これらの分布は、mGlu1の生物学的分布と一致していました⁴⁾。さらに、mGlu1に選択的な阻害剤であるJNJ16259685の前投与により、放射能集積は、十分に消失しました(図13B)。これらの結果から、^[18F]FITMは、ラット脳においてmGlu1に対し特異結合を有していることが示されました。

しかし、^[18F]FITMは十分に高い特異結合を示したものの体内からの排出速度が遅く(図14)、PETプローブとしてあまり望ましいものではありませんでした。

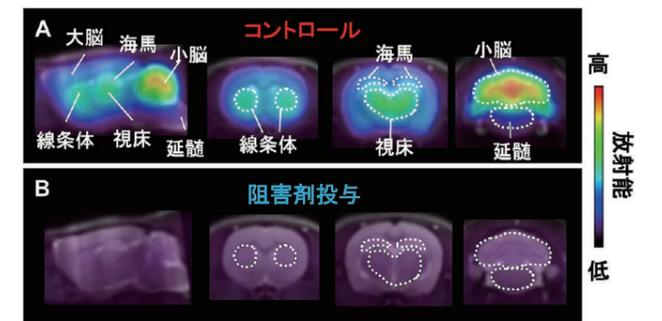


図13:ラット頭部の^[18F]FITM-PET/MRI合成画像(0-90分の積算)
A:コントロール群
B:阻害剤投与群(JNJ16259685 3 mg/kg)

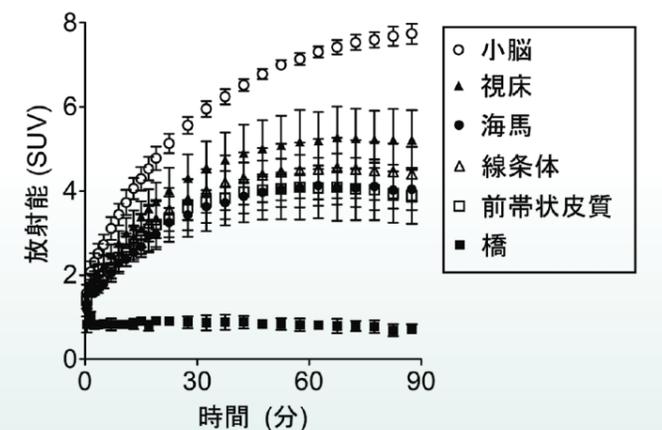


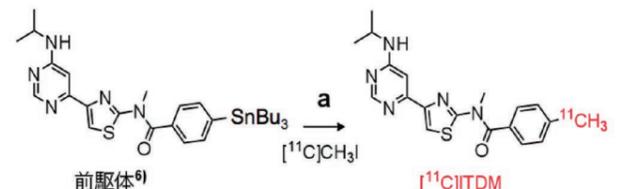
図14:^[18F]FITMの時間放射能曲線

表1: [¹⁸F]FITM誘導体のインビトロ親和性と脂溶性⁵⁾

基本骨格	R	親和性			脂溶性	
		mGlu1		mGlu5	cLogD	LogD
		IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)	IC ₅₀ (nM)		
	F	13.9 ± 1.2	5.4 ± 1.2	>10,000	2.35	1.45
	Cl	47.0 ± 8.5	22.2 ± 8.6	>10,000	2.62	—
	CH ₃	26.5 ± 5.9	13.6 ± 3.4	>10,000	2.67	1.74
	CN	64.7 ± 19.4	27.3 ± 2.8	>10,000	2.39	—

4. [¹¹C]ITDM (FITM誘導体) の開発

我々は、FITMの体内動態を改善するために、mGlu1に高親和性であるFITMを基本骨格としたいくつかの誘導体を合成しました(表1)。中でも、フルオロ基をメチル基に置換した*N*-[4-[6-(isopropylamino)-pyrimidin-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl]-*N*-methyl-4-methylbenzamide (ITDM) は、mGlu1に対して適度な親和性を維持し、PETプローブとして適度な脂溶性も示しました(表1)。そこで、我々はITDMを [¹¹C]CH₃を用いて¹¹C標識し(図15)、PETプローブとして評価することにしました。



反応条件: (a) Pd₂(dba)₃, P(o-tol)₃, CuCl, K₂CO₃, DMF, 80°C, 5 min.

図15: [¹¹C]ITDMの標識合成

5. [¹¹C]ITDMを用いたPETイメージング

[¹¹C]ITDMは、[¹⁸F]FITMを用いた実験の結果と同様に、ラット脳において、小脳、視床、海馬、線条体並びに帯状皮質で高い集積を示しました(図16A)。さらに、mGlu1特異結合性は、FITMの前投与による放射能集積の消失によって証明されました(図16B)。

興味深いことに、[¹¹C]ITDMの体内動態は、[¹⁸F]FITMとは異なり、投与後15-20分で放射能集積のピークを迎え、その後、速やかに組織からの排出が見られました(図17)。さらに、mGlu1がほとんど発現していない橋⁴⁾で、[¹¹C]ITDMは、投与後すぐ上昇し、組織内に留まることなく、素早く排出されました。

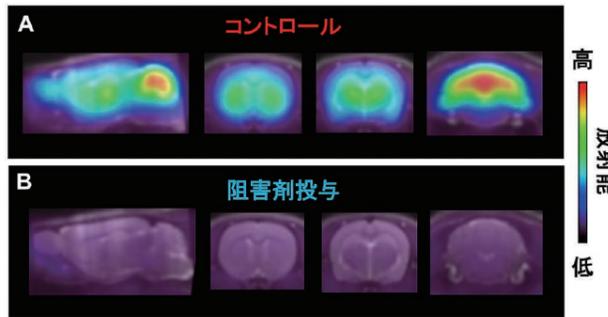


図16: ラット頭部の [¹¹C]ITDM-PET/MRI合成画像(0-60分の積算)
A: コントロール群
B: 阻害剤投与群 (FITM 1 mg/kg)

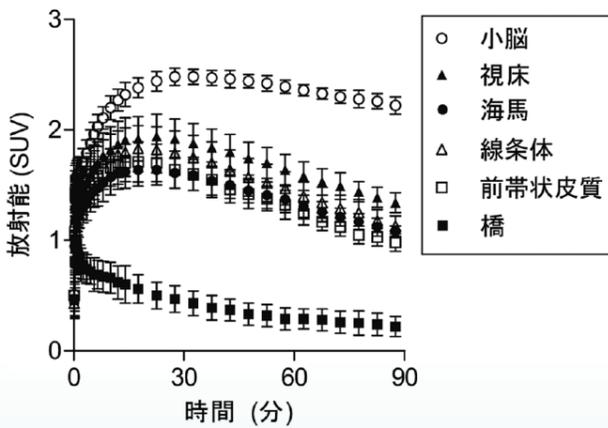


図17: [¹¹C]ITDMの時間放射能曲線

6. 非侵襲的な [¹¹C]ITDM-PET定量解析

PETは、標的分子のシグナル強度から視覚的に得られる画像情報の他に、PETプローブ特有の体内動態から受容体結合量の推定値(BP_{ND})を得ることができます。通常、正確なBP_{ND}値を求めるためには、採血を行い、血液中の放射性プローブ濃度を測定する必要があります(図12)。しかし、特異結合の乏しい領域(参照領域)が設定できれば、その放射能は、血中の放射性プローブ濃度に依存しているため、無採血で非侵襲的にBP_{ND}を得ることができます。

[¹¹C]ITDM-PETでは、mGlu1の低発現領域の橋を参照領域とし、定量解析によりBP_{ND}値を推定しました。これらの値は、採血法で得られたBP_{ND}値と非常に高い相関を示したことから、[¹¹C]ITDM-PETを用いてmGlu1の定量解析は橋を参照領域とすることで非侵襲的に推定できることが示されました。(図18)。

7. 今後について

本稿では、mGlu1に特異的なPETプローブの開発と定性的かつ定量的に優れた誘導体への展開を示しました。今後は、これらのPETプローブを用いて、mGlu1が関わる神経変性疾患のイメージングや、定量解析等を行いたいと考えています。

参考文献

- 1) Yanamoto K, et al. Nucl Med Biol. 37: 615-24, 2010.
- 2) Fujinaga M, et al. J Neurochem. 121: 115-24, 2012.
- 3) Yamasaki T, et al. Bioorg Med Chem Lett. 21: 2998-3001, 2011.
- 4) Fotuhi M, et al. J Neurosci. 13: 2001-12, 1993.
- 5) Fujinaga M, et al. J Med Chem. 55: 2342-52, 2012.
- 6) Fujinaga M et al. 日本薬学会第132年会, 札幌, 2012.

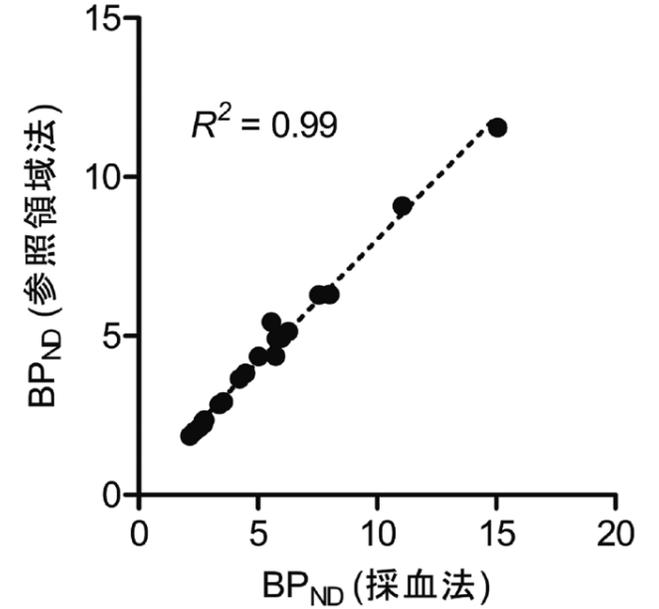


図18: [¹¹C]ITDM-PETにおける参照領域法と採血法の相関分析

肝疾患PETイメージング

謝琳・熊田勝志・由井讓二・羽鳥晶子

1. はじめに

肝臓は人体の中で最も大きな臓器で、体の代謝、排出、解毒、体液の恒常性維持など重要な役割を担っています。また肝臓は「沈黙の臓器」という別名があるように、病気にかかっても自覚症状のないまま悪化することが多いのが特徴です。従って、早期に肝疾患の病状を正確に把握し、体に大きな負担をかけずにすむ簡便な診断法が期待されています。

PETは、CTやMRIなど臓器の形態を観察するための画像検査法と異なり、体に投与された特定の放射性プローブに応じて生体の特定の機能情報を観察することができる、画像検査法です。

本稿では、肝疾患により、肝細胞のミトコンドリア膜に存在する特定のタンパク質(輸送タンパク質、TSPO)の発現量が大きく変化することに着目し、このタンパク質に特異的に結合する放射性薬剤である[¹⁸F]FEDACを用いて脂肪肝・薬物性肝障害・肝硬変などの病変をPETでモニタリングしました。

2. [¹⁸F]FEDAC-PETによる脂肪肝画像診断法の開発

マウスにメチオニン・コリン欠損食(MCD食)を2週間、4週間、8週間投与することにより進行性脂肪肝モデルを作製しました。肝重量/体重比、血清AST/ALTなどを測定したうえで、脂肪肝の病理変化を経時的に調べました。その結果、時間の経過につれ、マウスは単純性脂肪肝(MCD食投与後2週間)から脂肪性肝炎(MCD食投与後4週間)を経て脂肪性肝線維化(MCD食投与後8週間)に悪化していることを確認できました(図19)。脂肪肝モデルマウスに対して、[¹⁸F]FEDACを用いてPETでモニタリングした結果、単純性脂肪肝から脂肪性肝炎、肝線維化への進行に伴い肝臓における[¹⁸F]FEDACの集積が経時的に増加する画像が得られました(図20)。また、肝臓における[¹⁸F]FEDAC集積レベルは脂肪肝の病理スコア(肝臓病変の程度を示す。スコアが高いほど悪い)と高い相関性を示しました(図21)。これらの結果から、脂肪肝の早期診断や進行度の判定及び分類に対し、[¹⁸F]FEDAC-PETは高感度かつ特異性をもつ有効な診断ツールであることが証明されました。

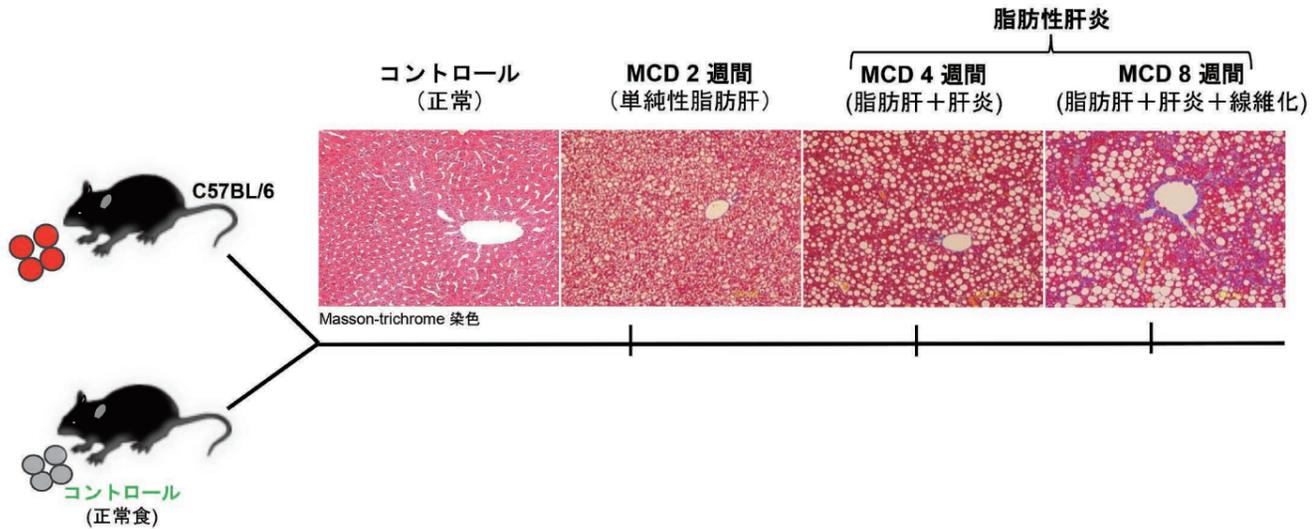


図19:MCD給餌マウス肝臓の経時的病理変化

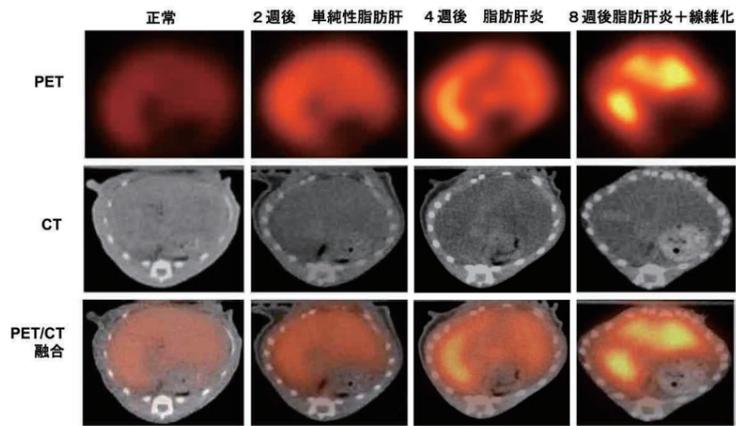


図20:マウスの肝臓の¹⁸F]FEDAC-PET画像とCT画像

3. 今後の展望

本研究を通じて、TSPOに特異的なPETプローブ¹⁸F]FEDACを用いたPET検査が脂肪肝の診断や進行度判定に有効な機能画像診断法となる可能性が世

界で初めて証明され、今後の臨床応用が期待されます。また、脂肪肝だけでなく、他の肝疾患やミトコンドリア障害に関わる疾患の診断と治療にも役に立てていきたいと考えています。

PET薬剤製造開発チーム業務及び研究概要

チームリーダー 河村 和紀・根本 和義

1. はじめに

我々のチームでは、基礎研究や臨床研究にPET薬剤を安全且つ安定的に提供するために、様々なPET薬剤を日常的に製造し、製造法を確立するための研究開発も行っております。さらに、日本核医学会「分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準」[I. 製造基準] (学会GMP) に準じたPET薬剤の製造管理及び品質管理を進めています。また、更なるPET薬剤利用を発展させるため¹⁾、安

全で効率的なPET薬剤製造法の確立及び開発研究²⁾、安全で安定的な金属核種の製造システムの開発や新規核種の製造開発³⁾、迅速で容易な品質検査法や代謝物分析法の開発及び確立を行っております。開発したPET薬剤製造技術及び分析技術についても所外機関への技術移転を進めております。このように我々は、PET薬剤製造の日常的業務を滞りなく行いながら、PET薬剤利用の需要に応えるために研究開発にも励んでいます。

2. PET薬剤製造

PET薬剤の製造は、サイクロトロン棟にある4つのホットラボと、画像診断棟のPET用ホットラボ、汎用ホットラボを利用して行われています。平成23年度における製造は、¹¹C化合物が1508回、¹⁵O化合物が14回、¹⁸F化合物が251回、⁶²Cuや⁶⁴Cu等の金属核種が46回であり、総生産回数は1819回に達しました(図22、下)。また、平成24年度上期(4月~9月)の集計では、¹¹C化合物が574回、¹⁵O化合物が2回、¹⁸F化合物が188回、金属核種が30回であり、総生産回数は794回に達しています(図22、上)。平成24年度は、特に¹¹C化合物の生産回数が減少していますが、¹⁸F化合物や金属核種の生産が多くなってきており、¹⁸F化合物や金属核種の需要が高まっていることがわかります。我々は、¹⁸F化合物の需要に応えるために、汎用型自動合成装置を用いた¹⁸F標識技術の開発を行い、安定的に提供するため製造法の確立につなげております。また、需要に合わせて、金属核種を安全かつ安定的に供給できる製造システムの開発にも力を入れています。

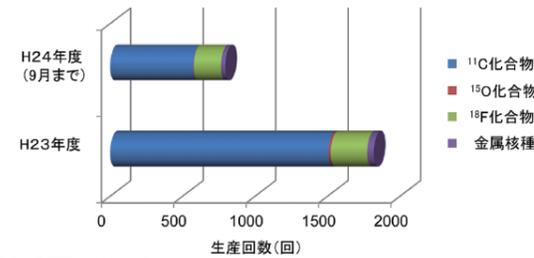


図22:PET核種の製造

PET薬剤の利用状況については、動物実験等(基礎実験を含む)については平成23年度が508回であり、平成24年度では約半年間で309回と増加傾向にあります(図23)。特に新規開発中のPET薬剤についての利用が多くなっており、この需要に応じるためにPET薬剤製造法の確立により力を入れています。臨床利用については、特に¹⁸F標識薬剤の利用が多くなってきており、作業者が安全に製造、品質検査するための被ばく低減に努めた作業方法を考慮しつつ、安定的且つ確実に提供できるよう努力しています。また、所外の施設への⁶²Zn/⁶²Cuジェネレータの譲渡も多くなってきており、所内だけでなく所外への提供を安全に行うための製造システム等の開発により一層力を入れています。

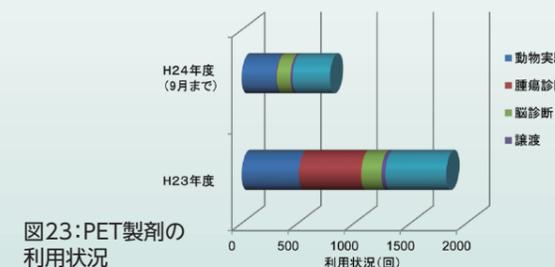


図23:PET薬剤の利用状況

臨床利用しているPET薬剤は平成23年度では14種の¹¹C及び¹⁸F標識薬剤を製造し、1081人の被験者に利用されました(図24)。このように我々は、安全なPET薬剤を確実に提供しながら、需要に対応した技術開発を行うことで技術力を高めています。

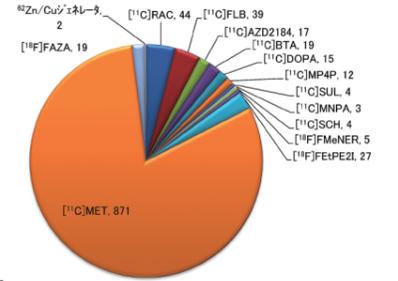


図24:PET薬剤の臨床利用について
平成23年度における被験者数(1081人)

現在、我々は学会GMPに準拠するために、薬剤製造環境を改善し、新たに衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、一般管理基準書、標準操作手順書を作成し直し、より一層信頼性を高めたPET薬剤を提供できる環境を構築しつつあります。これによりPET薬剤を用いた臨床研究の信頼性も上がり、PET薬剤を用いた治験薬の評価として十分に利用できると考えられるため、今以上に多くの機関や企業へ共同研究を推進できると期待されます。

3. 研究開発

我々はPET薬剤製造及び品質管理について現状よりさらに効率的に、安全に、安定して行うことを目指して、研究開発を行っています。現在、PET薬剤が多くの研究及び診断のツールとして利用できるように、有用な新規PET用薬剤の開発及び利用を進めています。分子プローブ開発チームが開発したPET薬剤や他プログラムが開発したPET薬剤や他機関で開発されたPET薬剤等を臨床利用するために、簡易的で効率的な準備、合成作業で、合成収率が高く、比放射能が高く、安定した収量が得られる製造技術の開発及び製造法の確立も進めており、これにより作業者にやさしい(ミスの低減、被ばくの低減)、環境にやさしい(省エネルギー)製造法となり、多くの施設に技術移転できるように進めています。

次に、半減期の短いPET薬剤を高い品質で提供するために、品質検査の技術を開発しており、迅速に分析できる品質検査システムの開発を進めています。さらに、作業者の被ばくを低減し、安全に確実に検査できることも目指しています。また、我々は臨床PET研究の動態解析に必要な血漿中の代謝物測定も行っており、PET薬剤毎に代謝物分析法を確立しています。現状のHPLC分析法では対応できないPET薬剤が増えてきており、迅速で確実な分析法の開発を進めています。

加えて、一般的なPET施設では製造が困難である有用なPET核種(金属核種)や治療用放射性同位元素の効率的な製造法の開発を進めており、被ばくを防ぐための自動化した製造システムの開発、経済的で省エネルギーの効率的なターゲットシステムの開発を行っています。これにより他機関へ効率的に安定した核種提供が可能となり、多くの機関で金属核種を使用した有用なPET薬剤を利用する

ことができるようになり、また、治療用の有用な薬剤を利用できるようになると期待されます。

このように我々は、日常的なPET薬剤提供業務と研究開発を並行して進めることで、技術力を高め、現場に直に対応できる研究開発を行い、優れた最先端のPET薬剤製造施設であるために日々努力し続けています。

金属核種の遠隔製造用ターゲットボックスの開発

鈴木 寿・深田 正美

1. はじめに

我々のプログラムでは、様々な固体金属ターゲットを効率よく照射できる水平照射装置(図25)及び垂直照射装置(図26)を開発し、 ^{61}Cu 、 $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ 、 ^{63}Zn 、 ^{64}Cu 、 ^{124}I 、 ^{89}Zr 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{68}Ge 、 ^{211}At 等の中半減期核種の製造を行っています。特に $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ ジェネレータは文部科学省の委託費による共同研究として国内3施設(福井大学医学部、横浜市立大学医学部、国立がんセンター東病院)に核種の提供を行っています。

固体ターゲットを用いる製造、特に照射したターゲットの取扱いについて、容易かつ信頼性の高い遠隔自動化が重要な開発項目と考えられています。作業者の被ばく低減を目的とした一般的な自動化手法として、ターゲットが入ったボックスそのものを機械的な操作にて着脱し、部屋間をまたぐターゲット搬送装置などでホットセルに運びホットセル内でターゲットボックスを解体してターゲットを処理する大掛かりな装置が実用化されています(図25)。しかし、その導入や維持には、コストや設置面積の確保といった現実的な課題が少なくありません。そこで我々は、簡便かつ簡潔な解決策の一つとして、照射した金属ターゲットをターゲットボックス内で溶解し、液体としてホットセルへ圧送できるターゲットボックスの開発を試みました。 ^{89}Zr の製造においては、同時に遠隔自動的な分離精製を行う装置開発も行いましたので、本稿では、それもあわせてご報告します。

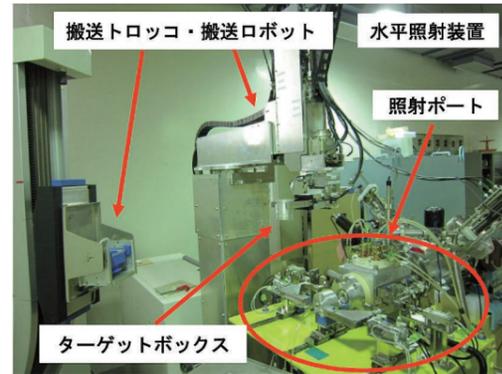


図25: 直線照射コース全景
一般的な遠隔自動化のためにターゲットボックスを搬送ロボットにて移動させている。

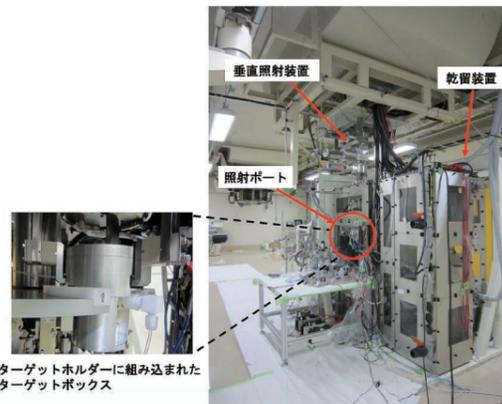


図26: 垂直照射コース全景
開発したターゲットボックスを使用しているために遠隔自動化のための搬送ロボットは不要。

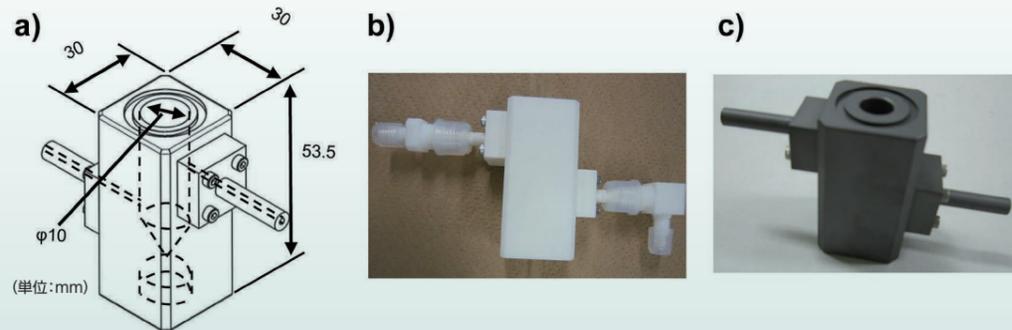


図27: ターゲットボックスの開発
a) ターゲットボックスの概略図、b) A479製ターゲットボックス(セラミックス)、c) SC1000製ターゲットボックス(炭化ケイ素)

2. ターゲットボックスの開発

容易な遠隔自動化を行うためには、金属ターゲットをターゲットボックス内で溶解しなければなりません。一般的にターゲットボックスの材質はアルミニウム、チタン、ステンレス鋼等の金属が使用されているためにターゲット金属を溶解するために使用する強酸ではターゲットボックス自体も溶解してしまい既存の材料を使用することができません。そこで以下の3つの仕様を満足する材質の検討を行いました。

- (1) 固体金属を溶解する強酸に耐えられる材質であること。(不純物が溶出しない材質)
 - (2) 照射による熱に耐えられること。(proton 30 MeV強度20 μA で600 W相当の熱量)
 - (3) 機械強度、加工性に優れていること。
- 以上の仕様(耐薬品性・耐熱性・機械強度・加工性)を満足する候補材料としてセラミックス及び炭化ケイ素(SiC)を選択しました。候補材料で製作したターゲットボックスを図27に示します。

(1)、(3)については材料特性から問題ないと考えられるために製作したターゲットボックスを使用して(2)の確認実験を行いました。実照射での実験を行うために材料特性のひとつである熱衝撃を考慮して冷却方法を銀ペースト間接冷却(図28)にてターゲットボックス周辺の冷却を行いました。照射条件はEp = Proton 30 MeVで段階的に強度を上げてターゲットボックスの外周温度を測定しました。測定結果及び温度測定位置を図29、30に示します。19 μA (およそ560 Wの熱量)での照射でターゲット外周温度が200 $^{\circ}\text{C}$ 以下に抑えられていることがわかります。また、1W当りの平均温度上昇は0.38 $^{\circ}\text{C}/\text{W}$ で照射時の熱による破壊は見られませんでした。以上の結果より、3つの仕様を満足するターゲットボックスを開発することができました。

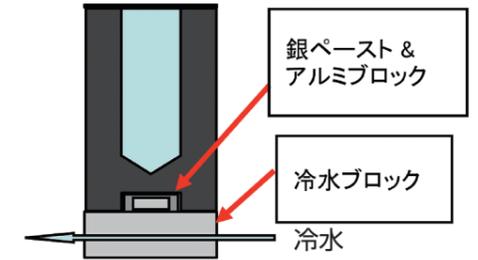


図28: 銀ペースト間接冷却
照射による発熱部と冷却面の温度差を緩やかにして熱衝撃に対応

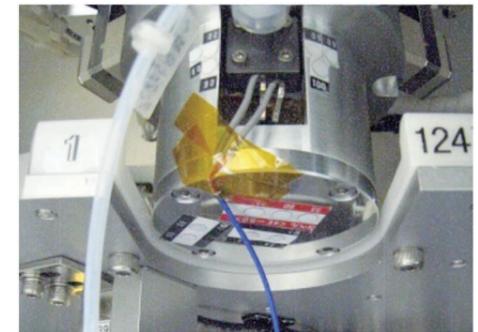


図29: ターゲットホルダーに組込まれたSiCターゲットボックス

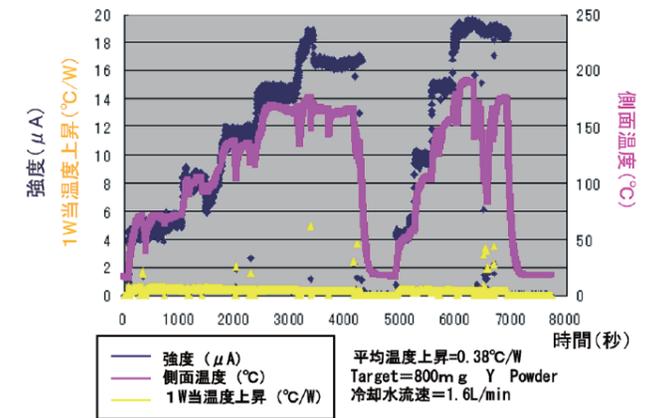


図30: Ep = P30MeVでの実照射によるターゲット外周温度変化
(On Target:29.4MeV)

3. ^{89}Zr の遠隔製造

^{89}Zr (半減期:78時間、EC崩壊率78%、 β^+ 崩壊率22%)は、主に抗体標識に用いられトランスフェリン受容体などに結合することが報告されています。 ^{89}Zr の製造は、通常ターゲット金属Y(イットリウム)のプレートに照射して製造しますが、我々はY粉末(99.5%+, 40 mesh、800 mg)を直接ターゲットボックスに入れて照射(Ep = 15.5 MeV、10 μA 、2時間)を行いました。照射後のターゲットボックスにホットセルから6 M-HCl 6 mLを注入します。ターゲットのY粉末を溶解させるために10分間放置してから溶解液をホットセルの回収容器に回収します。次に2M-HCl 12 mLをターゲットボックスに注入し、ターゲット

内に残っているYを溶解させホットセルに回収します。さらに超純水12 mLをターゲットボックスに注入し残っている溶液をホットセルに回収します。ホットセルに回収された溶液を均一にするためにバブリングを行い、Vented Filterを介してハイドロキサマートカラムに $^{89}\text{Zr}^{4+}$ をトラップします。このカラムの洗浄を2 M-HCl 10 mL・超純水 10 mLで行い、 N_2 ガスにて置換します。最後に1 M-oxalic acid 100 μL 、流速1 mL/minでカラムから ^{89}Zr を溶出させました。製造結果は表2に示すとおり、高収率にて ^{89}Zr を製造することができました。製造フローを図31に自動回収分離装置を図32に示します。

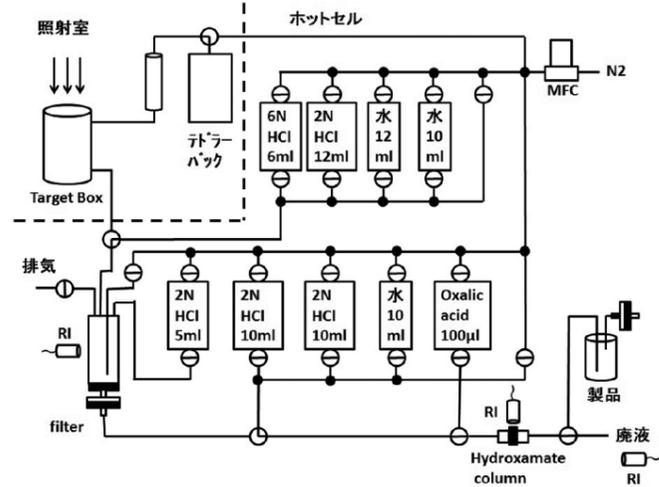


図31: 製造フロー



図32: 自動回収分離装置
ホットセル内に設置した自動回収分離装置

表2: 製造結果

Zr-89収量 Ep=15MeV 10 μA × 2h ~65MBq/μAh (期待値) On Target Ep=13.9MeV	~940MBq (25.4mCi) in ~90 μL (82.8 ± 5.3%, n=10)
⁸⁹ Y(p, n) ⁸⁹ Zr	57 ± 11 MBq/μAh (EOB) target収量 (1.54 ± 0.30 mCi/μAh)
Zr-89 核種純度	47 ± 0.6 MBq/μAh (EOS) 製品収量 (1.27 ± 0.02 mCi/μAh)
回収・分離時間	>99.9% EOBの3時間後
製造回数	回収25min + 分離1.5~2h
	12回 (140 μAh+) max. 10 μA, 2.5h

4. 今後について

新しく開発したターゲットボックスを使用して⁸⁹Zrの遠隔製造を行いました。溶解用の試薬や分離精製の試薬は全てホットセル内に用意し、壁を隔てた照射室内のターゲットボックスへテフロンチューブを介してホットセルから試薬を圧送します。圧送された試薬によりターゲットボックス内のターゲットを溶解し、液体としてホットセルに回収することでターゲットボックスを移動・解体する特別な装置を必要とすることなく遠隔自動化を実現できました。開発したターゲットボックスは他の金属核種の製造にも応用が可能であり、今後は取扱いの困難であった核種等にも応用していく予定です。

イメージングから治療へ：²¹¹Atの製造 永津 弘太郎・峯岸 克行

1. はじめに

1940年、原子番号85質量数211の未知元素、エレメント85 (²¹¹85) が加速器を利用して初めて作られました¹⁾。周期表上ではハロゲンの最下段に相当し、“ヨウ素の1つ下 (eka-iodine)” という仮の名が与えられていた元素です。物理化学的・生物学的な評価がなされた²¹¹85は、7年後にアスタチン (²¹¹At) と命名されました^{2),3)}。時を経た現在、この²¹¹At (半減期: 7.2時間、α崩壊率42%、図33) は、内照射療法を考える上で重要視される核種の1つとなっています。

現在の核医学の主流である画像診断と比較すれば、内照射療法はまだ一般的ではないかもしれませんが、¹³¹Iや⁹⁰Y、⁸⁹Sr等を含む放射性医薬品を用いた保険診療例は年々増加しています。今現在、いずれの治療薬も、これらの核種から放出されるβ線を主な“薬効”として利用していますが、さらに強い細胞毒性が期待できるα線を利用

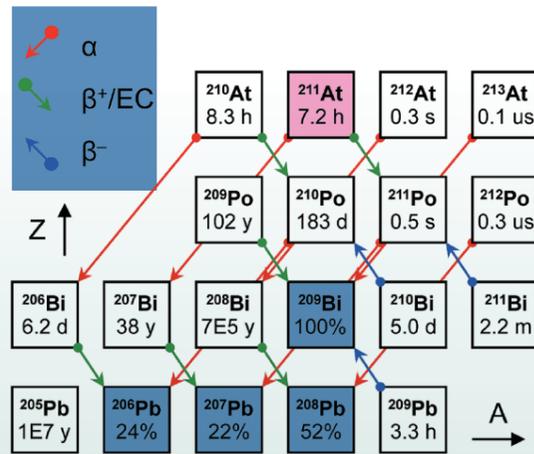


図33: 核図表 (⁸²Pb - ⁸⁵At の抜粋)
²¹¹Atは42%がα崩壊し、残り58%がEC崩壊で²¹¹Poとなる。
²¹¹Poの半減期は0.5秒と短く、α崩壊を経て安定な²⁰⁷Pbとなる。
従って、²¹¹Atが100個崩壊するとき、約100個のα粒子がほぼ同じ場所で放出されるとみなすことができる。

した治療薬の研究開発が進められています。²¹¹Atは、ここでの利用が検討されるα崩壊核種の1つです。

我々は今、²¹¹Atを大量に、また安定して得られるよう、その製造法の開発を行っています。

2. ²¹¹Atの製造

詳しくは後述しますが、²¹¹Atを製造するためには、α粒子 (αビームと呼ぶこともある) を加速できる比較的大きい加速器を必要とします。主にPET用核種の製造に利用している大多数の医療用小型加速器では、残念ながらαビームを加速することができません。結果として²¹¹Atを利用できる施設が制限され、研究の進展を遅らせている可能性があります。一方で、我々が利用している大型加速器NIRS-930は、αビームを含む多種多様なビームを、広いエネルギー範囲で加速できます。国内外の研究者が、NIRS-930を貴重な研究基盤・資産として認識する理由の1つです。この貴重な資産を有効活用するためにも、例えば我々が製造した²¹¹Atを、国内複数の研究施設等へ広く頒布するといったことも、我々に課せられた使命の一部だと考えています。

αビームは、²¹¹Atの原料 (標的物質と呼ぶ) となる²⁰⁹Biへ向けて照射します。この反応は²⁰⁹Bi (α, 2n) ²¹¹Atと表され、細かい条件は省略しますが、1 μAのαビームを1時間照射するとき、約20 MBqの²¹¹Atを与えるものです。ここで、上述した幅広い用途を考えた場合、より多くの²¹¹Atを効率よく、安定して製造することが求められます。効率のよい製造とは、より多くのα粒子、つまり高いビーム電流で、標的物質を短時間照射することを意味します。減衰という放射性物質の物理的性質があるために、照射時間の延長では、製造量増加に対する大きな効果を望めません。

しかし、高いビーム電流で照射を行うとき、ビーム電流に比例して発生する大量の熱の扱いを考える必要があります。比較できる身近な好例が無いのですが、台所の電気オーブントースターよりも10~100倍高い熱密度に相当する数百 W/cm²の処理です。融点が低いBiは熱の影響を受けやすく、安定した照射が難しい物質の1つと考えられています。

今回我々は、自らが開発した垂直照射法を応用し^{4),5)}、Biの融解を許容できる方法で²¹¹Atの製造を試みました。垂直照射の特徴は、ビームを上から下へ向かって照射するもので、特に融解しやすい標的物質の保持及び照射に対し、極めて有効な方法と考えています。開発途中の現在ですが、従来法の約3倍にあたる350 W/cm²の苛酷な熱密度条件でも、期待どおりの製造量を得ることに成功しています (図34)。さらに²¹¹Atを医学利用するためには、照射後の分離精製が要求されます。このような処理には通常、被ばくや汚染の問題、少量の試薬類を正確に扱う必要性といった課

題があります。そこで、照射から精製に至る全工程を、精密かつ自動で行える遠隔製造装置を開発しました (図35)。大量の²¹¹Atを“楽に・安全に・安定して”製造することを目的としたものです。ボタン1つの操作で、高効率な遠隔製造が行えるよう、現在研究を進めています。

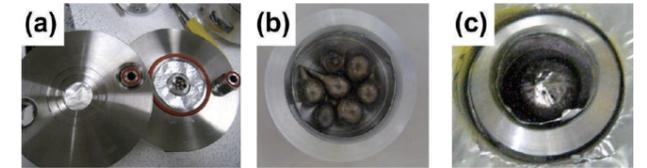


図34: 垂直照射法による²¹¹Atの製造
過熱によるBiの融解を許容するための標的容器を示した(a)。照射前に粒状であったBi (b) は、照射の結果融解し、1つの大きな塊になった(c)。Biの変形が見られるほどの高ビーム電流照射条件においても²¹¹Atは予想される製造量で得られ、垂直照射法の有効性が確認された。

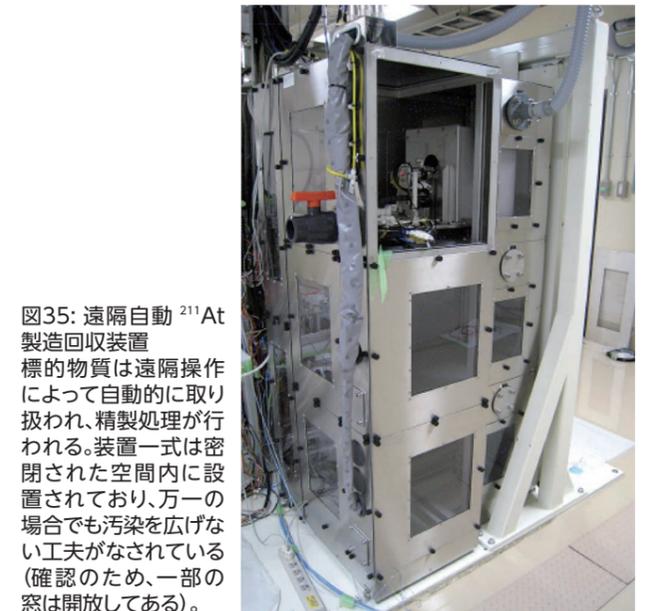


図35: 遠隔自動²¹¹At製造回収装置
標的物質は遠隔操作によって自動的に取り扱われ、精製処理が行われる。装置一式は密閉された空間内に設置されており、万一の場合でも汚染を広げない工夫がなされている (確認のため、一部の窓は開放してある)。

3. さいごに

本稿では、²¹¹Atの製造に焦点を当てて述べてきました。“イメージングから治療へ”と表される核医学の方向性に対し、²¹¹Atは多様な選択肢を進展させる1つとして、十分な可能性を持つものと考えています。今後も、放射性核種の製造や標識化合物の提供を通して、核医学に貢献して参りたいと思っています。

参考文献

- 1) Corson DR, et al. Phys Rev. 58: 672, 1940.
- 2) Hamilton JG and Soley MH. Proc Nat Acad Sci. 26: 483, 1940.
- 3) Corson DR, et al. Nature. 159: 24, 1947.
- 4) Nagatsu K, et al. Appl Radiat Isot. 69: 146, 2011.
- 5) Nagatsu K, et al. Nucl Med Biol. In press.

ピクテスベングラー反応を利用した遠隔合成装置に適したペプチド性薬剤の標識方法の開発 破入 正行

分子イメージングはペプチド性薬剤、核酸医薬などのバイオ医薬品の開発が進み、それらの前臨床および臨床試験での薬物効果を非侵襲的、継時的に評価するためなどに役立つと期待されています。しかしながら、ペプチド性薬剤の特性はその他の低分子放射性薬剤 (PET薬剤) と大きく異なっており、バイオ医薬品などの分子イメージングにおいて、構造や分子量など種々の条件を考慮して標識反応を行うにはまだまだ多くの課題および制約が残されています。例えば、PET薬剤を製造する観点から推察すると高い放射エネルギーを用いて製造する場合、人が被ばくすることを考慮して遠隔合成装置を用いた標識方法の検討が必要となります。しかし、遠隔合成装置における標識方法は種々の制限があります、言い換えれば、多段階標識反応を行うには装置および設備などを大幅に変更する必要があり、操作も非常に複雑となります。その上、標識反応に用いられる試薬数が多いと薬剤の精製およびその品質検査における煩雑さが増えることも容易に予測されます。より簡便でより温和な条件でかつ遠隔合成装置に適したペプチド性薬剤への標識方法の開発が強く望まれており、我々は遠隔合成装置に適したペプチド性薬剤の標識方法の開発を行いました。

ペプチド性薬剤への標識反応として、我々は天然アミノ酸の1つであるトリプトファン (Trp) とアルデヒド基を有する有機化合物との間の化学反応 (ピクテスベングラー反応) に注目しました。この反応は、酸触媒を利用した環化反応であり、約100年前に発見されていますが、PET薬剤への応用例がほとんど報告されていませんでした。また、PET薬剤を製造するために必要なPET核種標識中間体が多数報告されている中、 ^{11}C ホルムアルデヒドの製造方法にも着目しました。これは非常に製造方法が難しく、再現性にばらつきが生じるため、これまであまり報告例がありませんでしたが、様々なPET研究施設で簡便に調製できる ^{11}C ヨウ化メチルから ^{11}C ホルムアルデヒドを誘導する製造方法が近年報告されました¹⁾。この報告例を用いて ^{11}C ホルムアルデヒドを製造し、高い再現性があることを確認しました。次に、種々のTrp誘導

体と ^{11}C ホルムアルデヒドを用いたピクテスベングラー反応を検討しました。この反応自体は中程度の転換率で目的物を得ることに成功しましたが、酸触媒の添加量がPET薬剤を製造するには比較的大量に用いなければなりません。種々の条件を精査したところTrp塩酸塩を用いても同様な転換率で目的物が得られることが分かり、反応試薬を1つ減らすことに成功しました。

さらに、がん細胞膜上にあるインテグリンを認識する環状オリゴペプチドcyclo (Arg-Asp-Gly-D-Tyr-Lys) のリジン (Lys) の側鎖にTrp塩酸塩をもつペプチドへの標識を検討しました。標識前駆体ペプチドの合成は、一般的なペプチド固相合成法を用いて純度よく簡便に調製ができます。遠隔合成装置を用いて検討を行った結果、標識化した環状ペプチドを得ることに成功しました。

この結果から、様々なアルデヒド基をもつ標識中間体とペプチドとの間のピクテスベングラー反応を検討することで柔軟かつ遠隔合成装置に適したペプチド性薬剤の標識が可能となることが示されました。

参考文献

- 1) Hooker JM, et al. Angew Chem Int Ed. 47: 5989-92, 2008.

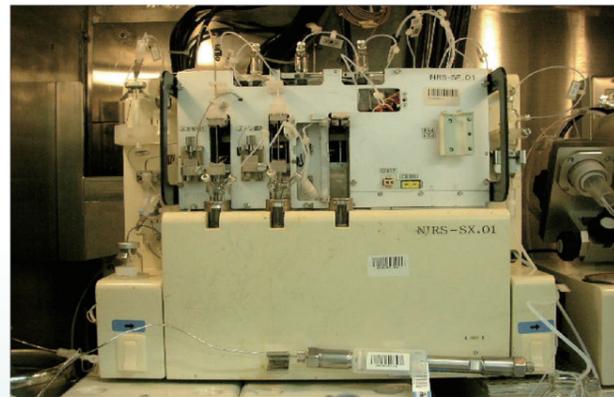


図36: 種々のPET薬剤を合成する遠隔合成装置

カラムスイッチング法HPLCによる放射性薬剤代謝分析 橋本 裕輝

薬剤の開発、投与計画もしくはPET薬剤の動態解析において、薬効成分の血中濃度の測定は必須であり、HPLC法が広く用いられています。血漿中の薬剤やその代謝物の測定には有機溶媒添加や固相抽出による除タンパク操作が

必要であり、測定対象とする薬剤、代謝物によっては回収率が著しく低下する場合があります。そうした回収率の低下の回避、短半減期核種測定のための分析操作時間短縮、簡便化を目的とし、カラムスイッチングを利用した血漿中の代

謝物測定法の開発を行いました。このカラムスイッチング法HPLCでは、直接注入した血漿を、水を移動相として高流速で抽出カラムを通過させます。タンパク質成分を溶出した後、カラムスイッチングを行い、抽出カラムに保持させた薬剤や代謝物等を分離用移動相で溶出し、分離カラムに通過させます。タンパク質除去時に直接廃液に流すのではなく検出器を通過させることでタンパク質成分の分離カラムへの吸着を回避しつつ、タンパク質成分画中の放射能成分を測定することが可能になります (図37)。

向精神薬として知られるスルピリドの ^{11}C 標識体 ^{11}C スルピリドをマウスに投与し、一定時間後に採取した血漿について有機溶媒添加法、固相抽出法とカラムスイッチングHPLC法をそれぞれ適用した結果を比較すると、有機溶媒添加法で血漿の除タンパクを行った結果では、血漿中全放射能成分の20~40%程度がタンパク沈殿画に残留し、固相抽出法でも、固相中、および洗浄液中に30~50%程度の放射能成分が移行し、全ての放射能をHPLC分析することができませんでした。一方、カラムスイッチングHPLC法で分析を行った結果、タンパク質成分は抽出カラムに保持されることなく、1分以内に検出器を通過し、流路の切り替え後 ^{11}C スルピリドが検出されました。また、 ^{11}C スルピ

リドの代謝物とみられる成分がタンパク質成分と同時に溶出し、RIピークとして検出することができました。さらに、投与後30分で、代謝物の増加が確認できました (図38)。このとき、HPLCに注入した放射能と検出器を通過後に回収した廃液中の放射能を比較すると回収率は95%以上でした。

除タンパク処理をカラムスイッチング法で行う本法により、血漿に含まれる放射能成分について、除タンパク処理によるタンパク質との共沈等に伴うロスを回避することができるようになり、タンパク質に結合している成分についてもRIピークとしてHPLC分析により検出が可能となり、高い放射能回収率で ^{11}C スルピリドの代謝物測定を行うことが可能になりました。また、オンラインで除タンパク処理を行うことで、処理にかかる煩雑な操作を簡略化できるようになり、サンプルの採取から測定までにかかる時間が短縮しました。

本法は、測定対象物が抽出カラムに保持される薬剤であれば、その薬剤の既存の代謝分析メソッドに組み込むことが容易であり、 ^{11}C スルピリド以外の複数の薬剤についても本法を適用し、代謝分析を行っています。今後はさらに汎用性を高め、適用可能な薬剤の範囲を拡大していこうと考えています。

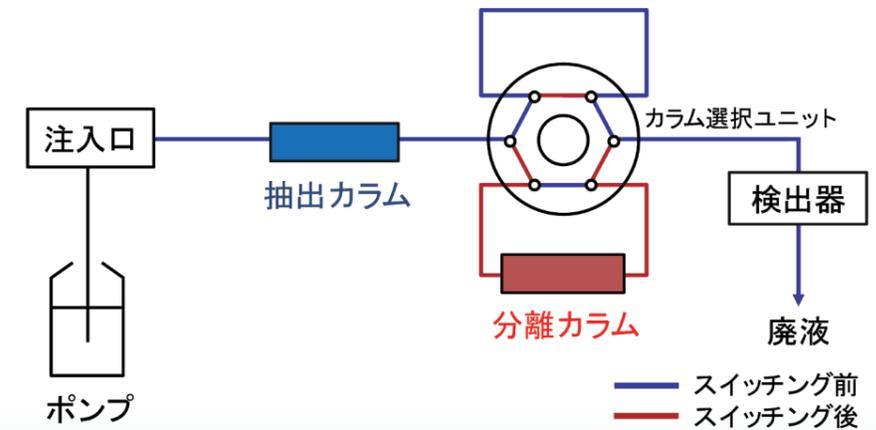


図37: カラムスイッチング法HPLC

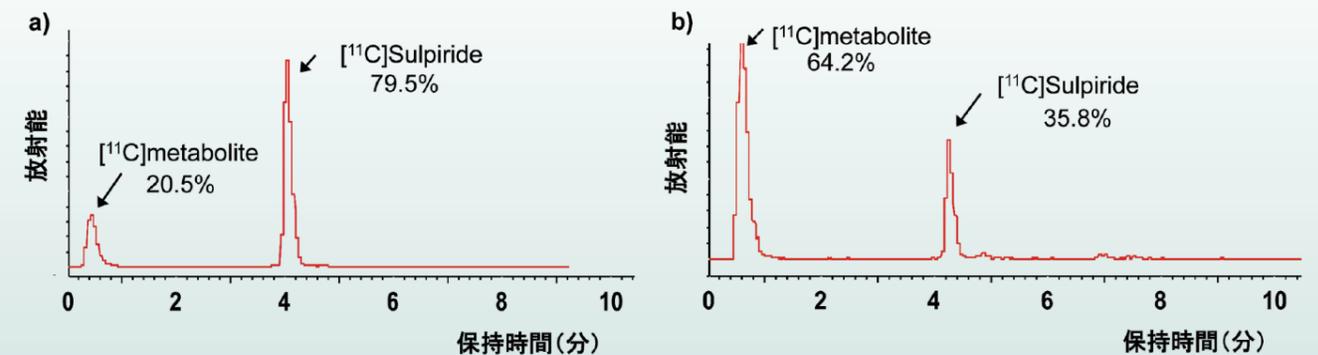
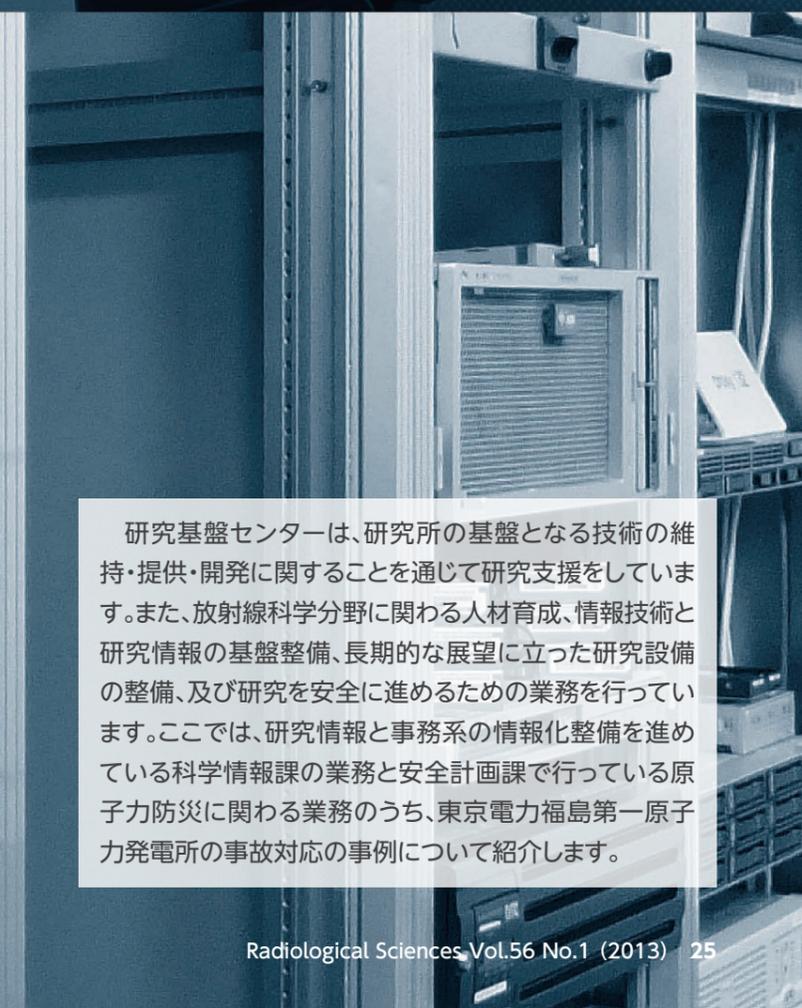
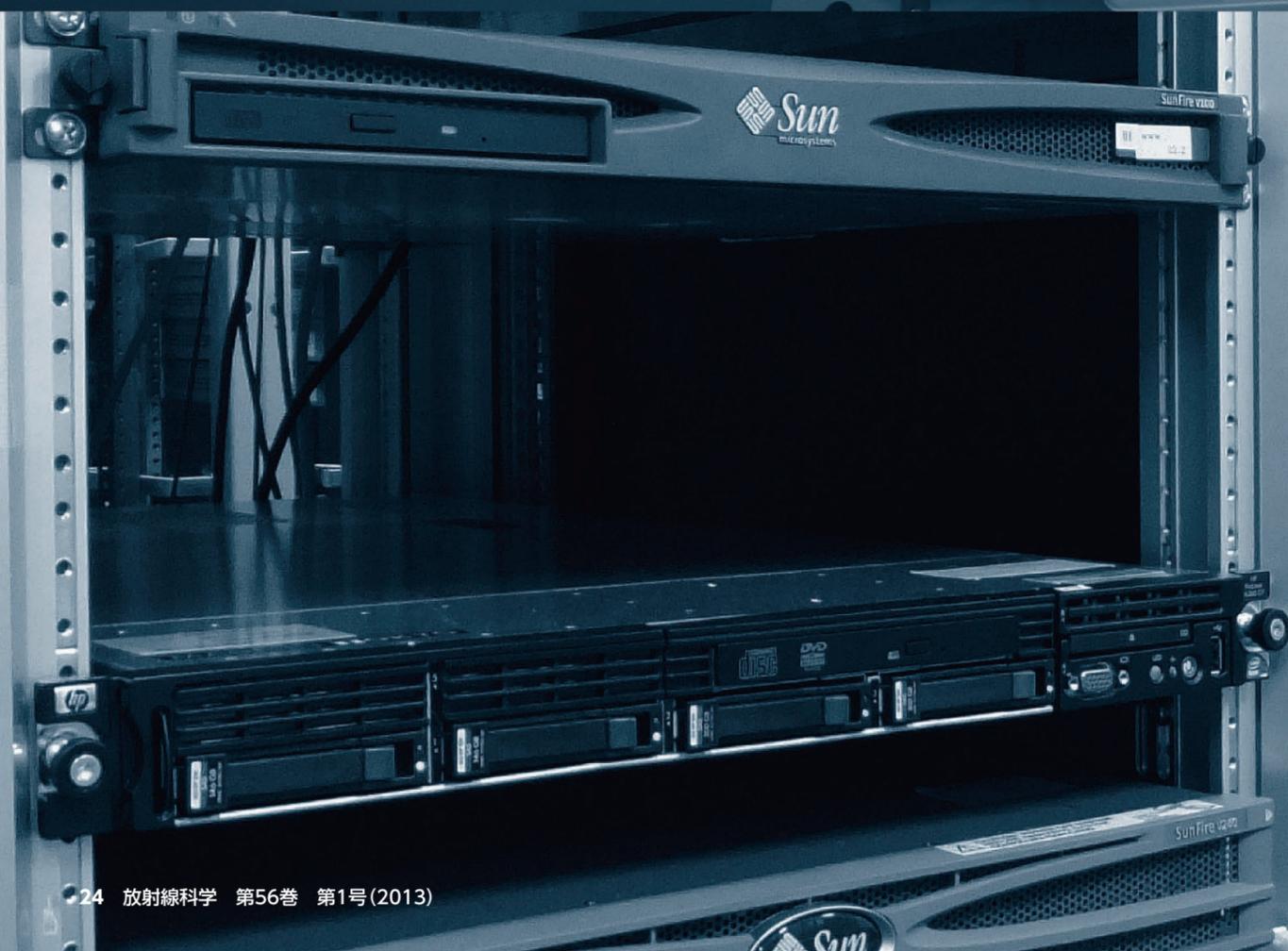
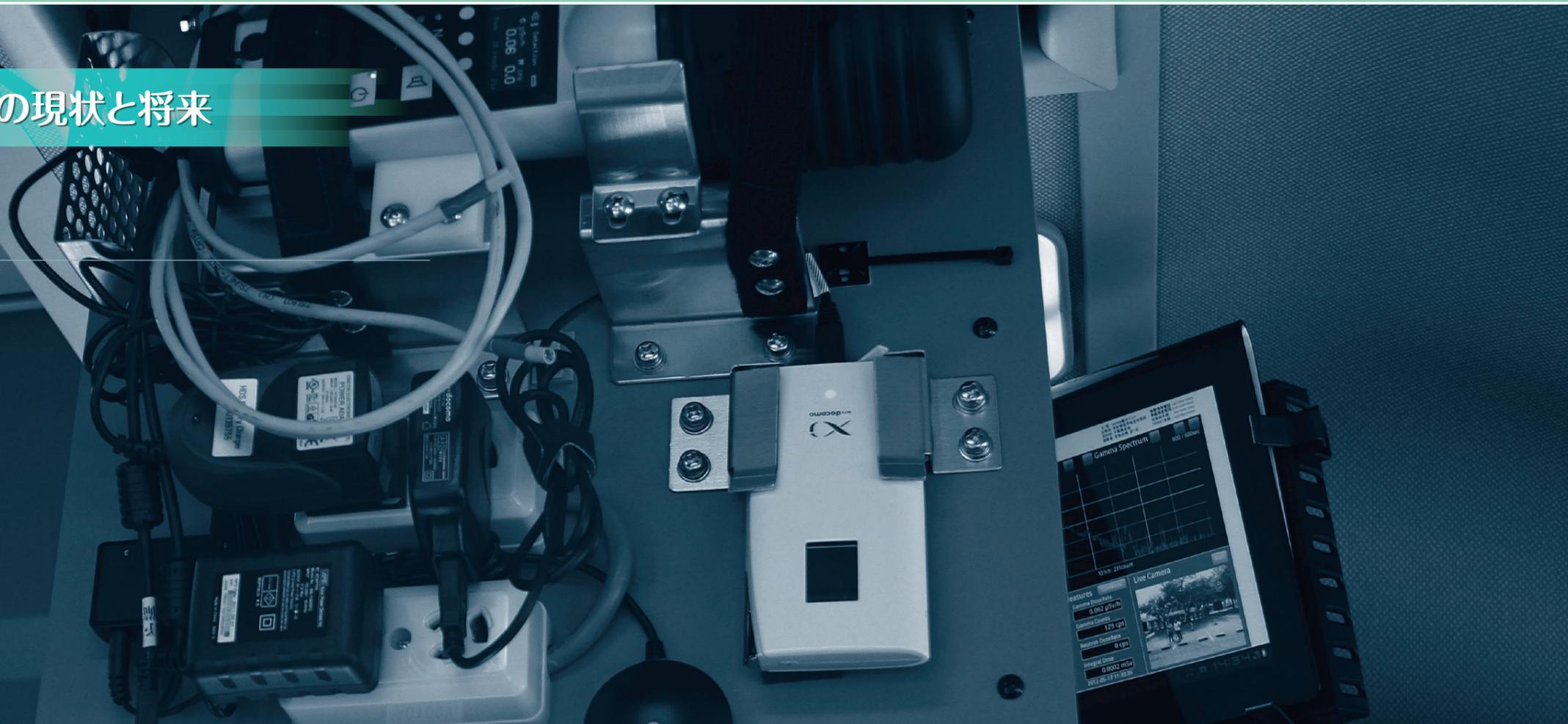


図38: カラムスイッチング法HPLCによる ^{11}C Sulpiride代謝分析結果
a) 投与3分後及び、b) 投与30分後の血漿

特集2 情報基盤と原子力防災の現状と将来



研究基盤センター
情報基盤部 科学情報課 下村 岳夫・大竹 淳
安全・施設部 安全計画課 宮後 法博



研究基盤センターは、研究所の基盤となる技術の維持・提供・開発に関することを通じて研究支援をしています。また、放射線科学分野に関わる人材育成、情報技術と研究情報の基盤整備、長期的な展望に立った研究設備の整備、及び研究を安全に進めるための業務を行っています。ここでは、研究情報と事務系の情報化整備を進めている科学情報課の業務と安全計画課で行っている原子力防災に関わる業務のうち、東京電力福島第一原子力発電所の事故対応の事例について紹介します。

研究・業務にかかるシステム化推進の現状と未来

下村 岳夫・大竹 淳

1. 活動概要

放射線医学研究の情報基盤を支える放医研内の独立部門として活動していた『情報業務室』が、2011年4月研究基盤センターに仲間入りし(図1)、名称も新たに『情報基盤部』となりました。これに伴い課名も『情報利用推進課』から『科学情報課』に改められ、スタッフ並びに業務の再編が行われました。現在私たち科学情報課は、課長以下10名のスタッフで、(1)研究情報の収集と発信、(2)業務系/研究系情報システムの構築と運用にかかる技術支援、(3)所内に分散する知的基盤データベースの取りまとめ、(4)図書室の運営、(5)所が発行する刊行物の管理、を担当しています。学術情報コンテンツの流通・管理と、それを支えるIT基盤整備とを一体で担う体制を取ることで、電子化が進む学術雑誌を取り巻く環境やインターネット図書・文献データベースからの情報収集なども積極的に活用することができ、研究ライフサイクルに沿った形で両者を有機的に結び付けたシステム提案ができる点を強みとしています。近年の実績としては、業務実績登録・従事者登録・給与明細・予算執行計画管理など所内で利用される業務システムの内製、パッケージカスタマイズである会計・旅費などのシステム導入支援、さらにはこれらを連携させ一度のLDAP (Lightweight Directory Access Protocol) の略で高速にディレクトリデータベースへアクセスする

ためのプロトコル。高速な読出しが可能なため、ユーザ認証に利用されることが多い) 認証で使えるよう、認証機能を統合した共通ログインの構築 (=シングルサインオンを実現) など、多くの事務系業務における情報化支援を挙げることができます。さらにこれらと並行して、図書室の機能をより積極的に活用しつつ、研究業務と密接に関連するシステム作りへと、その守備範囲を広げようとしています。これらのシステム構築では利用者のニーズに合わせて一から設計及びプログラミングを担当することもあれば、業者へのシステム発注に際し、仕様書のチェックや打合せへの参加など、利用者とシステム構築業者との橋渡し役を担うこともあります。状況に合わせて納期・品質・コストを勘案し柔軟に対応できるよう、最新のプログラミング言語・OS・ネットワーク・セキュリティ・ミドルウェア・デバイスに関する技術習得には日々取り組んでいます。研究者や研究のサポートをされる方に対しては、少しでも研究しやすい環境を提供し、所外の方、特に対象研究分野の専門家の方に対しては、放医研が持つ様々な学術情報をそれぞれ「分かりやすく」「役に立つ」形で広く発信しています。私たちは、こういった取り組みを通じ、放医研の“体力”増強や国際競争力向上の一助となることを目指しています。本稿では現在取り組んでいる私達の活動の中から、幾つかをご紹介します。

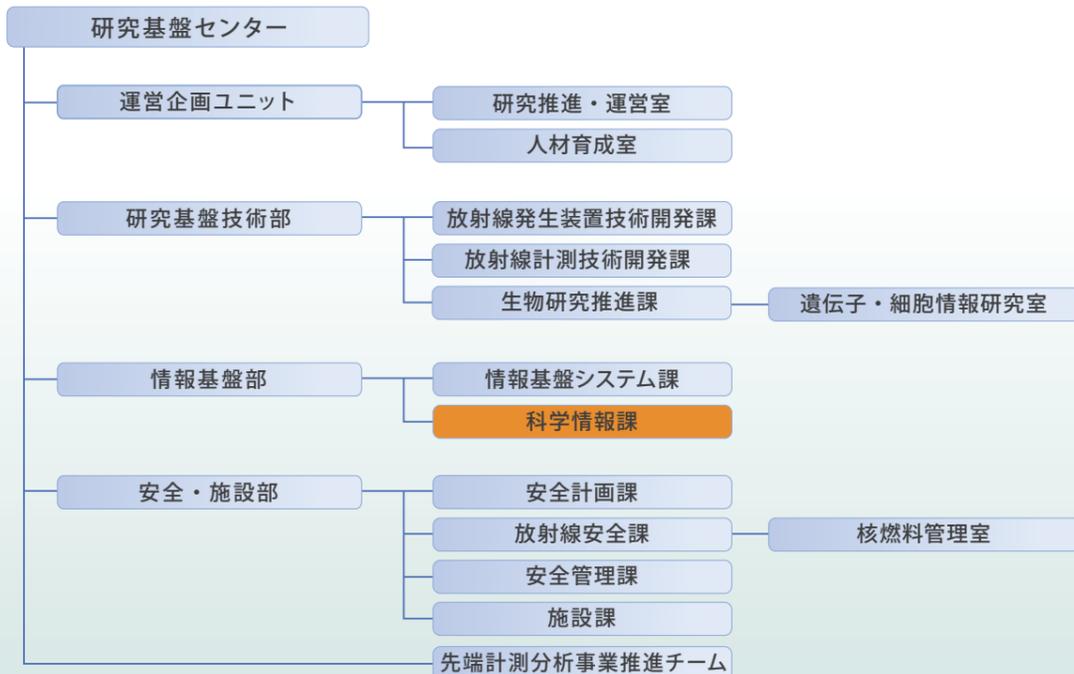


図1: 研究基盤センター組織内の科学情報課の位置付け

2. 研究情報の収集と発信

2.1. 研究情報と情報化推進

研究の開始時に探す先行研究の論文、同じ分野で活動する組織や研究者、実験を行うために必要となる機材や資材、技術協力を仰ぐことのできる外部業者、実験データそれ自体とそれらを計測・記録・蓄積するシステム、外部資金の応募先、論文執筆時の参考文献や引用論文、論文投稿先となる電子ジャーナルやその出版社、インパクトファクター(雑誌の影響度を測る指標とされる。トムソン・ロイター社のWeb of Scienceに収録された自然科学分野・社会科学分野の学術誌を対象として、過去3年分の被引用数から算出される)にハーフライフ(被引用半減期のこと。対象雑誌の論文がどのくらい長い期間引用され続けるかを示す指標とされる)等々、一口に研究情報と言っても実に様々です。スピードが要求される研究において、これら膨大な情報を効率良く収集し、かつ適切に管理することは必須となりつつあります。それ故に研究現場における情報化推進はニーズも多く、私たちが支援できる場面も多いと考えています。

表1: 放医研図書室基本情報(抜粋)

	■蔵書(冊)		
	洋書	和書	計
単行本	10,240	8,070	18,310
製本雑誌	53,240	5,880	59,120
レポート	2,410	400	2,810

■目録の種類及び分類法

目録の種類	分類法
データベース目録	国際十進分類法、日本語第1版及び第3版による (放射線医学については、日本医学放射線学会研究分野コードに準拠)
図書資料類、和洋雑誌	
冊子体目録 和洋雑誌	

■資料の利用等

対象	開館時間、休館日
放医研研究所職員 ・支障の無い範囲で職員以外の利用も可 ・情報基盤部長が許可した者以外は閲覧・複写のみ	開館時間: 9:00-17:00 休館日: 土日祝、 年末年始

2.2. 研究情報における図書室の役割

電子ジャーナルを中心とした論文や文献に関する情報収集のために、図書室の活動は欠かせないものとなっています。図書室は通称『放医研図書室』と呼ばれていますが、放医研の組織図に図書室という部署は無く、その運営は科学情報課所管業務の一つに位置付けられています。1957(昭和32)年7月、科学技術庁の附属機関として放医研が発足した際、研究所の研究・開発業務の支援を行うために本格的な図書業務の準備が開始され、翌年5月に国立国会図書館支部科学技術庁図書館の分館となりました。2001(平成13)年、独法化に伴い国立国会図書館分館からは外れましたが、放医研発足以来50余年の歴史と共に放射線科学・放射線医学に関する専門の図書室として、その役割を担ってきました¹⁾。高度に専門化した分野である半面、関連分野も多岐に渡る放医研の研究・開発業務を支えるために、図書室は自然科学全般の幅広い分野の資料や、国内外の学術雑誌や技術報告書(テクニカル・レポート)を中心に収集し、研究者に情報提供しています(表1)。

■対外協力

協力先	内容
専門図書館協議会	・国立国会図書館との相互協力に関する 申合せ ・国立研究機関長協議会 加盟機関における図書館(室)の相互利用に関する申合せ
JNLC(研究独法図書館コンソーシアム)	
千葉市図書館情報ネットワーク協議会	
NACSIS CAT/ILL	
INFOSTA(情報科学技術協会)	
DRF(デジタルリポジトリ連合)	

■施設

部屋名	面積(m ²)
書庫	546
閲覧室	65
事務室	48
その他	106
計	765

最近では、図書室で関心のある冊子体を探し閲覧する、必要な物はページを複写し研究室に持ち帰る、といった以前のような利用形態は少なくなりました。研究室の自席PCから論文データベース等で検索を行い、ヒットしたコンテンツや論文のアブストラクトを読み、必要な物は電子ジャーナルや電子ブックでそれらの全文を読む、全文閲覧が不可の物はコーポレートカードでpdfデータをオンライン購入、もしくは図書室に取寄せを依頼する、という形態が主流となってきています。実体としての図書室や冊子体はユーザの利用機会が減り、バーチャル化の進む中で図書室が担うべき役割にも変化が現れています。集約される各種情報と、それらをハンドリングするスタッフの豊富な経験と能力を背景に、情報流通の拠点としての機能提供が今後色濃くなっていくものと考えられます²⁾。

2.3. 業務実績登録と発信

研究者・開発者の業務実績は、原著論文等の誌上発表や学会発表・講演等の対外活動が中心ですが、これらの実績は当事者(又はその代理人)の手で旧情報利用推進課が独自開発した「業務実績登録システム」に入力することが定められており、放医研の業務実績は、全てこのシステムで一元管理されています。蓄積された業務実績情報は、評価や年報の作成に利用される一方、所外向けの情報発信にも用いられています。データ連携システム(夜間に複数のデータベースを連携させ、一方の更新情報を他方に反映させる仕組み)により、所内向けの業務実績登録システムから所外向けに公開されている「発表論文等データベース」に、原著論文やプロシーディング、研究技術調査報告、学会発表等の登録情報が自動転送・蓄積され、現在2001(平成13)年4月以降の約17,000件のデータが誰でも閲覧可能となっています³⁾。

最近の学術情報流通における世界的な動きとして、大学や研究機関がその知的生産物を電子的形態で集積・保

存/公開するために設置する電子アーカイブシステム「機関リポジトリ」の構築と、その連携が注目されています⁴⁾。日本では2011(平成23)年8月19日閣議決定された「科学技術基本計画」の中で、「国として、研究成果の情報発信と流通体制の一層の充実に向けて、研究情報基盤の強化に向けた取り組みを推進する。」と謳われ、その推進方策の一つとして機関リポジトリが挙げられています。機関リポジトリの目的の一つとして、雑誌価格の高騰に対抗すべく、自組織の知的生産物に関して、その本文の無料公開(OA:オープン・アクセス化)に寄与することが掲げられています⁵⁾。出版社が持つ著作権との兼ね合いが憂慮されますが、出版社側にも歩み寄りがみられ、現在では(条件付きの場合も多々ありますが)海外出版社の90%以上が機関リポジトリでの無料公開を認めています⁶⁾。

現在、放医研が公開している「発表論文等データベース」も、基本的な考え方は似ているのですが、このシステムは10年以上前に構築された物であり、詳細情報はアブストラクトに留まり、全文の登録/公開はありません。また、論文の被引用機会創出にもつながる組織・国家横断型の機関リポジトリ検索に対応させるためには、メタデータ交換フォーマットを世界標準のOAI-PMH2.0等に準拠させる必要があります⁷⁾が、システム構築当時には存在していなかったフォーマットの為、この対応も考慮されておりません。このような状況を受け、現在、科学情報課では所内向け所外向けの両システムを刷新するために、2013年テスト運用・2014年実運用開始を目指し、「放医研リポジトリ」として再構築する作業を進めています。放医研の情報発信力強化を目的とし、新しいシステムにはPubMed・CrossRefなど所外データベースを利用した入力補助や、機関リポジトリ検索に必要なメタデータ標準フォーマットへの対応、関連ファイルのアップロード機能、公開非公開フラグ付与機能、共著者への通知・コメントなどのユーザ間コミュニケーション機能などを実装する予定です(図2)。

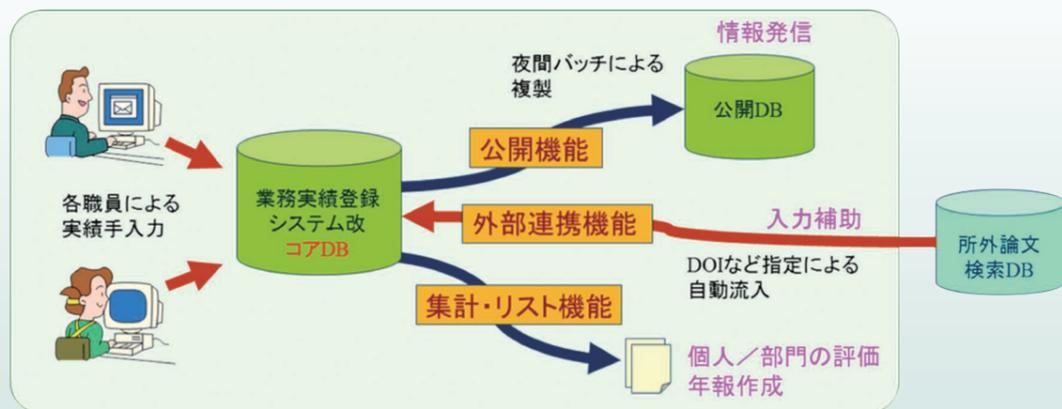


図2:放医研リポジトリ概要

3. 事務管理系業務の情報化推進

3.1. 概要

科学情報課の主要ミッションの一つに『事務・管理系業務の情報化の推進』があります。科学情報課では、全所で使用する事務系業務システムを始めとする数多くのITサービスの保守・運用を担当し、時に自ら設計・開発を行っています。

今回はその中でも全職員に特に関わりの深い「共通ログイン」と「データ連携システム」について紹介します。

3.2. 事務系業務システムの「全体最適」

放医研の事務系業務システム(表2)は、その業務によってそれぞれ最も適したシステムを個別に選定・導入しています。各システムは独立しておりその形態もパッケージ製品からSaaS(Software as a Service:必要な機能を必要な分だけサービスとして利用できるようにしたソフトウェア)利用まで実に様々です。また、導入時期も業者も様々です。

表2:放医研の主な事務系業務システム

システム名	業務・用途	形態
勤務管理	出退勤や休暇申請等の管理	SaaS
給与明細	職員の給与明細	内製
会計	物品購入・契約支払・財務会計	パッケージ製品をカスタマイズ
計画管理	各部門の予算実績管理	内製
旅費	出張伺と旅費精算	パッケージ製品
業務実績	論文等の業務成果登録	内製
従事者登録	職員以外の放医研従事者の登録管理	内製

放医研の事務系業務システムの構築思想は「全体最適のための部分最適」です。各々の事務業務の単位ごとに、それに特化した最善のシステムを選定します。当然、導入されるシステムは各社各様ですが、それらのシステム間は内製したデータ連携システム(図3)で結ばれ、人事情報や経理情報等の複数システムにまたがるデータは双方の差を吸収しつつ適切に連動します。

これら「部分最適を積み上げた全体最適」による構築は、各システムの高い独立性から

- ・業務部門は他の部門・システムに縛られずに真に最適なシステムを選定できる
 - ・システムの改修、入替えがあっても他部門への影響が少ない
 - ・特定ベンダーによる囲い込み(ログイン)を回避できる
- といったメリットを生みました。

部分最適という言葉は「木を見て森を見ず」のことわざの例としてしばしば否定的に語られますが、本質的な意味として全体最適を妨げるものではありません。目指すべき理想像が「木を見て森も見る」である以上は、部分部分が他との協調・影響を考えなくてよい状況においては部分最適の推進もまた全体最適の1つです⁸⁾。

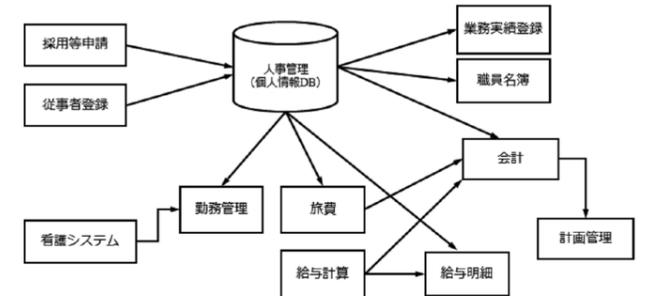


図3:業務システム連携図(プロセスは一部です)

3.3. 柔軟な運用を可能にしたデータ連携システム

放医研の事務系業務システムを考えた場合、多様なシステム同士を疎結合(互いの独立性を高く保つ結合)で結ぶデータ連携システムは部分最適を全体最適に昇華させる生命線です。

図3に示した通り、放医研の事務系業務システムは13経路、30プロセスで相互に連携しています。その連携仕様は1対1の単純なフォーマット変換だけでなく多対1のサマライズや多対多のデータ交換もあり、また職員マスタや組織マスタのステータスによってアウトプットを制御する等の業務ロジックも一部に組み込まれています。

例えば給与データを会計システムへ連携する処理では、基となる給与明細データと人事情報・組織情報を組み合わせ、各組織別の予算から給与支給額が差し引かれるよう集計し、同時に明細の勘定科目と支払日を算出した上で会計仕訳伝票フォーマットに加工して会計システムへ渡します。

データ連携システムは単なるデータの引継ぎでなく、時に個別システムで足りない部分を補完する役割を担っているとと言えます。

これらの連携処理プログラムは全て科学情報課で開発・管理・運用しており、連携元と連携先、双方のシステムの仕様を読み解いた上で業務部門と綿密な調整をしつつ開発を行います。これにより個別システムの独立性を保ったまま、制度変更や突発的な組織改正、例外的な運用依頼や障害発生のリカバリに対しても、コストをかけずに柔軟かつ迅速に対応できる体制を整えています。

3.4. 共通ログインによる同時認証

「部分最適」がもたらすメリットの一方で、デメリットもあります。特に顕著だったのが、各システムがアカウント管理を個別に行うことで別システムに切り替えるたびにログイン認証をユーザに強いることでした。

この問題を解決するために科学情報課では2010年に「共通ログイン」という名称でシングルサインオン⁹⁾の仕組みを開発・導入しています。ユーザは「共通ログイン」のWEB画面にて放医研アカウントで一度ログイン認証を通過すると、そこをエントランスとして複数の業務システムへ自由に入出力できるようになります。

共通ログインと各システムが認証キーを交換することで、ユーザが自分でパスワードを入力しなくてもシームレスにログインできる仕組みとしています。

複数認証を同時に済ませる点以外にも、共通ログインはいくつかの副次的なメリットももたらしました。1つは、ログイン機能を一画面に集約したことで共通ログインがダッシュボード的な役割を果たすことになった点が挙げられます(図4)。各システムの「お知らせ」や問い合わせ先などが一覧で参照できる点や、「承認待ち〇件」といった、自分の承認待ち件数を表示する機能を持つことで、システムを横断して現状を把握しやすくなっています。

もう1つは、アクセスコントロールを集中管理できる点があります。以前はシステムメンテナンスの停止時に各システム個別でメンテナンスモードへの切り替え等を実施していましたが、共通ログインでは統一的な管理操作でシス

テムのログイン許可/不許可をコントロールしたり、特定のユーザにのみログインを許可する等の設定が可能になりました。

このように共通ログインはその特徴を活かすことで、ユーザの利便性向上と共に柔軟な運用にも大きく貢献しています。2010年のリリース当初は4システムでスタートした共通ログインは、その後対応システムを順次拡大し、2012年11月現在では8システムを数えており、今後も積極的に組み込んでいく予定です。

3.5. 企画段階からの積極的な関与

事務系業務システムの導入においては、あくまで主役は業務部門であり、科学情報課のミッションは技術支援です。

しかし、事務業務が一部門だけでは成り立たないことと同様に、その業務システムも多くの場合は他のシステムと相互に連携することでその真価を発揮します。そのために私たちは企画の初期段階から積極的に選定プロセスに参画していきます。

システムの導入や維持には少なくないコストが必要となります。一方で(専門知識を持たない)業務部門にとってはそのコストの妥当性の判断が難しいケースが多々あります。そういった状況の中で、科学情報課が仕様策定段階から関与することで、技術面のコストを可能な限り低く抑えることに一定の成果を挙げています。2009年度に実施した人事・勤務管理・旅費・給与の人事課所管の4システムを同時に刷新するという人事系業務システムの刷新プロ

ジェクトは、2002年時の同様のプロジェクトに比べて導入コストで4分の1、維持運用コストで半減を達成しました¹⁰⁾(図5)。

ベンダーへの発注がコスト上見合わない場合には、時として科学情報課が内製での開発を請け負うケースもあり、常にコストとベネフィットのバランスを心がけ、必要なシス

テムを最小のコストで導入できるよう調整しています。

業務部門と議論を重ねて業務に対する知識と理解を深め、ITベンダーと業務部門の架け橋となり、導入するシステムが真に放医研の業務に役立つものとなるよう、また稼働開始時から100%のパフォーマンスを発揮できるよう、私たち科学情報課は積極的な支援を行っています。

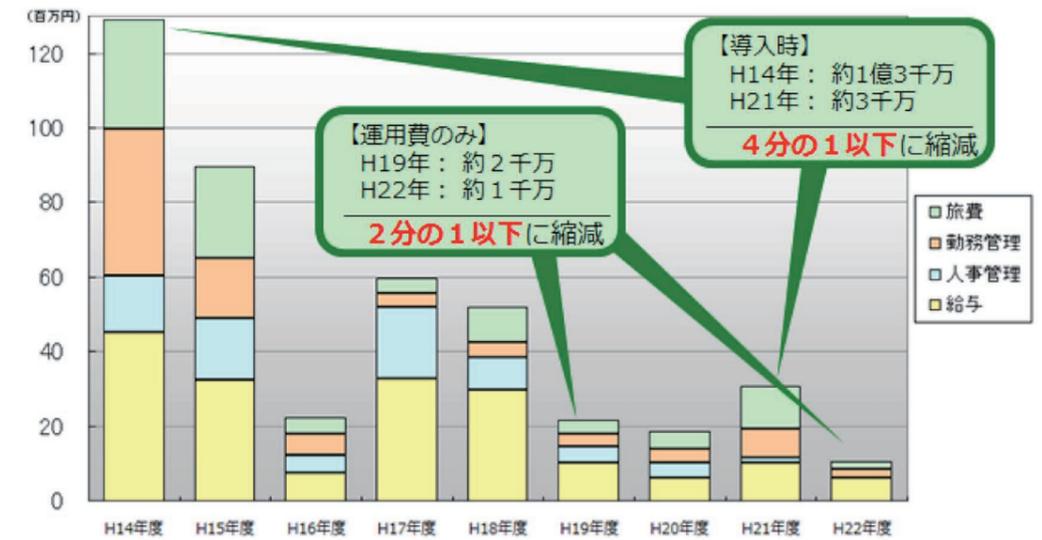


図5: 人事系業務システムの運用・維持費用(導入・改造費用含む)

4. 将来展望

前述の通り、科学情報課は今後、より研究開発に近い部分での情報化支援とその成果情報発信に力を入れていく予定です。これにはIT技術、研究開発そのものや、先行研究調査から論文投稿に至るまでの研究ライフサイクルに対する理解、図書や刊行物情報とのシームレスな連携が必要なのはもちろん、何より研究開発者との密接なコミュニケーションを図ることが最重要と考えます。

ITの分野は日進月歩で、2013年現在も「スマートフォン」「仮想化」をキーワードに新しい技術が次々と生み出されています。研究所のニーズを満たした上で、研究開発者の負担を軽減し、シーンに合わせて積極的に活用できるような柔軟なシステム構築ができるよう、新技術も積極的に取入れながら所内の情報化に貢献して行く所存です。

参考文献・URL

- 1) 独立行政法人放射線医学総合研究所HP
図書・刊行物 図書室利用案内
<http://www.nirs.go.jp/publication/library.shtml>
- 2) 石田敦郎、科学技術系図書館の現状と課題、専門図書館、No.252、19-25(2012)

- 3) 独立行政法人放射線医学総合研究所発表論文等データベース
<http://www.nirs.go.jp/db/seikadb/Welcome.php>
- 4) 逸村裕、第1期CSI委託事業への道と現状、「学術コミュニケーションの新たな地平」学術機関リポジトリ構築連携支援事業第1期報告書、1-12、大学共同利用機関法人情報・システム研究機構国立情報学研究所(2008)
- 5) 倉田敬子、機関リポジトリとは何か、MediaNet(慶應義塾大学メディアセンター機関誌)、No.13、14-17(2006)
- 6) 明治大学学術成果リポジトリ 著作権について
http://m-repo.lib.meiji.ac.jp/docs_site/copyright.html
海外出版社の許諾状況確認サイトSHERPA/RoMEO
<http://www.sherpa.ac.uk/romeo/>
- 7) 国立情報学研究所(NII) OAI-PMH2.0プロトコル仕様書日本語訳
<http://www.nii.ac.jp/irp/archive/translation/oai-pmh2.0/>
- 8) 全体最適と部分最適 | ザ・プロジェクトマネージャーズ
<http://www.promane.jp/term/2005/12/000044.html>
- 9) 齋藤洋子、シングルサインオン機能によるセキュリティ運用負荷の軽減、一般社団法人情報処理学会 第57回全国大会講演論文集(3)、520-521(1998)
- 10) 大竹淳、人事系業務システムの再構築、放射線科学、53、54-58(2010)



図4: 共通ログインの画面

東京電力福島第一原子力発電所事故対応の教訓を生かして 宮後 法博

1. はじめに

平成23年3月11日に発生した東日本大震災は、東京電力福島第一原子力発電所事故(以下「東電福島原発事故」と記す)を引き起こし、未曾有の複合災害となりました。当日の19時55分には、放医研内に原子力防災対策本部を設置して、第1回の会議を開催し、REMAT(緊急被ばく医療支援チーム)とモニタリングチームの派遣、及び病院の受け入れの体制準備を整えました。

放医研は、事故発生後の17時間後に緊急被ばく医療派遣チーム第一陣を現地に派遣したのを皮切りに、長い期間第3次被ばく医療機関として幅広い活動をして参りましたが、当初は体制も整わず、また、被ばく医療機関の中で唯一20km圏内の高線量地域で活動したということもあり、様々な課題に直面しました。

- 今回、初期の段階に直面した大きな課題は二つあり、
- (1)これまでの事故対応では想定されていなかった地震・津波等の複合災害時によるインフラ破壊状況下での被ばく医療対応と、
 - (2)派遣要員自身の被ばく管理が挙げられます。

この未曾有の複合災害は二度とあってはならないことですが、放医研はこのような災害に対しても備えを万全にすることが望まれています。

そこで、これらの課題の解決として、現地に派遣された職員から今回の経験により得られた貴重な情報をご意見としていただき、現地へ派遣される要員がその職務に専念できる体制を構築する一環として対応した成果についてご紹介いたします。

2. 要員の安全確保のために

福島県には、5つの初期被ばく医療機関が指定されておりました。しかし今回の事故では、3つの初期被ばく医療機関は20km圏内にあったため、3月12日18時25分に出された避難指示により使用不能となり、残る2つの初期被ばく医療機関及び二次被ばく医療機関も地震・津波の被害により病院機能が低下するなど混乱を極めておりました。このような状況の中、放医研は国の三次被ばく医療機関として、緊急被ばく医療派遣チームの第一陣を、東電福島原発事故の現地対策本部があった大熊町のオフサイトセンター(福島第一原発より約5km)に派遣し、後に避難指示区域が20kmに拡大された後も、緊急被ばく医療派遣チームは避難指示区域内での被ばく医療活動を実施しました。ここでの活動では、水素爆発・ベント

等により環境に放出された放射性物質による汚染と被ばくへの対応が、派遣された要員に突きつけられました。現地に派遣された要員は、放射線量の測定用の放射線測定機器を当然装備していますが、負傷者の対応や風向きなどで随時変動する放射線量への対応に追われ、自身の累積被ばく線量や現在地における空間線量の確認ができないような状況での作業を強いられることとなりました。このような事態を踏まえ、どのような状況でも、第三者(管理者)が要員の被ばく状況を管理することにより、要員が安心してその作業に専念できる体制を構築することができないだろうか、と考えました。その対応策としてのラジプローブが考え出され、研究基盤センターと被ばく医療研究センターの職員による開発がスタートしました。

ラジプローブ(図6)は、現場の要員(緊急車両に搭乗する者)が携帯する市販のガンマ線スペクトロメータ、GPSユニット、環境監視用カメラ、情報収集・発信機器、放射線データ・位置情報・画像のデータを集積するPC、地上および衛星データ通信機器、データ集積・配信用サーバ、遠隔監視用端末より構成されます。現場から送られた放射線の測定情報(線量及びエネルギースペクトル)、位置情報、現場のカメラ画像等が、通信機器によりリアルタイムで災害対策の拠点等に設置されたサーバに送られます。災害のため携帯電話が不通であっても衛星回線で利用可能です。送られたデータは、Webページ用に自動的に加工され、解析されたデータがインターネットを通じて、原子力災害対策本部の拠点側(管理クライアント側)のパソコンに送られます。また、現場のカメラ画像は、走行状況だけではなく、搭乗者の状態の把握にも使用できるほか、救護所に停車中であれば、救護所での対応状況を対策本部から把握することもできます。

図7は、管理者が見ているパソコンの画面です。この画面では、現在の位置情報と移動軌跡(左上)、ガンマ線線量及び中性子線線量の経時変化図(左下)、ガンマ線のエネルギースペクトル(右上)、ガンマ線及び中性子線の数値(中央下)、カメラによる現場の画像(右下)をリアルタイムに見ることができます。これらの情報は、そのパソコンのみならず、イントラネットもしくはインターネットに接続したパソコンにおいてWebブラウザで閲覧可能であるため、災害対策本部の拠点内部及び更に遠隔にある支援組織での情報共有が容易に

なります。ガンマ線のエネルギースペクトルを見ることができるので、その場所にどのような核種が存在するかを確認することができます。さらに、測定器に中性子線も測定できる装置を用いれば、ガンマ線のみでなく中性子線のカウント数も記録として残すことができ、平成11年茨城県東海村で発生したJCO事故のような臨界事故の場合にも記録をすることができます。管理クライアント側(原子力災害対策本部)はこの数値を参考にして現場要員へ退避指示や、待機指示等の緊急メッセージを送ることができます(図8)。また電話が話

し中の場合でもクライアント画面に緊急指令のメッセージを表示することができます。

このシステムが開発されたことにより、要員の安全確保を飛躍的に向上させることができました。また、本システムは現在民間の会社から発売され、走行中の放射線量率の測定及び自動記録も可能なことから、一部の自治体においても導入され、汚染マップの作成にも利用されています。今後は、初動対応にあたる自衛隊、消防機関、放射線関連機関での要員の安全確保に資するよう活用が期待されます。

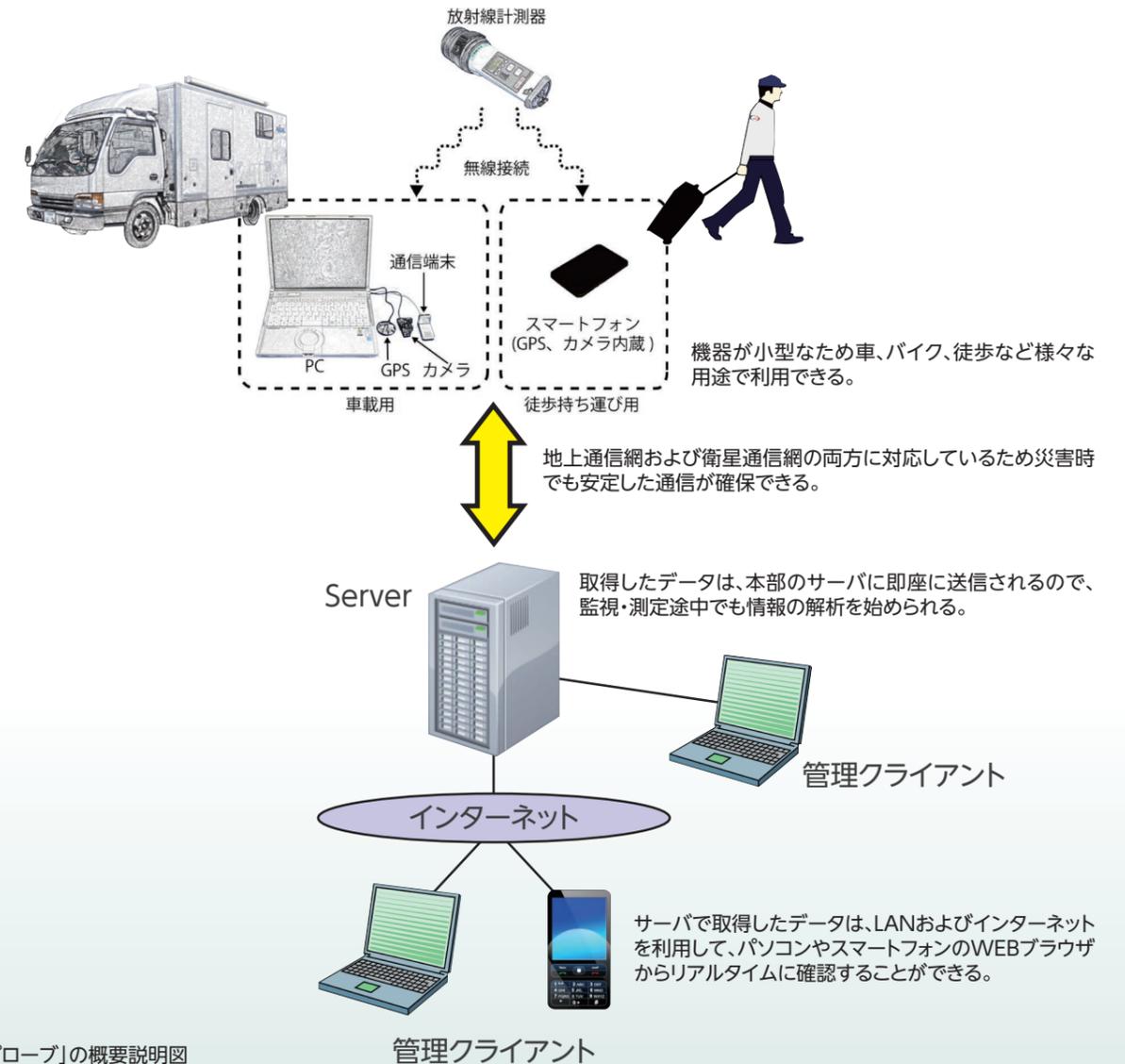


図6:「ラジプローブ」の概要説明図

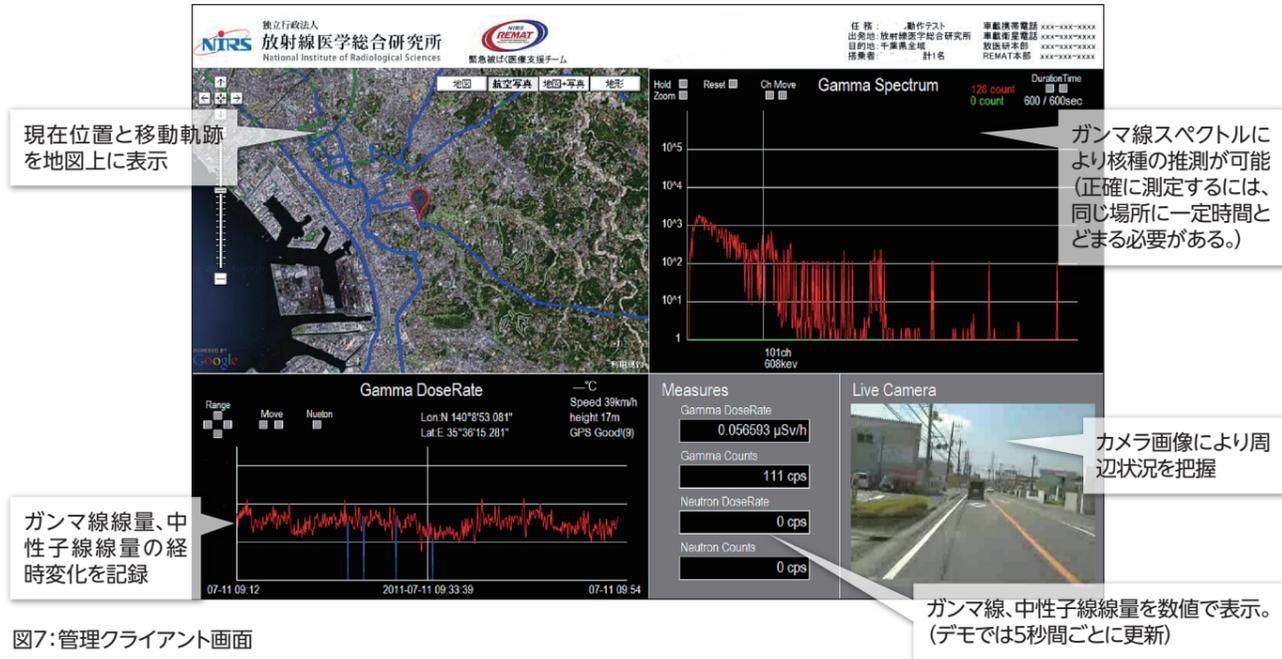


図7:管理クライアント画面

3. 複合災害発生時の被ばく医療機能の確保

今回の震災ではインフラの破壊により通信機能が麻痺したことから、初期段階では派遣された要員同士、及び派遣された要員と原子力防災対策本部間、派遣要員から関係機関への通信が十分にできませんでした。そのため派遣された要員との情報交換や安全確認が限定的なものになり、関係機関を通じての傷病者を治療することの可能な施設の確保も困難でした。このため、今回のような情報が限定される状況においても、現在地の放射線計測から被ばく患者の安全な搬送までを一貫して行う体制を構築する必要性が示されました。さらに、複合災害により派遣された要員の食料、水、仮眠場所等の問題及び放射性物質の除染を冬期に行うための温水確保の問題も浮かび上がりました。その反省から、必要とされる通信・計測・搬送の機能を搭載し、また、派遣された要員が現地にて自己完結できる車両を新たに製作しました。

概要は前号に記載されておりますが、製作した3台の車両には、共通設備として衛星電話システムと、計測した放射線量・画像データの本部への送信、及び災害対策本部からの指示をリアルタイムで表示できるラジプローブシ

テムを搭載しました。これらにより要員の安全確保や管理クライアント側の原子力災害対策本部から迅速に指示することが可能になっています。その他簡易的な除染ができるように流しや温水のためのコンロ、冷蔵庫、活動場所を一時的に確保するためのオーニングテント等が装備されています。また支援車(図9、10)は、現場指揮・除染を主目的にスクリーニングのための各種サーベイメータを車両両サイドの大型開閉扉内に収納し、室内には除染シャワーや原子力防災対策本部との通信機器等や資機材棚の上を利用したベッドが設置され、現場指揮車としての機能を有しています。被災者の救急搬送を担う大型救急車(図11、12)は、自力歩行可能者を最大4名まで、収容ベッド(ストレッチャー1台を含む)を2つ設置し、2名までの合計6名の負傷者の搬送ができます。検査測定車(図13、14)は、被災者の内部被ばく線量測定のバイオアッセイができるためのクリーンベンチや半導体検出器等、役割に適した装備を搭載しています。これら3台により被災地の既存施設の被害に左右されず総合的な支援活動を行うことができます。具体的には、事態の長期化及び傷病者数増加への対応、簡易ながら現地での内部被ばくの検査までが可能となりました。



図8:緊急指示画面
緊急避難指示(退避場所を地図上で表示可能)、至急の連絡指示(電話番号も表示可能)、他のグループへの支援指示(他の車が故障した際など、位置を地図上で表示可能)、その場への待機指示等を画面上に出すことができる。



図9:支援車 外観



図10:支援車内に設置されたラジプローブ



図11:大型救急車 外観



図12:大型救急車 車内



図13:検査測定車 外観



図14:検査測定車 車内

最近の成果 覚醒マウスからの脳血流測定 ～脳賦活に伴う脳の血流変化の仕組みを解明～



分子イメージング研究センター
先端生体計測研究プログラム 田桑 弘之

陽電子断層撮像法 (PET) を利用した分子イメージング技術の発展に伴い、脳循環代謝機能、神経伝達機能や糖代謝などの様々な生命現象をヒトから非侵襲的に測定可能となっています。特に脳循環代謝測定は、PETの医学利用の初期から行われており、脳血管障害などに応用されることで様々な病態機序を明らかにしてきました。しかしPETでの測定は、生体内のマイクロレベルの細胞や物質を捉えることが現時点ではできないため、マイクロな現象を捉えるイメージング技術と組み合わせる研究を行うことが重要であるといえます。そこで、我々はPET測定で得られた数多くの知見について、さらに細胞レベルや分子レベルでの現象を明らかにするべく、生体内の比較的深部を観察可能であり、測定法を工夫することで脳血流やそれに伴う赤血球速度なども測定可能な二光子励起レーザー顕微鏡(二光子顕微鏡)を中心とした実験技術を新たに構築し、研究を進めています。これまでに、我々は、麻酔による生理機能への影響を考慮する必要が無い覚醒状態のマウスから脳血流を測定可能な実験系を構築しました¹⁾。この実験系は、PET測定での脳血流などの脳循環代謝に関する知見について、動物実験において詳細な調査が可能となります。今回は、脳賦活時の脳血流調節メカニズムについて調査しました。

脳内で神経活動が起こると、神経細胞の近傍の血流(脳血流)が一時的に増加します。この脳血流の増加により、神経活動に必要なエネルギーが脳に供給されます。脳血流は、脳の活動に必要な物質を安定して供給するために精密にコントロールされていることがPETを含めた多くの研究で明らかにされていますが、その調節のメカニズムは、未解明の部分が残っています。そこで我々は、脳内の血液の流れを観察するために、レーザードップラー血流計を用いました。レーザードップラー血流計は、レーザー光を組織に照射し、組織の、主に赤血球から跳ね返って戻る光を捉えて、それらを信号処理することで脳血流量と赤血球速度と濃度を求めることがで

きます。この装置は、小動物の脳血流計測に広く用いられており、今回はこれで覚醒状態のマウスの脳における血液中の赤血球の移動する速度と赤血球の濃度を測定しました。マウスの頬ヒゲがわずかに動く程度の風を与える感覚刺激によって脳(体性感覚野)が活動し、これに伴って血流が増加するときには(図1:赤線)、赤血球の濃度の増加がわずかである一方で(図1:青線)、赤血球の速度は顕著に増加することが明らかとなりました(図1:緑線)²⁾。すなわち、脳の活動に伴う脳血流の増加において、脳血流の速さは顕著に高まりますが、脳血流量(単位体積当たりの血液量)の増加はごくわずかである可能性を示しています。これらの結果は、脳神経疾患による脳血流への影響を探る上で重要な指標となる知見です。

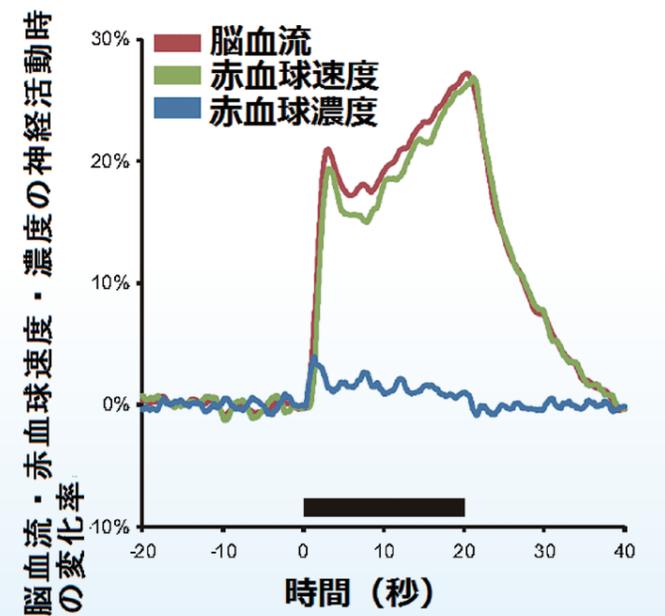


図1: 賦活時の脳血流増加と赤血球速度と濃度の変化 (Takuwa et al, 2012¹⁾より一部改変)
安静時を0%としたときの脳血流、赤血球速度、赤血球濃度の変化率を示す。図の黒い棒はマウスのヒゲに風を送った(脳活動を引き起こした)時間帯を示す。

これらの研究に加えて、最近の研究成果として、上述した覚醒マウスの測定装置と同じ実験条件で、動物用PETを測定できる新たな実験系(玉乗りPET)を開発しました(図2)。この装置は、覚醒状態で自由に動き回るマウスから安定したPET画像が取得できることに加えて、PET測定と二光子顕微鏡などによる測定が同一の動物から同一の実験条件で行えるという利点があります。さらに、PET測定も二光子顕微鏡も同一個体から数か月間長期

的に測定可能であることから、病態の経時的変化をマクロな全脳レベルからミクロな細胞・分子レベルまで網羅的に調べることができます。これらの研究成果は、第52回日本核医学会学術総会においてポスターセッションの優秀賞を受賞しました。今後は、これらの実験系を応用してPETと二光子顕微鏡などのイメージング技術を組み合わせた病態メカニズムの研究を進めていきたいと考えています。

参考文献

- 1) Takuwa H, Matsuura T, Obata T, Kawaguchi H, Kanno I, Ito H. Hemodynamic changes during somatosensory stimulation in awake and isoflurane-anesthetized mice measured by laser-Doppler flowmetry. *Brain Res.* 2012; 107-1012.
- 2) Takuwa H, Autio J, Nakayama H, Matsuura T, Obata T, Okada E, Masamoto K, Kanno I. Reproducibility and variance of a stimulation-induced hemodynamic response in barrel cortex of awake behaving mice. *Brain Res.* 2011; 103-111.

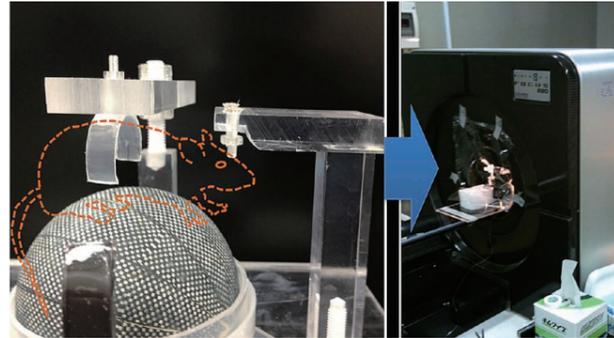


図2:玉乗りPET測定
頭部のみをアクリル装置に固定し、体は自由に動く事ができるマウス(左写真)を動物用PET(右写真)に設置して、各種レーザーでのPET測定を行う。

放射線科学 Radiological Sciences 第56巻 第01号

編集委員会

委員長……明石 真言

委員……大町 康 加藤 悠子 兼松 伸幸 小久保 年章 下川 卓志

数藤 由美子 野里 真澄 府馬 正一 山内 正剛

事務局……坂内 忠明

2013年2月15日発行

〈編集・発行〉独立行政法人 放射線医学総合研究所

National Institute of Radiological Sciences

〒263-8555 千葉県稲毛区穴川4-9-1 電話 043(206)3026 Fax.043(206)4062

本冊子はグリーン購入法に基づく基本方針の判断の基準を満たす紙を使用しています。

This brochure uses paper that meets the policy standards based on the Green Purchasing Law.



<http://www.nirs.go.jp/>