

ゲフィチニブの治療効果予測を目的とした  
放射性ヨウ素標識 EGFR-TK イメージング剤の評価  
木内 智美

要旨

ゲフィチニブ（イレッサ<sup>®</sup>）は、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ(Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase; EGFR-TK)阻害剤として非小細胞肺癌の治療に対して承認された分子標的薬剤であり、上皮成長因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR)のチロシンキナーゼ部位においてリン酸化を阻害し、細胞増殖、アポトーシス抑制、血管新生等を阻害する。ゲフィチニブは劇的な治療効果を示す症例がある一方で、重篤な副作用が問題となっている。様々な検討の結果、癌細胞の EGFR 遺伝子変異がゲフィチニブ感受性に深く関与していることが報告されている。従って、臨床においてゲフィチニブの治療効果を正確に予測できる診断マーカーの開発が求められている。

本研究では、ゲフィチニブの治療効果を予測できる診断マーカーの開発を目的とし、EGFR-TK 阻害剤である PD153035 の類似体である放射性ヨウ素標識体 4-(3-<sup>125</sup>I-iodo-phenoxy)-6,7-diethoxyquinazoline (<sup>125</sup>I-IPHY)の EGFR-TK 分子イメージング剤としての有用性を検討した。まず、ヒト扁平上皮癌細胞 A431 の細胞膜を用いて、Binding assay により <sup>125</sup>I-IPHY の EGFR-TK への結合選択性及び結合親和性を調べ、<sup>125</sup>I-IPHY が EGFR-TK 阻害作用を有することを確認した。次に、ヒト非小細胞肺癌細胞である A549、H1650、H1975、H3255 を用い、ゲフィチニブによる癌細胞増殖阻害実験及びウェスタンブロットティングを用いた EGFR 発現量の確認を行ったところ、ゲフィチニブ感受性と EGFR 過剰発現との間に関連性が確認された。しかし、担癌マウスを用いた <sup>125</sup>I-IPHY 体内分布実験において、投与 1 時間後の <sup>125</sup>I-IPHY 腫瘍集積は、EGFR 発現量と一致しなかった。一方、ゲフィチニブ感受性細胞の <sup>125</sup>I-IPHY 集積保持時間が抵抗性を有する細胞と比較して長いことから、<sup>125</sup>I-IPHY と感受性細胞の EGFR-TK の親和性が高いことが確認できた。肺への集積は、A549、H1650、H1975 よりも低く、画像コントラストの指標となる腫瘍血液比、腫瘍筋肉比は高い値を示した。また、他の臓器におけるクリアランスは速やかであった。

以上のことから、<sup>125</sup>I-IPHY のゲフィチニブの治療効果判定を目的とした分子イメージング剤としての有用性が示唆された。