Oncology <b>領域における</b> 核医学診断の新たな挑戦 - Functional Imaging の幕開け -	日本メジフィジックス(株) 総合計画推進室 戦略マーケティング 服 部 英 史 研究開発本部 創薬研究所 豊 原 潤
New Challenge of Nuclear Medicine in Oncology – The dawn of functional imaging–	Nihon Medi-Physics Co., Ltd. Corporate Planning and Coordination Office Strategic Marketing Hideshi HATTORI Research and Development Division

Research Center Jun TOYOHARA

Today, imaging diagnosis in oncology is based on the regional anatomical information. However, anatomybased imaging provides limited functional information and can only differentiate tumors from normal tissue based on shape, density, vascularity, fat and water. Imaging of regional tumor biology by nuclear medicine provides quantitative estimates of regional biochemistry and receptor status and can overcome the sampling error and difficulty in performing serial studies inherent with biopsy. In this review, current status of the functional imaging of tumor by nuclear medicine will be described.

# はじめに

我国を含む欧米諸国では、脳、心臓疾患による死 亡者数は減少傾向にあるが、悪性新生物(以後、癌) だけは増加傾向にあり、2000年の死亡数は295,399 人、人口10万対死亡率235.2となっており、3人に1 人は癌により死亡している<sup>1</sup>)。厚生労働省「地域癌 登録精度向上と活用に関する研究(研究代表者 津 熊秀明)」<sup>2)</sup>によると、2020年の罹患者は男性50万 人、女性35万人、総数85万人、2020年値の2000 年値に対する比は、男性で1.51、女性で1.47、総数 で1.49と今後も増加が予想されている。Fig.1 に部位





Prediction of incident cases according to primary site, Japan. (Data from reference<sup>1</sup>)

#### 別罹患の動向を示す。

男性では前立腺、肺、結腸、食道、直腸において 増加がみられるが、胃、肝では1995年以降は横ばい で、2020年では肺、前立腺、胃がほぼ同じ程度の罹 患数になる。女性では、結腸、乳房、肺、子宮、直 腸、肝などで罹患数の増加がみられるが、胃は男性 同様で1995年以降は横ばいとなり、乳房が胃よりも 罹患数が多くなることが予想されている。

# 腫瘍の画像診断の現状

癌の診断治療の流れと画像診断の関係は、癌の種類や発生部位により異なる。ここでは、共通点をもとに基本的な部分をTable.1 にまとめた。

画像診断が担う役割は、X線撮影(含デジタルX 線画像診断:CR、血管造影:DSA)、エックス線断 層撮像検査(CT)、磁気共鳴検査(MRI)、超音波検 査(US)、核医学それぞれの技術的特徴にもとづい て分担され、核医学診断の役割は三点に集約される。

- 1)局在診断:腫瘍(原発、再発、転移)の存在位 置の検出
- 2)鑑別診断:腫瘍と非腫瘍病変の鑑別、悪性度の 鑑別、治療方針の決定
- 3) 治療効果判定 (follow-up): 腫瘍の退縮/消滅の 確認、再発の予測(微小転移)

#### 局在診断

局在診断は本質的には高分解能の画像が要求される ため、低分解能の核医学が果たしている役割は限ら れている。現時点の役割は、どこを他の検査法で精 密に調べればよいかを示すこと、即ち全身スクリーニ ングである。今のところ骨転移の検出を目的とした <sup>99m</sup>Tc-Bone agent や腫瘍の局在診断を目的とした <sup>67</sup>Ga が主な検査であるが、CT、MRI なみの空間分解 能を有するポジトロン断層撮影法(PET)を用いた 局在診断も臨床に普及しつつあり、今後の核医学の 役割が期待されている。

#### 鑑別診断

病変の存在位置や広がりがCT、MRIで確認された あと、腫瘍/非腫瘍病変の鑑別、細胞型の判定、悪性 度診断、治療方針の決定が行われる。この診断の第 一選択は、通常生検試料の病理診断である。しかし、 腫瘍組織の不均一性のため(性質の異なる腫瘍細胞 が同一腫瘍塊中に不均一に分布する)、病理診断結果 は試料のサンプリング部位に影響され、精度は一般的 に80%程度と言われている。生検試料が得られない 場合、非観血的な画像診断が選択のひとつになる。 ここで臨床的に要求される鑑別は、腫瘍と非腫瘍性 病変の鑑別、悪性度診断、治療方針の決定である。

#### 腫瘍と非腫瘍病変の鑑別及び悪性度診断

腫瘍と非腫瘍病変の鑑別には、一般に高分解能の 画像が求められる関係から造影CT(造影MRI)が利 用される。しかし、例えばCTなどで見つかったリン パ節腫脹が転移かリンパ節炎かしばしば判断できない 現状から分かるように、CT、MRIの診断精度には限 界がある。限界は特に胸部や腹部の癌で指摘されて おり、この領域での核医学的アプローチは依然とし て意味がある。現時点で真に有用と言えるのはリン パ腫に対する<sup>67</sup>Gaくらいであり、核医学の有用性が 立証されたとは言える状況にはない。

核医学検査は、シングルフォトン断層撮影法 (SPECT)及びPETの分解能が飛躍的に向上し、腫 瘍特異的な第二世代製剤が開発されれば、CT、MRI に置き換わる可能性を秘めている。

また、悪性度診断は腫瘍の解剖学的診断である局 在診断から一歩進んだレベルであり、画像診断に限

Phase	Examination/Treatment	Image diagnosis	Role of image diagnosis
Medical checkup	Physical examination	X-ray	Detection of abnormal sites
Outpatient	(by interview)		Detection of abnormal sites
		X-ray, US, CT, MRI	Identification of anatomy of abnormal sites
Precise examination	Image diagnosis	NM	Detection of distant metastasis
		MRI, NM	Differentiation diagnosis
	Physical examination	—	Determination diamonia
	(Biopsy, etc.)		Determination diagnosis
Under treatment	Physical examination		—
	Image diagnosis	CT, MRI	Assessment of therapy response (Anatomy-based)
		NM	Assessment of therapy response (Tumor viability)
Follow-up	Physical examination	_	—
	Image diagnosis	X-ray, CT, NM	Detection of metastasis and/or recurrence

 Table 1
 Role of image diagnosis on patient management of cancer

Abbreviations: US; ultrasound echo, CT; X-ray computed tomography, MRI; magnetic resonance imaging, NM; nuclear medicine.

らず今日あらゆる診断技術に対して要求されている。 今日画像診断でこれに応え得るのは、<sup>18</sup>F-FDG-PET のみであり、それ以外の既存技術(造影/CT、造影 /MRI、モノクローナル抗体/SPECT など)は、固有 の欠点ゆえに満足すべきレベルにない。

治療方針の決定

外科的治療が非適用の場合、一般的には化学療法 が行われる。これまでの抗癌剤は、正常細胞と癌細 胞の増殖速度の違いをターゲットにしていたため、ほ ぼ全例において副作用が生じていた。しかし分子生 物学の進歩に伴い、癌の増殖、血管新生、浸潤及び 転移を制御する特異的な分子が同定されるようにな り、これら分子を標的とする薬剤(分子標的抗癌剤) が開発され臨床使用されている。したがって、このよ うな分子標的抗癌剤に奏効する患者を効率よく選択す ることが重要である。細胞増殖に関連する上皮成長 因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤やヒト 癌遺伝子(HER2)タンパク阻害剤では、標的分子 が過剰発現している患者によく奏効することが知られ ているため、標的分子の発現程度を投与前に診断す ることが非常に重要である。

癌の治療では化学療法のほかに放射線治療も行われ ている。癌の進行に伴い、癌細胞は酸素が少なくな る状態(hypoxia)となり、放射線の感受性が低くな るため放射線治療の効果が下がることが知られている。 一方、大量の放射線を照射すると、放射線により骨 髄抑制等の副作用が生じてしまう。これら問題を解 決するための薬剤(放射治療増感剤)が開発されて おり、今後hypoxiaの部位及び状態をより正確に把 握することが重要である。

腫瘍治療の第一選択は原則的として外科摘出であ

り、通常は外科摘出、放射線照射、抗癌剤投与など

を組み合わせて集学的に行われる。治療効果は、一 般状態改善、機能回復、腫瘍の退縮/消失の確認、 血中腫瘍マーカーの消失など様々な基準で判定され る。退縮/消失の確認は外科非適用の場合必須検査 であり、この目的で画像診断が利用される。一般に 高分解能の画像が要求されることから、CT、MRI が 使われ核医学検査が第一選択とはならない。

しかし、CT、MRIは治療後に腫瘤(=壊死巣、斑 痕化した結合組織など)が残ったとき、その中に腫 瘍細胞が生存するか否か、という点で何ら情報を与 えない。また、形態学的変化は非特異的であり、機 能的変化に引き続いて生じるため、治療効果を判定 するまである程度の時間を必要とする。効果が判定 されるまでは治療が継続されるが、無効例においては 効果判定に時間を要することにより別の治療機会を逃 す、あるいは無効薬継続によるQOLの低下や経済的 損失が危惧される。したがって、機能的変化を早い 段階で検出すること(=機能画像)はこれら問題点 を解決できるのではないかと期待されている。

以上のように、腫瘍領域における画像診断は形態 学的情報にもとづいて行われているが、その限界も指 摘されている。腫瘍局所の生物学的な特徴を画像化 するfunctional imaging は、解剖学的な情報にもと づいた画像診断や、生検が根本的に保有する問題点 を解決する方法であり、核医学診断はこれらの問題 点を解決する可能性を持っている。本稿では、この functional imaging を実現するための放射性医薬品研 究の現状について紹介する。

# Oncology 領域における放射性医薬品研究の現状

腫瘍の生物学的な情報を画像化するための放射性 医薬品をTable.2 に、本稿で紹介するポジトロン核 種で標識された放射性医薬品の化学構造式をFig.2 に示す。





治療効果判定

Chemical structures of positron labeled radiopharmaceutical for tumor functional imaging

# Table 2Radiopharmaceuticals for functional imaging of tumor biology

Biological/biochemical function	Radiopharmaceutical
Glucose metabolism	<sup>18</sup> F-FDG
Amino acid transport and incorporation	<sup>18</sup> F-FACBC
Membrane/lipid biosynthesis	<sup>11</sup> C-acetate, <sup>11</sup> C-choline, <sup>18</sup> F-FCH
DNA synthesis	<sup>18</sup> F-FLT
Нурохіа	<sup>18</sup> F-fluoromisonidazole, <sup>62</sup> Cu-ATSM
Apoptosis	99mTc-AnnexinV
Receptor expression	<sup>18</sup> F-FES, <sup>123</sup> I-MIBG, <sup>111</sup> In-DTPA-octreotide
P-glycoprotein	<sup>99m</sup> Tc-MIBI, <sup>99m</sup> Tc-tetrofosmine

See text for definition of abbreviations

#### 1. グルコース代謝の画像化

悪性腫瘍組織では組織の血管新生を上回って、腫 瘍細胞の増殖が亢進しており、低酸素組織画分を含 んでいる。したがって、腫瘍細胞は低酸素環境下で も増殖を維持するため、酸素を消費することなくグル コースの嫌気的解糖を利用して、エネルギーを獲得 している<sup>3)</sup>。そのため、腫瘍細胞ではグルコーストラ ンスポーターやヘキソキナーゼ活性の増加が認められ、 大量のグルコースを細胞内に取り込む性質を持ってい る4)。また、腫瘍細胞ではグルコース-6-リン酸の脱リ ン酸化酵素であるグルコース-6-ホスファターゼの活性 も低い4)。以上の理由から、D-グルコースの2位の水 酸基を<sup>18</sup>F に置換した2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose (<sup>18</sup>F-FDG)(Fig.2)は多くの腫瘍に高集積し、肺癌、 乳癌、大腸癌、頭頚部癌、脳腫瘍、膵癌、悪性リン パ腫、転移性肝癌、原発不明癌、悪性黒色腫の診断 を目的とするもので、所定の要件を満たすものに対し ては、平成14年4月1日から保険診療が適応されて いる。<sup>18</sup>F-FDGは一般に悪性度が高い腫瘍への取り 込みが高いことから、それらの鑑別診断、病期診断、 転移再発診断などに利用されている。また、<sup>18</sup>F-FDG の組織への集積度はグルコース代謝を行っている(= 生存している)細胞数と比例することから<sup>5</sup>、<sup>18</sup>F-FDG を化学療法や放射線療法の治療効果の定量的判 定に利用する試みが成されている。Wieder らは、術 前化学放射線療法4週後に食道切除を受ける予定の食 道扁平上皮癌患者 38 名(cT3、cN0/+、cM0) に対 して、術前化学放射線療法前と手術前の<sup>18</sup>F-FDG-ポ ジトロン断層撮影検査(<sup>18</sup>F-FDG-PET)を行い、グ ルコース代謝能の変化と病理組織学的な効果判定基準 と比較検討した<sup>6</sup>)。その結果、<sup>18</sup>F-FDGの集積で表 されるグルコース代謝能は、病理組織学的奏効例で 70 ± 11%、病理組織学的非奏効例で51 ± 21%まで 減少し、術前治療14日目での<sup>18</sup>F-FDG-PET による 腫瘍グルコース代謝能の変化は病理組織学的奏効例を 感度93%、特異度88%で検出可能であった。更に、

術前化学放射線療法14日後での腫瘍グルコース代謝 能の変化は有意に患者の生存期間と相関した(p = 0.011)。Fig.3 に<sup>18</sup>F-FDG-PET で検討した画像の1 例(冠状断像)を示す。上段(A)は、術前化学放 射線療法に対する病理組織学的奏効例を、下段(B) には非奏効例を示す。奏効例では、術前化学放射線 療法14日後に<sup>18</sup>F-FDG集積の顕著な低下を認めたが、 非奏効例では<sup>18</sup>F-FDGの集積低下を認めなかった。導 入化学療法の治療効果判定では、他にも、胃癌、乳 癌で<sup>18</sup>F-FDG の有効性が証明されている<sup>7,8</sup>)。



Fig. 3 Example of <sup>18</sup>F-FDG-PET studies (coronal slices) in (A) histophathologically responding and (B) nonresponding tumors. RCTx, chemotherapy; SUV, standardized uptake value. (Data from reference<sup>6</sup>).

進行癌に対する化学療法では、進行非小細胞肺癌 57名(Stage IIIb or IV)に対して、シスプラチンベー スの化学療法施行前と1サイクル施行後に<sup>18</sup>F-FDG-PET 検査を行い、腫瘍グルコース代謝能の変化とフォ ローアップにおける Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)<sup>9)</sup>の効果判定基準とを比較 検討する試験が実施された<sup>10</sup>)。その結果、腫瘍グル コース代謝能の変化はRECIST の効果判定基準を予測 可能であった (p < 0.0001 :感度 95 %、特異度 74%)。加えて、<sup>18</sup>F-FDG によって観察される腫瘍グ ルコース代謝能の変化は、無増悪生存期間及び全生 存期間の双方と相関した (無増悪生存期間: p = 0.0003、全生存期間: p = 0.005)。

以上の報告は、<sup>18F-FDG-PET</sup>による腫瘍グルコー ス代謝能の評価が、術前補助化学放射線療法の無効 症例を早期に同定可能であり、これによって治療プ ロトコールの見直しを早期に可能とすること、<sup>18</sup>F- FDG-PET による腫瘍グルコース代謝能の画像をエン ドポイントとすることで、治療レジメンの評価期間を 短縮することが可能となり、生存率の向上と無効例 に対する治療費用の抑制に繋がることを示唆している と考えられる。

#### 2. アミノ酸輸送・取り込みの画像化

<sup>18</sup>F-FDGは、グルコース代謝の盛んな正常組織であ る脳や、炎症性細胞が集積する急性期の炎症組織に 高集積するため、脳腫瘍や治療直後の診断への応用は 困難である。これに対しタンパク質合成は、脳では膵 臓や肝臓などの臓器ほど活発でなく、脳腫瘍を陽性に 画像化する代謝機能として注目される。また、悪性腫 瘍では細胞増殖に必要なタンパク質合成の基質として アミノ酸の取り込みが亢進していると考えられること から、<sup>18</sup>F 標識アミノ酸誘導体は<sup>18</sup>F-FDG を補完する PET 用腫瘍診断薬剤として期待される化合物である。

最近、Shoupらは生体内で安定な非天然型アミノ 酸のα-aminocyclobutane carboxylic acid (ACBC) の<sup>18</sup>F 標識化合物である1-amino-3-[<sup>18</sup>F]fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (<sup>18</sup>F-FACBC)(Fig.2) を合成し、その臨床的有用性を示した<sup>11</sup>)。<sup>18</sup>F-FACBC の細胞内への集積は、細胞膜上に存在するア ミノ酸輸送担体を介して細胞内に輸送されると考えら れるが、その詳細は未だ明らかではない。<sup>18</sup>F-FACBC の臨床研究の結果をFig.4 に示す。神経膠芽腫患者 における切除術前のガドリニウム造影 MRI/T1 強調画 像(頭部横断像)では、左前頭葉の腫瘍が対側まで 浸潤していることが分かる(上段)。切除術1週間後 に実施した<sup>18</sup>F-FACBC-PET(下段)では、異常集積 を認めたが、切除術8週間後に実施した<sup>18</sup>F-FDG-



**Fig. 4** <sup>18</sup>F-FACBC-PET images of patient with glioblastoma multiform (bottom row). Top row: T1-weighted transaxial MRI scans with gadolinium enhancement. Middle row: <sup>18</sup>F-FDG-PET images. (Data from reference<sup>11</sup>).

PET(中段)では、異常集積を認めなかった。<sup>18</sup>F-FACBC-PETの異常集積部分は、再手術により神経 膠芽腫の遺残と確認された。以上の結果は、<sup>18</sup>F-FACBC-PETが脳腫瘍の存在診断、浸潤範囲や悪性 度の評価、治療効果や再発の判定などのために有用 であることを示していると考えられる。

#### 3. 膜・脂質生合成の画像化

悪性腫瘍の特徴の一つである細胞増殖を支えるため には、DNA 合成と同様に細胞膜の構成成分である 膜・脂質の生合成も必要である。したがって、膜・ 脂質の生合成を標的にした放射性医薬品は、新たな 腫瘍の機能診断薬剤としての可能性がある。

[1-11C]Acetate (Fig.2) は心筋のTCA サイクルに よる好気的代謝の評価を目的として開発された薬剤で あるが、acetate の代謝によって生じる acetyl-CoA は 好気的エネルギー産生のみではなく、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た<sup>12,13</sup>)。 吉本らは、腫瘍でのエネルギー代謝が解糖系による 嫌気的エネルギー産生への異存が大きいことから、増 殖能の高い悪性腫瘍細胞ではacetate の代謝が脂質合 成にシフトしていると予想し、acetate の腫瘍内代謝 と増殖能との関係について基礎的に検討した14)。そ の結果、腫瘍細胞へ取り込まれた[1-14C]-acetate は 予想通り脂溶性代謝物(ホスファチジルコリン及び 中性脂肪)として認められた。また、[1-14C]-acetate の脂溶性画分への放射能取り込みは、細胞増殖能の 指標である[methyl-3H]thymidineのDNAへの取り込 みと良好な相関関係を示した (p = 0.0016)。

[1-11C]-Acetate は<sup>18</sup>F-FDG と異なり、ほとんど尿 中への放射能の排泄を認めないことから、膀胱に隣 接する骨盤内腫瘍、特に前立腺癌の検出や病期診断 を目的とした臨床研究が行われている。Fig.5 に低分 化前立腺癌患者における<sup>11</sup>C-acetate の臨床画像例を 示す<sup>15</sup> )。上段<sup>18</sup>F-FDG-PET では、原発巣(A)への <sup>18</sup>F-FDG 集積が低く、異常を指摘出来なかった。<sup>18</sup>F-FDG-PET は左腸骨リンパ節転移(B)と右恥骨への 骨転移を検出可能であった。下段<sup>11</sup>C-acetate-PET は 原発巣(D)、左腸骨リンパ節転移(E)及び右恥骨 の骨転移巣(F)のいずれも明瞭に描出可能であった。

また、悪性腫瘍では細胞膜リン脂質合成の亢進と 一致して、コリン代謝の亢進が確認されている。コ リンの腫瘍組織における動態は、多くのMR spectroscopy や生化学的研究から明らかになりつつある。 すなわち、活発な細胞分裂を繰り返す腫瘍細胞では、 コリンキナーゼ活性が亢進し、choline、phosphocholine、phosphoethanolamineの細胞内濃度が上 昇している。コリンは細胞内に取り込まれた後、コリ ンキナーゼによってリン酸化され、腫瘍組織に滞留



Fig. 5 PET images of prostate, lymph node, and bone metastases obtained using <sup>18</sup>F-FDG (upper row) and <sup>11</sup>C-acetate (bottom row) from 73-y-old man with poorly differentiated (Gleason sum 7) adenocarcinoma of prostate. bn=bone; ly=lymph node; pr=prostate. (Data from reference<sup>15</sup>)).

#### すると推察されている。

原らは<sup>11</sup>C-choline (Fig.2)を用いて、コリン誘導 体が脳腫瘍や前立腺癌の腫瘍イメージング剤となり得 ることを報告した<sup>16,17</sup>。更にDeGradoらによって、 実用性の高い[<sup>18</sup>F]fluoromethyl-dimethyl-2-hydroxyethyl-ammonium (<sup>18</sup>F-FCH)(Fig.2)が開発され た<sup>18</sup>)<sup>11</sup>C-Cholineは[1-<sup>11</sup>C]acetateと同様に、尿中 への放射能の排泄をほとんど認めないことから、コリ ン誘導体である<sup>18</sup>F-FCHの前立腺癌診断への応用が 期待されたが、<sup>18</sup>F-FCHは<sup>11</sup>C-cholineと異なり、速 やかな尿中への放射能の排泄を認め、前立腺癌への 応用には限界があると考えられた。

#### 4. DNA 合成の画像化

悪性腫瘍の化学療法や放射線治療の治療効果判定 をより早期に行うことを目的として、核酸誘導体を 用いたDNA 合成の画像化の研究が行われている。細 胞増殖マーカーとして用いられる[methyl-3H]thymidine による DNA 合成評価法にもとづいて、<sup>11</sup>Cthymidine が研究されている。しかし、11C の物理的 半減期(約20分)の短さに起因するノイズの多さと 11C 標識代謝物の二次分布という問題のため、得られ た画像から腫瘍の増殖能を定量評価することは困難で あった。この問題点を解決するため、Shields らは抗 ウイルス薬として開発されていた3'-deoxy-3'-fluorothymidine (FLT)の<sup>18</sup>F 標識を試み<sup>18</sup>F-FLT (Fig.2)を合成し、ヒトでの増殖組織(骨髄、腫瘍) の画像化に成功した<sup>19</sup>)。Fig.6 には<sup>18</sup>F-FLT が始め て非小細胞肺癌患者へ投与された臨床例を示す。左 に冠状断像、右に矢状断像、中央に横断像を示す。 <sup>18</sup>F-FLT の集積は、増殖能の高い腫瘍と骨髄並びに

代謝・排泄臓器である肝臓と膀胱に認められた。<sup>18</sup>F-FDGは、<sup>18</sup>F-FLTと同様に腫瘍への集積を認めたが、 骨髄への放射能の集積を認めなかった。



Fig. 6

<sup>18</sup>F-FLT images of patient with non-small cell lung cancer. Left: coronal image. Right: sagital image. Center: transverse image. (Data from reference<sup>18</sup>).

<sup>18</sup>F-FLTは、細胞内で5'-水酸基のリン酸化を受け た後、DNA合成経路に取り込まれるが、3'-水酸基を フッ素で置換しているため、リン酸ホスホジエステル 結合が形成されず、DNA鎖の伸長を阻害する。一 方、リン酸化後の<sup>18</sup>F-FLTは、マイナス電荷のため に細胞外へ容易に拡散できないため、細胞内に滞留 する。したがって、<sup>18</sup>F-FLTの細胞への集積の程度 は、リン酸化酵素のチミジンキナーゼ(TK1)活性を 反映し、DNA合成を間接的に表す画像となる。

豊原らは、22種類の異なる増殖能を有する腫瘍細胞株を用いて、TK1活性を反映するFLTの細胞集積が細胞の増殖能を反映するか否かを検証した<sup>20</sup>)。その結果、FLTの細胞内取り込みが、細胞増殖マーカーである% S-phase 及び[methyl-<sup>3</sup>H]thymidineの取り込みと良く相関することを見出した。また、Rasey らはFLTの細胞周期依存的な集積を検証する目的で、細胞周期を同調させた非小細胞肺癌細胞株を用いてFLTの取り込みが細胞周期依存的な集積を示すことを明らかにした<sup>19</sup>)。更に、<sup>18</sup>F-FLTのヒト肺結節への放射能集積と病理組織における細胞増殖マーカーKi-67染色度との間に、高い相関関係(r = 0.87; p < 0.0001)があることも確認された(Fig.7)<sup>2</sup>。

これらの知見は、<sup>18</sup>F-FLT によって悪性腫瘍細胞の 増殖動態を非侵襲的に画像化可能であることを積極的 に支持する結果である。しかしながら、<sup>18</sup>F-FLT の細 胞あたりの集積量がde novo 合成系の阻害剤である5fluorouracil (5-FU)やmethotrexate (MTX)に よって増大し、集積と細胞増殖動態が乖離する現象



**Fig. 7** Linear regression analysis demonstrated a significant correlation between proliferative fraction and <sup>18</sup>F-FLT uptake in solitary pulmonary nodule. (Data from reference<sup>22</sup>).

も報告されている<sup>23</sup>。この現象は、de novo 合成系 の酵素阻害によってsalvage pathway 系酵素である TK1 の活性が亢進し、<sup>18</sup>F-FLT の細胞あたりの集積 量が増大することに起因しており、<sup>18</sup>F-FLT を抗悪 性腫瘍薬の治療効果判定に使用する場合には更なる検 討が必要であることを意味している。

#### 5. 低酸素状態の画像化

低酸素組織は"構造的には正常範囲であるが、酸 素供給不足により可逆的変化が生じている部位"と 定義される。悪性腫瘍では血管新生が腫瘍細胞の活 発な増殖に追いつかず、低酸素に陥る部分が生じる。 低酸素腫瘍は放射線感受性が低く、放射線治療効果 が得にくいとされている。したがって、腫瘍の低酸素 部位を画像化する意義は、強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) における線量分布や照射部位などの治療計画に有益な 情報を与える可能性があると期待されている。

低酸素組織イメージング剤としては、放射線増感 剤として開発されたnitroimidazole 化合物の誘導体で ある<sup>18</sup>F-fluoromisonidazole (Fig.2)が良く使われ ているが、本来、nitroimidazole 化合物は放射線照 射によって細胞内に生じる不安定ラジカルの受容体と して開発された経緯もあり、腫瘍への集積機序に関 しては不明な点が多い。藤林らは、銅(Cu)が生体 内での酸化還元反応に寄与していることに着目して、  $^{62}$ Cu ジェネレータで製する、ポジトロン放出核 種  $^{62}$ Cu で標識可能な低酸素組織診断薬剤  $^{62}$ Cudiacetyl-bis ( $N^4$ -methylthiosemicarbazone)( $^{62}$ Cu-ATSM)(Fig.2)を合成し、腫瘍のイメージングに応 用した<sup>24, 25</sup>)。 $^{62}$ Cu-ATSM は腫瘍への高い集積を示 すと共に、 $^{18}$ F-FDGとは異なり、血流の不均一性を 反映すると考えられる画像を示した。更に小幡らに よって、Cu-ATSMの腫瘍細胞における集積機序は、 腫瘍細胞で高発現するミクロソームの電子伝達系酵素 によって還元を受けることによって滞留することが明 らかとなっている<sup>26</sup>)。

#### 6. アポトーシスの画像化

抗癌剤が癌細胞にアポトーシスを誘導することから、 アポトーシスは化学療法の治療効果に直接結びつく重 要な現象であると考えられている。したがって、抗癌 剤の投与後に認められるアポトーシスの程度を画像化 可能であれば、抗癌剤感受性の判定、すなわち、治 療効果の予測が可能であると考えられる。

インビボにおいてアポトーシスを検出する方法とし て、Blankenberg らは、アポトーシスの初期に観察 されるホスファチジルセリン (PS)の細胞膜表面へ の発現と、これに強い親和性を有するアネキシンVと の組み合わせを応用し、<sup>99m</sup>Tc-HYNIC-AnnexinVを 合成し、<sup>99m</sup>Tc-HYNIC-AnnexinV が種々の動物モデ ルでアポトーシスを検出可能であることを示した27)。 更に、肺癌10名、乳癌2名、悪性リンパ腫3名を対 照にした<sup>99m</sup>Tc-AnnexinVの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験で、 化学療法1コース前後における<sup>99m</sup>Tc-AnnexinVの集 積変化を検討したところ、<sup>99m</sup>Tc-AnnexinV の集積が 増大した(=アポトーシスを検出)肺癌と悪性リン パ腫の8症例では、化学療法が奏効したものの、 <sup>99m</sup>Tc-AnnexinV の集積増大が認められなかった5例 では、化学療法が奏効しなかった。一方、乳癌2症 例では<sup>99m</sup>Tc-AnnexinVの集積変化と化学療法の奏効 に相関は認められなかった28)。以上の結果は、肺癌 と悪性リンパ腫においては、<sup>99m</sup>Tc-AnnexinV によっ て化学療法の効果予測が可能であることを示唆してい る。Fig.8 に<sup>99m</sup>Tc-AnnexinVの第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 の画像例を示す。抗癌剤治療が無効(PD)であった 非小細胞肺癌症例 (A) では、治療前の<sup>99m</sup>Tc-AnnexinV画像(A1)と比較して治療後の99mTc-AnnexinV 画像(A2)で腫瘍部位への放射能集積を認めなかっ た。抗癌剤治療が有効(CR)であった非小細胞肺癌 症例(B)では、治療前の<sup>99m</sup>Tc-AnnexinV画像 (B1)と比較して治療後の<sup>99m</sup>Tc-AnnexinV画像 (B2)では、矢印で示す頚部の転移巣及び両側肺門 リンパ節転移巣への放射能集積を認めた。抗癌剤治 療が有効(CR)であった非ホジキンリンパ腫症例 (C)では、治療前の<sup>99m</sup>Tc-AnnexinV 画像(C1)と 比較して治療後の<sup>99m</sup>Tc-AnnexinV 画像(C2)では、 矢印で示す頚部リンパ節転移巣及び左腋下リンパ節転 移巣への放射能集積を認めた。

#### 7. 受容体の画像化

ある種の腫瘍では、特殊な細胞や受容体の存在が確



Fig. 8 Example of <sup>99m</sup>Tc-AnnexinV imaging studies in responding (B and C) and nonresponding (A) tumors. A and B: Case of non-small cell lung cancers. C: A case of non-Hodgkin's lymphoma. (Data form reference<sup>28</sup>).

# 認されている。そこで、対象となる細胞に存在するト ランスポータや受容体に親和性を示す化合物を用いて、 それらの腫瘍を画像化することも試みられている。

<sup>123</sup>I-m-iodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG)は、交 感神経遮断性降圧剤であるグアネチジンを母体にデザ インされた化合物で、副腎髄質や交感神経終末にノ ルエピネフリンと同じ機序で取り込まれることから、 副腎髄質のシンチグラフィや心筋交感神経機能の診断 に使用されている。MIBGを腫瘍イメージングに応用 したのは、Sissonnらによる<sup>131</sup>I-MIBGを用いた褐色 細胞腫のシンチグラフィの報告が最初である<sup>29</sup>)。以 後、褐色細胞腫の診断に用いた多くの報告がなされ るとともに、神経芽細胞腫、甲状腺髄様癌、カルチ ノイド、肺癌等の局在診断にも役立つことが報告さ れている。

神経内分泌性腫瘍細胞では、ソマトスタチンの受容 体が豊富に発現していることから、このソマトスタチ ン受容体に結合する放射性化合物は特異性の高い放射 性診断薬剤となり得る。ソマトスタチンは14個のアミ ノ酸からなるペプチドであるが、受容体との結合に必 須な部位はPhe<sup>7</sup>-Trp-Lys-Thr<sup>10</sup>であること、構成ア ミノ酸の一部をD体とすることにより体内でのペプチ ダーゼによる分解に対する抵抗性を持たせた、(D) Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-The(ol) (octreotide)を母化合物として、N末端側のD-Phe 部にキレート部位としてのDTPAを導入し、これを 介して<sup>111</sup>Inを結合させることによって<sup>111</sup>In-DTPA- octreotideが開発された<sup>30</sup>。この化合物は下垂体腺 腫、膵内分泌腫瘍、褐色細胞腫、神経芽細胞腫、傍 神経節腫、カルチノイド、甲状腺髄様癌、小細胞肺癌 などの神経内分泌腫に高い陽性率を示す。特に、CT やMRIなどでは検出が困難な、膵内分泌腫瘍やカルチ ノイドの原発巣及び転移巣の診断に極めて有用である。

今日、乳癌症例の2/3がホルモン治療に反応性を 示すと考えられ、その反応性はエストロゲン受容体 (ER) とプロゲステロン受容体 (PR) の発現によっ て予測可能とされている。したがって、乳癌治療にお いて、ERとPR に関する情報を核医学画像診断で得 ることが可能であれば、転移巣など原発巣以外の広 範な領域の受容体密度が測定可能と期待されている。 現状、PR に対する適当な放射性医薬品は開発されて **いないが、ER に対しては、**16α-[<sup>18</sup>F]fluoroestradiol-17β (<sup>18</sup>F-FES)(Fig.2)が開発され、<sup>18</sup>F-FESの 集積とインビトロの受容体結合アッセイの結果が相関 **すると報告されている<sup>31, 32</sup>)**Fig.9 に、進行乳癌症 例での<sup>18</sup>F-FDG-PET 冠状断像(左),<sup>18</sup>F-FES-PET 冠状断像(右)を示す<sup>33</sup>。ER発現陽性は左腋下リ ンパ節転移巣の生検で確認されている。<sup>18</sup>F-FES は左 腋下リンパ節転移巣への集積を認めたが、<sup>18</sup>F-FDG が集積を認めた脊椎の骨転移巣を描出できなかった。 その後のホルモン療法に対して、左腋下リンパ節転 移巣は反応性を認めたが、骨転移巣は増悪したこと から、<sup>18</sup>F-FES-PET は、転移巣におけるER 発現の不 均一性を検出可能であったと考えられた。



Fig. 9 I

Heterogeneous ER expression demonstrated by PET imaging. (Data from reference<sup>33)</sup>).

また、<sup>18</sup>F-FES の集積性とタモキシフェンの作用に 相関関係が認められるとも報告されており、治療効 果予測診断への可能性も示唆されている<sup>34</sup>。

# 8. P-糖タンパク質の画像化

<sup>99m</sup>Tc-2-hexakis-2-methoxybutyl-isonitrile (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) \* <sup>99m</sup>Tc-1、2-bis[bis (2-ethoxyethyl) phosphino]ethane (<sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin) は心筋血 流シンチグラフィ剤として開発されたが、いくつかの 悪性腫瘍で集積を示す。また、その集積の程度と集 積後の消失の速度が抗癌剤の多剤耐性との関連におい て注目されており、遅延像において集積の消失率が 高い腫瘍ではP-糖タンパク質が発現して多剤耐性の傾 向があることが示されている<sup>35,36</sup>。

### おわりに

21世紀に入り、悪性腫瘍の治療現場にメシル酸イ マチニブやゲフィニチブと言った新しいタイプの分子 標的治療薬が華々しく登場した。現在、各製薬メー カーの開発候補化合物にラインナップされている薬剤 の中には、悪性腫瘍の原因である遺伝子産物を標的 とした分子標的薬剤が多い。これは、今後、悪性腫 瘍の治療戦略において、腫瘍の生物学的な特徴にも とづいて治療方針を決定する機会がますます増大する ことを意味している。これに対して、腫瘍局所の生 物学的な特徴を画像化するfunctional imaging は、患 者QOL の向上や治療成績の向上に役立つ可能性があ ると期待するとともに、放射性医薬品メーカーとし ての当社の責任は大きいと感じている。

# 引用文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部「人口動態統計」
- 2) 大野 ゆう子、津熊 秀明、味木 和喜子・他:日本の癌罹患の将来推計 ベイズ型ポワソン・コウホートモデルによる解析に基づく2020年までの予測. 癌・統計白書 - 罹患/死亡/予後/ - 2004 (大島明、黒石 哲生、田島 和雄 編)、篠原出版、東京、202 - 217、2004
- Warburg O.: On the origin of cancer cells. Science 123, 309 - 314 (1956).
- 4) Waki A. et al.: Recent advances in the analysis of the characteristics of tumors on FDG uptake. Nucl Med Biol 25, 589 - 592 (1998).
- Kubota R. et al.: Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. J Nucl Med 33, 1972 - 1980 (1992).
- Wieder H.A. et al.: Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. J Clin Oncol 22, 900 -908 (2004).
- 7) Ott K. et al.: Prediction of response to preop-

erative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: Results of prospective trial. J Clin Oncol 21, 4604 - 4610 (2003).

- Smith I.C. et al.: Positron emission tomography using [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathological response of breast cancer to primary chemotherapy. J Clin Oncol 18, 1676 -1688 (2000).
- 9) Therasse P. et al.: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of CancerNational Cancer Institute of the United States National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 92, 205 - 216 (2000).
- Wolfgang A. et al.: Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. J Clin Oncol 21, 2651 - 2657 (2003).
- 11) Shoup T.M. et al.: Synthesis and evaluation of [<sup>18</sup>F]1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid to image brain tumors. J Nucl Med 40, 331 338 (1999).
- 12) Howard B.V.: Acetate as a carbon source for lipid synthesis in cultured cells. Biochem Biophys Acta 488, 145 - 151 (1977).
- 13) Long V.J.W.: Incorporation of 1-<sup>11</sup>C-acetate into the lipids of isolated epidermal cells. Br J Dermatol 94, 243 - 252 (1976).
- 14) Yoshimoto M. et al.: Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: Acetate metabolism in tumor cells. Nucl Med Biol 28, 117 - 122 (2001).
- 15) Oyama N. et al.: <sup>11</sup>C-acetate PET imaging of prostate cancer. J Nucl Med 43, 181 - 186 (2000).
- 16) Hara T. et al.: PET imaging of brain tumor with [methyl-<sup>11</sup>C]choline. J Nucl Med 38, 842 -847 (1997).
- 17) Hara T. et al.: PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. J Nucl Med 39, 990 -995 (1998).
- DeGrado T.R. et al.: Synthesis and evaluation of <sup>18</sup>F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. Cancer Res 61, 110 - 117 (2001).
- 19) Shields et al.: Imaging proliferation in vivo with [<sup>18</sup>F]FLT and positron emission tomography. Nat Med 4, 1334 - 1336 (1998).

- 20) Toyohara et al.: Basis of FLT as a cell proliferation marker: comparative uptake studies with [<sup>3</sup>H]thymidine and [<sup>3</sup>H]arabinothymidineand cell analysis in 22 asynchronously growing tumor cell lines. Nucl Med Biol 29, 281 287 (2002).
- 21) Rasey J.S. et al.: Validation of FLT uptake as a measure of thymidine kinase-1 activity inA549 carcinoma cells. J Nucl Med 43, 1210 - 1217 (2002).
- 22) Buck A.K. et al.: 3-deoxy-3-[<sup>18</sup>F]fluorothymidine-positron emission tomography for noninvasive assessment of proliferation in pulmonary nodules. Cancer Res 62, 3331 - 3334 (2002).
- Dittmann H. et al.: Early changes in [<sup>18</sup>F]FLT uptake after chemotherapy: an early experimental study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 29, 1462 - 1469 (2002).
- 24) Fujibayashi Y. et al.: Copper-62-ATSM: a new hypoxia imaging agent with high membrane permeability and low redox potential. J Nucl Med 38, 1155 - 1160 (1997).
- 25) Takahashi N. et al.: Evaluation of <sup>62</sup>Cu labeled diacetyl-bis(N<sup>4</sup>-methylthiosemicarbazone) as a hypoxic tissue tracer in patients with lung cancer. Ann Nucl Med 14, 323 328 (2000).
- 26) Obata A. et al.: Retention mechanism of hypoxia selective nuclear imaging/radiotherapeutic agent Cu-diacetyl-bis(N<sup>4</sup>-methylthiosemicarbazone) (Cu-ATSM) in tumor cells. Ann Nucl Med 15, 499 - 504 (2001).
- 27) Blankenberg F.G. et al.: In vivo detection and imaging of phsophatidylserine expression during programmed cell death. Proc Natl Acad Sci 95, 6349 - 6354 (1998).

- 28) Belhocine T. et al.: In vivo imaging of chemotherapy-induced apoptosis in human cancers. Ann NY Acad Sci 1010, 525 - 529 (2003).
- 29) Sisson J.C. et al.: Scintigraphic localization of pheochrocytoma. N Eng J Med 305, 12 - 17 (1981).
- 30) Bakker W.H. et al.: [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe<sup>1</sup>]octreotide a potential radiopharmaceutical for imaging of somatostatin receptor-positive tumors: synthesis radiolabeling and in vitro validation. Life Sci 49, 1583 - 1591 (1991).
- 31) Kiesewetter D.O. et al.: Preparation of fluorine-18-labeled estrogens and their selective uptakes in target tissues of immature rats. J Nucl Med 25, 1212 - 1221 (1984).
- 32) Mintun M.A. et al.: Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors. Radiology 169, 45 48 (1988).
- 33) Mankoff D.A. et al.: Characterizing tumors using metabolic imaging: PET imaging of cellular proliferation and steroid receptors. Neoplasia 2, 71 - 88 (2000).
- 34) Dehdashti D. et al.: Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. Eur J Nucl Med 26, 51 -56 (1999).
- 35) Kao C.H. et al.: P-Glycoprotein and multidrug resistance-related protein expressions in relation to technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography findings. Cancer Res 61, 1412 - 1414 (2001).
- 36) Fuster D. et al.: Tetrofosmin as predictors of tumour response. Q J Nucl Med 47, 58 - 62 (2003).



<u>服部 英史</u> Hideshi Hattori 日本メジフィジックス株式会社 総合計画推進室 戦略マーケティング



<u>豊原 潤</u> Jun Toyohara 日本メジフィジックス株式会社 研究開発本部 創薬研究所 副主任研究員 薬学博士

PROFILE