

核医学：分子イメージングと個別化医療

メタデータ	言語: ja 出版者: 公開日: 2024-09-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 川井 恵一, Kawai Keiichi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/0002001398

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.



核医学：分子イメージングと個別化医療

川井 恵一

要 旨

核医学画像診断は、生体機能診断法として通常の病態診断や治療効果のフォローアップのみならず、早期診断や治療効果予測などへ応用できる。また、体内の機能性分子を標的とし、その分子機能や活性の画像化を特徴とする核医学画像は、分子イメージング法としても注目されている。特に、核医学イメージングは、放射性医薬品の体内動態を経時的に追跡し得ることから、薬物の体内動態を可視的に検証することが可能である。本稿では、分子イメージング的戦略に基づく病態の早期診断・治療効果判定の現状に加え、薬物動態モニタリングへの応用について概説する。さらに、近年続々と新薬が薬事承認されているがんの核医学治療薬について、治療開始前のイメージングによって患者個別に治療効果や副作用を予測するセラノスティクスとその個別化医療への応用を紹介する。

KEY WORDS

nuclear medicine, molecular imaging, amino acid transporter, personalized medicine, theranostics

核医学画像診断と分子イメージング

画像診断法の中で広く普及している X 線断層撮影法 (X 線 CT) や磁気共鳴画像法 (magnetic resonance image, MRI) が、主に組織の物質組成や密度を指標とした形態診断であるのに対して、核医学画像診断は、放射線を放出する放射性医薬品を生体内に投与し、そこから放出される放射線を専用のカメラで検出してその分布を画像化する診断法であり、体内組織の生理的機能・代謝機能・神経伝達機能・機能性分子発現などの機能診断を特徴とする。この核医学画像診断に用いられる放射性医薬品には診断用と治療用があり、さらに、診断用放射性医薬品は標識に用いられる放射性核種によって陽電子断層撮影 (positron emission tomography, PET) 用の PET 製剤と単光子断層撮影 (singlephoton emission computed tomography, SPECT) 用の SPECT 製剤に大別される。

一方、核医学画像診断を含めた生体内の分子レベルの挙動を可視化する分子イメージングは、医療のみならず基礎研究にも大きく貢献する。特に、PET イメージングは、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F などの生体分子の構成元素を直接標識に使用できることから、受容体リガンド

などの既知の分子構造を利用して様々な放射性プローブが開発されてきた。核医学の診断対象の中でも、精神疾患や認知症などの脳内神経変性疾患は腫瘍核医学と並び、重要性を増している。脳神経機能性分子を標的としてそれらとの相互作用による分布動態の可視化・機能解析を目的として提唱されている放射性医薬品は、ドーパミン作働性神経だけをみても図 1 のように網羅的に開発されてきており、核医学画像法はまさに「分子イメージング」を代表する手法となっている。

特に、脳内神経変性疾患の早期検出が望まれているが、そのためには、神経変性過程の早期に変化し、発症に至る神経細胞の機能変化は何かを明らかにする必要がある。トランスポータにより特異的に脳細胞内に取り込まれ、神経伝達物質の生合成原料となるアミノ酸誘導体は、ドーパミン作働性神経系をはじめとする脳内神経伝達機能の新規核医学診断薬開発において、重要な候補化合物の一つである。先に述べた ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F などの PET 用核種は放射能が半減するに要する半減期が 2 ~ 110 分と短いため、核種の製造に必要な医療用サイクロトロンを病院内に設置して臨床現場での薬剤調製が基本となる。一方、企業供給の可能な

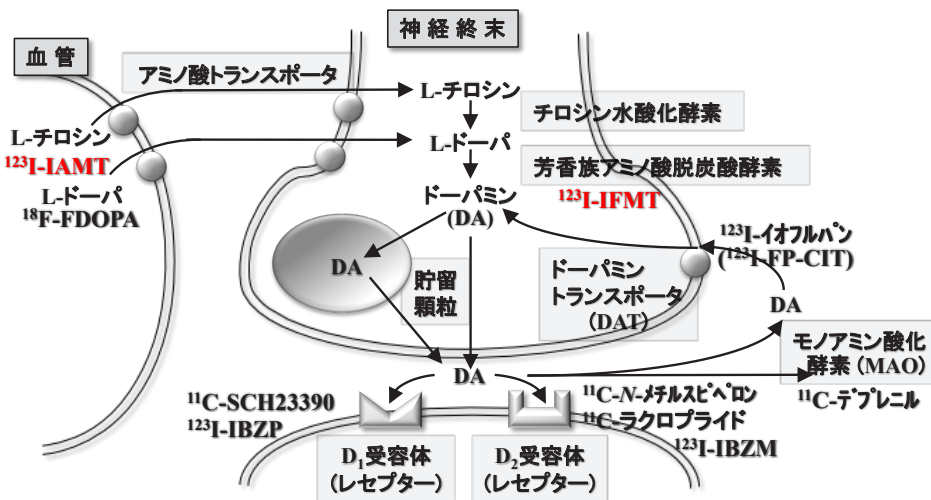


図 1. ドーパミン作働性神経機能診断用放射性医薬品
赤字は筆者が開発した画像診断薬

¹²³I 標識 SPECT 製剤が臨床応用性の観点から注目されているが、一般に原子半径の大きい放射性ヨウ素で標識された低分子化合物が目的とする代謝親和性を保持することは難しい。筆者らは、これまでに、脳内神経伝達物質の生合成前駆体である L-tyrosine (L-Tyr) を母体化合物として利用し、トランスポートが光学異性体選択的であることから L-体構造を保持したまま、脱ヨウ素化反応をはじめとする分解代謝抵抗性を向上さ

せるために α -メチル基を導入した 3-[¹²³I]iodo- α -methyl-L-tyrosine (IAMT, 図 2) が、脳神経終末の中性アミノ酸トランスポート機能を選択的に測定し得る (図 1) ことを報告してきた¹⁻³⁾。
さらに、これらの分子イメージング技術を応用し、神経機能との関わりが深い放射性診断薬を用いて、種々の脳内神経変性疾患モデル動物の発症過程における同一個体での機能変化と病態発症との関係を評価することが可能である。たとえば、パーキンソン病モデルラットは、神経毒である 6-hydroxydopamine 脳内投与 2 週間後に行動薬理試験により偏側神経破壊が確認されたラットを用いるが、薬物投与した全例が発症するとは限らない。一般に、処置後発症に至る機能変化は動物を屠殺して測定するため、その個体の発症を確認することができない。一方、核医学診断法は、同一個体で経時的/経日的に繰り返しこれらの機能変化を追跡できるため、発症過程の機能変化を確認できる利点を有する。そこで、パーキンソン病発症期における神経機能変化の解明を目的とし、行動薬理試験で完全破壊が確認された発症期ラットのみならず、処置後 3 日目の急性期群も加え、発症過程における脳内ドーパミン神経機能の経日的な変化を図 1 に示した種々の PET 製剤により画像化し、解析した。その結果、大脳皮質の無処置側に対する破壊側の集積比では、ドーパミン代謝機能を反映する 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa (¹⁸F-FDopa) の集積比のみが急性期・発症期ともに有意に低下した。一方、ドーパミン作働性神経が密集している線条体においては、ドーパミン D1 レセプターリガンド ¹¹C-SCH23390 では顕著な変化を示さなかったが、D2 レセプターリガンド

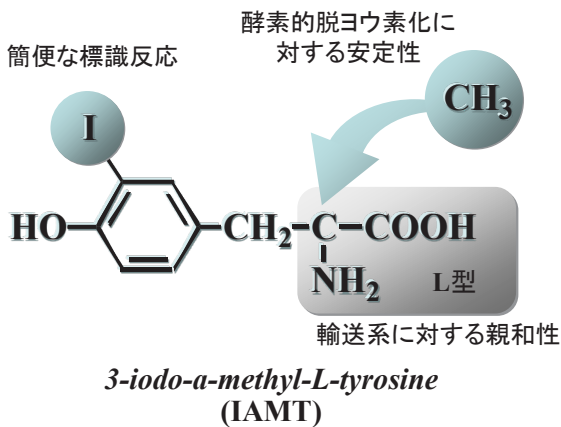
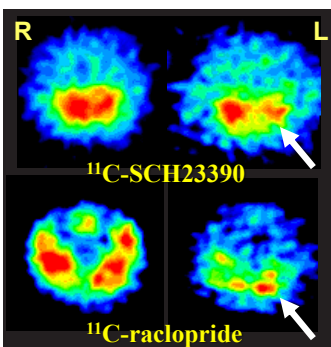


図 2. IAMT の分子デザイン



PET 薬剤	神経機能	処置後経過時間	
		3日	2週
¹¹ C-SCH23390	D1 レセプター	-	+
¹¹ C-raclopride	D2 レセプター	++	+++
¹⁸ F-FDopa	ドーパミン動態	-	-

図 3. パーキンソン病モデルラットにおける脳 PET イメージング

である ¹¹C-raclopride の集積比は、急性期から増加が認められ、発症期には upregulation によりさらに増加した (図 3 矢印部位)⁴⁾。急性期におけるこれらの変化は、免疫染色の結果とも相関しており、特に行動薬理試験による破

壊判定に先駆けて確認されたことから、発症過程の先行指標になり得ると考えられ⁵⁾、PET イメージングのパーキンソン病早期画像診断への応用が期待される。

核医学画像診断法の薬物動態モニタリングへの応用

このように核医学画像診断法は、生体内の機能情報を

- ▷ 生きた状態で
- ▷ 非侵襲的に
- ▷ 同一の個体で
- ▷ 経時的に
- ▷ 繰り返し

測定することができる「*in vivo* トレーサー法」としての特徴を有しており、基礎研究においても臨床応用へのトランスレーショナル研究の役割を果たす有効なツールである。特に、マウスなどの小動物からヒトに至るまで、同じ放射性プローブによる同一のプロトコルが適用可能であることが最大の特徴であり、これらの分子イメージング法は、そのままヒトへ適用できる薬物動態モニタリング法としての有用性を有する。たとえば、経口製剤の血中濃度推移の予測においては、吸収と同様に消化管内移行が重要な因子となるが、移行速度は個体差や摂食状態に大きく依存する。この消化管移行をイメージングにより個別に経時的に可視化し、モニタリングすることで移行パラメータを実測でき、薬物の血中濃度推移を良好に予測し得ることを報告した⁶⁾。このように、核医学画像診断法をヒトの薬物体内動態可視化定量法として応用することにより、有効で安全な個別適正投与量の決定などの個別化医療の実践に必要な情報を患者個別に取得することが可能である(図4)⁷⁾。

FDG-PET 検査の有用性と FDG の尿排泄機序

核医学画像診断の中でも、PET は核種の崩壊に伴い放出される陽電子 (positron) が、近傍の電子と結合して消滅する際に同時に正反対方向に放出される 2 本の消滅 X 線を同時計数することにより断層画像を構成するため、感度、空間分解能、定量性に優れる。しかしながら、PET 検査は、用いられるポジトロン放出核種が 2 ~ 110 分と超短半減期であるため、PET 製剤の合成に必要な医療用サイクロトロンを院内に設置している限られた医療施設で実施されてきた。その中でも、2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG) を用いた PET 検査は 2002 年に保険適用され、さらに 2005 年に ¹⁸F-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、院内サイクロトロンを設置しないいわゆる「デリバリー PET 施設」が急増した。

¹⁸F-FDG は、ブドウ糖 (D-glucose) の構造類似体としてグルコーストランスポータ (GluT) 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代謝トラッピング (metabolic trapping) 機構により細胞内に蓄積することから解糖系機能を反映する標識化合物である。¹⁸F-FDG は Na⁺-グルコース共輸送体 (SGLT) への親和性を有していないことから、ブドウ糖とは異なり腎尿細管でも再吸収を受けずに速やかに尿中排泄され⁸⁾、全身循環から早期にクリアランスされるので、得られる画像のコントラストが高くなり、集積部位が明瞭に描出される。腫瘍細胞ではエネルギー代謝が活性化しており、「ワーブルク効果」によりブドウ糖要求度が亢進していることから、¹⁸F-FDG を用いる PET 検査 (FDG-PET) は様々ながん種の診断に有用であり、がんの位置や大きさの同定、転移巣の検出にとどまらず、悪性度、病期診断、

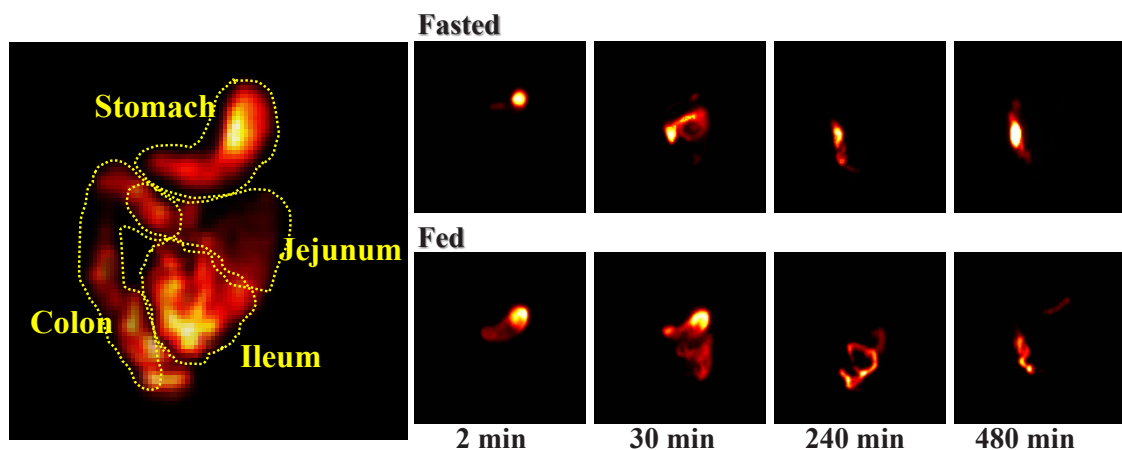


図 4. 健常人における消化管移行モニタリング
同一人の経時的イメージ (上段; 絶食時, 下段; 摂食後)

治療効果判定、予後推定などの各段階で有効性が確認されている。

一方、¹⁸F-FDG はエネルギー産生の盛んな腫瘍に高く集積するものの、エネルギー代謝活性の高い脳や心臓などの正常組織にも生理的集積を示す。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、腎・尿路系などこれらの生理的集積を示す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。このような背景のもと、¹⁸F-FDG の問題点を補い、特に¹⁸F-FDG の生理的高集積が問題となる脳腫瘍や前立腺がんを¹⁸F-FDG とは異なった集積機序によって描出できる新たな post-FDG PET 薬剤の開発が試みられてきた⁹⁾。

アミノ酸トランスポータの発現亢進を利用したアミノ酸 PET 薬剤

腫瘍細胞では、ブドウ糖代謝のみならず、アミノ酸代謝も亢進しており、post-FDG PET 薬剤の中でもアミノ酸代謝イメージング剤は、最も有望視されてきた。1970 年代には、医療用サイクロトロン の病院内設置によって¹¹C、¹³N、¹⁵O などの有機化合物の構成元素であるポジトロン放出核種が利用可能となり、PET 診断用標識アミノ酸の合成、評価が開始された。¹¹C あるいは¹³N を用いると、天然アミノ酸の化学構造を変化させずに標識できるが、半減期の長い¹¹C でも 20 分と短く、化学合成上の時間的な制約が大きい。また、グリシンを除く天然アミノ酸は光学異性体が存在し、生体は L-体のみを利用しているが、アミノ酸の不斉合成は非常に難しい。[S-methyl-¹¹C]-L-methionine (¹¹C-L-Met、図 5) は、自動合成装置から得られる¹¹C-ヨウ化メチルを利用し、標識原料に L-homocysteine を用いることで¹¹C-L-Met のみを得ることができる。その正常脳への集積は¹⁸F-FDG と比較して少なく、腫瘍と正常脳の集積比が高く画像上の検出が容易であることから、脳腫瘍の診断、治療効果判定などにおいて臨床的有用性が示されてきた¹⁰⁾。しかし、¹¹C-L-Met は天然アミノ酸であり、栄養素として多様な酵素により数分レベルで代謝変化を受け、タンパク合成のみならず、L-Met 特有の代謝経路として、¹¹C-L-Met の標識部位である S-メチル基はメチル基転

移を受けて別の代謝物に¹¹C が移行する。一方、アミノ酸には L-体、D-体といった光学異性体が存在するが、一部のアミノ酸トランスポータは D-体アミノ酸も輸送することから、腫瘍画像診断には代謝の影響を受けない D-異性体¹¹C-D-Met の利用も提唱されてきた。筆者らはこれらの光学異性体間のアミノ酸輸送機序の相異と腫瘍細胞におけるトランスポータ発現亢進との相関性を明らかにし、D-異性体では L-体とは異なるアミノ酸トランスポータの寄与もあり、単なる腫瘍集積性や周辺組織比の改善にとどまらず、L-体とは異なる診断情報をもたらす可能性を示した¹¹⁾。

アミノ酸トランスポータについては、分子生物学の進歩に伴い、それらをコードする遺伝子のクローニングによって 18 の輸送系に区分される 38 種類を超えるアミノ酸トランスポータの存在が解明され (表 1)、各アミノ酸輸送系の異なる基質特異性、ナトリウムイオンなどの共輸送依存性などが同定され、特定のアミノ酸の輸送に複数のトランスポータが介在していることが明らかになった。なかでも腫瘍細胞で特異的に高発現が認められる主要ながん関連アミノ酸トランスポータ発現量に関しては、リアルタイム PCR (qPCR) によ

表 1 アミノ酸トランスポータの分類

Na ⁺ 依存性				Na ⁺ 非依存性	
system	トランスポータ	system	トランスポータ	system	トランスポータ
ASC	ASCT 1	A	ATA 1	PAT	PAT 1
	ASCT 2		ATA 2		PAT 2
GLY	GLYT 1		ATA 3	T	TAT 1
	GLYT 2	B ⁰	L	LAT 1	
G-like	PROT			B ⁰ AT 1	LAT 2
IMINO	SIT 1	B ⁰ AT 2		LAT 3	
β	TAUT	B ⁰⁺		ATB ⁰⁺	LAT 4
N	SN 1	y ⁺ L	y ⁺ LAT 1	asc	Asc 1
	SN 2				y ⁺ LAT 2
etX ⁻ _{A,G}	EAAT 1	基質による分類	y ⁺	y ⁺	CAT 1
	EAAT 2				CAT 2
	EAAT 3				CAT 3
	EAAT 4				CAT 4
	EAAT 5			b ⁰⁺	BAT 1
				x ⁻	xCT

枠付き赤字：がん関連アミノ酸輸送系/トランスポータ
二重線枠内：system y⁺L は Na⁺ の有無で基質が変化する

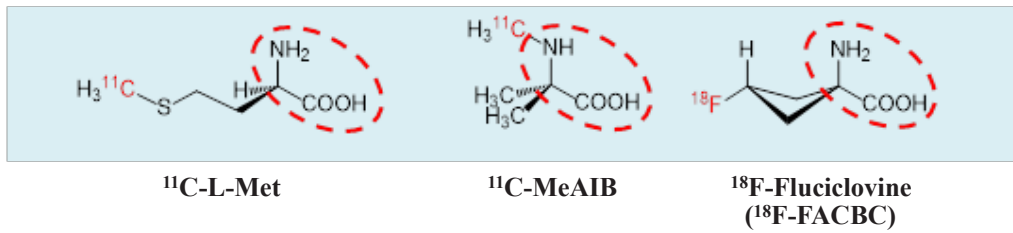


図 5. ^{11}C -L-Met と post-FDG 人工アミノ酸 PET 薬剤

る絶対定量系を確立した。このがん関連アミノ酸トランスポートの発現レベルと悪性度が異なるヒト腫瘍細胞に対し、臨床使用されている ^{11}C -L-Met とその光学異性体 ^{11}C -D-Met の細胞集積機序を検討した結果、L-体はアミノ酸輸送系 system L, D-体では system ASC の寄与も大きく、絶対定量したアミノ酸トランスポート発現量は細胞集積率と良い相関を示した¹²⁾。さらに、がん画像診断に利用するには、がん関連アミノ酸トランスポートに高親和性を有し、代謝による化学構造変化を受けない人工アミノ酸の応用が有利である。筆者らはアミノ酸輸送タンパクの特定アイソフォーム発現系における輸送特性から、上述した IAMT (図 2) がヒト型アミノ酸トランスポート (hLAT-1) に特異的に高親和性を有することを見出す^{13, 14)} とともに、腫瘍細胞で高発現を確認したアミノ酸輸送系 system L に特異的親和性を示すヨウ素標識アミノ酸を報告した^{15, 16)}。最近では、主要ながん関連アミノ酸トランスポートについて、qPCR により発現量を定量測定した結果、アミノ酸トランスポート system A の特異的基質として知られている人工アミノ酸 α -[N-methyl- ^{11}C]methylaminoisobutyric acid (^{11}C -MeAIB, 図 5) のアミノ酸トランスポート発現レベルとの相関性も明らかとなり¹⁷⁾、system A 特異ながん診断 PET 薬剤として本邦初の臨床応用が開始された^{18, 19)}。

前述の ^{11}C の半減期は約 20 分と短いため、 ^{11}C 標識化合物は、他施設からの運搬や保存が困難で、サイクロトロンを保有する医療施設のみの利用に限られる。 ^{18}F -FDG デリバリーの普及に伴い、 ^{11}C 標識体の課題を克服するため、アミノ酸トランスポートにより細胞に取り込まれるが細胞内では代謝を受けず、運搬や保存に適する半減期を持つ ^{18}F 標識人工アミノ酸の開発が試みられてきた。例えば、L-tyrosine の光学活性を保持したまま分解代謝抵抗性を持たせるために α -メチル基を導入した IAMT (図 2) の放射性ヨウ素を ^{18}F に置換した 3-[^{18}F]fluoro- α -methyl-L-tyrosine (^{18}F -FAMT)²⁰⁾ や飽和 4 員環を持った環状アミノ酸 1-amino-3-[^{18}F]fluorocyclobutanecarboxylic acid (^{18}F -Fluciclovine / ^{18}F -FACBC, 図 5)²¹⁾ などが挙げられる。なかでも

post-FDG 薬剤の最有力候補として 2024 年に販売が開始された ^{18}F -Fluciclovine は、FDG-PET 像では明確に識別できない神経膠芽腫の症例で脳腫瘍がより明瞭に描出されること、腎以外の正常組織への生理的集積が ^{18}F -FDG より低いなど FDG-PET より優れる点も報告されている (図 6)。 ^{18}F -Fluciclovine は、従来 Na^+ 非依存性アミノ酸トランスポート system L によりがん細胞に取り込まれると言われてきたが、筆者らは前立腺腫瘍では ^{18}F -Fluciclovine の大部分が Na^+ 依存性アミノ酸トランスポートの system ASC により輸送されていることを明らかにする²²⁾ とともに、アミノ酸トランスポート単一発現細胞では、ASCT2 への高い親和性を示した²³⁾。加えて ^{18}F -Fluciclovine のがん細胞への集積に関与するアミノ酸トランスポートの薬剤誘導発現量との相関や細胞・炎症間の相異を比較検討した [脳腫瘍²⁴⁾、アンドロゲン誘導前立腺がん²⁵⁾、去勢抵抗性前立腺がん²⁶⁾、炎症との比較²⁷⁾]。さらに、ホウ素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy, BNCT) の効果予測に応用される PET 製剤 4-borono-2- ^{18}F -fluorophenylalanine のがん細胞集積機序とアミノ酸トランスポート発現量との相関も比較検討した²⁸⁾。

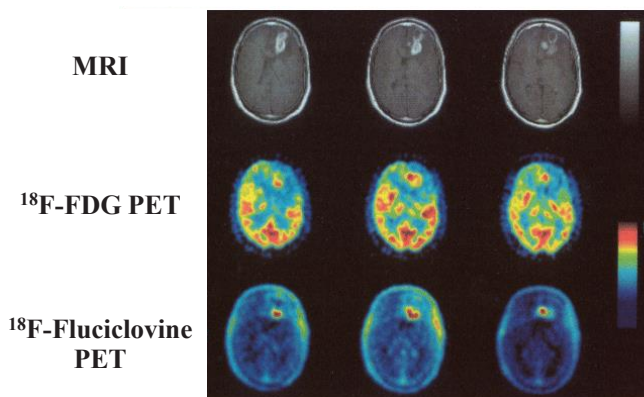


図 6. 神経膠芽腫患者の MRI 画像および ^{18}F -FDG, ^{18}F -Fluciclovine の PET 画像²¹⁾

がんの多剤耐性と薬物トランスポート

薬物トランスポートは、薬剤耐性細胞のみならず、血液脳関門、消化管吸収、肝からの胆汁排泄、腎尿細

管の管腔側再吸収などに共通して機能しており、それらの機能診断は、特定薬剤の体内動態解析にとどまらず、薬物体内動態全般の予測ツールとなる可能性を有する。薬剤の胆汁排泄に関与する排泄型薬物トランスポータによる排泄機序解明のモデル化合物として、肝胆道系診断薬として臨床使用されている^{99m}Tc-PMTの胆汁排泄に関与する薬物トランスポータを特定するためにABC (ATP binding cassette) トランスポータの単一発現ベシクルを用いて親和性を評価した結果、P-glycoproteinとも呼ばれるMDR1 (multidrug resistance protein 1) およびMRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) による輸送が明らかとなった²⁹⁾。また、多剤耐性を獲得したがん細胞は、一度細胞内に集積した^{99m}Tc-MIBIや^{99m}Tc-tetrofosminをMDR1により細胞外に排出すると言われてきたが、筆者らは同様に単一発現ベシクルで評価し、MDR1以外の排出型薬物トランスポータでも輸送されることを報告した³⁰⁾。

セラノスティクス：がんの核医学治療と個別化医療

我が国の死因の第一位を占めるがんの治療法である放射線治療は、外科的摘出手術、化学療法と相補う治療法として活用されてきた。体外より腫瘍部位に放射線を照射する体外照射法と針・粒などに密封した放射性核種を患部に埋め込む密封小線源法によって行われてきたこれまでの放射線治療とは異なり、殺細胞効果を有する放射線を放出する核種で標識した放射性医薬品を体内に投与し、がん細胞に特異的にターゲティングすることで治療を行う核医学治療 (RI 内用療法) が注目を集めている。従来の体外照射法が予め病変部位の位置と大きさを確認したうえで実施される局所療法であるのに対し、核医学治療ではがんの病巣部位を特定する必要がなく、多発性腫瘍や転移巣も治療できる全身療法である点できわめて有効である。この核医学治療においては、表 2 に示す核医学治療薬剤と化学的

類似性が高く、同じ生体分子を標的とする診断用放射性医薬品の体内動態を患者個別に確認し、核医学治療薬剤の治療効果や副作用を予測するセラノスティクス (theranostics) が注目されている。これにより患者個人の投与量当りの集積量が定量化されるため、治療に先立って適正投与量を決定できる。

本邦では、甲状腺がん、甲状腺機能亢進症の治療薬として、¹³¹I-ヨードカプセルが古くから臨床使用されてきたが、この製剤の特徴は、診断薬として用いられている¹²³I-ヨードカプセルを用いて、同一の患者における甲状腺摂取率や全身体内分布を測定することにより、本治療法の適用可否の判断や副作用の予測などのセラノスティクスが行われる点にある。同様の放射性ヨウ素標識体として神経芽細胞腫や褐色細胞腫などのカテコラミン産生腫瘍の治療に *m*-[¹³¹I]iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) が使われるが、この治療においても SPECT 製剤 ¹²³I-MIBG と組み合わせて使用する。

一方、薬剤のがん細胞集積性の観点から免疫学的特異性を利用し、がん特異抗原を選択的に認識するモノクローナル抗体を殺細胞性の高い放射性核種で標識して効果的治療を目指す放射免疫療法 (radioimmunotherapy, RIT) として、本邦でも 2008 年より ⁹⁰Y 標識抗 CD20 モノクローナル抗体製剤であるゼヴァリンの使用が開始され、全身転移がんの治療開始後 1 月以内の完全寛解例などすぐれた著効性が報告されている。この治療法でも、⁹⁰Y 標識体による治療に先駆けて ¹¹¹In 標識体によるイメージングにより適格性を確認する。また、ソマトスタチン類似ペプチド ¹⁷⁷Lu-oxodotreotide によるソマトスタチン受容体陽性を示す神経内分泌腫瘍の治療が開始されたが、この場合も SPECT 診断に用いられている ¹¹¹In-pentetreotide やサイクロトロンを必要としないジェネレータ産生 PET 診断薬剤の ⁶⁸Ga-DOTATOC や ⁶⁸Ga-DOTATATE と組み合わせるセラノスティクスも注目されている。

表 2 セラノスティクス：核医学治療 (RI 内用療法) 薬剤と診断用放射性医薬品の組合せ

核医学治療薬剤 (商品名)		適用	診断用放射性医薬品	
¹³¹ I	β	¹³¹ I-NaI (ヨードカプセル)	γ	¹²³ I-NaI
		¹³¹ I-MIBG (ライアット)		¹²³ I-MIBG
⁹⁰ Y	β	⁹⁰ Y-イブリツモマブチウキセタン (ゼヴァリン)	γ	¹¹¹ In-イブリツモマブチウキセタン
¹⁷⁷ Lu	β	¹⁷⁷ Lu-オキソトレオチド [*] [DOTATATE] (ルタセラ)	γ	¹¹¹ In-ペンテトレオチド
			β+	⁶⁸ Ga- ⁶⁸ Ga-DOTATATE
²²³ Ra	α	²²³ Ra-塩化ラジウム (ゾーフィゴ)	γ	^{99m} Tc- ^{99m} Tc-MDP/HMDP
			β+	¹⁸ F- ¹⁸ F-NaF

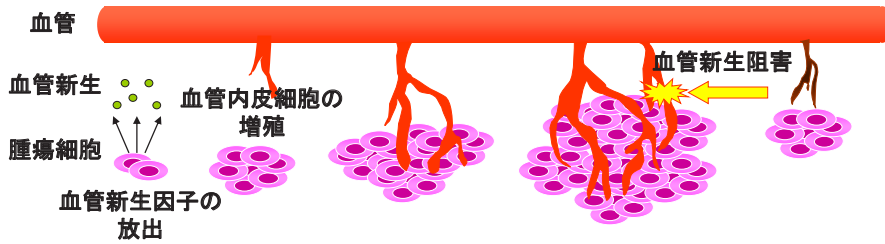


図 7. 血管新生阻害の抗腫瘍効果を利用した核医学治療 (RI 内用療法)

セラノスティクスのための放射性核種の組み合わせとしては、ヨードカプセルや I-MIBG のように ^{123}I で診断, ^{131}I で治療と放射性ヨウ素の同位元素を使い分けるほか, 共通のキレート剤と錯体を形成できる金属核種として, 先に述べた ^{111}In - ^{90}Y , ^{111}In - ^{177}Lu , ^{68}Ga - ^{177}Lu (表 2) および診断用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ に対する治療用 ^{186}Re または ^{188}Re などの臨床応用が期待されている。

このような背景のもと, 著者らもセラノスティクスを目指した新規放射性医薬品の開発を進めてきた。たとえば, 血管新生因子である VEGF などの生理活性ペプチドの標識に放射性ヨウ素 (診断用 ^{123}I / 治療用 ^{131}I) を利用することで, 腫瘍転移巣の早期発見, 増殖能・転移能などの悪性度評価のみならず, 核医学治療効果予測を予め行うことができる利点を有する。血管新生阻害剤による抗腫瘍効果 (図 7) はよく知られているが, β 線放出核種 ^{131}I 標識血管新生因子を用いる血管内皮 RI 内用療法では, β 線による集積腫瘍細胞の殺細胞効果に加え, 組織中の最大飛程が 2.4 mm と長い β 線の血管新生阻害効果も期待できる。実際, ヒト結腸がん細胞 LS180 担がんヌードマウスでは, 腫瘍の増殖

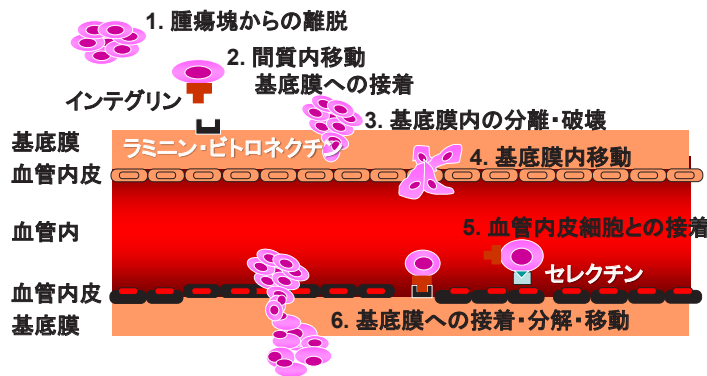


図 9. 細胞接着因子インテグリン分子標的核医学治療 (RI 内用療法)

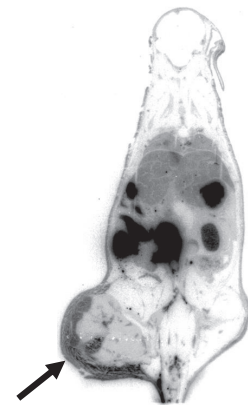


図 8. ^{123}I 標識血管内皮増殖因子 ^{123}I -VEGF $_{121}$ 投与後のヒト結腸がん LS180 担がんヌードマウスのオートラジオグラフィ

活性の高い固形がん周辺領域に高集積を示す (図 8 矢印部位) とともに, 腫瘍サイズの投与量依存的縮小効果が観察された³¹⁾。

また, 細胞接着因子である $\alpha_v\beta_3$ インテグリンは, 血管新生やがんの浸潤, 転移にも重要な役割を果たす (図 9) ことが知られており, ペプチドのアルギニン-グリシン-アスパラギン酸 (Arg-Gly-Asp: RGD) 配列を認識して特異的に結合する。この $\alpha_v\beta_3$ インテグリンとの結合親和性の高い環状アルギニン-グリシン-アスパラギン酸-D-フェニルアラニン-リジン [c(RGDfK)] に, 診断用核種 ^{111}In , 治療用核種 ^{90}Y の両標識核種と安定に錯体形成するキレート剤 DOTA を導入した DOTA-c(RGDfK) (図 10) による腫瘍イメージングと核医学治療の可能性について検討した³²⁾。 ^{111}In -DOTA-c(RGDfK) 投与 4 時間後には, ヒト卵巣がん細胞 SKOV-3 担がんヌードマウスのがん移植部位が

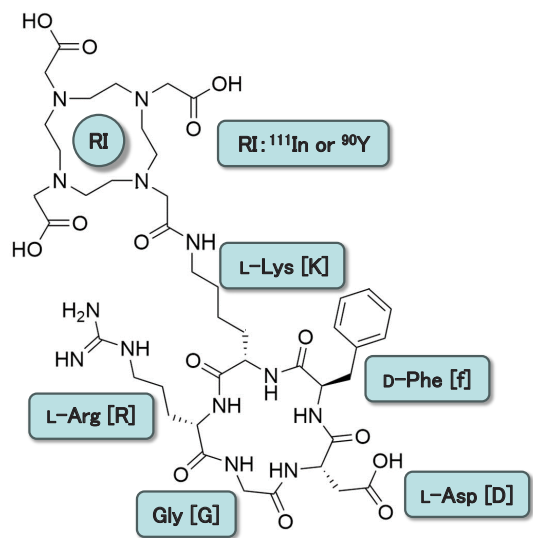


図 10. 細胞接着因子インテグリン分子標的 $^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}$ -DOTA-c(RGDfK)

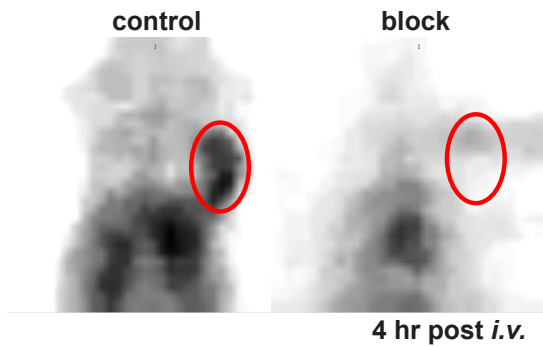


図 11. 細胞接着因子インテグリン分子標的 $^{111}\text{In}/^{90}\text{Y}$ -DOTA-c(RGDfK) 投与後のヒト卵巣がん SKOV-3 担がんヌードマウスのシンチグラフィ

明瞭に描出されたが、非標識 c(RGDfK) 投与によるインテグリン結合の拮抗によりその集積は消失した(図 11) ことから、インテグリンへの特異的結合によるものであることを確認した。加えて、担がんマウスへの ^{90}Y -DOTA-c(RGDfK) 投与により、腫瘍増殖が投与回数に依存して有意に低下することを確認した。

さらに、核医学治療に適した放射性レニウム (^{186}Re , ^{188}Re) を骨転移部位へ選択的に送達できれば、手術や放射線外照射が困難な多発性骨転移にも有効であることから、転移性骨腫瘍による疼痛緩和に有効な核医学治療薬剤 ^{186}Re -MAG₃-HBP を分子設計・合成し、その治療への可能性を評価した。本薬剤は、骨への選択的

な高い集積を示すとともに、骨転移モデル動物における病巣部周辺骨への放射能集積を確認した。さらに、 ^{186}Re -MAG₃-HBP の HSA サイト I への高い結合が確認されたことから、その有効性向上を目的に HSA サイト I と高親和性を示す薬物を血清タンパク結合置換剤として併用することで、本薬剤の非標的組織への集積を軽減できる可能性を示した³³⁾ (血清タンパク結合置換による薬物体内動態制御については、次号総説を参照)。

このように、標的分子特異的放射性プローブを用いた核医学画像診断法は、画像診断薬剤の体内動態に基づき病気を診断する診療技術であるが、同時に放射性薬剤の組織集積性を評価できる薬物動態可視化定量法でもある。患者個々の薬効成分の標的組織への集積率を確認することで、その患者における薬剤の有効性を評価して使用薬剤を決定し、さらには副作用部位における集積率から薬剤の安全性を評価して副作用を回避できる投与量を決めるとともに、必要に応じてこれらの情報から使用薬剤を再検討することが可能となる(図 12)。従ってイメージングによる薬剤の組織集積性に基づく治療方針の決定により、薬物療法における副作用を回避し、薬効のみが期待できる次世代型個別化医療の実践を可能にすると考えられる³⁴⁾。

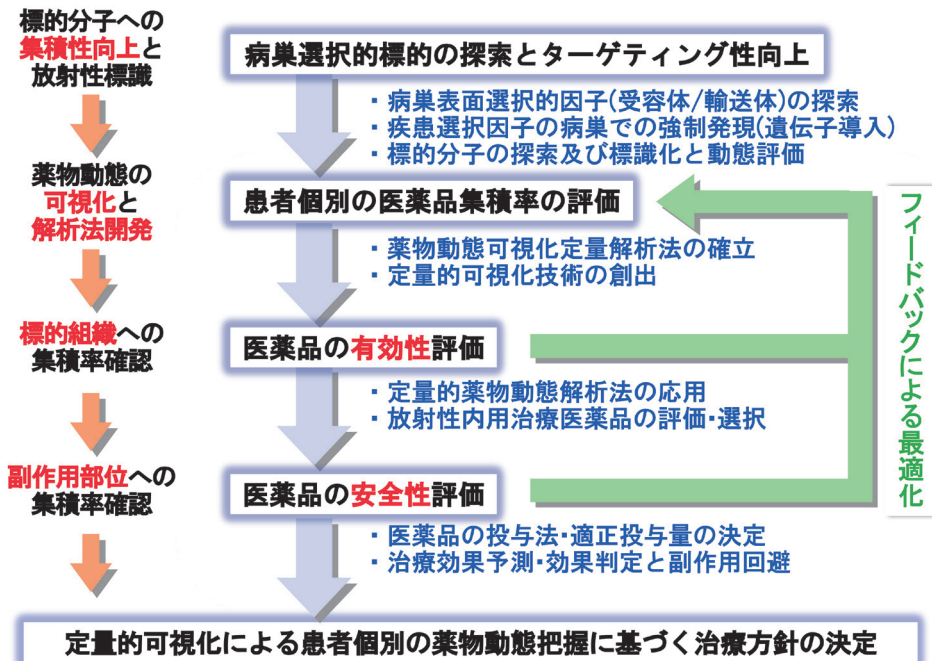


図 12. 核医学画像診断法に基づく個別化安全医療

参考文献

- 1) Kawai K, Fujibayashi Y, Saji H, *et al.* (1991): A strategy for the study of cerebral amino acid transport using ^{123}I -labeled amino acid radiopharmaceutical: 3-Iodo- α -methyl-L-tyrosine. *J. Nucl. Med.*, 32(5): 819-824.
- 2) Kawai K, Fujibayashi Y, Yonekura Y, *et al.* (1992): An artificial amino acid radiopharmaceutical for single photon emission computed tomographic study of pancreatic amino acid transports: ^{123}I -3-iodo- α -methyl-L-tyrosine. *Ann. Nucl. Med.*, 6(3): 169-175.
- 3) Kawai K, Fujibayashi Y, Yonekura Y, *et al.* (1995): Canine SPECT studies for cerebral amino acid transport by means of ^{123}I -3-iodo- α -methyl-L-tyrosine and preliminary kinetic analysis. *Ann. Nucl. Med.*, 9(1): 47-50.
- 4) Ishida Y, Kawai K, Magata Y, *et al.* (2004): Changes in dopamine D2 receptors and 6- ^{18}F fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine uptake in the brain in 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Neurodegenerative Dis.*, 1(2-3): 109-112.
- 5) Ishida Y, Kawai K, Magata Y, *et al.* (2005): Alteration of striatal [^{11}C]raclopride and 6- ^{18}F fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine uptake precedes development of methamphetamine-induced rotation following unilateral 6-hydroxydopamine lesions of medial forebrain bundle in rats. *Neurosci. Lett.*, 389(1): 30-34.
- 6) Haruta S, Kawai K, Jinnouchi S, *et al.* (2001): Evaluation of absorption kinetics of orally administered theophylline in rats based on gastrointestinal transit by gamma scintigraphy. *J. Pharm. Sci.*, 90(4): 464-473.
- 7) Haruta S, Kawai K, Nishii R, *et al.* (2002): Prediction of plasma concentration-time curve of orally administered theophylline based on a scintigraphic monitoring of gastrointestinal transit in human volunteers. *Int. J. Pharm.*, 233(1-2): 179-190.
- 8) Kobayashi M, Shikano N, Nishii R, *et al.* (2010): Comparison of the transcellular transport of FDG and D-glucose by the kidney epithelial cell line LLC-PK $_1$. *Nucl. Med. Commun.*, 31(2): 141-146.
- 9) 川井恵一, 吉本光喜 (2006): Post-FDG を目指した新規腫瘍診断用 PET 製剤の開発動向. *日本放射線技術学会雑誌*, 62(6): 764-770.
- 10) Singhal T, Narayanan TK, Jain V, *et al.* (2008): ^{11}C -L-methionine positron emission tomography in the clinical management of cerebral gliomas. *Mol Imaging Biol.*, 10(1): 1-18.
- 11) Kobayashi M, Hashimoto F, Ohe K, *et al.* (2012): Transport mechanism of ^{11}C -labeled L- and D-methionine in human-derived tumor cells. *Nucl. Med. Biol.*, 39(8): 1213-1218.
- 12) Kobayashi M, Mizutani A, Nishi K, *et al.* (2017): Difference in accumulation and the transport mechanism of L- and D-methionine in high- and low-grade human glioma cells. *Nucl. Med. Biol.*, 44: 78-82.
- 13) Shikano N, Kanai Y, Kawai K, *et al.* (2003): Characterization of 3- ^{125}I iodo- α -methyl-L-tyrosine transport via human L-type amino acid transporter 1. *Nucl. Med. Biol.*, 30(1): 31-37.
- 14) Shikano N, Kanai Y, Kawai K, *et al.* (2003): Isoform selectivity of 3- ^{125}I -iodo- α -methyl-L-tyrosine membrane transport in human L-type amino acid transporters. *J. Nucl. Med.*, 44(2): 244-246.
- 15) Shikano N, Kawai K, Nakajima S, *et al.* (2004): Transcellular transport of 4-iodo-L-*meta*-tyrosine via system L across monolayers of kidney epithelial cell line LLC-PK $_1$. *Nucl. Med. Biol.*, 31(4): 477-482.
- 16) Shikano N, Kotani T, Nakajima S, *et al.* (2010): Radioiodinated 4-iodo-L-*meta*-tyrosine, a system L selective artificial amino acid: Molecular design and transport characterization in chinese hamster ovary cells (CHO-K $_1$ cells). *Nucl. Med. Biol.*, 37(8): 903-910.
- 17) Kagawa S, Nishii R, Higashi T, *et al.* (2017): Relationship between [^{14}C]MeAIB uptake and amino acid transporter family gene expression levels or proliferative activity in a pilot study in human carcinoma cells: Comparison with [^3H] methionine uptake. *Nucl. Med. Biol.*, 49: 8-15.
- 18) Nishii R, Higashi T, Kagawa S, *et al.* (2013): Diagnostic usefulness of an amino acid tracer, α -[N-methyl- ^{11}C]-methylaminoisobutyric acid (^{11}C -MeAIB), in the PET diagnosis of chest malignancies. *Ann. Nucl. Med.*, 27(9): 808-821.
- 19) Nishii R, Higashi T, Kagawa S, *et al.* (2018): Differential diagnosis between low-grade and high-grade astrocytoma using system A amino acid transport PET imaging with C-11-MeAIB: a Comparison study with C-11-methionine PET imaging. *Contrast Media Mol. Imaging*, doi: 10.1155/2018/1292746.
- 20) Wiriyasermkul P, Nagamori S, Tominaga H, *et al.* (2012): Transport of 3-fluoro-L- α -methyl-tyrosine by tumor-upregulated L-type amino acid transporter 1: a Cause of the tumor uptake in PET. *J. Nucl. Med.*, 53(8): 1253-1261.
- 21) Shoup TM, Olson J, Hoffman JM, *et al.* (1999): Synthesis and evaluation of [^{18}F]1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid to image brain tumors. *J. Nucl. Med.* 40(2): 331-338.
- 22) Okudaira H, Shikano N, Nishii R, *et al.* (2011): Putative transport mechanism and intracellular fate

- of *trans*-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutanecarboxylic acid in human prostate cancer. *J. Nucl. Med.*, 52(5): 822-829.
- 23) Okudaira H, Nakanishi T, Oka S, *et al.* (2013): Kinetic analyses of *trans*-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutanecarboxylic acid transport in *Xenopus Laevis* oocytes expressing human ASCT2 and SNAT2. *Nucl. Med. Biol.*, 40(5): 670-675.
- 24) Ono M, Oka S, Okudaira H, *et al.* (2013): Comparative evaluation of transport mechanisms of *trans*-1-amino-3-[¹⁸F]fluorocyclobutanecarboxylic acid and L-[methyl-¹¹C]methionine in human glioma cell lines. *Brain Res.*, 1535: 24-37.
- 25) Okudaira H, Oka S, Ono M, *et al.* (2014): Accumulation of *trans*-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutanecarboxylic acid in prostate cancer due to androgen-induced expression of amino-acid transporters. *Mol. Imaging Biol.*, 16(6): 756-764.
- 26) Ono M, Oka S, Okudaira H, *et al.* (2015): [¹⁴C] Fluciclovine (alias *anti*-[¹⁴C]FACBC) uptake and ASCT2 expression in castration-resistant prostate cancer cells. *Nucl. Med. Biol.*, 42(11): 887-892.
- 27) Oka S, Okudaira H, Ono M, *et al.* (2014): Differences in transport mechanisms of *trans*-1-amino-3-[¹⁸F]fluorocyclobutanecarboxylic acid in inflammatory, prostate cancer, and glioma cells: Comparison with L-[methyl-¹¹C]methionine and 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose. *Mol. Imaging Biol.*, 16(3): 322-329.
- 28) Yoshimoto M, Kurihara H, Honda N, *et al.* (2013): Predominant contribution of L-type amino acid transporter to 4-borono-2-¹⁸F-fluorophenylalanine uptake in human glioblastoma cells. *Nucl. Med. Biol.*, 40(5): 625-629.
- 29) Kobayashi M, Nakanishi T, Nishi K, *et al.* (2014): Transport mechanisms of hepatic uptake and bile excretion in clinical hepatobiliary scintigraphy with ^{99m}Tc-*N*-pyridoxyl-5-methyltryptophan. *Nucl. Med. Biol.*, 41(4): 338-342.
- 30) Ono M, Baden A, Okudaira H, *et al.* (2016): Assessment of amino acid/drug transporters for renal transport of [¹⁸F]fluciclovine (*anti*-[¹⁸F]FACBC) *in vitro*. *Int. J. Mol. Sci.*, 17(10): 1730.
- 31) Yoshimoto M, Kinuya S, Kawashima A, *et al.* (2006): Radioiodinated VEGF to image tumor angiogenesis in a LS180 tumor xenograft model. *Nucl. Med. Biol.*, 33(8): 963-969.
- 32) Yoshimoto M, Ogawa K, Washiyama K, *et al.* (2008): $\alpha\beta_3$ Integrin-targeting radionuclide therapy and imaging with monomeric RGD peptide. *Int. J. Cancer*, 123(3): 709-715.
- 33) Ogawa K, Mukai T, Kawai K, *et al.* (2009): Usefulness of competitive inhibitors of protein binding for improving the pharmacokinetics of ¹⁸⁶Re-MAG₃-conjugated bisphosphonate (¹⁸⁶Re-MAG₃-HBP), an agent for treatment of painful bone metastases. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 23(1): 115-121.
- 34) 川井恵一 (2011): 放射性医薬品の体内動態制御とターゲティングコンファーマティブ個別化医療. 日本放射線技術学会雑誌, 67(3): 249-259.

Nuclear Medicine: Molecular Imaging and Evidence-Based Personalized Medicine.

Keiichi Kawai