

# Topics

## Post-FDG を目指した新規腫瘍診断用 PET 製剤の開発動向

金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻  
川井恵一・吉本光喜

### はじめに

従来、PETによる診断は、医療用サイクロトロンが院内に設置されている大学病院などの限られた診療施設でのみ実施されてきたが、2002年4月に2-デオキシ-2-<sup>18</sup>F-フルオロ-D-グルコース(<sup>18</sup>F-FDG)を用いたPET検査が保険適用されて以来、PET検査数は急激に増加した。さらに、2005年8月には、<sup>18</sup>F-FDGの企業供給が開始されるに至って、PETカメラの導入のみでPET診断が行えるようになり、PET施設は現在も急増している。<sup>18</sup>F-FDGによるPET検査は、悪性腫瘍をはじめ、虚血性心疾患やてんかんなどの疾患の診断に有用である。このような状況から、FDG-PETはPET診療の代名詞になっている。しかしながら、<sup>18</sup>F-FDGも万能ではなく、さまざまな問題点も指摘されている<sup>1)</sup>。元来、<sup>18</sup>F-FDGはD-グルコースの誘導体として、グルコーストランスポーターによって細胞内に取り込まれ、ヘキソキナーゼによりリン酸化を受けて細胞内に留まるいわゆる「メタボリックトラッピング」により組織に集積する標識化合物である。したがって、エネルギー産生の盛んな腫瘍に高集積を示すものの、エネルギー代謝の一つである解糖系が活発な脳や心臓などの正常組織にも生理的に集積する。また、尿排泄性が高く、投与後早期から膀胱に移行するため、これらの組織やその周辺に存在する腫瘍の検出は難しい。さらに、炎症組織にも集積することから、腫瘍との鑑別は困難である。

また、前述のようにPET施設が急増しているにもかかわらず、医療用サイクロトロンを有する一部の診療施設を除けば、診療に使用できる放射性医薬品は唯一<sup>18</sup>F-FDGのみである。PET検査のさらなる充実には、上記の<sup>18</sup>F-FDGの問題点を補うPET製剤、あるいは<sup>18</sup>F-FDGとは異なった集積機序を有し、新たな診断情報をもたらすPET製剤の開発が強く望まれている。特に、腫瘍診断の観点から、「post-FDG」を担うPET製剤の候補として多くの標識化合物が検討されている。

これまでに報告されている「post-FDG」候補化合物を大まかに分類すると、以下のTableようになる。これらのなかでも、比較的広範な腫瘍診断への応用が期

Table Post-FDG候補化合物

- |  |
|--|
| 1)腫瘍細胞の代謝機能亢進を利用した標識化合物                                    |
| ・アミノ酸代謝イメージング剤：<br>アミノ酸またはその誘導体                            |
| ・核酸代謝イメージング剤：<br>核酸誘導体                                     |
| ・膜脂質代謝イメージング剤：<br>酢酸，コリンまたはその誘導体                           |
| 2)腫瘍組織の病態変化を利用した標識化合物                                      |
| ・低酸素細胞イメージング剤：<br>ニトロイミダゾール誘導体，金属キレート化合物                   |
| ・アポトーシスイメージング剤：<br>アポトーシス感受性化合物                            |
| ・高発現レセプターイメージング剤：<br>ソマトスタチンレセプターリガンド<br>エストラジオールレセプターリガンド |

待される代謝機能亢進を利用した標識化合物を中心に解説する。<sup>18</sup>F-FDGもエネルギー代謝亢進を利用した糖代謝イメージング剤で、これらと同じ分類に属する。また、活発な細胞増殖の結果、多くの腫瘍で低酸素領域が生じるが、これらは放射線治療に抵抗性を示すことから、放射線治療の効果予測や治療後のモニタリングへの応用が期待されている低酸素細胞イメージング剤にも言及し、post-FDG製剤開発の動向を展望したい。

### 1. アミノ酸代謝イメージング剤

画像診断への応用を目的とした標識アミノ酸の開発は1960年代にまで遡る。当初は、<sup>75</sup>Se、<sup>131</sup>I、<sup>123</sup>IのようなSPECT用のシングルフォトン放出核種で標識されたアミノ酸誘導体が提唱された。その後、医療用サイクロトロンが院内設置により<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>Oなどの超短半減期ポジトロン放出核種が利用できるようになり、それに伴い1970年代後半よりPET診断に用いる標識アミノ酸の合成、評価が開始された。<sup>11</sup>Cあるいは<sup>13</sup>N標識では、天然アミノ酸の化学構造を変化させずに標識できるため、代表的なアミノ酸代謝である蛋白質合成を画像化し得ることが最大の利点であった。し

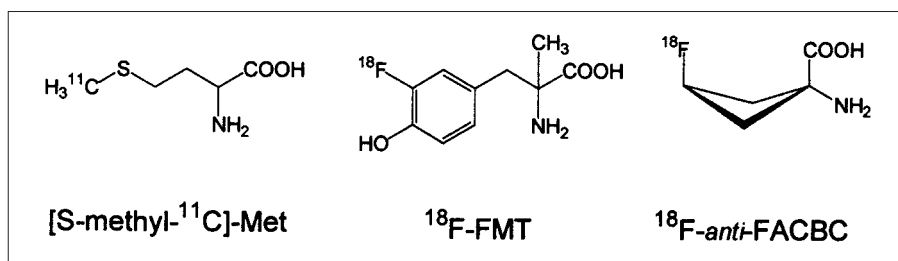


Fig. 1 アミノ酸代謝イメージング剤

かしながら、これら核種の半減期が一番長い<sup>11</sup>Cでも20分と短く、標識合成に時間的な制約が大きかった。また、天然のアミノ酸はグリシンを除いて光学活性であり、生体はL-体のみを利用しているが、光学異性体の不斉合成は非常に難しい。このような制約を克服する化合物として、[S-メチル-<sup>11</sup>C]L-メチオニン(<sup>11</sup>C-Met, Fig. 1)が注目された。<sup>11</sup>C-Metは、自動合成装置から得られる<sup>11</sup>C-ヨウ化メチルを利用して、1段階反応で容易に合成でき、加えて標識原料にL-ホモシステインを用いることでL-体のみを得ることができる利点を有する。医療用サイクロトロンを設置するPET施設では、<sup>11</sup>C-Metの使用経験を有するところも多い。しかしながら、本来アミノ酸代謝のなかでも蛋白合成機能を反映することが天然アミノ酸の利点であったが、<sup>11</sup>C-Metの標識部位であるS-メチル基は細胞内でメチル基転移を起こすことから、他の炭素を標識した場合と比較して、放射性炭素が蛋白質に組み込まれる割合、すなわち蛋白合成を反映する割合が低くなる<sup>2)</sup>。この問題を解決するためには、カルボン酸が側鎖中心部の炭素を標識すればよいが、前者は不斉合成が困難であり、後者は合成に時間を要することから実用的でない。このような理由で、<sup>11</sup>C-Metは現在でも臨床に利用され、その集積は蛋白合成を反映しているとされているが、前述のメチル基転移により、それは集積量の一定の割合であることを考慮する必要がある。

一方、消化管のアミノ酸吸収に重要な役割を果たすアミノ酸トランスポーターを研究する目的で、天然アミノ酸とは異なり代謝による構造変化を受けない種々の人工アミノ酸が1960年代初頭には開発されていたが、70年代にはこれら人工アミノ酸の<sup>11</sup>C標識体の応用も検討された。なかでも、アラニンの $\alpha$ -炭素にメチル基を導入した $\alpha$ -アミノイソブチル酸(AIB)および側鎖に飽和環状構造を有する $\alpha$ -アミノ酸、 $\alpha$ -aminocyclobutane-1-carboxylic acid(ACBC)、 $\alpha$ -aminocyclopentane-1-carboxylic acid(ACPC)などは、アミノ酸トランスポーターに高い親和性を有し、その側鎖構造の対称性によって光学活性を示さないことから、カルボン酸を<sup>11</sup>C標識した[<sup>11</sup>C]体が有望視された。

このように標識アミノ酸の歴史はFDGより長く、また、現在でも<sup>11</sup>C-Metが使用されていることから、「post-FDG」腫瘍診断薬の有力候補として、アミノ酸誘導体が注目されている。古くから、腫瘍はその増殖に必要な蛋白合成が盛んであり、天然のアミノ酸の利用率も高いことが知られていたが、先の蛋白合成には利用されない人工アミノ酸も同様に腫瘍に高集積を示す。これは、蛋白合成の原料であるアミノ酸を輸送するアミノ酸トランスポーターが、腫瘍では高発現している結果であろう。アミノ酸トランスポーター機能を指標とするならば、代謝の影響を受けない人工アミノ酸の応用が有望である。そこで、<sup>18</sup>F-FDGと同様に半減期の長い<sup>18</sup>F標識人工アミノ酸に開発の視点が遷ってきている。

多くの<sup>18</sup>F標識アミノ酸がこれまでに評価されてきたが、当初は、フッ素を安定に導入できるフェニルアラニンやチロシンなどの芳香族アミノ酸を利用し、蛋白合成への関与も期待したものであった。しかし、蛋白への組み込みはごくわずかであり、その集積はアミノ酸トランスポーターによるものであった。そこで、生体内代謝安定性を加味して、3-<sup>18</sup>F-フルオロ- $\alpha$ -メチル-L-チロシン(<sup>18</sup>F-FMT, Fig. 1)が開発された<sup>3)</sup>。腫瘍診断におけるFDG-PET検査との比較から、<sup>18</sup>F-FMTでは脳、心筋、肝、筋肉など、腎以外の主要組織への生理的集積が<sup>18</sup>F-FDGより低く、脳腫瘍や脳内転移巣はより明瞭に描出されるなど<sup>18</sup>F-FDGの欠点を補うものであること、悪性腫瘍に対する診断能が<sup>18</sup>F-FDGより高いなど<sup>18</sup>F-FDGより優れる点もあることなどが報告されている。

さらに、前述したアミノ酸トランスポーターに高い親和性を示す人工アミノ酸のなかで、<sup>11</sup>C標識体を用いた実験において最も高い腫瘍選択性を示したACBCを<sup>18</sup>Fで標識した<sup>18</sup>F-FACBC(Fig. 1)がGoodmanのグループにより開発された<sup>4)</sup>。<sup>18</sup>F-FACBCには立体異性体が存在し、cis-体よりanti-体が腫瘍選択性が高い。<sup>18</sup>F-FACBCの臨床研究の結果でも、FDG-PET像では腫瘍の存在が明確に識別できない神経膠芽腫の症例で、腫瘍部位を明瞭に描出している(Fig. 2)。以上から明らかのように、これらの<sup>18</sup>F標識人工アミノ酸は、FDG-

PETでは困難な腫瘍診断において有用性を示す「post-FDG」製剤として期待されている。

中性アミノ酸のアミノ酸トランスポーターは、比較的短い側鎖のアミノ酸を輸送するアラニン系(system A)と、高高い側鎖のアミノ酸を輸送するロイシン系(system L)に大別されるが、 $^{18}\text{F}$ -FMTと $^{18}\text{F}$ -FACBCは主に後者により細胞に取り込まれていると考えられている。一方、近年の分子生物学の進歩に伴い、分子クローニングによりアミノ酸分子構造の多様性を反映する30種類を超えるアミノ酸トランスポーターの存在が解明され、特定のアミノ酸の輸送に複数のトランスポーターが介在していることが明らかとなった。加えて、蛋白合成の原料となる20種類の天然アミノ酸のなかでも、高い輸送活性を示すトランスポーターに親和性を有する中性アミノ酸だけでも15種類存在する。今後、アミノ酸の組織集積に重要な役割を果たすアミノ酸トランスポーター発現の正常組織・腫瘍細胞間での質的・量的相違を解析することは、標識母体構造となるアミノ酸の選択およびアミノ酸代謝イメージング剤の腫瘍選択性の向上に重要な情報を与えることであろう。最近では、画像診断薬のトランスポーターアイソフォーム選択性も報告されるようになってきている<sup>5)</sup>。アミノ酸トランスポーターの発現パターンが薬剤開発における分子イメージング戦略に利用されるのもそう遠い未来の話ではないと思われる。

## 2. 核酸代謝イメージング剤

生化学などの基礎研究の分野では、DNA合成を評価する手段として $^3\text{H}$ -メチル}チミジンが古くから使われている。1980年頃からPET用薬剤として $^{11}\text{C}$ -メチル}チミジンや $2\text{-}^{11}\text{C}$ -チミジン(Fig. 3)の合成方法が開発され、*in vivo*での検討が進められた。しかし、これらの天然型の核酸は生体内では不安定であり、 $^{11}\text{C}$ の半減期も短いことから、構造の修飾による安定性の改善と $^{18}\text{F}$ などの長半減期核種の使用を目的とした新たなイメージング薬剤の開発が求められた。

チミジン誘導体である3'-デオキシ-3'- $^{18}\text{F}$ -チミジン( $^{18}\text{F}$ -FLT, Fig. 3)はチミジンの3'位にフッ素が導入されたことにより、チミジンホスホリレースに対し強い抵抗性を有し、生体内で非常に安定である。 $^{18}\text{F}$ -FLTは核酸輸送担体であるピリミジントランスポーターを介して血液から組織に取り込まれ、チミジンキナーゼ-1(TK<sub>1</sub>)により5'の水酸基がリン酸化されるが、3'位のOH基がフッ素に置換されているため、DNAに

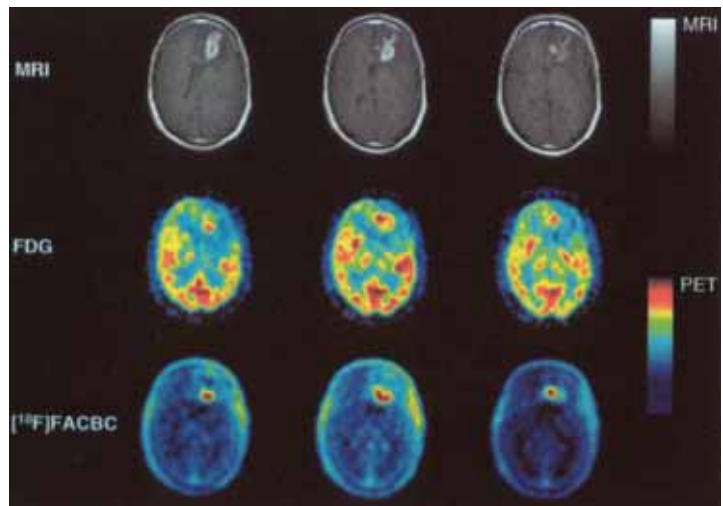


Fig. 2 神経膠芽腫患者における $^{18}\text{F}$ -FACBC PETイメージング<sup>4)</sup>

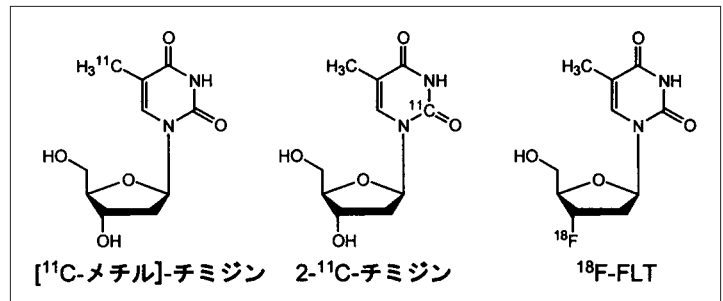
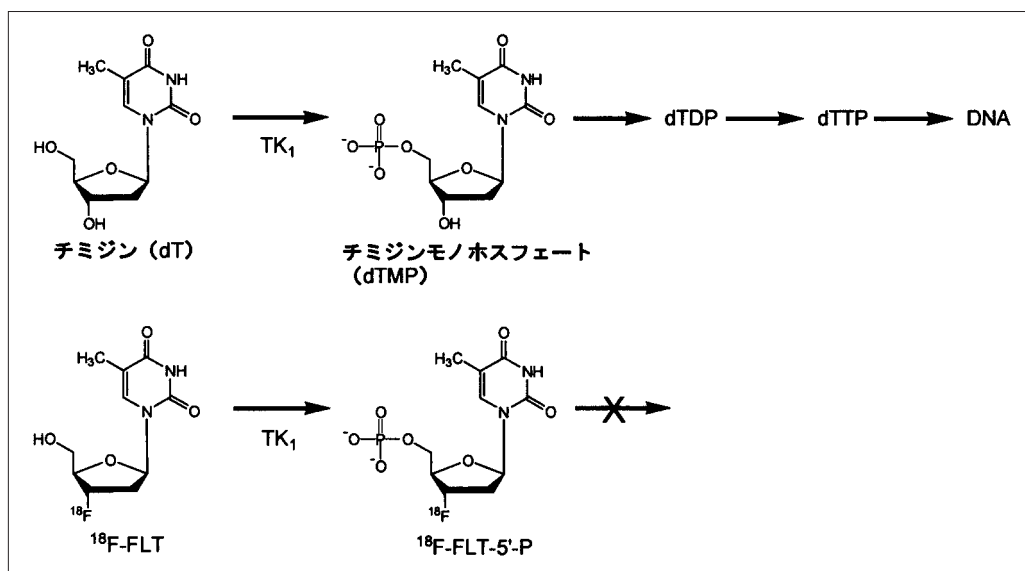


Fig. 3 核酸代謝イメージング剤

は組み込まれず、モノリン酸化体(FLT-5'-P)として細胞内にトラップされる(Fig. 4)。したがって、 $^{18}\text{F}$ -FLTの集積は細胞のTK<sub>1</sub>活性を反映することになる。静止期細胞ではほとんどTK<sub>1</sub>活性が認められず、また、細胞周期のG1後期からS期にかけて最大活性を示すことから、 $^{18}\text{F}$ -FLTは細胞増殖能を評価し、腫瘍の悪性度診断や治療効果判定に有用なトレーサーであると期待されている。

$^{18}\text{F}$ -FLTは肝臓に高い非特異的集積を示す。また、DNA合成が活発な骨髄へも高集積を示す<sup>6)</sup>(Fig. 5)。そのため、肝・骨転移の診断は困難と考えられ、FDG-PETで行われているような全身検索には適していないと考えられる。しかし、正常脳への集積が低いことから、脳腫瘍の診断には有用と考えられる。これまでに、多くの臨床研究が進められており、 $^{18}\text{F}$ -FLTの標準摂取率(standard uptake value: SUV値)が細胞増殖マーカー(Ki-67)と相関すること<sup>7)</sup>や治療の早期効果判定の可能性が報告されており、 $^{18}\text{F}$ -FLTの細胞増殖マーカーとしての有用性が検証されてきた。しかし、一部の治療では、DNA合成が抑制されるがTK<sub>1</sub>活性が高く維持されている場合がある。この場合、 $^{18}\text{F}$ -FLTはDNAに組み込まれないため、治療効果を正確に



Fig. 4  $^{18}\text{F}$ -FLTの集積メカニズム

評価することはできない。 $^{18}\text{F}$ -FLTによる治療効果判定がどのような治療に関して可能かを見極めるにはさらなる検討が必要である。

### 3. 膜脂質代謝イメージング剤

腫瘍はその特徴として非常に高い増殖能が知られている。増殖時にはDNA合成と同様に膜成分の合成も活性化することから、膜合成が増殖能評価のターゲットになり得ると考えられる。近年、新たな腫瘍診断用PET薬剤として $^{11}\text{C}$ -酢酸や $^{11}\text{C}$ -コリン、 $^{18}\text{F}$ -フルオロコリンが注目され、臨床検討が盛んに行われているが、これはまさに膜合成を反映することを期待した診断である。

もともと $^{11}\text{C}$ -酢酸は、心筋のクエン酸回路(TCAサイクル)による好気性代謝を評価する薬剤として利用されている。しかし、酢酸代謝の第一段階で生成されるアセチル-CoAは好气的エネルギー産生のみでなく、リン脂質などの脂質合成にも利用されることが知られている。吉本らは培養細胞系を用いて、酢酸の腫瘍内代謝に関する検討を行った<sup>8)</sup>。その結果、正常細胞に比べ腫瘍細胞では、 $^{14}\text{C}$ -酢酸が主にホスファチジルコリンや中性脂質などの脂溶性代謝物として蓄積しており、さらに、腫瘍細胞ではその脂溶性代謝物の放射能が増殖能と相関した(Fig. 6)。腫瘍では解糖系による嫌气的エネルギー産生への依存が大きく、また細胞増殖が活発であることから、酢酸代謝が膜脂質代謝にシフトしていることが明らかとなった。

培養細胞内では、ある程度の放射能が水溶性代謝物として確認されたが、生体内ではこの水溶性代謝物は、最終的に二酸化炭素として排泄されるか、あるいは脂質にまで代謝される経路をたどると予想される。

Fig. 5  $^{18}\text{F}$ -FLTの生理的集積<sup>6)</sup>

したがって、酢酸-PETによる腫瘍診断は、まさに脂質合成を指標として増殖能を評価していると考えられる(Fig. 7)。

コリンはアセチルコリン前駆体として大脳のアセチルコリン作動性神経細胞に取り込まれると考えられ、 $^{11}\text{C}$ -コリンは神経細胞の代謝機能の画像化(アルツハイマー病の画像診断)を目指してFriedlandらにより合成された<sup>9)</sup>。その後1990年代になって、 $^{11}\text{C}$ -コリンが腫瘍診断剤になり得ることに着目し報告したのは、原らであった<sup>10)</sup>。彼らは、最初 $^{11}\text{C}$ -コリンで脳腫瘍や前立腺癌の画像診断の研究を開始し、その後、 $^{18}\text{F}$ で標識した $^{18}\text{F}$ -フルオロコリンの合成および臨床へと研究を進めてきた。

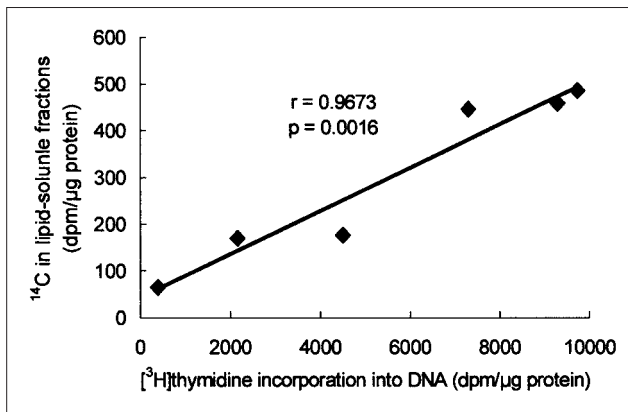
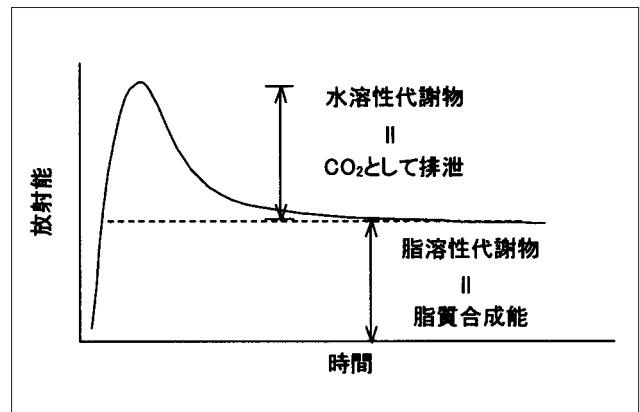
Fig. 6  $^{14}\text{C}$ -酢酸の脂溶性代謝物画分と増殖能との相関

Fig. 7 時間放射能曲線から予想される酢酸代謝

コリンは細胞膜の代表的な構成成分であるホスファチジルコリンの合成基質であることから、 $^{11}\text{C}$ -コリンや $^{18}\text{F}$ -フルオロコリンによる腫瘍集積はホスファチジルコリン合成を反映していると予想された。さらに、ホスファチジルコリン合成は細胞周期と密接に関係していることが報告されており、 $^{11}\text{C}$ -酢酸と同様に $^{11}\text{C}$ -コリンや $^{18}\text{F}$ -フルオロコリンも増殖能を反映する放射性医薬品であると考えられていた。しかしながら、吉本らによる培養細胞を用いた検討の結果、投与された $^{14}\text{C}$ -コリンのほとんどが $^{14}\text{C}$ -ホスホコリンとして細胞内に蓄積しており、さらに増殖能と相関を示した<sup>11)</sup>。したがって、 $^{11}\text{C}$ -コリンの集積はホスファチジルコリン合成の第一段階であるコリンキナーゼ活性を反映しており、結果として腫瘍細胞の増殖能を画像化できると考えられる。

培養細胞を用いた検討から推測される酢酸とコリンの腫瘍集積メカニズムをFig. 8に示す。酢酸は膜脂質構成成分であるホスファチジルコリンや中性脂質に代謝されることによって、腫瘍細胞の増殖能を反映する集積を示す。つまり、酢酸は膜脂質合成を直接反映すると考えられる。一方、コリンもまた、酢酸と同様に増殖能を反映するが、その集積はコリンキナーゼ活性を反映していることから、間接的に膜脂質合成を評価できると考えられている。

これら膜脂質代謝イメージング剤は、 $^{18}\text{F}$ -FDGが苦手とする脳腫瘍や膀胱周辺部の腫瘍の診断に有効である<sup>12, 13)</sup>が(Fig. 9, 10)、コリンは肝臓に集積してベタインに代謝されるため、上腹部の腫瘍診断には適さない。酢酸やコリンが放射線治療や抗癌剤による治療効果判定に有用であるのか、また、 $^{18}\text{F}$ -FLTなどの核酸代謝イメージング剤に比べどのような長所・短所があるのかについては、今後臨床研究を含めたさらなる検討が必要である。

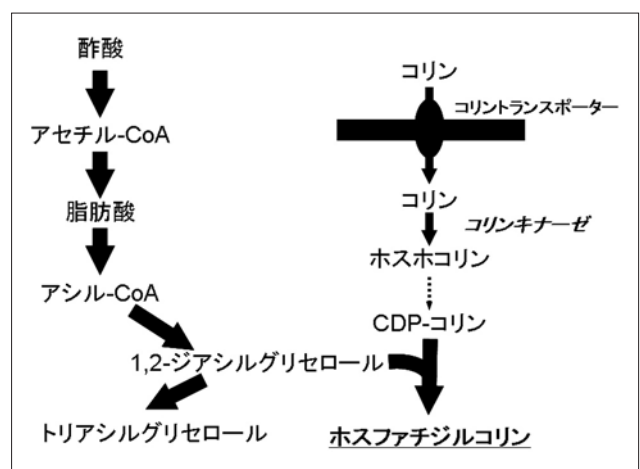


Fig. 8 酢酸とコリンの腫瘍集積メカニズムの比較

#### 4. 低酸素細胞イメージング剤

腫瘍には、活発な細胞増殖の過程で血管からの酸素の供給が不十分となる低酸素領域が存在することが知られている。そのような腫瘍内の低酸素領域は、抗癌剤などの化学療法や放射線治療に対して感受性が低いことが知られている。腫瘍の低酸素状態を把握することは、治療効果予測や治療計画において非常に有用であると考えられ、さまざまな低酸素細胞イメージング剤が開発されてきた。1980年代に、低酸素細胞放射線増感剤の一つであるミソニダゾールの $^{18}\text{F}$ 標識体、 $^{18}\text{F}$ -フルオロミソニダゾール( $^{18}\text{F}$ -FMISO, Fig. 11)が、低酸素細胞イメージング剤として開発された。ミソニダゾール誘導体は、低酸素環境下においてニトロ基が代謝還元されて極性の高いアミンとなり、細胞構成成分と結合することによって細胞内に蓄積する<sup>14)</sup>。

低酸素領域は低血流領域であるため、薬剤の初回循環での取り込みはあまり期待できないが、 $^{18}\text{F}$ -FMISOのように脂溶性の高い薬剤は、低血流領域でも十分に拡散していくことが期待された。しかし、 $^{18}\text{F}$ -FMISO

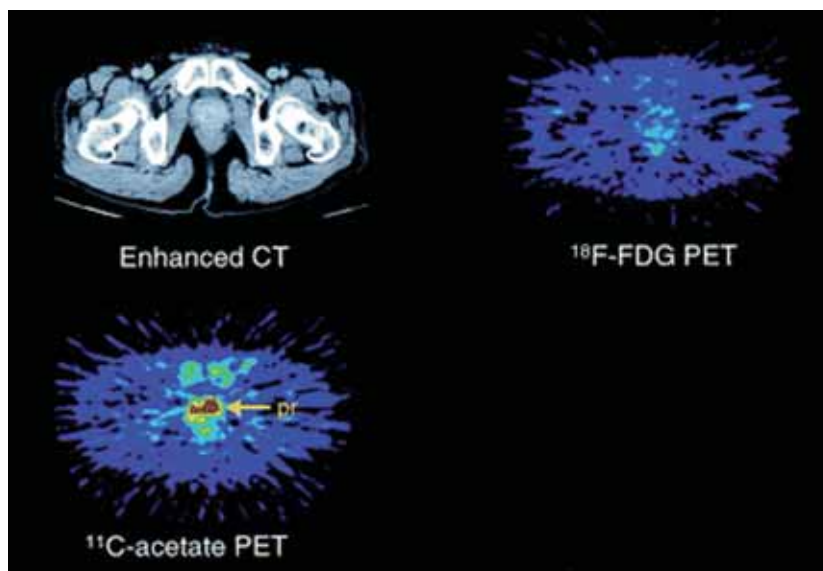


Fig. 9  $^{11}\text{C}$ -酢酸と $^{18}\text{F}$ -FDGによる前立腺癌のイメージング<sup>12)</sup>

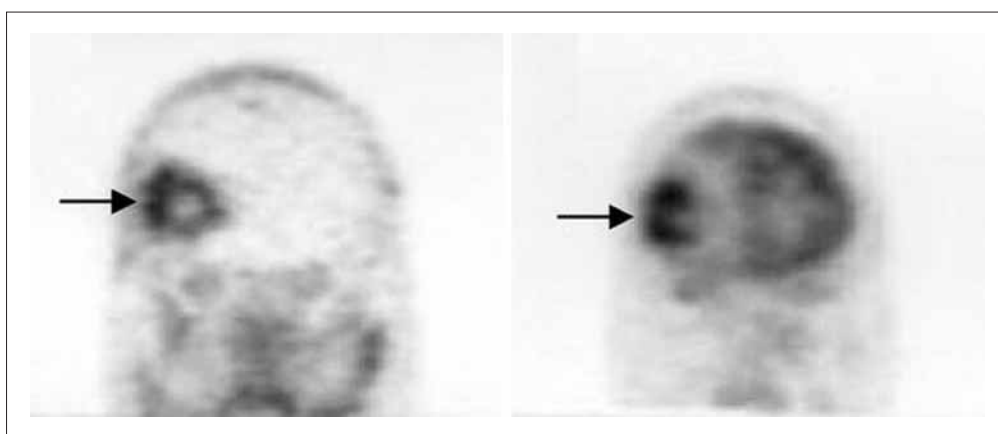


Fig. 10  $^{11}\text{C}$ -コリンと $^{18}\text{F}$ -FDGによる脳腫瘍イメージング<sup>13)</sup>. (a)  $^{11}\text{C}$ -コリン, (b)  $^{18}\text{F}$ -FDG

は血液クリアランスが遅いため画像コントラストが悪く、また、適度なコントラストを得るために注射後撮像までに長時間を要するといった欠点を有しており、イメージング剤として適当とはいえない。

このような背景から、脂溶性を低下させ、水溶性を上昇させたイミダゾール誘導体の開発が盛んに進められている。近年、東北大学において、ポーラ化成工業研究所で開発された放射線感受性増感剤RP-170を $^{18}\text{F}$ で標識した $^{18}\text{F}$ -FRP-170が新規低酸素細胞イメージング剤として報告された<sup>15)</sup>(Fig. 11)。 $^{18}\text{F}$ -FMISOに比べ $^{18}\text{F}$ -FRP-170は非常に高い水溶性を示すことから、画像コントラストが良好であり、かつ、短時間での撮像が可能である。

ニトロイミダゾール誘導体以外の低酸素イメージング剤として、藤林らが開発した $^{62/64}\text{Cu}$ -diacetyl-bis(N4-

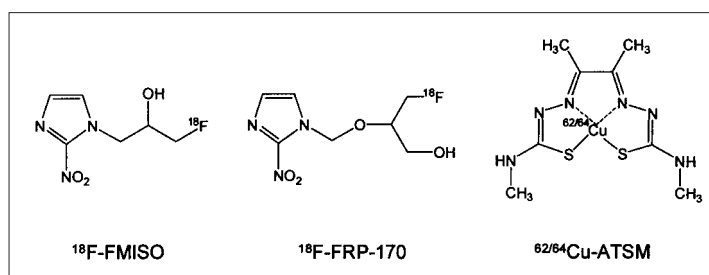


Fig. 11 低酸素イメージング剤

methylthiosemicarbazone  $\chi$   $^{62/64}\text{Cu}$ -ATSM, Fig. 11)がある<sup>16)</sup>。Cu-ATSMは、脂溶性低分子錯体であり血液脳関門をはじめとする生体膜を容易に透過できるが、正常組織では滞留性を示さない。一方、低酸素組織ではATSMと結合している2価のCu(II)が、マイクロゾームの電子伝達系酵素により1価のCu(I)に還元されて錯体構造が崩れ、遊離したCu<sup>+</sup>が細胞内に蓄積する

(Fig. 12). Cu-ATSMは $^{18}\text{F}$ -FMISOに比べ正常組織や血液からのクリアランスが早いため、良好なコントラストの画像が得られ、短時間での撮像が可能であるという点で優れている。

## 5. 今後の開発動向

以上のように、「post-FDG」を担う腫瘍診断用PET製剤の開発に関しては、これまでの経緯も含め、現在も間断なく精力的な努力が続けられている。今回紹介した標識化合物も有力な候補であり、今後も使用されていくことで、新たなPET製剤として認知される可能性を有している。

核医学画像診断は、生体に対する分子イメージング法として近年脚光を浴びている。分子イメージングが生体内分子を標的とする広義の意味であれば、薬剤開発の立場から見ると既に長年にわたって、アプローチし続けられていると考えられる。分子標的には、元来標的分子に結合する基質を利用することがその第一歩となるが、これまで述べたように、代謝などの影響も考慮すると必ずしも天然の構造が適しているとはいえない。そこで標的分子への親和性を保持した「基質類似体」「擬似基質」を利用することになるが、天然基質の構造にどこを似せてどこを変えるかが大きな問題と

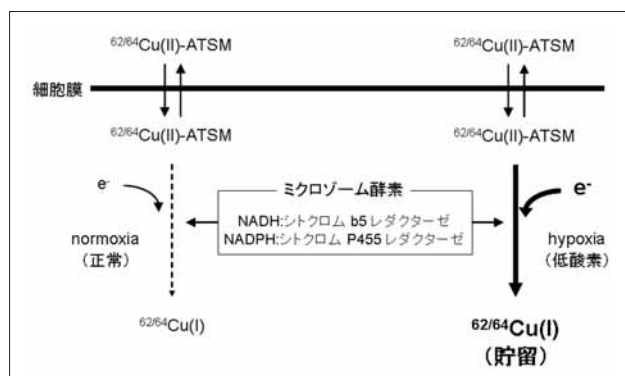


Fig. 12 低酸素組織における $^{62/64}\text{Cu}$ -ATSMの集積機序

なる。 $^{18}\text{F}$ などの生体に異種の元素で標識することは、それ自体が分子修飾の効果をもたらすが、その導入位置が標識化合物の性質に大きく影響する。その意味で、標的分子に関するさらなる情報の蓄積が、薬剤開発の鍵を握っているといっても過言ではないだろう。

当然のことながら、新たな分子を標的とするアプローチも今後の課題である。遺伝子異常に深く関係する分子や血管新生など腫瘍特異的な病態変化を標的としてもよいであろう。今後の薬剤開発戦略の広がりを期待したい。

## 参考文献

- 1) 竹井俊樹, 中駄邦博, 玉木長良: FDG-PETと腫瘍核医学. 新医療, 30, 96-99, (2003).
- 2) Fujibayashi Y, Kawai K, Yonekura Y, et al.: Problems of [S-methyl- $^{11}\text{C}$ ]L-methionine as a protein synthesis marker in the pancreas. Ann Nucl Med, 4(1), 29-33(1990)
- 3) Inoue T, Tomiyoshi K, Higuichi T, et al.: Biodistribution studies on L-3[fluorine-18]fluoro- $\alpha$ -methyl tyrosine: A potential tumor-detecting agent. J Nucl Med, 39(4), 663-667(1998)
- 4) Shoup TM, Olson J, Hoffman JM, et al.: Synthesis and evaluation of [ $^{18}\text{F}$ ]1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid to image brain tumors. J Nucl Med, 40(2), 331-338(1999)
- 5) Shikano N, Kanai Y, Kawai K, et al.: Isoform selectivity of 3- $^{125}\text{I}$ -iodo- $\alpha$ -methyl-L-tyrosine membrane transport in human L-type amino acid transporters. J Nucl Med, 44(2), 244-246(2003)
- 6) Francis DL, Visvikis D, Costa DC, et al.: Potential impact of [ $^{18}\text{F}$ ]3'-deoxy-3'-fluorothymidine versus [ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-deoxy-D-glucose in positron emission tomography for colorectal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 30(7), 988-994(2003)
- 7) Buck AK, Schirrmeyer H, Hetzel M, et al.: 3-Deoxy-3-[ $^{18}\text{F}$ ]fluorothymidine-positron emission tomography for noninvasive assessment of proliferation in pulmonary nodules. Cancer Res, 62(12), 3331-3334(2002)
- 8) Yoshimoto M, Waki A, Yonekura Y, et al.: Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells. Nucl Med Biol, 28(2), 117-122(2001)
- 9) Friedland RP, Mathis CA, Budinger TF, et al.: Labeled choline and phosphorylcholine: body distribution and brain autoradiography: concise communication. J Nucl Med, 24(9), 812-815(1983)
- 10) Hara T, Kosaka N, Shinoura N, et al.: PET imaging of brain tumor with [methyl- $^{11}\text{C}$ ]choline. J Nucl Med, 38(6), 842-847, (1997)
- 11) Yoshimoto M, Waki A, Obata A, et al.: Radiolabeled choline as a proliferation marker: comparison with radiolabeled acetate. Nucl Med Biol, 31(7), 859-865(2004)
- 12) Oyama N, Akino H, Kanamaru H, et al.:  $^{11}\text{C}$ -acetate PET imaging of prostate cancer. J Nucl Med, 43(2), 181-186, (2002)
- 13) Tian M, Zhang H, Oriuchi N, et al.: Comparison of  $^{11}\text{C}$ -choline PET and FDG PET for the differential diagnosis of malignant tumors. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 31(8), 1064-1072(2004)
- 14) Chapman JD, Baer K, and Lee J: Characteristics of the metabolism-induced binding of misonidazole to hypoxic mammalian cells. Cancer Res, 43(4), 1523-1528(1983)
- 15) 石川洋一, 船木善仁, 岩田 錬, 他: 低酸素細胞のPET画像化を目的とする [ $^{18}\text{F}$ ]FRP-170注射液の開発. 核医学, 42(1), 1-10, (2005).
- 16) Fujibayashi Y, Taniuchi H, Yonekura Y, et al.: Copper-62-ATSM: a new hypoxia imaging agent with high membrane permeability and low redox potential. J Nucl Med, 38(7), 1155-1160(1997)