

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月20日現在

機関番号：84203

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21659297

研究課題名（和文） アミノ酸輸送システムAに着眼した新規癌分子標的PET診断法の開発

研究課題名（英文） Development of newly-designed molecular targeted diagnostic PET study using system A amino acid tracer

研究代表者

東 達也 (HIGASHI TATSUYA)

滋賀県立成人病センター（研究所）・画像研究部門・総括研究員

研究者番号：50324629

研究成果の概要（和文）：腫瘍診断の領域で広く用いられる FDG-PET の欠点である炎症性疾患への偽陽性を克服するため、システム A 輸送体を介した人工アミノ酸製剤である [*N*-methyl-¹¹C]MeAIB; α -methylamino-isobutyric acid を開発、安全性を確認、薬剤合成法を確立し、腫瘍診断法としての基礎を確立した。ヒト癌患者を対象とした臨床的な研究を推進し、合計 200 例以上の脳腫瘍、胸部腫瘍、前立腺腫瘍患者を検討し、良悪性鑑別診断として一定の評価を得た。

研究成果の概要（英文）：In order to overcome the drawback of false positive diagnosis at FDG-PET in the patients with inflammatory diseases, we have developed [*N*-methyl-¹¹C]MeAIB, an artificial system A amino acid PET tracer, confirmed its safety at animal and human study, established its sophisticated synthesis methods, and established its basic procedure at clinical oncologic human study. We have finished more than 200 cases of patients with various tumors including brain tumors, chest cancers, and prostate cancers, and MeAIB-PET has shown its valuable clinical role in the differential diagnosis between cancers and inflammatory diseases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	0	1,200,000
2010年度	900,000	0	900,000
2011年度	900,000	270,000	1,270,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	270,000	3,270,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：アミノ酸輸送システム・PET 検査・脳腫瘍・胸部腫瘍・前立腺腫瘍

1. 研究開始当初の背景

腫瘍細胞におけるアミノ酸輸送システムは発現が亢進しており、腫瘍増殖のために必要なタンパク合成のため天然のアミノ酸だ

けでなく人工のアミノ酸利用率も非常に高い。これを応用したアミノ酸製剤を用いた PET の開発は、その情報を用いることで、PET による画像診断だけでなく様々な測定検出

方法の発展を促すなどの可能性もある有望な分野である。

また、FDG-PET では、前立腺癌・胃癌・肝癌等の診断などで不得意とされ、癌の多様性を捉えるには限界があることから、ポストFDG として酢酸・コリン・FLT 等の腫瘍診断薬が開発されている。中でも、L-[Methyl- ^{11}C]methionine はアミノ酸 PET 診断薬として広く応用されているが、これはアミノ酸輸送システム L の測定を目的としたもので、アミノ酸輸送システム A の活性度を選択的に計測・定量し可視化する技術は日本ではまだ行われていない。アミノ酸輸送システム A と L の活性度の違いを判別できれば抗癌剤の薬物動態や薬効予測が可能となり、アミノ酸輸送システム A を介して取り込みがある抗癌剤の開発に発展し、創薬において非常に有用であると思われる。さらに A と L の活性度の違いを判別できれば、癌治療効果早期判定に繋がるだけでなく癌の早期画像診断や適応癌患者の層別化（テーラーメイド医療）に有用である可能性があり、社会的な効果・癌患者の福祉増進に大きく寄与し、癌治療成績の見極めと癌治療法の選択に大きく貢献すると期待される。

2. 研究の目的

細胞内アミノ酸シグナル系で重要なアミノ酸輸送システムに着目し、L-[Methyl- ^{11}C]methionine PET によるアミノ酸輸送システム L とは異なる、[*N*-methyl- ^{11}C]MeAIB; α -methylamino-isobutyric acid によるシステム A を標的にした新規分子イメージング薬剤の開発と画像解析法の確立を目標としたトランスレーショナルリサーチを行う。癌治療戦略に大きく寄与しうる細胞機能を判別可能にする画像診断の開発を目指し、放射性 ^{11}C 標識 MeAIB を新規薬剤として合成し、アミノ酸輸送システム A の分布や活性を定量化しうる生体イメージング診断法の開発である。

3. 研究の方法

① [*N*-methyl- ^{11}C]MeAIB の合成

放射性 ^{11}C 標識体（基礎実験には、より半減期の長い ^{14}C 体を使用）の合成のため、まず液相法により [^{11}C]CO₂ から [^{11}C]CH₃I を合成した後、200°C に加熱したシルバートリフレート (AgOTf) を利用してメチルトリフレート ([^{11}C]CH₃OTf) をオンライン的に製造する。得られた [^{11}C]CH₃OTf は、前駆体である α -aminoisobutyric acid methyl ester hydrochloride (AIB-OMe·HCl) を含むメタノール/アセトン溶液中に PMP (2, 2, 6, 6, *N*-pentamethyl-piperidine) の塩

基存在下でバブリングさせ、60°C で 3 分間反応させる。その後 2M 水酸化ナトリウムにより加水分解を行い、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分離精製し目的標識物である [*N*-methyl- ^{11}C]MeAIB を得る。将来の臨床応用を目指して、高標識率で高比放射能の放射性薬剤合成法開発のために、反応溶液や触媒、温度等の種々の反応条件や分離溶媒選択さらには至適分離・精製方法に関する詳細な検討を繰り返し行った。

② [*N*-methyl- ^{11}C]MeAIB の急性毒性と被曝線量の検討

4 週令 ddy 系マウス (約 20 g) の雌雄各 3 匹について、(i) MeAIB については、臨床想定最大の投与量 740 MBq/74 nmol/60 kg (最低比放射能 10 TBq/mmol を想定して) の 10,000 倍相当の 12.3 $\mu\text{mol/kg}$ (1.44 mg/kg) を単回静脈投与、(ii) 合成前駆体 (AIB-OMe·HCl) については、12.3 $\mu\text{mol/kg}$ (1.89 mg/kg) を単回静脈投与、(iii) 臨床用調製薬剤 3 ロットの [*N*-methyl- ^{11}C]MeAIB については、0.2 mL/匹 (標準的な臨床での投与量の 100 倍以上) を単回静脈投与して、第 15 日目まで急性死の有無・行動異常・体重変化について観察した。第 15 日目に屠殺解剖し病理学的検討を行い、さらに、専用のソフトウェアを用いて放射線被曝線量計算により人体における被曝線量 (mSv/MBq) を求め、[*N*-methyl- ^{11}C]MeAIB の適正を確認した。

③ 臨床検討

安全性を確認、放射性被曝量の確認に基づき、当院の倫理委員会等での検討を終え、健常ボランティアおよび担癌患者への投与に許可を取得し、平成 22 年度より健常ボランティア検査を行い、安全性の確認、至適検査時間などの検討を重ねた末、当センターの患者を中心にヒト癌患者を対象とした臨床的な研究を推進した。脳腫瘍患者、胸部腫瘍患者を中心とした検討を行い、良悪性の鑑別などを行い、診断精度を検討した。

4. 研究成果

我々はシステム A 輸送体を介した細胞内輸送が行われる、人工アミノ酸製剤である [*N*-methyl- ^{11}C]MeAIB を本邦で初めて開発に成功し、放射性薬剤としての薬剤合成法を新規開発し、臨床的にも十分対応可能な安定的な薬剤合成法を確立した。マウスを用いた急性毒性、亜急性毒性試験等による安全性を確認、放射性被曝量の確認に基づき、当院の倫理委員会等での検討を終え、健常ボランティアおよび担癌患者への投与に許可を取得し、平成 22 年度より健常ボランティア検査を行い、安全性の確認、至適検査時間などの検討を重ねた末、当センターの患者を中心にヒト癌患者を対象とした臨床的な研究を推進し

た。

ヒト癌患者を対象としたポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) 検査は平成 21 年度の開始後、担癌患者での臨床研究は、平成 24 年 6 月現在すでに症例数にして合計 200 例以上に上っている。脳腫瘍患者、胸部腫瘍患者を中心とした検討を継続中、また前立腺癌患者を対象とした検討も開始し、FDG-PET との比較検討も行い、炎症性疾患への FDG の偽陽性症例を良好に診断しうるなど、MeAIB の良悪性鑑別診断能は有用で、補助診断としての一定の評価を得られた。多数の学会報告も行っている。すでに多くの学会にて優秀論文賞も獲得しており、有望な PET 検査となってきた。現在これらの成果を医学論文として投稿中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 10 件)

1. Tatsuya Higashi, Ryuichi Nishii, Shinya Kagawa ら。Assessment of efficacy of [¹¹C]-MeAIB PET/CT as a biomarker of the system A amino acid transport: Comparison with [¹⁸F]-FDG and MRI in the patients with prostate cancer. 59th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, Miami, USA, June 9th, 2012.
2. 東達也、西井龍一、加川信也ら。新規アミノ酸ポジトロン製剤 MeAIB による縦隔腫瘍 PET 診断 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会、2012 年 2 月 11 日 プラザ淡海、滋賀
3. 東達也、西井龍一、加川信也ら。新規アミノ酸ポジトロン製剤 MeAIB による前立腺癌 PET 診断—FDG、MRI との比較検討による中間報告— 第 51 回日本核医学会学術総会、2011 年 10 月 28 日 つくば国際会議場、埼玉
4. Tatsuya Higashi, Ryuichi Nishii, Shinya Kagawa ら。Usefulness of Double Tracer PET study using [¹⁸F]FDG and Amino Acid Radiotracer, [¹¹C]MeAIB, in the Diagnosis of Mediastinal Diseases. 58th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, San Antonio, USA, June 6th, 2011.
5. 東達也、西井龍一、加川信也ら。悪性リンパ腫ステージングにおける新規アミノ酸 PET 製剤 MeAIB の臨床応用 第 24 回京滋臨床血液研究会、2011 年 02 月 04 日 シェラトン都ホテル京都、京都
6. 東達也、西井龍一、加川信也ら。新規アミノ酸ポジトロン製剤 MeAIB による胸部腫瘍 PET 診断 第 50 回日本核医学会学術総会、

2010 年 11 月 11 日 大宮ソニックシティ、埼玉

7. 東達也、西井龍一、加川信也ら。アミノ酸ポジトロン製剤 MeAIB を用いた胸部腫瘍 PET 診断の初期経験 第 43 回日本核医学会近畿地方会、2010 年 07 月 24 日 大阪、国際交流センター
8. Tatsuya Higashi, Ryuichi Nishii, Shinya Kagawa ら。Usefulness of New Amino Acid Radiotracer, [¹¹C]MeAIB, in the Oncologic PET Diagnosis of Chest Malignancies. 57th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, Salt Lake City, USA, June 11th, 2010.
9. 東達也、西井龍一、加川信也ら。新規アミノ酸ポジトロン製剤 MeAIB による胸部腫瘍 PET 診断 第 2 回呼吸機能イメージング研究会学術集会、2010 年 1 月 30 日 沖縄コンベンションセンター、沖縄
10. 東達也、西井龍一、加川信也ら。脳腫瘍に対する PET 検査—MeAIB, Methionine, FDG 三核種による画像比較の初期経験 第 49 回日本核医学会 総会、2009 年 10 月 01 日 旭川市民文化会館、北海道

[その他]

ホームページ等

<http://www.shigamed.jp/>

学会賞など受賞歴

1. 平成 24 年 2 月 11 日 第 4 回 呼吸機能イメージング研究会 優秀演題賞 受賞
2. 平成 23 年 6 月 7 日 The 58th Society of Nuclear Medicine (SNM) Annual Meeting, San Antonio, US, June, 2011. Poster Award finalist. (優秀論文賞) (Oncology-Clinical Diagnostic Track (臨床腫瘍研究部門))
3. 平成 22 年 6 月 7 日 The 57th Society of Nuclear Medicine (SNM) Annual Meeting, Salt Lake City, US, June, 2010. First Place Poster Award (最優秀論文賞) (Oncology-Clinical Diagnostic Track (臨床腫瘍研究部門))
4. 平成 22 年 1 月 31 日 第 2 回 呼吸機能イメージング研究会 優秀演題賞 受賞

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東 達也 (HIGASHI TATSUYA)
滋賀県立成人病センター (研究所)・
画像研究部門・総括研究員
研究者番号: 50324629

(2) 研究分担者

西井龍一 (NISHII RYUICHI)
宮崎大学・医学部・講師

研究者番号 : 60463212

加川信也 (KAGAWA SHINYA)
滋賀県立成人病センター (研究所) ・
画像研究部門 ・ 主任研究員
研究者番号 : 10393191

(3) 連携研究者

なし