

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08220

研究課題名（和文）Cu-64 PSMA-PETによる分化型甲状腺癌でのPSMA発現に関する研究

研究課題名（英文）Application of Cu-64 PSMA-PET for the detection of PSMA expression in differentiated thyroid cancer

研究代表者

樋口 徹也（HIGUCHI, TETSUYA）

群馬大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：60323367

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：放射性ヨウ素(I-131)治療抵抗性となった転移性分化型甲状腺癌の治療では、近年、分子標的薬であるレンバチニブが保険適用となったがレンバチニブ治療でも効果不十分な症例に対しての核医学的内照射治療の必要性がある。去勢抵抗性前立腺癌における細胞表面特異性抗原のPSMAをターゲットとしたPSMA治療がI-131治療抵抗性の転移性分化型甲状腺癌の治療として成立するかについては、分化型甲状腺癌病変でのPSMA発現の有無が鍵となる。本研究では、分化型甲状腺癌でのPSMA発現について担癌ヌードマウスモデルにて評価を目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

転移性分化型甲状腺癌の治療として分子標的薬レンバチニブがI-131治療抵抗性症例にて近年、保険適用となった。レンバチニブの効果が十分な症例がある一方、効果が不十分な症例に対する治療がないことや、効果がある場合も高額な分子標的薬を長い期間飲み続けなければならないことも問題となっている。

一方、去勢抵抗性前立腺癌のPSMA治療が、ミュンヘン工科大学などで行われ有効性が確認され、前立腺癌以外の癌でのPSMA発現も報告されている。本研究は、甲状腺癌でのPSMA抗原をターゲットとしたPSMA治療の可能性の評価のために、Cu-64 PSMA-PETが有用であるかにつき評価を行う社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：Radioactive iodine(RAI) refractory differentiated thyroid cancer is treated with newly developed molecular targeted therapy as Lenvatinib.

Cell surface antigen, PSMA is expressed on the surface of castration-resistant prostate cancer and it is also known to be expressed on differentiated thyroid cancer, which makes the targeted therapy using radionuclide become possible. The evaluation of PSMA expression was tried to be evaluated by Cu-64 PSMA-PET using PSMA expressing thyroid cancer cell bearing mice model.

研究分野：核医学

キーワード：分化型甲状腺癌 核医学治療 PET PSMA Cu-64

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

去勢抵抗性前立腺癌における細胞表面特異性抗原の PSMA をターゲットとした PSMA 治療がミュンヘン工科大学など欧米の医療機関で行われ PSA 完解の症例が見られるなど、今後の本邦での臨床応用が期待されている。PSMA は、前立腺癌以外の癌でも発現が見られ、甲状腺癌の治療にも応用の可能性がある。欧米では、Ga-68 PSMA-PET による PSMA 発現の評価が一般的であるが、本邦では、Ga-68 のジェネレーターが高価であり、また、普及も進んでおらず、実際の実施が普及していない。一方、当院では、サイクロトロンにより、Cu-64 の合成が可能であり、動物実験データの実績も多い。

本研究では、放射性ヨウ素(I-131)治療抵抗性の転移性分化型甲状腺癌の治療として PSMA 治療が成立するかについて Cu-64 PSMA-PET により判断できるかについて検討を始めた。I-131 治療抵抗性となった転移性分化型甲状腺癌の治療では、近年、分子標的薬であるレンバチニブが保険適用となったが、レンバチニブ治療でも効果が不十分な症例があり、高血圧や手足症候群や腎障害などの副作用により休薬せざるおえない症例もあり、また、効果があっても費用が高額な分子標的薬を生涯服用し続けなければならないなどの問題点が存在する。I-131 治療抵抗性となった分化型甲状腺癌病変での PSMA 発現を評価することができれば、PSMA 治療の適応となる症例の選択が可能となるため、本研究では、Cu-64 PSMA-PET による PSMA の発現評価を行うシステムを当院で構築すべく、動物実験にてその有用性を評価する準備を行った。

### 2. 研究の目的

転移性分化型甲状腺癌の治療として分子標的薬レンバチニブが I-131 治療抵抗性症例にて近年、保険適用となった。レンバチニブの効果が十分な症例がある一方、効果が不十分な症例でも、甲状腺癌の予後は比較的良好であるため、高額な分子標的薬を長い期間飲み続けなければならないことも問題となっている。

一方、去勢抵抗性前立腺癌の PSMA 治療が、ミュンヘン工科大学などで行われ有効性が確認され、前立腺癌以外の癌での PSMA 発現も報告されている。本研究では、甲状腺癌での PSMA 抗原をターゲットとした PSMA 治療の可能性の評価のために、Cu-64 PSMA-PET が有用であるかにつき評価を行う。

### 3. 研究の方法

放射性ヨウ素(I-131)治療抵抗性となった転移性分化型甲状腺癌の治療では、近年、分子標的薬であるレンバチニブが保険適用となった。レンバチニブ治療でも効果が不十分な症例があり、高血圧や手足症候群や腎障害などの副作用により休薬せざるおえない症例もあり、また、効果があっても費用が高額な分子標的薬を生涯服用し続けなければならないなどの問題点が存在する。去勢抵抗性前立腺癌における細胞表面特異性抗原の PSMA をターゲットとした PSMA 治療が I-131 治療抵抗性の転移性分化型甲状腺癌の治療として成立するかについては、分化型甲状腺癌病変での PSMA 発現の有無が鍵となり、本研究では、Cu-64 PSMA-PET の PSMA 高原の発現評価を行う上での有用性を動物実験にて評価することを目的とする。

本研究では以下の実験を実施し、Cu-64 PSMA-PET の有用性について検証を行う予定である。本学医学部寄附講座バイオイメージング情報解析学スタッフの協力の下、甲状腺分化癌腫瘍移植モデルでの Cu-64 PSMA-PET での評価を行う。

甲状腺乳頭癌細胞株 (K1, FTC-133, FTC-236, FTC-238, R082-W-1)、濾胞癌細胞株 (Nthy-ori 3-1) を購入し培養を行う準備を留学生の Suman Shrestha 氏と行う。甲状腺乳頭癌細胞株 (K1, FTC-133, FTC-236, FTC-238, R082-W-1)、濾胞癌細胞株 (Nthy-ori 3-1) を購入し培養を開始し、甲状腺癌の腫瘍移植マウスモデルを作製する。

Cu-64 PSMA の合成は、群馬大学医学部附属病院中央診療棟の地下 1 階 PET/SPECT 室で行う。住友重機製のサイクロトロン Cypris HM-18 を用いて Cu-64 の合成を行い、Cu-64 PSMA の合成は、ホットラボ室で行う。

合成された、Cu-64 PSMA は、RI 研究施設にて各腫瘍移植モデルマウスの尾静脈より投与を行い、経時的に動物用 PET カメラ (Inveon, Siemens 社製) にて、甲状腺癌への集積状態を撮像する。腫瘍への集積は、SUVmax での評価を行う。経時的撮像では、1 時間までは、ダイナミック撮像を行う。そして、各群 5 匹とし、腫瘍への集積量を %ID/g にて評価する。以上の実験により、Cu-64 PSMA の腫瘍移植マウスでの集積について評価を行う。

### 4. 研究成果

細胞培養、Cu-64 PSMA 合成、動物実験準備を研究助手として研究を実施する Suman Shrestha 氏と行った。コロナ禍に伴う動物実験の準備が困難なこともあり、臨床的な検討や、本研究に関連したテーマに範囲を広げた、研究を行った。

臨床的な検討として、Cu-64 PSMA-PET を行う際に必要となる、texture 解析の有用性について、頭頸部癌症例を対象に検討を行った。術後再発頭頸部扁平上皮癌のセツキシマブの治療効果予測における FDG-PET/CT でのテクスチャー解析の有用性に関して評価を行った。14 症例を対

象に解析し、SHAPEVolume(vx), SHAPEVolume(mL), metabolic tumor volume (MTV), and gray-level run-length matrix run-length nonuniformity (GLRLMRLNU)の指標が治療反応群および不応群において有意に異なることがわかり、治療前の予後予測に有用であることが分かった。今後の、Cu-64 PSMA-PETにおいて、これらの指標と治療効果との関連を調べる基礎的データとなった。

一方、基礎的検討としては、従来検討しておる PET 製剤の 18F-FAMT の集積に関する基礎的な検討を行った。18F-FAMT は、L 型アミノ酸トランスポーターLAT1 に特異的に結合するアミノ酸 PET 薬剤であるが、FDG と比べると悪性腫瘍細胞への集積が相対的に弱い欠点があり、これは、偽陽性所見との関連がある。本研究では、プロベネシドの投与により、FAMT の集積の変化について、検討を行った。プロベネシドの投与により、FAMT の血液クリアランスが延長しその結果、脾、LAT1 陽性臓器で高くなり、腫瘍においては、有意にプロベネシドの前投薬で集積が上昇することが確認できた。これらの成果により、Cu-64 PSMA-PET にて、甲状腺癌への集積に影響を与える薬剤の併用に関しての手法についての示唆が得られた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Anri Inaki, Tohru Shiga, Yoshito Tsushima, Megumi Jinguji, Hiroshi Wakabayashi, Daiki Kayano, Norihito Akatani, Takafumi Yamase, Yuji Kunita, Satoru Watanabe, Tomo Hiromasa, Hiroshi Mori, Kenji Hirata, Shiro Watanabe, Tetsuya Higuchi, Hiroyasu Tomonaga, Seigo Kinuya	4. 巻 36
2. 論文標題 An open-label, single-arm, multi-center, phase II clinical trial of single-dose [ <sup>131</sup> I]meta-iodobenzylguanidine therapy for patients with refractory pheochromocytoma and paraganglioma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 267-278
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-021-01699-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Naoto Mukada, Masahiko Tosaka, Nozomi Matsumura, Rei Yamaguchi, Masanori Aihara, Koji Isoda, Tetsuya Higuchi, Yoshito Tsushima, Hideaki Yokoo, Yuhei Yoshimoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Subtype-dependent difference of glucose transporter 1 and hexokinase II expression in craniopharyngioma: an immunohistochemical study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-80259-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kim M, Gu W, Nakajima T, Higuchi T, Ogawa M, Shimizu T, Yamaguchi T, Takahashi A, Tsushima Y, Yokoo S.	4. 巻 35
2. 論文標題 Texture analysis of [ <sup>18</sup> F]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography for predicting the treatment response of postoperative recurrent or metastatic oral squamous cell carcinoma treated with cetuximab.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med.	6. 最初と最後の頁 871-880
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-021-01623-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakashita T, Matsumoto S, Watanabe S, Hanaoka H, Ohshima Y, Ikoma Y, Ukon N, Sasaki I, Higashi T, Higuchi T, Tsushima Y, Ishioka NS.	4. 巻 8
2. 論文標題 Nonclinical study and applicability of the absorbed dose conversion method with a single biodistribution measurement for targeted alpha-nuclide therapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EJNMMI Phys.	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40658-021-00425-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakashita T, Watanabe S, Hanaoka H, Ohshima Y, Ikoma Y, Ukon N, Sasaki I, Higashi T, Higuchi T, Tsushima Y, Ishioka NS.	4. 巻 35
2. 論文標題 Absorbed dose simulation of meta- <sup>211</sup> At-astato-benzylguanidine using pharmacokinetics of <sup>131</sup> I-MIBG and a novel dose conversion method, RAP.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med.	6. 最初と最後の頁 121-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01548-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanai A, Hanaoka H, Yamaguchi A, Mahendra I, Palangka C, Ohshima Y, Higuchi T, Tsushima Y.	4. 巻 104-105
2. 論文標題 Enhancing the accumulation level of 3- <sup>18</sup> F]fluoro-L- - methyltyrosine in tumors by preloading probenecid.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucl Med Biol.	6. 最初と最後の頁 47-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nucmedbio.2021.11.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanzaki T, Takahashi Y, Higuchi T, Zhang X, Mogi N, Suto T, Tsushima Y.	4. 巻 48
2. 論文標題 Evaluation of a Correction Method for <sup>111</sup> In-Pentetreotide SPECT Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Nucl Med Technol.	6. 最初と最後の頁 326-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2967/jnmt.120.249680.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu K, Kaira K, Higuchi T, Hisada T, Yokobori T, Oyama T, Asao T, Tsushima Y, Shirabe K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Relationship Between Tumor Immune Markers and Fluorine-18- <sup>18</sup> F-Methyltyrosine ([ <sup>18</sup> F]FAMT) Uptake in Patients with Lung Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Imaging Biol.	6. 最初と最後の頁 1078-1086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11307-019-01456-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------