

生体分子イメージングと Theranostics

小川 美香子

1 はじめに

生体イメージング法は、臓器や組織の形を描出する形態イメージング法と、特定の生体内分子を描出する機能イメージング法（分子イメージング法）に分けられる。一般に、CT, MRIなどは前者に分類され、PET (positron emission tomography), SPECT (single photon emission computed tomography) による核医学イメージング法、光イメージング法などは後者に分類される（図1）。

分子イメージング法では分子イメージング剤を生体に投与し、その分布の様子から生体内分子やその機能を画像化する。分子イメージング剤は、標的分子を認識する部位（標的指向性分子）とイメージング法に適した信号を放出する部位（シグナル部位）からなる。標的指向性分子としては、低分子有機化合物、ペプチド、タンパク質、ナノ粒子などが用いられ、シグナル部位としては、核医学イメージングでは放射性核種（PETではポジトロン放出核種である ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N や ^{18}F , SPECTではシングルフォトン放出核種である $^{99\text{m}}\text{Tc}$ や ^{111}In など）、光イメージングでは発光・蛍光物質や色素が利用される。

また、イメージングのためのシグナル部位の代わりに、治療が可能な放射性核種・光反応性色素等を導入することで分子標的治療を行うことができる。そこで、イメージングにより治療標的の有無を診断し (Diagnosis), その標的を対象とした治療を行う (Therapy), Theranosticsが注目されている。

生体分子イメージングを行う上で、イメージング法の

形態イメージング法： 生体内の臓器・組織の「形」がわかる
CT, MRI など



機能イメージング法： 特定の「機能」をもった臓器・組織がわかる
(分子イメージング法)：
PET, SPECT, 光イメージングなど



図1 形態イメージングと機能イメージングの違い

形態イメージング法では臓器・組織の形を描出する。これに対し機能イメージング法（分子イメージング法）では、臓器・組織の機能を描出する。

選択は重要である。本稿ではマウスを用いた基礎研究からヒト臨床応用まで可能な核医学イメージング法、光イメージング法について概説する。また、分子イメージング剤のシグナル部位の代わりに治療部位を導入した分子標的治療法について、近年の発展を中心に紹介する。

2 生体分子イメージング

2・1 核医学イメージング

核医学イメージングで用いる γ 線やX線の波長領域の電磁波は、生体透過性が高いためヒトにおいても全身の画像化が可能である。すなわち、生体内でのシグナルの減衰や散乱の影響が小さいため、定量性も高い。

また、ポジトロン放出核種を用いる Positron emission tomography (PET) では、シグナル部位に ^{11}C (半減期 20 分), ^{15}O (半減期 2 分), ^{13}N (半減期 10 分) などの生体構成元素や、水素とある程度の互換性があり、また、医薬品に含まれることの多い ^{18}F (半減期 110 分) を利用することができる。これらは、有機化合物に直接導入することも可能であるため、分子量の小さい分子イメージング剤を作ることができる。そのため、血液脳関門により大きな分子の透過が制限されている脳機能イメージング剤の作成に適している。一方で、企業からの調達が可能で糖代謝イメージング剤 [^{18}F] FDG 以外については、放射性核種を院内サイクロトロンで製造し標識薬剤を院内合成する必要があることから簡便性には劣る。最近、ジェネレータにより製造可能なポジトロン放出核種である ^{68}Ga (半減期 68 分) が注目されている。金属核種であるため標識にキレート部位を必要としやや分子量が大きくなるものの、欧米において後述する Theranostics への展開を含めた有用性が報告され、研究開発が急速に進んでいる。

シングルフォトン放出核種を用いる Single photon emission computed tomography (SPECT) では、比較的半減期が長い放射性核種を用いるため企業からの薬剤提供が可能であり、あるいは、院内でジェネレータにより $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 核種を製造し標識キットにより薬剤を調製することもできるという点で、PET 薬剤に比較し利便性が優れている。また、半減期が長いことから、薬剤の体内動態を PET 薬剤より長時間追うことができる。ただし、金属核種や放射性ヨウ素など比較的大きな元素を利用するため、イメージング剤の開発には受容体など標的

タンパクとの結合を妨げない工夫や、脳イメージングにおいては血液脳関門を通過させるための工夫が必要となる。

このように核医学イメージング法はヒト生体においても定量性の高いイメージングが可能であるという利点がある一方で、蛍光イメージングに比べ現在の撮像方法では原理的に時間・空間分解能が低いという欠点がある。数秒から数分というごく短時間での変化を追いたい場合には時間分解能の観点から適さない。また、マウスなど小動物でのイメージングを行う際には空間分解能が問題となる可能性がある。ただし、小動物用のPET、SPECT装置が開発されており1 mm以下の空間分解能も達成されている¹⁾。また、電離放射線であるため使用方法、使用量、使用場所など法律による規制を受ける。

2.2 光イメージング

光イメージングには、蛍光分子をシグナル部位として用いる蛍光イメージングと、生物発光、化学発光を利用した発光イメージングがある。一般に、生物発光を利用したイメージングではルシフェラーゼなどのタンパク質を発現させなければならないため、ヒトへの応用が困難と考えられる。化学発光に関してはタンパク質を導入する必要はないが、光が弱く波長が短い発光基質がほとんどであり、現状ではヒト生体への応用はされていない。よってここでは、ヒトへの適用が容易な蛍光による分子イメージング法と、近年注目されている、シグナル部位として色素を用いる光音響イメージングについて述べる。

2.2.1 蛍光イメージング

非電離放射線である光（可視光、赤外光）の波長領域の電磁波は、放射線による被曝^{ひばく}がなく核医学イメージングのように法的に使用場所等の制限がない。また、サイクロトロンのような大型設備を必要とせず、PET、SPECT装置と比較すると装置が安価であるなど簡便性に優れている。核医学イメージング剤のように、放射能の減衰を考慮する必要もなく必要時に薬剤を使用することができる。また、生体表面であれば、デジタルカメラの解像度で画像化が可能であり分解能の高い画像を得ることができる。このような背景から近年、様々な造影剤開発と装置開発が行われ、蛍光による分子イメージングの臨床応用も始まっている²⁾³⁾。

しかし、この波長領域の電磁波は生体透過性が低くなく、深部からのシグナルが検出器まで届かないため深部組織のイメージングや定量評価には適さない。特に可視光領域の光はヘモグロビンへの吸収が大きく、生体深部のイメージングは難しい（図2）。肝臓など血液が豊富な組織では術中での利用であっても検出が困難である。また、吸収だけでなく散乱の影響も受けるため、深部組織では分解能も低下する。さらに、生体にはコラーゲン、

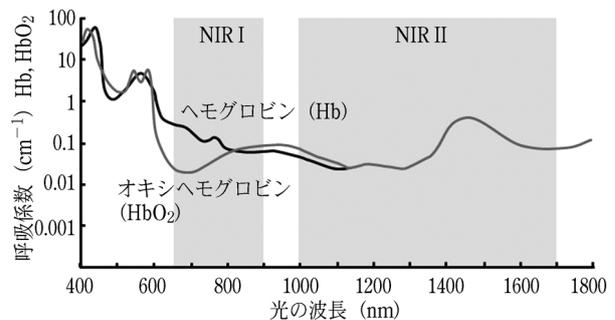


図2 ヘモグロビン (Hb)、オキシヘモグロビン (HbO₂) の吸収スペクトル

NIR I 領域 (650~900 nm) ではヘモグロビン・オキシヘモグロビンによる吸収が小さく生体透過性が比較的高い。最近注目されている NIR-II 領域 (1000~1700 nm) では散乱も小さくより鮮明な画像を得ることができると報告されている。

NAD, NADPH, フラビン^{たんぱく}蛋白質など蛍光を発する物質が多く含まれている。これらは、紫外～可視光領域で励起されるため、可視光を生体イメージングに利用する際には注意が必要となる。

より波長が長い近赤外光 (Near infrared, NIR-I, 650~900 nm) の領域はヘモグロビンや水による吸収が小さく、比較的組織透過性が高い。また、自家蛍光の影響も小さい。用いる光源・カメラにも依存するが数センチ程度の深さであればシグナルをとらえることができる。ただしそれでもγ線やX線と比較すると透過性は低く散乱・吸収の影響を受けるため、正確な定量評価は難しい。また、複雑な散乱・吸収過程のため、信号がどの深さから発信されたかの推定が難しく、PET、SPECTのように断層像を得ることは一般的にはなっていない。近年、さらに長波長の領域 (NIR-II, 1000~1700 nm) が注目されている。この領域では生体内での散乱が低く抑えられており、より鮮明な画像を得ることができる^{4)~6)}。臨床での利用の試みも始まっており⁷⁾、今後、イメージング装置、イメージング薬剤の開発が進むことが期待される。

しかし、光の生体透過性が低いということは生体内物質など分子と相互作用しエネルギーを失いやすいということである。これは、光が紫外可視吸光度法や赤外分光法など化合物の分析に用いられることと同義である。すなわち、この相互作用をうまく利用し、化合物と相互作用させることで光を消すことができれば、生体内で光をON/OFFすることが可能であるということである。このような工夫をしたイメージング剤はアクチベータブルプローブと呼ばれる（図3）。生体イメージングでは、血中滞留や標的組織外での非特異的結合など、生理的に分布するイメージング剤を、インビトロの実験系のように容易に洗い流すことができない。標的組織のみでシグナルがONになるアクチベータブルプローブを用いれば標的組織からの背景のシグナルを押さえ、極めて特異

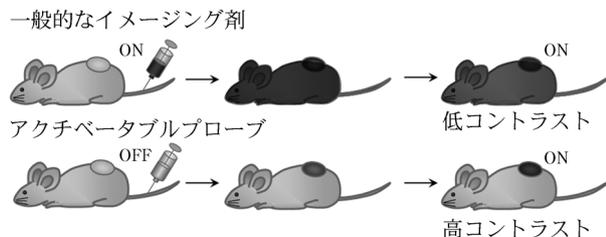


図3 アクチベータブルプローブ
 アクチベータブルプローブでは、標的細胞でのみシグナルがONになるためコントラストの高い画像を得ることができる。

性の高い画像を得ることができる。これまでに多くのアクチベータブルプローブが開発されており、例えば東京大学の浦野らによる癌細胞で酵素によって側鎖が切断されることで蛍光を発するアクチベータブルプローブは癌のみを特異的に描出することができ、現在臨床での検討が進められている⁸⁾。筆者らも蛍光分子が複合体を形成することによるアクチベータブルプローブなどを報告している⁹⁾¹⁰⁾。γ線やX線をOFFにするには原子番号の大きい重金属等を利用する必要がある。よって生体内に投与可能な物質でこれらの信号をOFFにすることは困難であり、アクチベータブルプローブの利用が可能であるという点は光イメージングの大きな特徴の一つであるといえる。

2.2.2 光音響イメージング

蛍光イメージングでは、化合物を光で励起後、励起状態から基底状態へ緩和する際に発せられる光（蛍光）を検出する。励起光には生体に影響がない強さであればレーザーなどある程度強い光を用いることができるが、発せられる蛍光の強度は化合物の濃度とモル吸光係数に依存し、これを大きく増強することは難しい。さらに上述のように生体内での光の吸収・散乱の影響により、特に生体深部からのシグナルは検出器へ届くまでに減弱してしまう。また、散乱の推定が難しいことから光源の位置を検出し断層画像を得ることは容易ではない。

一方、近年生体への利用が注目されている光音響イメージングでは、パルスレーザー光により化合物を励起後、基底状態に緩和する際に放出される音響波を検出する。励起のために光が必要ではあるが、上記のように励起光源にはある程度の強さの光を用いることができ、検出する音響波は組織による散乱・吸収が少ないことから深部組織の画像化が可能である。また、超音波エコー法と同じく断層画像を得ることができ、さらにエコーによる形態画像との重ね合わせが容易であるため、機能画像診断と形態画像診断を同時に行うことができるという利点がある。

一般にモル吸光係数が大きく蛍光量子収率が小さい化合物にて光音響効果が高い傾向にある¹¹⁾。臨床で蛍光

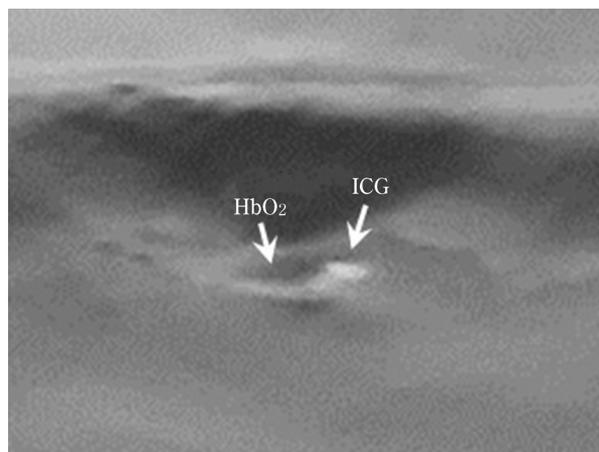


図4 動脈硬化モデルサルによる光音響画像
 白黒のため判りにくいですが、動脈（HbO₂）の周囲にICGのシグナルを認め動脈硬化のイメージングに成功した。

イメージングに用いられているインドシアニンググリーン（ICG）は、蛍光量子収率が低く光音響イメージングにも利用できる。鈴木らは、ICGを用いたリンパ管イメージングにおいて、蛍光よりも光音響イメージングのほうがより深部まで詳細に画像化できると報告している¹²⁾。また、筆者らは、ICGを用いた動脈硬化の光音響イメージング剤の作製に成功した。当初筆者らは、蛍光イメージングにより動脈硬化モデルサルの病変を画像化しようと試みたが、蛍光の散乱の問題により小さな病変の検出が困難であった。一方、光音響イメージングによる検出を同じイメージング剤を用いて行ったところ、形態画像上で確認された頸動脈の周囲にイメージング剤が集積している様子を捉えることができた（図4）。

現在のところ、まだ光音響イメージング装置は蛍光イメージング装置のように多くの施設で利用可能という段階ではなく、また、核医学イメージングのように正確な絶対定量ができるまでには至っていない。イメージング薬剤の開発も含め今後の展開が期待される。

3 Theranostics とは

Theranostics は、治療標的の有無を画像化し（Diagnosis）、分子標的治療を行う（Therapy）ことから生まれた造語である。2011年には科学誌“Theranostics”も発刊された。以前はTheragnosis, Theragnosticsといった言葉も使われていたが、現在はTheranosticsを用いるのが一般的である。筆者がPubMed検索を行った結果によると、近年、Theranosticsに関する研究は飛躍的に数を増やしている（図5）。本稿では核医学によるTheranostics、光を用いたTheranosticsを紹介する。

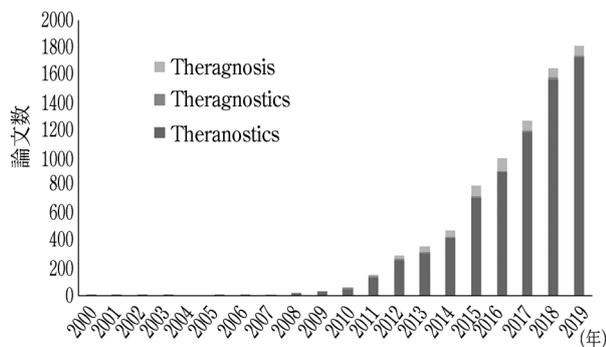


図5 PubMed 検索による Theranostics 関連論文数の推移

3.1 核医学による Theranostics

核医学による Theranostics は Radiotheranostics とも呼ばれる。PET や SPECT 等による放射性核種を用いたイメージングと、放射性核種による内用療法（核医学治療）を組み合わせたものである¹³⁾。治療用の放射性核種としては従来より用いられている β 線放出核種だけでなく、近年、 α 線放出核種も注目されている。

たとえば、抗 CD20 抗体を用いた悪性リンパ腫の治療薬は保険収載されており、 ^{111}In 標識抗体でイメージング後 β 線放出核種である ^{90}Y 標識抗体により治療を行う。近年は、 ^{111}In の代わりに PET 用核種である ^{68}Ga を用いた診断と β 線放出核種である ^{90}Y あるいは ^{177}Lu を利用した治療の組み合わせも注目されており、標識ペプチドを用いた Theranostics などが成果を上げている¹⁴⁾。診断用・治療用の金属核種のキレート部位の化学構造の差異についても議論がされているが¹⁵⁾、結果に大きく影響する大きな違いは無いように思われる。前立腺がん治療の標的となる Prostate-specific membrane antigen (PSMA) を対象とした Theranostics も大きな注目を集めている¹⁶⁾¹⁷⁾。治療は分子内にキレート構造を必要とする ^{177}Lu などの金属核種で行うが、診断は金属核種である ^{68}Ga の代わりに ^{18}F を用いた薬剤での検討も行われている。 ^{18}F は半減期が 110 分と ^{68}Ga の 68 分より長く、また、投与量も ^{18}F のほうが確保できることなどから、 ^{177}Lu 標識体と比較した化学構造は ^{18}F のほうが違いが大きいものの、 ^{18}F による診断の有用性が報告されている¹⁸⁾。最近、 α 線標識 PSMA リガンドによる治療が劇的な治療効果を示したことが報告された¹⁹⁾。 β 線放出核種である ^{177}Lu 標識体の治療では大きな効果がなかった症例において α 線放出核種である ^{225}Ac 標識体による治療を行ったところ劇的な治療効果が認められ、世界的な注目を集めている。なお、本論文では診断は ^{68}Ga 標識体で行われている。現在、欧米において ^{225}Ac による Theranostics 研究が精力的に進められている。本邦においては現在のところ ^{225}Ac の入手が容易でないこともあり、中型サイクロトロンで製造可能な ^{211}At を用いた研究が進んでい

る^{20)~22)}。 ^{211}At (半減期 7.2 時間) は ^{225}Ac (半減期 10 日) に比較し半減期が短いため複数回治療が必要である可能性はあるものの、今後の展開が期待される。

3.2 光を用いた Theranostics

光を用いた Theranostics は蛍光イメージングによる術中イメージング (Diagnosis) と外科手術 (Therapy) の組み合わせ^{7)23)~25)}、あるいは、光線力学療法 (Photodynamic therapy, PDT) とその際に行う蛍光イメージング (Photodynamic diagnosis, PDD) の組み合わせなど多くの報告がある^{26)~28)}。

筆者らは、近赤外光を使った新しいがん治療法である光免疫療法 (Near infrared photoimmunotherapy, NIR-PIT) の開発にかかわってきた²⁹⁾。光免疫療法では、がん細胞の膜抗原に結合する抗体に近赤外蛍光物質である フタロシアニン化合物 (IR700) を結合させたもの (抗体-IR700 複合体) を光反応性薬剤として用いる (図 6)。抗体-IR700 複合体を静脈投与後、がん近赤外光を照射することで治療を行う。抗体-IR700 複合体が細胞膜に結合した細胞は、光照射を受けると死滅する。抗体-IR700 複合体が結合していない細胞には影響がない。隣り合った正常細胞が死滅することもないため、副作用が小さく抑えられるだけでなく、がん組織に浸潤しがん細胞を攻撃する免疫細胞への影響もない。また、本薬剤は、光が当たった部位のみで薬効を示すため、正常細胞に多少発現する分子を標的とした場合でも、光が当たらない部位であれば、原理上、薬剤による副作用が発現しない。また、IR700 は蛍光物質でもあるため、抗体-IR700 複合体の腫瘍への集積を蛍光イメージングにより評価することができる。すなわち、一つの薬剤でイメージングと治療の両方を達成することが可能である。

NIR-PIT では、抗腫瘍効果における一重項酸素の役割は大きくないこと、 4°C でも効果が認められること、細胞膜に薬剤が結合していればよく薬剤が細胞内に取り込まれる必要がないこと、細胞死が迅速に起こることを観察している²⁹⁾³⁰⁾。すなわち、NIR-PIT における細胞死は細胞膜上での反応を起点とし、酵素反応が関与する生化学的なメカニズムによる細胞死ではないと推察される。また、細胞死に伴い細胞の膨潤が認められること、細胞膜の形態変化が起こる前にイオンや水など小分子の流入が起こり、その後、核酸など大きな分子も透過すること、この過程で細胞骨格を形成するアクチン繊維が破綻することを観察している³¹⁾。以上のことから、光免疫療法では光照射直後に細胞膜にイオンを通すような物理的な傷害が生じ、それが時間経過とともに亢進していき、水の流入を伴う膨潤を経て細胞死に至ることが示唆された。このように、細胞膜破壊を伴う細胞死では、damage-associated molecular patterns (DAMPs) が放出され免疫系が活性化される免疫原性細胞死 (Im-

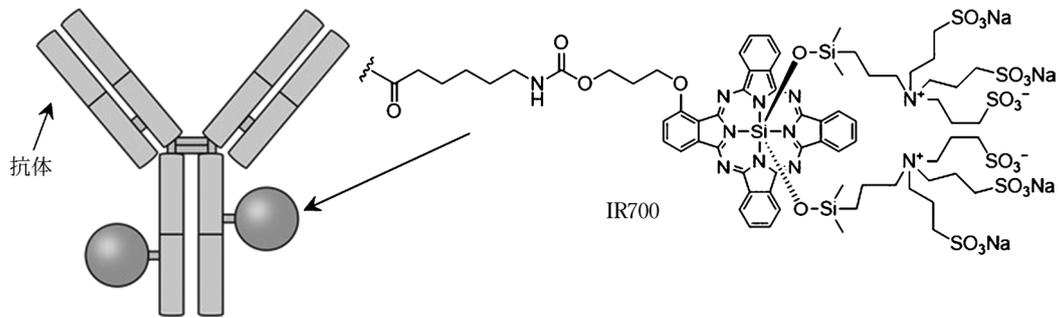


図6 光免疫療法で用いる薬剤

光免疫療法では、がん細胞に結合する抗体に、フタロシアニン (IR700) を結合させた光反応性薬剤を用いる。

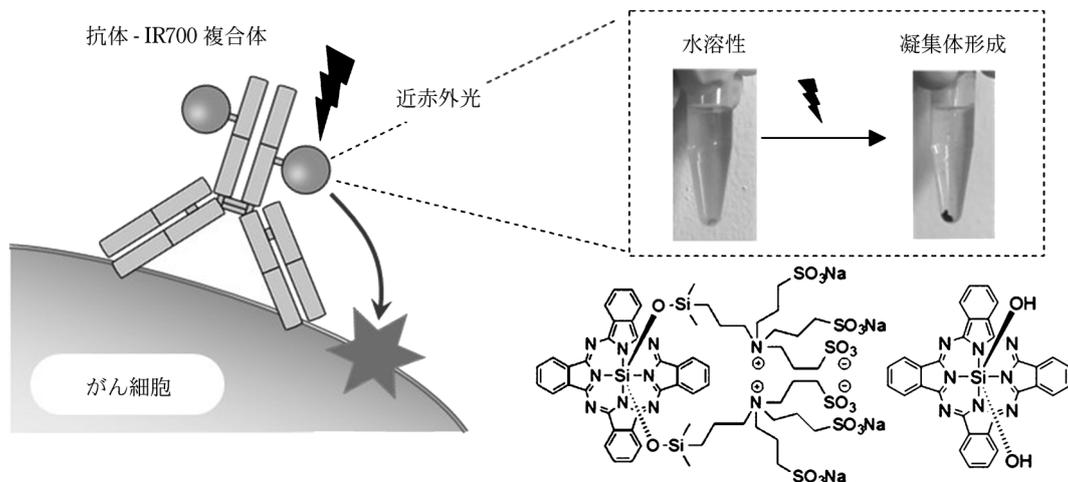


図7 光免疫療法による細胞膜傷害メカニズム

細胞膜上で光化学反応によって凝集体が形成され、それにより細胞膜が傷害される。

munogenic cell death, ICD)に至ることが知られている。NIR-PITにおいてもDAMPsの放出を観察している³⁰⁾。免疫の活性化により、同じ抗原を発現する光が当たらなかったがん細胞や遠隔転移したがん細胞にも効果がある可能性がある。

筆者らは細胞膜障害の原因は、光照射により細胞膜上で不溶性の薬剤凝集体が生じることを見いだした³²⁾ (図7)。IR700は水溶性の高い軸配位子を有しているが、近赤外光照射により軸配位子の切断が起こり抗体も巻き込んだ凝集体を生じる。すなわち、腫瘍へ運ばれるまでは水溶性を保っているため体内動態に大きく影響することがなく、また、細胞毒性も発揮しないが、抗体-IR700複合体ががん細胞に結合し近赤外光の照射を受けると不溶性の凝集体へと変化する。がん細胞膜上で不溶性の凝集体が生じるため細胞膜に不可逆性のストレスがかかり、細胞膜に小さな穴があき細胞が破壊されるというものである。さらに、 π - π 相互作用によりフタロシアニン環同士が円盤を重ねたように積み重なり凝集体を形成するため、IR700の蛍光も π スタッキングにより消光される (図8)。つまり、治療効果がある凝

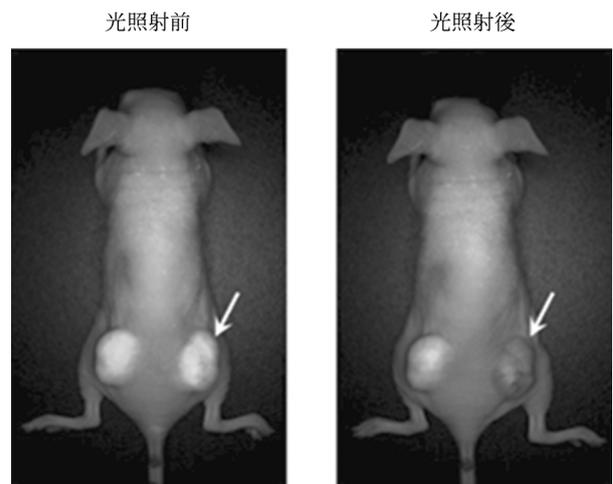


図8 NIR-PITによる治療前後の蛍光イメージング

NIR-PITでは光治療を行うと蛍光を消失する(矢印で示した側の腫瘍のみ照射した)。これは軸配位子が切断されたIR700が凝集体を作っていることを示し、治療効果が予測できる。

集体が形成された際には蛍光を消失することから、治療前後の蛍光を観察することで治療効果を評価することも可能であるTheranostics法であるともいえる。

4 おわりに

生体でのインビボイメージングは細胞でのインビトロイメージングと異なり、シグナルの生体透過性など上述した点のほか、投与部位から標的組織へのイメージング剤の運搬、運搬の過程での代謝、非特異的集積の低減などインビトロでは考慮しなくてよい点を考慮する必要がある。特に光イメージングはインビトロで頻りに利用されているが、インビトロのイメージング剤がそのままインビボで利用できるとは限らないため、新たな分子設計を必要とする可能性がある。

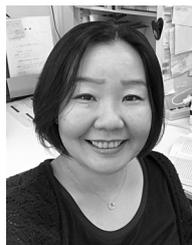
また、現在、臨床利用されている分子イメージング法は生体透過性の点からほとんどが核医学イメージング法である。一方、マウスを用いた基礎研究は簡便性の点から光イメージングが用いられることが多い。ただし、定量性が重要であれば基礎実験であっても核医学手法を用いるほうが適切であるし、ヒト臨床であっても生体表面や術中イメージング、内視鏡などで到達可能な部位のイメージングであれば、光を用いる利点も大きい。さらにTheranosticsに関しては副作用等を考慮し状況に応じた選択をする必要がある。各モダリティの利点・欠点を理解し、場面に応じた使い分けをすることが重要であると考ええる。

文 献

- 1) K. Nagy, M. Toth, P. Major, G. Patay, G. Egri, J. Haggkvist, A. Varrone, L. Farde, C. Halldin, B. Gulyas : *J. Nucl. Med.*, **54**, 1825 (2013).
- 2) S. Harmsen, N. Teraphongphom, M. F. Tweedle, J. P. Basilion, E. L. Rosenthal : *Mol. Imaging Biol.*, **19**, 357 (2017).
- 3) J. Y. K. Lee, S. S. Cho, W. Stummer, J. L. Tanyi, A. L. Vahrmeijer, E. Rosenthal, B. Smith, E. Henderson, D. W. Roberts, A. Lee, C. G. Hadjipanayis, J. N. Bruce, J. G. Newman, S. Singhal : *J. Biomed. Opt.*, **24**, 1 (2019).
- 4) C. Chen, R. Tian, Y. Zeng, C. Chu, G. Liu : *Bioconjug. Chem.*, **31**, 276 (2020).
- 5) Kenry, Y. Duan, B. Liu : *Adv. Mater.*, **30**, e1802394 (2018).
- 6) G. Yeroslavsky, M. Umezawa, K. Okubo, K. Nigoghossian, D. Thi Kim Dung, K. Miyata, M. Kamimura, K. Soga : *Biomater. Sci.*, (2020).
- 7) Z. Hu, C. Fang, B. Li, Z. Zhang, C. Cao, M. Cai, S. Su, X. Sun, X. Shi, C. Li, T. Zhou, Y. Zhang, C. Chi, P. He, X. Xia, Y. Chen, S. S. Gambhir, Z. Cheng, J. Tian : *Nat. Biomed. Eng.*, (2019).
- 8) M. Kamiya, Y. Urano : *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **33**, 9 (2016).
- 9) M. Ogawa, N. Kosaka, C.A. Regino, M. Mitsunaga, P. L. Choyke, H. Kobayashi : *Mol. Biosyst.*, **6**, 888 (2010).
- 10) M. Ogawa, N. Kosaka, P.L. Choyke, H. Kobayashi : *ACS Chem. Biol.*, **4**, 535 (2009).
- 11) T. Hirasawa, R. J. Iwatate, M. Kamiya, S. Okawa, Y. Urano, M. Ishihara : *J. Optics-Uk.*, **19**, (2017).
- 12) Y. Suzuki, H. Kajita, N. Konishi, A. Oh, M. Urano, S. Watanabe, Y. Asao, N. Imanishi, T. Tsuji, M. Jinzaki, S. Aiso, K. Kishi : *Radiology.*, **2020**, 191710.
- 13) M. Fani, P. K. Peitl, I. Velikyan : *Pharmaceuticals. (Basel)*, **10**, (2017).
- 14) J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, A. Hendifar, J. Yao, B. Chasen, E. Mittra, P. L. Kunz, M. H. Kulke, H. Jacene, D. Bushnell, T. M. O'Dorisio, R. P. Baum, H. R. Kulkarni, M. Caplin, R. Lebtahi, T. Hobday, E. Delpassand, E. Van Cutsem, A. Benson, R. Srirajaskanthan, M. Pavel, J. Mora, J. Berlin, E. Grande, N. Reed, E. Seregni, K. Oberg, M. Lopera Sierra, P. Santoro, T. Thevenet, J. L. Erion, P. Ruzsiewicz, D. Kwekkeboom, E. Krenning, N.-T. Investigators : *N. Engl. J. Med.*, **376**, 125 (2017).
- 15) I. Velikyan, A. Sundin, J. Sorensen, M. Lubberink, M. Sandstrom, U. Garske-Roman, H. Lundqvist, D. Granberg, B. Eriksson : *J. Nucl. Med.*, **55**, 204 (2014).
- 16) C. Zippel, S. C. Ronski, S. Bohnet-Joschko, F. L. Giesel, K. Kopka : *Pharmaceuticals. (Basel)*, **13**, (2020).
- 17) I. Virgolini, C. Decristoforo, A. Haug, S. Fanti, C. Uprimny : *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, **45**, 471 (2018).
- 18) F. Dietlein, C. Kobe, S. Neubauer, M. Schmidt, S. Stockter, T. Fischer, K. Schomacker, A. Heidenreich, B.D. Zlatopolskiy, B. Neumaier, A. Drzezga, M. Dietlein : *J. Nucl. Med.*, **58**, 947 (2017).
- 19) C. Kratochwil, F. Bruchertseifer, F. L. Giesel, M. Weis, F. A. Verburg, F. Mottaghy, K. Kopka, C. Apostolidis, U. Haberkorn, A. Morgenstern : *J. Nucl. Med.*, **57**, 1941 (2016).
- 20) L. Xie, M. Hanyu, M. Fujinaga, Y. Zhang, K. Hu, K. Minegishi, C. Jiang, F. Kurosawa, Y. Morokoshi, H. K. Li, S. Hasegawa, K. Nagatsu, M. R. Zhang : *J. Nucl. Med.*, **61**, 242 (2020).
- 21) Y. Ohshima, N. Kono, Y. Yokota, S. Watanabe, I. Sasaki, N. S. Ishioka, T. Sakashita, K. Arakawa : *Theranostics.*, **9**, 1538 (2019).
- 22) Y. Ohshima, H. Sudo, S. Watanabe, K. Nagatsu, A. B. Tsuji, T. Sakashita, Y. M. Ito, K. Yoshinaga, T. Higashi, N. S. Ishioka : *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, **45**, 999 (2018).
- 23) H. J. Lee, E. B. Ehlerding, D. Jiang, T. E. Barnhart, T. Cao, W. Wei, C. A. Ferreira, P. Huang, J. W. Engle, W. Cai : *Am. J. Cancer. Res.*, **9**, 1454 (2019).
- 24) M. Mitsunaga, N. Kosaka, P. L. Choyke, M. R. Young, C. R. Dextras, S. M. Saud, N. H. Colburn, M. Sakabe, T. Nagano, D. Asanuma, Y. Urano, H. Kobayashi : *Gut.*, **62**, 1179 (2013).
- 25) Y. Kitagawa, S. Tanaka, Y. Kuriki, K. Yamamoto, A. Ogasawara, T. Nejo, R. Matsuura, T. Koike, T. Hana, S. Takahashi, M. Nomura, S. Takayanagi, A. Mukasa, M. Kamiya, Y. Urano, N. Saito : *Front. Oncol.*, **9**, 727 (2019).
- 26) T. Osaki, I. Yokoe, Y. Sunden, U. Ota, T. Ichikawa, H. Imazato, T. Ishii, K. Takahashi, M. Ishizuka, T. Tanaka, L. Li, M. Yamashita, Y. Murahata, T. Tsuka, K. Azuma, N. Ito, T. Imagawa, Y. Okamoto : *Cancers. (Basel)*, **11**, (2019).
- 27) K. M. Tewari, I. M. Eggleston : *Photochem. Photobiol. Sci.*, **17**, 1553 (2018).
- 28) T. Nakayama, S. Otsuka, T. Kobayashi, H. Okajima, K. Matsumoto, Y. Hagiya, K. Inoue, T. Shuin, M. Nakajima, T. Tanaka, S. I. Ogura : *Sci. Rep.*, **6**, 36478 (2016).

- 29) M. Mitsunaga, M. Ogawa, N. Kosaka, L. T. Rosenblum, P. L. Choyke, H. Kobayashi : *Nat. Med.*, **17**, 1685 (2011).
- 30) M. Ogawa, Y. Tomita, Y. Nakamura, M. J. Lee, S. Lee, S. Tomita, T. Nagaya, K. Sato, T. Yamauchi, H. Iwai, A. Kumar, T. Haystead, H. Shroff, P. L. Choyke, J. B. Trepel, H. Kobayashi : *Oncotarget.*, **8**, 10425 (2017).
- 31) K. Nakajima, H. Takakura, Y. Shimizu, M. Ogawa : *Cancer Sci.*, **109**, 2889 (2018).
- 32) K. Sato, K. Ando, S. Okuyama, S. Moriguchi, T. Ogura, S. Totoki, H. Hanaoka, T. Nagaya, R. Kokawa, H. Takakura, M. Nishimura, Y. Hasegawa, P. L. Choyke, M. Ogawa, H.

Kobayashi : *ACS Cent. Sci.*, **4**, 1559 (2018).



小川美香子 (Mikako OGAWA)
 北海道大学大学院薬学研究院生体分析化学
 研究室 (〒060-0812 北海道札幌市北区北
 12 条西 6 丁目)。京都大学大学院薬学研
 究科。博士 (薬学)。《現在の研究テーマ》
 生体分子イメージングと分子標的治療。
 E-mail : mogawa@pharm.hokudai.ac.jp

ダイオキシン類分析用標準物質頒布のお知らせ

『ダイオキシン類・PCB 同族体分析用 海域底質標準物質 低濃度 (JSAC 0451), 高濃度 (JSAC 0452)』

底質中の塩化ジベンゾジオキシン (PCDD) と塩化ジベンゾフラン (PCDF) の異性体 17 種, ジオルト体を除くコプラナー PCB12 種, 及び 1 塩素化~10 塩素化までの各塩素数ごとの PCB 同族体 10 種の含有率を認証した標準物質です。認証値は, JSAC 0451 (低濃度) では, PCDD/PCDF 異性体 17 種合計で 14.17 pg TEQ/g, CoPCB12 種合計で 2.87 pg TEQ/g, PCB 合計は 87.4 ng/g, JSAC 0452 (高濃度) では, PCDD/PCDF 異性体 17 種合計で 58.9 pg TEQ/g, CoPCB12 種合計で 16.66 pg TEQ/g, PCB 合計は 634 ng/g です。頒布価格: 60 g 瓶入り各 1 本につき本会団体会員のみ 105,000 円, その他は 157,500 円 (送料込み)。

『ダイオキシン類・PCB 同族体分析用 河川底質標準物質 低濃度 (JSAC 0431), 高濃度 (JSAC 0432)』

底質中の塩化ジベンゾジオキシン (PCDD) と塩化ジベンゾフラン (PCDF) の異性体 17 種, ジオルト体を除くコプラナー PCB (CoPCB) 12 種, 及び 1~10 塩素化までの各塩素数ごとの PCB 同族体 10 種の含有率を認証した標準物質です。認証値は, JSAC 0431 (低濃度) では, PCDD/PCDF 異性体 17 種合計で 45.1 pg TEQ/g, CoPCB12 種合計で 9.2 pg TEQ/g, PCB 合計は 1003 ng/g, JSAC 0432 (高濃度) では, PCDD/PCDF 異性体 17 種合計で 63.7 pg TEQ/g, CoPCB12 種合計で 13.9 pg TEQ/g, PCB 合計は 1530 ng/g です。頒布価格: 60 g 瓶入り各 1 本につき本会団体会員のみ 105,000 円, その他は 157,500 円 (送料込み)。

『ダイオキシン類分析用フライアッシュ標準物質 高濃度 (JSAC 0501), 低濃度 (JSAC 0502)』

フライアッシュ中の塩化ジベンゾジオキシン (PCDD), 塩化ジベンゾフラン (PCDF) 及びコプラナー PCB (CoPCB) の含有率を認証した標準物質です。認

証値は PCDD 及び PCDF の異性体 17 種ならびに CoPCB12 種に対して, また PCDD/PCDF について塩素数 4 ないし 8 までの塩素数ごとの同族体について設定されています。JSAC 0501 では PCDD/PCDF 異性体 17 種合計で 2.58 ng TEQ/g, CoPCB12 種合計は 0.02 ng TEQ/g, JSAC 0502 ではそれぞれ 0.93 ng TEQ/g, 0.0172 ng/TEQ/g です。頒布価格: 50 g 瓶入り 1 本につき本会団体会員のみ 105,000 円, その他は 157,500 円 (送料込み)。

『ダイオキシン類分析用土壌標準物質 低濃度 (JSAC 0421), 高濃度 (JSAC 0422)』

土壌中の塩化ジベンゾジオキシン (PCDD), 塩化ジベンゾフラン (PCDF) 及びコプラナー PCB (CoPCB) の含有率を認証した標準物質です。認証値は PCDD 及び PCDF の異性体 17 種ならびに CoPCB12 種に対して, また PCDD/PCDF について塩素数 4 ないし 8 までの塩素数ごとの同族体について設定されています。JSAC 0421 では PCDD/PCDF 異性体 17 種合計で 37.8 pg TEQ/g, CoPCB12 種合計は 4.1 pg TEQ/g, JSAC 0422 ではそれぞれ 112 pg TEQ/g, 11.8 pg/TEQ/g です。頒布価格: 60 g 瓶入り 1 本につき本会団体会員のみ 105,000 円, その他は 157,500 円 (送料込み)。

*その他の標準物質につきましては下記申込先までお問合せください。

申込方法 希望標準物質名, 氏名 (会員の場合は会員番号), 所属, 電話番号, 送付先, 請求書宛名を明記の上, 下記にお申込下さい。なお, 価格は送料込みです。
 申込先 〒141-0031 東京都品川区西五反田 1-26-2 五反田サンハイツ 305 号 日本分析化学会標準物質係 [電話: 03-3490-3351, FAX: 03-3490-3572, E-mail: shomu@jsac.or.jp]