

令和元年6月14日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09954

研究課題名(和文) 多発性骨髄腫の第一選択薬メルファランの治療効果予測と判定：PET画像診断法の開発

研究課題名(英文) Prediction and evaluation of therapeutic effect of melphalan, a first-line drug for multiple myeloma: Development of PET imaging method

研究代表者

磯橋 佳也子 (Isohashi, Kayako)

大阪医科大学・医学部・助教

研究者番号：50598604

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：多発性骨髄腫(MM)の治療薬のメルファランは、腫瘍細胞膜の中性アミノ酸トランスポーター(LAT1)を介して作用する。LAT1発現が予測できれば治療効果予測が可能と考えた。

MMと悪性リンパ腫(ML)の細胞移植小動物腫瘍モデルを作成した。LAT1親和性の高いmethionine(MET)とFBPAを用いてPETを行い、FDG PETと比較した。MM、ML細胞のLAT1高発現はフローサイトメトリで確かめた。MMモデルはMET、FDG、FBPAの取り込みに差はなく、MLモデルはMETは弱い、FDGとFBPAの取り込みに差はなかった。LAT1高発現はFBPAの取り込みと関係すると思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、多発性骨髄腫(MM)並びに悪性リンパ腫(ML)の腫瘍細胞移植小動物モデルを用いたPET-CT評価を行い、腫瘍細胞のLAT1高発現はアミノ酸トレーサの一つであるFBPAの取り込みと関係があることが示唆された。健常成人におけるmethionine(MET)の生理的集積は肝臓や脾臓で強く、FDGの生理的集積は脳や尿路排泄経路で強い。それに対して、FBPAの生理的集積は尿路排泄経路を除いて各臓器で全体に低く、臨床応用が期待できると考えられた。今後、臨床研究が開始できるように倫理委員会への書類準備並びに申請、薬剤合成の準備などをすすめていく。

研究成果の概要(英文)：Melphalan, a therapeutic agent for multiple myeloma (MM), acts via the tumor cell membrane neutral amino acid transporter (LAT1). If LAT1 expression could be predicted, it would be possible to predict the therapeutic effect. Cell-transplanted small animal tumor models of MM and malignant lymphoma (ML) were created. PET was performed using methionine (MET) and FBPA with high LAT1 affinity and compared to FDG PET. High expression of LAT1 in MM and ML cells was confirmed by flow cytometry. The MM model showed no difference in the uptake of MET, FDG and FBPA, and the ML model showed weak MET, but no difference in the uptake of FDG and FBPA. High LAT1 expression was thought to be related to the uptake of FBPA.

研究分野：PET-CT、核医学

キーワード：PET-CT 多発性骨髄腫 MET FDG FBPA

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

多発性骨髄腫(MM)は、モノクローナルな免疫グロブリンの存在と骨病変や腎障害などの臨床症状を特徴とする形質細胞の腫瘍性疾患で、全身に広がる特徴を持つ。MMの画像診断は一般的に単純X線とCTやMRIを組み合わせて行われるが、一度の検査で全身の評価が可能であるPET診断の役割は期待が大きい。MM治療の第一選択薬であるメルファランは、腫瘍細胞膜に発現する中性アミノ酸トランスポーター(LAT1)を介して腫瘍細胞に送達されることが確認されている。一方、メルファランの腫瘍細胞への送達にLAT1がどの程度寄与しているかは明らかにされていない。従って、LAT1の発現の程度がメルファラン投与前にわかれば治療効果を予測することが可能と考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究は、「中性アミノ酸トランスポーターイメージング製剤を用いたPET診断にて、MM病変における異常集積上昇が確認できれば、メルファランの治療効果が期待できる」との仮説を検証する。糖代謝イメージング製剤に加えてアミノ酸代謝イメージング製剤を用い、小動物腫瘍モデルのPET撮像を行い、臨床画像診断に応用することを目指す。

### 3. 研究の方法

MMと悪性リンパ腫(ML)のヒト由来の腫瘍細胞を各々培養し、小動物の皮下に移植して腫瘍モデルを作成する。皮下腫瘍が1cm以上に達した時点で、FDG, Methionine(MET), FBPAの各々のPETトレーサを静注し、PET-CT撮像を行う。各腫瘍細胞における、腫瘍細胞のLAT1発現についてフローサイトメトリの手法を用いて調べる。各々のPET-CT画像解析結果とフローサイトメトリの解析結果を比較検証する。また、MET, FDG, FBPAの各トレーサを用いて健康成人の生理的集積を調べ、比較検証する。

### 4. 研究成果

- (1) 小動物MMモデルにおいて、MET, FDG, FBPAのトレーサを用いたPET-CT結果では、いずれも取り込みが見られ、これらの取り込み程度に有意差は見られなかった。一方、小動物MLモデルにおいてもMET, FDG, FBPAの各トレーサを用いたPET-CT結果では、いずれも取り込みが見られたが、METの取り込みが相対的に弱く、他と比べて有意差が見られた。FDGとFBPAの両者の取り込みには差は見られなかった。
- (2) 腫瘍細胞のLAT1発現についてフローサイトメトリの手法を用いて調べた。MM並びにMLともにLAT1発現が確認された。小動物腫瘍モデルのPET-CT画像解析結果と合わせて、FBPAの集積がLAT1発現と関係性があることが示唆された。
- (3) MET, FDG, FBPAの各トレーサを用いて健康成人の生理的集積を調べ、比較検証した。腎尿路系を除いて、各臓器の生理的集積が低いFBPAを用いた全身PET-CT評価の腫瘍患者への臨床応用が期待できると考えられた。
- (4) FBPA PETの画像上の心プールの集積を計測し、また撮像時の採血中のradioactivityを計測して、比較した。PET-CT画像上の心プール内のradioactivityは、血液中の実測値より過小評価されることがわかった。
- (5) 中性アミノ酸トランスポーターイメージング製剤のFBPA PETの集積上昇はLAT1発現と関係性があるため、メルファランの治療効果予測や判定に期待できると考えられる。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. Beshr R, Isohashi K, et al. Preliminary feasibility study on differential diagnosis between radiation-induced cerebral necrosis and recurrent brain tumor by means of [<sup>18</sup>F]fluoro-borono-phenylalanine PET/CT. Ann Nucl Med. 2018;32(10):702-708. 査読あり
2. Isohashi K, et al. Comparison of the image-derived radioactivity and blood-sample radioactivity for estimating the clinical indicators of the efficacy of boron neutron capture therapy (BNCT): 4-borono-2-<sup>18</sup>F-fluoro-phenylalanine (FBPA) PET study. EJNMMI Res. 2016;6(1):75. 査読あり
3. Isohashi K, et al. Prognostic Value of FDG-PET, Based on the Revised Response Criteria, in Patients with Malignant Lymphoma: A Comparison with CT/MRI Evaluations, Based on the International Working Group/Cotswolds Meeting Criteria. Asia Ocean J Nucl Med Biol. 2015;3(2):91-8. 査読あり

〔学会発表〕(計 12 件)

1. 磯橋佳也子等、脳腫瘍患者における FBPA PET/CT を用いたホウ素濃度の推定 第 15 回日本中性子捕捉療法学会 2018
2. Isohashi K, et al. Estimation of boron concentration in blood and tumor using FBPA PET in BNCT. 第 58 回日本核医学学会学術総会 2018
3. Isohashi K, et al. Estimation of boron (10B) concentration in blood and target tumors after therapeutic dose administration of boronophenylalanine(BPA) using FBPA PET in boron neutron capture therapy. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's 64th Annual Meeting (SNMMI 2018). (国際学会) 査読あり
4. Isohashi K, et al. Estimation of Boron Concentration in Tumors and Surrounding Tissues in Brain Tumor Patients Using FBPA PET. 第 57 回日本核医学学会学術総会 2017
5. 磯橋佳也子 BNCT における FBPA-PET の役割について 第 2 回 Advanced Medical Imaging 研究会 (SAMI 2017) (招待講演)
6. 磯橋佳也子 ホウ素中性子捕捉療法と FBPA-PET 第 17 回日本核医学学会春季大会 (招待講演) 2017
7. Isohashi K, et al. Selection criteria for boron neutron capture therapy candidates based on the SUV images of FBPA PET. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's 63th Annual Meeting (SNMMI 2017). (国際学会) 査読あり
8. Isohashi K, et al. Early treatment effects with anti-CD20 immunotherapy in aggressive non-Hodgkin lymphoma : Histopathological , MR-based morphometric, and FDG PET/CT-based metabolic studies in nude rats. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's 62th Annual Meeting (SNMMI 2016). (国際学会) 査読あり
9. Isohashi K, et al. 4-borono-2-<sup>18</sup>F-fluoro-phenylalanine ( FBPA ) PET-CT evaluation in tumor patients before boron neutron capture therapy ( BNCT ) .日本核医学学会 2016、名古屋国際会議場
10. 磯橋佳也子等、腫瘍患者における FBPA PET/CT 評価、中性子捕捉療法学会、東京大学 2016

11. Isogashi K, et al. Comparison of the T / B ratio in healthy volunteers and tumor patients. 第 12 回日本中性子捕捉療法学会学術大会( 招待講演 )、神戸学院大学 2015
12. Isogashi K, et al. Dynamic whole body distribution of FBPA in humans studied with 3D PET/CT. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM ' 2015), Hamburg, Germany ( 国際学会 ) 査読あり

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 該当なし

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：畑澤 順

ローマ字氏名：Hatazawa, Jun

所属研究機関名：大阪大学

部局名：核物理研究センター

職名：教授

研究者番号(8桁): 70198745

### (2)研究協力者

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。