

PET検査における新たな腫瘍診断薬への挑戦 —アミノ酸イメージング製剤の研究開発—

日本メジフィジックス(株) 研究開発推進部
前川 顕

はじめに

陽電子放出断層撮像法(以下、PET)は、X線コンピュータ断層撮影法(以下、CT)や磁気共鳴画像法(以下、MRI)などの形態的診断法では検出できない機能的変化を描出する画像診断法である。近年、フルデオキシグルコース(^{18}F) (以下、 ^{18}F]FDG)によるPET検査が普及し、その臨床的有用性は広く認識されるようになった。 ^{18}F]FDGは、グルコース代謝活性を反映した画像情報が得られる診断用放射性医薬品であり、種々の癌種で効能・効果が認められている。しかし、このグルコース代謝活性を反映した画像診断には限界や課題があり、新規の集積機序による診断用放射性医薬品の開発が期待されてきた。

アミノ酸トレーサー研究の概要

癌細胞ではグルコース代謝だけでなく、他のエネルギー代謝も活性化する。その中で、古くから画像化のターゲットとして注目されてきたのは、アミノ酸代謝である。癌診断を目的としたアミノ酸トレーサーの研究は1960年代から開始され、当初は放射性核種で標識した天然型アミノ酸について検討が行われた。その中で、現在最も多く臨床で使用されているのは、メチオニンに炭素-11(以下、 ^{11}C)で標識した ^{11}C]メチオニンである。 ^{11}C]メチオニンの臨床的有用性は、脳腫瘍の早期診断¹⁾、脳腫瘍範囲の同定^{2),3)}及び放射線治療後の脳腫瘍再発と壊死の鑑別⁴⁾などにおいて示唆されている。しかし、 ^{11}C]メチオニンには以下の3つの課題がある。

- (1) 天然型アミノ酸であるため正常又は腫瘍細胞内で異化や同化作用を受け、生成した放射性的分解物や生合成物によるノイズがPETの画質を低下させる。
- (2) ^{11}C の物理学的半減期が約20分と短いことから、サイクロトロンを保有する医療機関での製造及び使用に限定される。
- (3) 医薬品又は医療機器として承認されていない。

上記(1)の課題を克服するため、アミノ酸として細胞内に取り込まれるが、細胞内では代謝を受けない非天然型アミノ酸についての研究が行われ、1970年代に、環状構造を有する非天然型アミノ酸の研究が進んだ。その中で、4員環の環状アミノ酸として、 ^{11}C で標識した化合物1-Aminocyclobutane ^{11}C]carboxylic acid(以下、 ^{11}C]ACBC: Fig. 1 (left))が見出され、癌患者を対象とした臨床研究で癌診断への有用性が示唆された^{5),6)}。米国エモリー大学の研究グループは ^{11}C]ACBCの性能に着目し、上記(2)の課題を克服するため、 ^{11}C よりも長い約110分の物理学的半減期を有するフッ素-18(以下、 ^{18}F)でACBCを標識した化合物の合成法を開発し、1999年に*trans*-1-Amino-3- ^{18}F]fluorocyclobutanecarboxylic acid(以下、*anti*- ^{18}F]FACBC)について論文報告した⁷⁾。*anti*- ^{18}F]FACBCの構造式をFig. 1 (right)に示す。

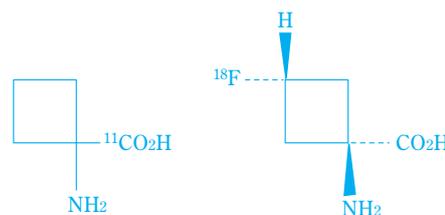


Fig. 1 ^{11}C]ACBC (left) and *anti*- ^{18}F]FACBC (right)

anti- ^{18}F]FACBCの腫瘍細胞への集積機序(推定)をFig. 2に示す。*anti*- ^{18}F]FACBCは静脈内に投与された後、腫瘍細胞で高発現しているアミノ酸トランスポーターを介して細胞内に取り込まれると推定されており⁷⁾、細胞内に取り込まれた*anti*- ^{18}F]FACBCは、アミノ酸代謝経路やタンパク質合成経路には入らず、アミノ酸トランスポーターにより細胞外に排出されると予想される。

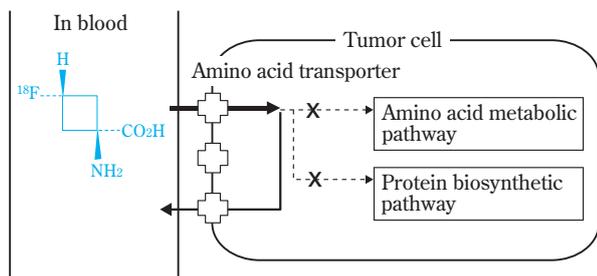


Fig. 2 Presumed mechanism of accumulation of *anti*-[¹⁸F]FACBC into tumor

anti-[¹⁸F]FACBCは非天然型アミノ酸であるが、天然型アミノ酸と同様に、アミノ酸代謝が盛んな膵臓及び肝臓に高い集積を示した⁸⁾⁻¹⁰⁾。また、アミノ酸代謝の亢進している腫瘍細胞に対しても、*anti*-[¹⁸F]FACBCは高い集積を示した^{7), 8), 10)}。

また、米国のMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerは、エモリー大学と協力して、グリオーマを対象に*anti*-[¹⁸F]FACBCと[¹¹C]メチオニンを比較した臨床研究を2009年2月に終了し、現在、前立腺癌、乳癌及び頭頸部癌を対象とした*anti*-[¹⁸F]FACBCの臨床研究を実施中である。

当社におけるアミノ酸イメージング製剤の研究開発

当社は2003年にエモリー大学から*anti*-[¹⁸F]FACBCを包括する特許の全世界独占実施権を得て、アミノ酸イメージング製剤の開発を進めてきた。まず、エモリー大学の臨床研究と並行して、*anti*-[¹⁸F]FACBCの製法

及び製剤組成を確立し、*anti*-[¹⁸F]FACBCを有効成分とするPET検査用注射液（以下、本剤）として2006年から非臨床試験を開始した。

また、2008年にはGE Healthcare社（以下、GEHC社）に対し、欧米等の実施権を供与するサブライセンス契約を締結した。当社は、GEHC社に治験薬の製造に関する技術導出を行い、GEHC社は、当社の非臨床試験及びCMCデータを最大限に利用し、その他必要となる非臨床試験データを揃え、欧米にて2009年に第I相臨床試験を実施し、現在、前立腺癌患者を対象とした第II相臨床試験を実施中である。

当社は、本邦にて本年2月から本剤の第I相臨床試験を実施し、安全性、薬物動態及び被ばく線量が評価され、重篤な有害事象は観察されなかった。現在、当社は、第II相臨床試験の準備を進めている。

本剤において期待される臨床的有用性

[¹⁸F]FDGの限界や課題として、骨盤腔内の診断においては[¹⁸F]FDGの早い尿中排泄により^{11), 12)}、また、グルコース代謝の活発な脳においては[¹⁸F]FDGの生理的集積により、背景組織からの放射能が高くなり、腫瘍の画像化に支障を来たすことが報告されている¹³⁾。更に、[¹⁸F]FDGは、炎症組織への集積があり、癌診断において腫瘍組織と炎症集積との鑑別が困難になる場合がある。

anti-[¹⁸F]FACBCの有用性は、前々項のエモリー大学で実施された臨床研究等で見出された。*anti*-[¹⁸F]FACBCの[¹⁸F]FDGに対する利点、及び本剤に期待される臨床的有用性を[¹⁸F]FDGと比較してTable 1にまとめた。

Table 1 Clinical utility of *anti*-[¹⁸F]FACBC in comparison with [¹⁸F]FDG

	Assumed merits of <i>anti</i> -[¹⁸ F]FACBC		Expected utilities
	<i>anti</i> -[¹⁸ F]FACBC	[¹⁸ F]FDG	
Accumulation in normal brain	Low	High	• Contrast to be enhanced between brain tumor and surrounding normal tissues
Early excretion into urine post administration	Low	High	• Contrast to be enhanced on focus of intrapelvic tumor
Time to imaging post administration	Quick	Slow	• Administered radioactivity level to be reduced • Patients' waiting/examination times to be shortened
Accumulation in inflammatory site	Low	High	• Useful in differentiating tumor from inflammatory site (false positive cases to be decreased) • No need to fast before administration
Impact of blood glucose	No	Yes	• No need to control administration with a concern for blood glucose • No need to control administration on diabetic patients

Table 1に示したように、複数の点において $anti$ - $[^{18}\text{F}]\text{FACBC}$ は $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ より優れていることから、複数の癌種の診断において本剤の有用性が期待されるが、当社は、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ の癌診断において限界や課題のある領域から本剤の開発を検討すべきであると判断し、前立腺癌及び脳腫瘍での開発を先行させている。なお、本剤は天然型アミノ酸と同様に肝臓及び脾臓への生理的集積があり、この領域での癌の検出は困難と考える。

前立腺癌において期待される本剤の有用性

前立腺癌について、海外の臨床研究で得られた実例をFig. 3に示す。

Fig. 3は、リンパ節転移がある前立腺癌患者における $anti$ - $[^{18}\text{F}]\text{FACBC}$ 投与後のPET画像である。前立腺の両側に発症した原発巣（下段両側の三角矢印）と所属リンパ節などへの転移巣（他の矢印の示す箇所）が明瞭に描出されている。

前立腺癌では、転移の有無により治療方針が変わる。転移していない場合には前立腺全摘術や放射線治療などの根治的治療法が施行され、転移している場合には内分泌療法が第一選択として施行される。しかし、現在の標準診断法であるCT又はMRIでは、リンパ節転移の検出感度が0~70%と不定でバラツキの範囲が大きい¹⁴⁾。本剤によってリンパ節転移の診断能を上げることにより、適切な治療法の選択に寄与できると考える。

更に、骨盤領域では、前立腺癌同様に患者が増加傾向にある子宮癌や生存率が低い膀胱癌もあり、本剤の臨床的有用性を今後検討する予定である。

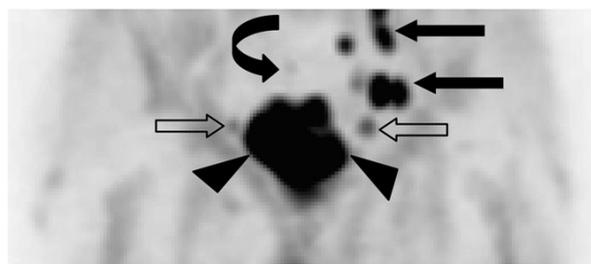


Fig. 3 PET image of a patient with lymph node metastasis prostate cancer¹⁰⁾ (pelvic coronary section: 73 year-old male, PSA 72ng/mL, Gleason Score 9)

脳腫瘍において期待される本剤の有用性

Fig. 4は、標準診断の造影MRIでグリオーマ（神経膠芽腫）の範囲を正しく診断できずに、腫瘍の切除が不十分であった例である。左前頭葉の残存腫瘍を $anti$ - $[^{18}\text{F}]\text{FACBC}$ 及び $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ で評価したものであるが、 $anti$ - $[^{18}\text{F}]\text{FACBC}$ の方が病巣と背景組織のコントラストが高く、病巣の存在と範囲を明瞭に特定できる。この病巣は再手術により切除された。

脳腫瘍の手術療法に関しては、適切な範囲を切除することが予後と関係する。脳腫瘍を確実に、より正確な範囲で描出することを目的に、本邦においては、 $[^{11}\text{C}]\text{メチオニン}$ を用いたPET検査が臨床研究としてごく限られた医療機関（約20箇所）で実施され、その有用性が示唆されている。しかし、 $[^{11}\text{C}]\text{メチオニン}$ を使用できる医療機関は限られるため、本剤によって多数の医療機関でPET検査が併用されるようになれば、適切な治療法の選択に寄与できると考える。

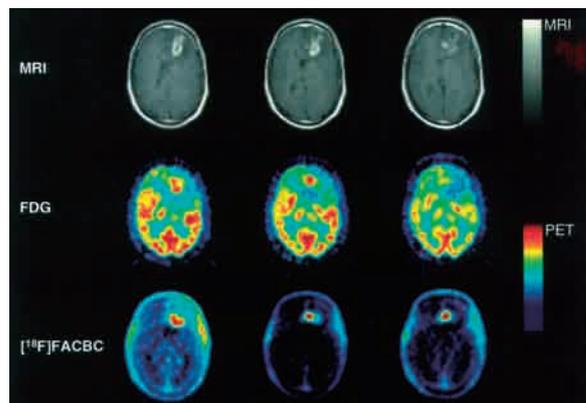


Fig. 4 Assessment of residual tumor cells in glioblastoma patients by $anti$ - $[^{18}\text{F}]\text{FACBC}$ and $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ⁷⁾ (head transverse section: 51 year-old male)

おわりに

2005年以来、当社はPET検査用放射性医薬品の供給により、悪性腫瘍などの早期診断に有用とされるPET検査の普及に寄与してきた。さらに当社では、上述のように、エモリー大学が創製し、腫瘍診断薬として今後の可能性が期待される本剤について、既存品に続く第二のPET検査用放射性医薬品としての開発を進めており、疾病の診断へのさらなる貢献が期待される。

引用文献

- 1) K. Mineura, T. Sasajima, M. Kowada, T. Ogawa, J. Hatazawa and K. Uemura, *Comput Med Imaging Graph*, **21** (1), 63(1997).
- 2) T. Nariai, Y. Tanaka, H. Wakimoto, M. Aoyagi, M. Tamaki, K. Ishiwata, M. Senda, K. Ishii, K. Hirakawa and K. Ohno, *J Neurosurg*, **103**(3), 498(2005).
- 3) B. Pirotte, S. Goldman, O. Dewitte, N. Massager, D. Wikler, F. Lefranc, N. Oulad Ben Taib, S. Rorive, P. David, J. Brotchi and M. Levivier, *J Neurosurg*, **104**(2), 238(2006).
- 4) N. Tsuyuguchi, I. Sunada, Y. Iwai, K. Yamanaka, K. Tanaka, T. Takami, Y. Otsuka, S. Sakamoto, K. Ohata, T. Goto and M. Hara, *J Neurosurg*, **98**(5), 1056(2003).
- 5) K.F. Hübner, S. Krauss, L.C. Washburn, W.D. Gibbs and E.C. Holloway, *Clin Nucl Med*, **6**(6), 249(1981).
- 6) K.F. Hübner, J.A. Thie, G.T. Smith, G.W. Kabalka, I.B. Keller, A.B. Kliefoth, S.K. Campbell and E. Buonocore, *Clin Positron Imaging*, **1** (3), 165(1998).
- 7) T.M. Shoup, J. Olson, J.M. Hoffman, J. Votaw, D. Eshima, L. Eshima, V. M. Camp, M. Stabin, D. Votaw and M.M. Goodman, *J Nucl Med*, **40**(2), 331(1999).
- 8) S. Oka, R. Hattori, F. Kurosaki, M. Toyama, L.A. Williams, W. Yu, J.R. Votaw, Y. Yoshida, M.M. Goodman and O. Ito, *J Nucl Med*, **48**(1), 46(2007).
- 9) J.A. Nye, D.M. Schuster, W. Yu, V.M. Camp, M.M. Goodman and J.R. Votaw, *J Nucl Med*, **48**(6), 1017(2007).
- 10) D.M. Schuster, J.R. Votaw, P.T. Nieh, W. Yu, J.A. Nye, V. Master, F.D. Bowman, M.M. Issa and M.M. Goodman, *J Nucl Med*, **48**(1), 56(2007).
- 11) S. Kosuda, P.V. Kison, R. Greenough, H.B. Grossman and R.L. Wahl, *Eur J Nucl Med*, **24**(6), 615(1997).
- 12) P.D. Shreve, H.B. Grossman, M.D. Gross and R.L. Wahl, *Radiology*, **199**(3), 751(1996).
- 13) H. Engel, H. Steinert, A. Buck, T. Berthold, R.A. Huch Böni and G.K. von Schulthess, *J Nucl Med*, **37**(3), 441(1996).
- 14) R.H. Oyen, Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of prostate, In "Carcinoma of the Prostate: Innovations in Management", Z.Petrovich, L. Baert and L.W. Brady (eds), Berlin: Springer Verlag(1996), p.65–96.