

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07657

研究課題名（和文）89Zr-トラスツズマブとPET/MRおよび乳房専用PET装置を用いた画像診断

研究課題名（英文）Development of PET imaging method of 89Zr-trastuzumab with PET/MR and dbPET

研究代表者

中本 裕士（Nakamoto, Yuji）

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：20360844

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：HER2受容体を有する乳がんでは、抗HER2抗体（トラスツズマブ）が治療に用いられるが、治療効果は必ずしも一律ではないため、トラスツズマブの投与前に非侵襲的に効果予測が求められている。本研究では、撮像装置として一体型PET/MRI装置や乳房専用PET装置を、PET診断剤として89Zr-トラスツズマブを用い、乳がんの原発巣・転移巣におけるHER2受容体の発現状態を非侵襲的に評価できる画像診断法の確立を目指した。本研究期間内に、院内サイクロトロンシステムを用いて臨床利用に十分な放射エネルギーおよび純度の89Zr-トラスツズマブの製造に成功し、PET/CT、PET/MRI装置での撮像条件の最適化を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、臨床利用可能な89Zr-トラスツズマブの製造法を確立するとともに、PET/CTのみならず、PET/MRIにおける撮像法の最適化を行った。本知見を基に今後89Zr-トラスツズマブのPET/CT、PET/MRIおよび乳房専用PET装置での臨床PET試験を実施し、乳がんの原発巣・転移巣におけるHER2受容体の発現状態を非侵襲的に評価できる画像診断法を確立できれば、トラスツズマブの投与前に非侵襲的に効果予測が可能となり、無効群における有害事象の低減、医療費抑制につながる事が期待される。

研究成果の概要（英文）：For the treatment of breast cancer with high expression of HER2 receptor, Anti-HER2 antibody (trastuzumab) is used. However, its therapeutic effect is not always uniform, so non-invasive prediction of the effect is required before trastuzumab administration. In this study, we aimed to establish an imaging method that can noninvasively evaluate the expression status of HER2 receptors in primary tumors and metastases of breast cancer by using an integrated PET/MRI system or a PET system dedicated to breast cancer as imaging equipment and 89Zr-trastuzumab as a PET diagnostic agent. Within the period of this study, we succeeded in producing 89Zr-trastuzumab with sufficient radioactivity and purity for clinical use using an in-house cyclotron system, and optimized the imaging conditions on PET/CT and PET/MRI systems.

研究分野：核医学

キーワード：核医学 乳がん 89Zr

1. 研究開始当初の背景

乳癌は本邦における女性の罹患率トップの悪性疾患であり、2018年は約9万4千人が罹患、すなわち9人に1人の女性が乳癌に罹患する時代になっている。また、日本の乳癌罹患率は40歳台後半から70歳までが高く、他の癌と比較して若い世代の罹患も多いため、社会的な影響が大きい。毎年1万4000人あまりの女性が乳癌により死亡しており、未だ緩徐に増加傾向である。

乳癌の治療には、局所治療として外科切除および放射線療法、全身治療として化学療法、ホルモン療法、および Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) を標的とした抗 HER2 療法がある。この中で抗 HER2 療法は、トラスツズマブやペルツズマブなどの分子標的薬を投与し、乳癌細胞の表面に発現するハーセチン HER2 受容体、すなわち HER2 タンパクの機能を抑制することにより、がん細胞の増殖を抑える治療である。抗 HER2 療法は、乳癌の細胞膜上に HER2 タンパクが発現していることが前提となる。したがって、生検や手術にて乳癌組織を採取し、免疫組織化学法で実際に検体を染めて評価するか、FISH 法を用いて HER2 遺伝子の増幅を評価することによって、治療すべき群を抽出する。しかしながら、乳癌細胞は腫瘍内で HER2 タンパクの分布に不均一性が見られることが知られ、また複数の転移巣があった際に病巣間で発現の相違があることが知られている。さらに時間経過とともに発現が変化することも知られる。このような空間的・時間的変異があるために、都度がん細胞を採取することが望まれるが、临床上は必ずしも全病変からの組織が得られるとは限らない。全身に広がった病変における HER2 タンパク受容体の発現状況を低侵襲で繰り返し評価できれば、適切な治療方針の決定にきわめて有用と考えられる。

核医学イメージング手法、特にポジトロン断層画像法 (PET) は、用いる PET 薬剤に応じて全身の生理的機能を評価することが可能であり、日常診療において組織画像を取得可能な CT との一体型である PET/CT を用いたがん診断が行われている。また近年、組織コントラストの描出が CT に勝る MRI と一体化した PET 装置である PET/MRI が開発され、欧米を中心に臨床利用が進んでいる。さらに、当研究グループではこれまでに産学官連携で乳房専用 PET 装置 (dbPET) を開発した。本装置では従来の PET 装置と比べてより高感度、高解像度で乳がんの PET 画像を取得できることを見出している。

また、HER2 を標的とした PET 診断剤としては、長半減期核種 (^{64}Cu : 半減期 12 時間、 ^{89}Zr : 半減期 78 時間) を標識したトラスツズマブが報告されている。しかしながらこれまでの臨床研究において、これらの薬剤を用いた PET イメージングは PET/CT 装置を用いたものにとどまり、PET/MRI および dbPET を用いた PET イメージングの報告はなかった。

2. 研究の目的

本研究では、撮像装置として一体型 PET/MR 装置や乳房専用 PET 装置を、PET 診断剤として半減期が比較的長いポジトロン核種ジルコニウム-89 (^{89}Zr) で標識した抗 HER2 抗体 (89Zr-トラスツズマブ) を用い、乳がんが疑われ、生検にて組織学的に乳癌が確定した患者、あるいは乳がんの治療後に再発が疑われた患者を対象に PET 診断を実施し、 ^{18}F -FDG などの薬剤、および PET/CT 装置を用いた PET 撮像など、従来の手法と比較することにより、乳がんの原発巣・転移巣における HER2 受容体の発現状態を非侵襲的に評価できる画像診断法の確立を目指す。

3. 研究の方法

^{89}Zr -トラスツズマブの合成

^{89}Zr -トラスツズマブの原材料である $^{89}\text{Zr}(\text{oxalate})_4$ は Figure 1 に示す方法に従い製造した。具体的には、まず ^{89}Y ターゲットコインを固体ターゲット専用シャトルに装着した後、シューターシステムを用いてサイクロトロン (PETTrace860、GE ヘルスケア社製) にセットし、プロトンビーム (13MeV) をターゲットに 30~120 分照射した。プロトン照射した ^{89}Y ターゲットコイン含有シャトルをシューターシステムを用いてホットセル内に回収した後、固体ターゲット溶解システム (QIS、ARTMS 社製) に移し、6.5N HCl 溶液を用いて ^{89}Y ターゲットコイン中に含まれる ^{89}Zr イオンを溶解した。 ^{89}Zr イオン含有溶解液を多目的合成装置 (FASTlab2、GE ヘルスケア社製) に送液し、イオン交換カラム (ZR resin カラム) に ^{89}Zr イオンを吸着させた後、oxalate 溶液で溶出し、 $^{89}\text{Zr}(\text{oxalate})_4$ を得た。得られた $^{89}\text{Zr}(\text{oxalate})_4$ について、ゲルマニウム半導体検出器を用いてガンマ線エネルギースペクトル測定を行った。

トラスツズマブ溶液を遠心式限外ろ過フィルターを用いて溶媒置換 (0.1 M NaHCO_3 バッファー、pH8.2 に置換) した後、p-SCN-Bn-Deferoxamine (50 当量) を加え、室温で 90 分間反応させた。反応液をサイズ排除カラム (PD-10、Cytiva 社製) を用いて精製し、Deferoxamine-トラスツズマブを得た。得られた Deferoxamine-トラスツズマブ溶液に $^{89}\text{Zr}(\text{oxalate})_4$ を添加し、さらに炭酸カリウム (1 M) を少量加えて反応溶液の pH を中性に調製した後、室温で 1 時間反応させた。反応液をサイズ排除カラム (PD-10) を用いて精製し、 ^{89}Zr -トラスツズマブを得た。得られた ^{89}Zr -トラスツズマブの放射化学的純度はサイズ排除クロマトグラフィー (TSK gel SW3000、Toشو

Bioscience 社製) を用いて評価した。なお、分子量については別途 MW marker (オリエンタル酵母社製) の HPLC 分析データと比較することにより評価した。

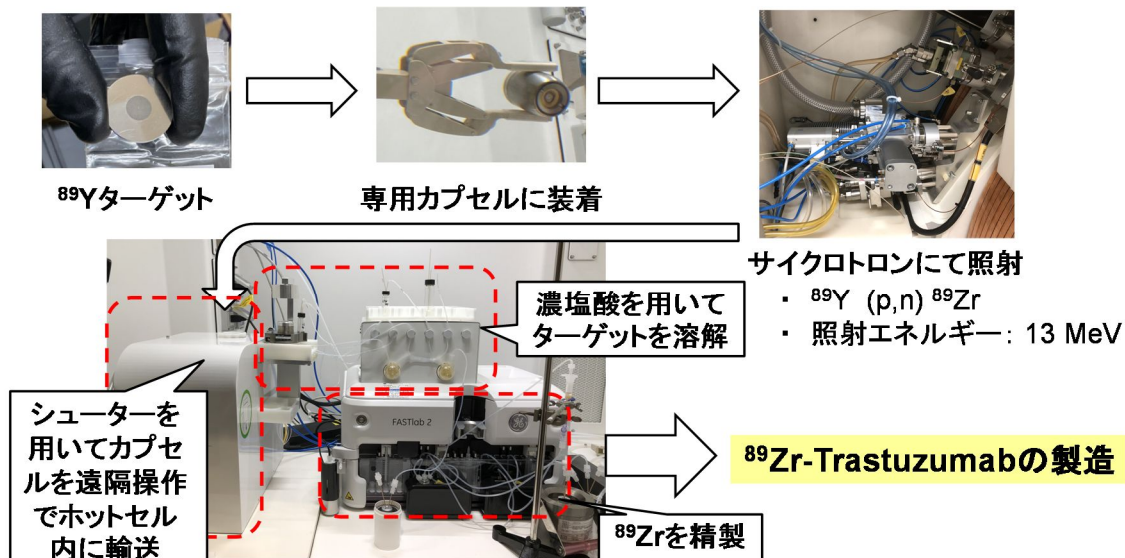


図1. 固体ターゲットシステムを用いた ^{89}Zr の製造法

^{89}Zr ファントム測定

^{89}Zr の放射能測定はドーズキャリプレート (CRC-55tR 型、CAPINTEC 社製) を用いて行った。なお、Cal 番号は既報に従い「517」に設定して行った。また測定に用いる ^{89}Zr は、 $^{89}\text{Zr}(\text{oxalate})_4$ をイオン交換 (QMA) カラムにてカウンターイオンを Cl^- に交換した $^{89}\text{ZrCl}_4$ を用いた。 $^{89}\text{ZrCl}_4$ を NEMA ファントムに充填し、PET/CT および PET/MRI においてファントム測定を行った

4. 研究成果

^{89}Zr -トラスツズマブの合成

サイクロトロン固体ターゲット照射システム、固体ターゲット溶解システム、および多目的合成装置を用いることで、遠隔操作にて $^{89}\text{Zr}(\text{oxalate})_4$ を最大 2 GBq 得ることに成功した。また、得られた $^{89}\text{Zr}(\text{oxalate})_4$ のガンマ線スペクトルを測定したところ、消滅放射線 (511 keV) に加えて ^{89}Zr 由来のガンマ線 (909 keV) のみ検出し、得られた最終溶液中に含まれる核種は ^{89}Zr のみであることを確認した (図2)。

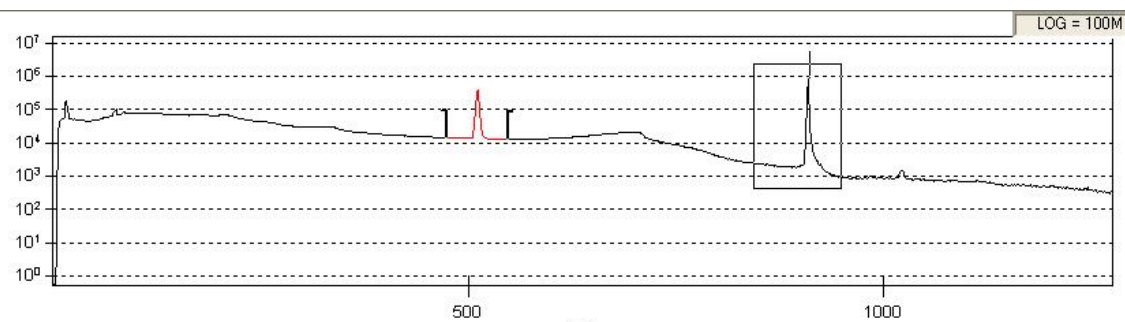


図2. $^{89}\text{Zr}(\text{oxalate})_4$ のガンマ線スペクトル

得られた $^{89}\text{Zr}(\text{oxalate})_4$ を Deferoxamine-トラスツズマブ と反応させ、サイズ排除カラムで精製した後、得られた ^{89}Zr -トラスツズマブをサイズ排除クロマトグラフィー (HPLC) を用いて分析したところ、その放射化学的純度は 95% 以上であった (図3)。以上の結果より、院内サイクロトロンシステムを用いて臨床利用可能な高純度の ^{89}Zr -トラスツズマブを製造できることを確認した。

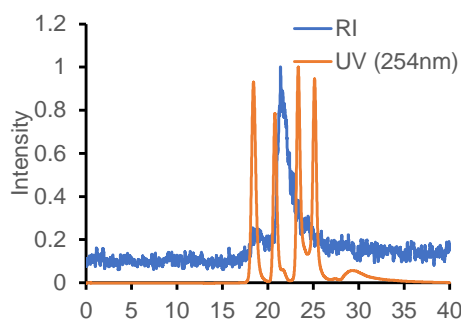


図3. サイズ排除クロマトグラフィー (HPLC) を用いた ^{89}Zr -トラスツズマブの放射化学的純度評価

^{89}Zr ファントム測定

PET/CT および PET/MRI 装置において、 $^{89}\text{ZrCl}_4$ を充填した NEMA ファントムを用いてファントム測定を行ったところ、均一な画像が得られ、定量評価にも問題ないことを確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyake KK, Kataoka M, Ishimori T, Matsumoto Y, Torii M, Takada M, Satoh Y, Kubota K, Satake H, Yakami M, Isoda H, Ikeda DM, Toi M, Nakamoto Y	4. 巻 11
2. 論文標題 A Proposed Dedicated Breast PET Lexicon: Standardization of Description and Reporting of Radiotracer Uptake in the Breast	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 1267
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics11071267	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 4件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 三宅可奈江
2. 発表標題 乳房専用PETで見る乳癌の集積像とレキシコンについて
3. 学会等名 第98回東海核医学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅可奈江
2. 発表標題 Dedicated breast PET lexicon to standardize description and reporting breast uptake
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 弓削瞬介、三宅可奈江、片岡正子、大野和子、子安翔、野橋智美、石守崇好、佐賀恒夫、戸井雅和、中本裕士
2. 発表標題 乳房専用PETによる形態学的・定量的パラメーターを用いた乳癌患者の予後予測
3. 学会等名 第80回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北野香雪、三宅可奈江、石守崇好、片岡正子、弓削瞬介、子安翔、河口浩介、高田正泰、戸井雅和、中本裕士
2. 発表標題 Clinical, pathological and imaging features associated with subcutaneous uptake on whole-body [18F] FDG-PET/CT in patients with breast cancer
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田上穂、板垣孝治、大石妙枝、三宅可奈江、片岡正子、中本裕士
2. 発表標題 機械学習を用いたマンモPET画像のデノイズについての検討
3. 学会等名 第78回日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北野香雪、三宅可奈江、石守崇好、片岡正子、弓削瞬介、河口浩介、高田正泰、竹内康英、山田洋介、戸井雅和、中本裕士
2. 発表標題 Clinicopathological features related to subcutaneous/cutaneous uptake in breast cancers
3. 学会等名 第62回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三宅可奈江
2. 発表標題 核医学で迫る乳癌の画像診断
3. 学会等名 第35回 滋賀京都乳房画像研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yurika Kitano, Kanae K. Miyake, Takayoshi Ishimori, Masako Kataoka, Shunsuke Yuge, Sho Koyasu, Tomomi Nobashi, Kosuke Kawaguchi, Masahiro Takada, Masakazu Toi, Yuji Nakamoto
2. 発表標題 Predictive value of subcutaneous uptake on 18F-FDG PET/CT for distant metastasis in breast cancer patients
3. 学会等名 SNMMI 2022 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shunsuke Yuge, Kanae K. Miyake, Masako Kataoka, Yoshiaki Matsumoto, Takayoshi Ishimori, Masahiro Yakami, Hiroyoshi Isoda, Masahiro Takada, Masakazu Toi, Yuji Nakamoto
2. 発表標題 Comparison of diagnostic performance of dedicated breast PET and tomotynthesis in opportunistic breast cancer screening
3. 学会等名 SNMMI 2022 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kanae K. Miyake
2. 発表標題 Proposed dedicated breast PET lexicon for standardization of description and reporting
3. 学会等名 The 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔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
研究分担者	志水 陽一 (Shimizu Yoichi) (90634212)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	河井 可奈江 (三宅可奈江) (Miyake-Kawai Kanae) (60812641)	京都大学・医学研究科・特定助教 (14301)	
研究分担者	片岡 正子 (Kataoka Masako) (10611577)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	
研究分担者	石守 崇好 (Ishimori Takayoshi) (70742211)	公益財団法人田附興風会・医学研究所 保健・健康研究部・研究主幹 (74314)	
研究分担者	松本 純明 (Matsumoto Yoshiaki) (80760769)	京都大学・医学研究科・特定助教 (14301)	

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