

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07622

研究課題名（和文）89Zr-PSMA-PETを用いた新たな前立腺癌の画像診断法の確立

研究課題名（英文）Novel imaging method for prostate cancer using 89Zr-PSMA-PET

研究代表者

馬場 眞吾（Baba, Shingo）

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：80380450

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：89Y箔を切断後、金DISC上に固定し照射を行った。標識薬剤についてはIAB2Mとデスデリオキサミンを過去の文献法をもとに結合させ2-3mgのDf-IAB2Mに対して89Zrを混合させ、断続的に振盪しながら室温でインキュベートし結合させた。放射性標識率は80%以上であり、放射化学的純度はインスタント薄層クロマトグラフィーにより95%以上であった。これにより89Zr標識された抗PSMA抗体が安定的に標識可能であることが示された。動物実験については動物実験施設の89Zrの許可申請がまだおりておらず、実現できていないが、今後も実験を継続する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、前立腺がんに対する治療対象となった患者において、89Zr-PMSA PET/CT検査法の確立とその臨床的意義と有用性を検証する研究である。本研究により、89Zr-PMSA 集積の有無が生検による結果と強い相関が得られれば、非侵襲的な高精度の前立腺がん転移病変検出法として利用できる。すなわち生検偽陰性の可能性、生検陽性でもPETで大部分の病変が陰性であれば効果が悪い可能性、病変によって薬剤への反応性が異なる可能性などより治療の個別化に貢献できる。またあらかじめ治療効果が不良と予想される患者を識別する方法が確立されれば大幅な医療費の削減など医療経済効果も期待できる。

研究成果の概要（英文）：The 89Y foil was cut, fixed on gold DISC, and irradiated. For the labeled drug, IAB2M and desferioxamine were combined based on previous literature methods. 2-3 mg of Df-IAB2M was mixed with 89Zr and incubated at room temperature with intermittent shaking for binding. Radiolabeling was >80% and radiochemical purity was >95% by instant thin layer chromatography. This demonstrated that 89Zr-labeled anti-PSMA antibodies can be stably labeled. Although animal experiments have not yet been realized because the application for permission for 89Zr at the animal testing facility has not yet been approved, we plan to continue these experiments in the future.

研究分野：核医学

キーワード：PET検査 前立腺癌 PSMA

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

前立腺がん(PC)は、欧米における男性のがん死亡原因の第一位であり本邦においても有病率が増加している。直腸診や血清中の前立腺特異抗原(PSA)などの標準的な診断スクリーニングでは、早期病変の発見においての感度は低く、またCT、MRIなど形態画像診断にも転移病変の検出などに限界があることが報告されている。病期分類の精度を改善し、前立腺がん患者のリスク層別化を行うためには、さらなるツールが必要とされている。

核医学検査に代表される分子イメージング技術は、非侵襲的かつ定量的なアプローチが可能であり、従来法では困難であった全身がん病変マップの作成が可能で生検部位決定や病期分類に有用である。現在、いくつかのPET薬剤がPC検出のために臨床で研究されている。18F-FDGはブドウ糖代謝を評価して悪性病変を同定する広く用いられている方法であるが、PCにおいてはブドウ糖代謝が低いものが多く診断能に限界がある。本研究は、前立腺がんに対する治療対象となった患者において、89Zr-PMSA PET/CT検査法の確立とその臨床的意義と有用性を検証する研究である。

### 2. 研究の目的

本研究は、前立腺がんに対する治療対象となった患者において、89Zr-PMSA PET/CT検査法の確立とその臨床的意義と有用性を検証する研究である。

当施設は89Zrを用いた研究用PETトレーサーが合成可能で、かつ前立腺がん診療における十分な経験を持つ。本研究により、89Zr-PMSA集積の有無が生検による結果と強い相関が得られれば、非侵襲的な高精度の前立腺がん転移病変検出法として利用できる。

さらに同一個人でも病変によって集積程度に差があれば生検の結果を補完する検査法となりうる。すなわち生検偽陰性の可能性、生検陽性でもPETで大部分の病変が陰性であれば効果が悪い可能性、病変によって薬剤への反応性が異なる可能性などより治療の個別化に貢献できる。またあらかじめ治療効果が不良と予想される患者を識別する方法が確立されれば大幅な医療費の削減など医療経済効果も期待できる。本研究は、前立腺癌病変の描出における89Zr-PMSA PET/CTの有用性について検証し、臨床応用を行うことを目的とする。計画している具体的な研究項目は、89Zr-PMSA合成法の確立と生検結果を基準とした89Zr-PMSA PETの感度・特異度の算出、治療効果との比較の3つである。この方法により前立腺癌病変の非侵襲的な画像診断法を確立する。

### 3. 研究の方法

本研究では、まずPSMA抗体への89Zr標識法を確立し薬剤の安定性に関する試験を行う。次に動物実験による抗原発現腫瘍への集積確認、抗原特異性と腫瘍分布を確認する。次の段階として去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とし、治療開始前に89Zr-PMSA PET/CTを施行する。免疫染色によって得られたPSMAの発現程度とPET画像所見を元に89Zr-PMSA PET/CT検査の感度・特異度、89Zr-PMSA PET/CT集積の患者間、患者内病変間のばらつきの評価89Zr-PMSA PET/CTでの集積程度と治療効果の関連を調べる。

1. トレーサー合成法の確立：IAB2M(PSMA抗体)の89Zr標識法を確立する。リンカーにはデスフェリオキサミンを使用する。標識の具体的方法については海外にてすでに文献報告された既存の方法に従う。ここでは89Zr-PMSAの化合物安定性、放射化学的純度、標識率、合成の再現性、収率、比放射能を評価し、安定かつ再現性よく合成する標識法を確立する。

2. 前臨床評価：PMSAを発現させた腫瘍(LNCAP)および発現のない他の腫瘍株の両方を移植したマウスに89Zr-PMSA PET/CTを尾静脈より投与し

、投与後にbiodistribution法にて各臓器、2種類の腫瘍へのトレーサー集積程度を比較する。ここでは急性毒性の有無と全身臓器の分布、腫瘍への特異的集積の有無を評価する。

3. 臨床評価：本院倫理委員会での承認ののち、遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌と診断され、治療を施行する予定の患者のうち、本研究の趣旨を説明し同意を得た患者に対して、通常検査として施行されている造影CTおよび骨シンチ、18F-FDG PET/CTに加え89Zr-PMSA PET/CTを施行する。89Zr-PMSA PET/CTの施行時期は、同意患者の状況も考慮した上で、治療開始前3か月以内(同日は除)とする。89Zr-PMSA PET/CTを施行する症例数は3年間で40例を目標とする。

### 4. 研究成果

サイクロトロン照射条件を検討し、 $^{89}\text{Zr}$  の安定製造に成功した。まず  $100\ \mu\text{m}$  の  $^{89}\text{Y}$  箔を切断後、金 DISC 上に固定し上部に  $50\ \mu\text{m}$  の AL 箔を張り付けることで固定した。住友重機械製の小型サイクロトロン HM20V の出力を  $12\ \text{MeV}$  に変更し、 $20\ \mu\text{A}$  にて 45 分の照射を行った。 $^{89}\text{Zr}$  の精製は Dowex1X8 陰イオン交換樹脂カラムを用い、 $12\ \text{M HCL}$  溶液にて溶出を行った。 $^{89}\text{Zr}$  の pH は  $1\ \text{M Na}_2\text{CO}_3$  で約  $7.0\text{-}7.2$  に調整した。また標識薬剤については IAB2M とデスデリオキサミンを過去の文献法をもとに結合させ  $2\text{-}3\ \text{mg}$  の Df-IAB2M に対して  $^{89}\text{Zr}$  を混合させ、断続的に振盪しながら室温でインキュベートし結合させた。1-1.5 時間後、反応を  $10\ \mu\text{L}$  の  $50\ \text{mM DTPA}$  ( $\text{pH}\sim 7$ ) でクエンチし、非特異的に結合した  $^{89}\text{Zr}$  を除去した。放射性標識率は  $80\%$  以上であり、放射化学的純度はインスタント薄層クロマトグラフィーにより  $95\%$  以上であった。これにより  $^{89}\text{Zr}$  標識された抗 PSMA 抗体が安定的に標識可能であることが示された。動物実験については動物実験施設の  $^{89}\text{Zr}$  の許可申請がまだおりておらず、実現できていない。最終年度を終了したが、今後も実験を継続する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
研究分担者	磯田 拓郎  (isoda trakuro)  (90452747)	九州大学・大学病院・講師   (17102)	
研究分担者	丸岡 保博  (maruoka yasuhiko)  (00637928)	九州大学・大学病院・助教   (17102)	
研究分担者	北村 宜之  (kitamura yoshiyuki)  (70644722)	九州大学・医学研究院・助教   (17102)	
研究分担者	山田 明史  (yamada akihumi)  (00565129)	九州大学・大学病院・助教   (17102)	
研究分担者	石神 康生  (ishigami kosei)  (10403916)	九州大学・医学研究院・教授   (17102)	

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
---------	---------