

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 5 月 15 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591544

研究課題名（和文）個別的アミノ酸輸送担体標的治療併用による R I 治療効果向上に関する研究

研究課題名（英文）Evaluation of improved therapeutic effect of radioisotope therapy combining targeted inhibition of amino acid transporter.

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

研究成果の概要（和文）：頭頸部腫瘍を対象に、LAT1 の発現、増殖能の指標である Ki-67 標識指数（Ki-67 LI）と ^{18}F -AMT の集積性との関係を調べた結果、 ^{18}F -AMT 集積は Ki-67 標識指数による腫瘍細胞増殖能と相関することがわかった。一方、 ^{131}I -MIBG 治療の効果判定においては、治療後 1 週間の血液中のカテコールアミン測定が有用であること、また、治療効果における FDG-PET、CT、 ^{123}I MIBG シンチグラフィの効果判定における有用性の比較検討では、FDG-PET による機能診断が最適な治療効果判定法であることが示された。

研究成果の概要（英文）：Correlation of ^{18}F -AMT uptake and cellular growth activity evaluated by Ki-67 labeling index was assessed in patients with head and neck cancer. As a result, significant correlation of both indexes was confirmed. As for ^{131}I -MIBG therapy, the early therapeutic response by the measurement of serum catecholamine 1 week after injection of ^{131}I -MIBG was assessed and serum catecholamine is proved to be significantly related with better response. Furthermore, diagnostic utility of FDG-PET/CT comparing with ^{123}I -MIBG scintigraphy and X-ray CT in the evaluation of therapeutic effect of ^{131}I -MIBG was assessed and it is confirmed that FDG-PET/CT is useful in the evaluation of therapeutic response of ^{131}I -MIBG in malignant pheochromocytoma.

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	360,000	1,560,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：核医学治療、核医学

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：(1)アミノ酸輸送担体(LAT1)、(2)神経内分泌腫瘍、(3)F-18 標識αメチルタイロシン、(4) ポジトロンCT、(5) RI 内用療法

1. 研究開始当初の背景

人口の高齢化とあいまって、癌患者の数は年々増加し、癌による死亡率は、2005年の癌死亡数は、1980年の約2倍となっている。早期診断は、癌の治癒率向上には、非常に重要である。近年、早期診断の重要性が再認識され、政策的な対応も進み、乳癌においては、マンモグラフィ検診の受診率向上を訴えるコマーシャルをマスコミでよく耳にするようになってきている。また、PET 検診による癌の早期発見も有効な方法であり、その受診者も年々増加している。早期に癌が発見された場合は、外科治療や内視鏡的治療などで治癒をめざすことは可能であり、さらに、放射線治療や化学療法、免疫療法などを組み合わせることにより、さらに治療効果が向上してくる。さらに、分子標的治療も、非常に有効な治療であり、従来の常識を一変させるインパクトを持っている。分子標的治療薬には、Ph 染色体の遺伝子産物 Bcr-Abl を標的としたイマチニブ製剤など小分子化合物と抗 CD20 抗体で悪性リンパ腫の治療に使われるリツキサンや関節リウマチの治療に使われる、インフリキシマブなどモノクローナル抗体製剤があり、近年その種類が加速度的に増加している。一方、治療効果の非常に高い症例がある一方、効果が乏しく、副作用が目立ち、中には死亡例も見られ、問題となっている。この様な、状況より、遺伝子診断による治療効果予測が行われ、より治療効果の高い症例を治療前に選別する試みが始まり、テーラーメイド医療 (tailor made medicine) による治療法の個別化が実際に進行している。

ポジトロンCT (PET) は、陽電子放出核種を用いて生体内の臓器血流や代謝異常を定量的に評価する診断技術であり、特に¹⁸F-FDGは、癌の初期診断や治療効果判定において一般的な臨床検査となっているが、癌患者の層別化を行う事には限界がある。我々は、H15年より3年間の文部科学省科学研究費補助金若手研究(B)、H17年より3年間の文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)により、癌細胞に選択的に過剰発現されていることが報告されているL型の中性アミノ酸の細胞内への輸送に係わる細胞表面の担体であるLAT1(L-type amino acid transporter 1)と、我々の施設でアミノ酸代謝の評価を目的にPET検査として開発され臨床応用され、集積に相関があることがわかっている、

L-3-[fluorine-18] fluoro-alpha-methyl tyrosine (以下¹⁸F-FAMTと略) の関連について研究を行い、LAT1 をターゲットに治療可能な患者の層別化の可能性について評価を行ってきている。

一方、現在、当院では、RI病棟にて、¹³¹I-MIBGによる悪性神経内分泌腫瘍の治療が行われている。悪性神経内分泌腫瘍は、進行は緩徐であるが、発見時には、多発性骨転移、リンパ節転移でみつかると症例が多く、手術治療は困難である。他の治療法として、悪性褐色細胞種では、CVD治療もあるが、効果は不十分であり、RI内用治療が試みられている。¹³¹I-MIBGによる治療効果の増幅目的で、大量の¹³¹I-MIBG投与と化学療法、骨髄移植併用治療も欧米では、試みられているが、本邦では、¹³¹I使用量の制限もあり、他の方法による併用治療による効果向上が望まれている。

2. 研究の目的

- ① 悪性神経内分泌腫瘍や甲状腺癌などRI治療の対象となる癌症例における¹⁸F-FAMT の集積性について臨床的に検討を行う。
- ② ¹⁸F-FAMT集積の見られる腫瘍のヌードマウス動物実験モデルを作成するし、LAT1 をターゲットとしたcytostatic 治療であるBCHと¹³¹I MIBGや¹³¹Iの投与による内照射療法の併用による治療効果の増幅が得られるかを動物実験で検討する。
- ③ ¹⁸F-FAMT の集積のある臨床例に対してLAT1 ターゲット治療とRI治療の併用による治療の準備を行う。

3. 研究の方法

H21年度

現在までに、頭頸部腫瘍、肺癌などで、癌細胞に選択的に過剰発現されていることが報告されているL型の中性アミノ酸の細胞内への輸送に係わる細胞表面の担体であるLAT1(L-type amino acid transporter 1)と、我々の施設でアミノ酸代謝の評価を目的にPET検査として開発され臨床応用されている、L-3-[fluorine-18]fluoro-alpha-methyl tyrosin (以下¹⁸F-AMTと略) の集積に相関が見られる事が確認され、¹⁸F-FAMTの癌への集積性の違いによりLAT1 をターゲットにした癌治療の有効な症例を拾い上げることは可能と考えられる。また、現在、当院、RI病棟にて、¹³¹I MIBG治療、¹³¹Iによる甲状腺癌の

治療は実際に行われており、動物実験で、RI治療とBCHなどによるLAT1ターゲット治療の有効性が確認できれば、実際の、臨床応用への道もひらけてくるものと考えられる。

このことより、具体的には、当院に入院して、¹³¹I-MIBG治療を行う症例、¹³¹I治療を行う症例を対象に、FAMT-PET検査を行い、LAT1発現の目立つ腫瘍例の拾い上げを行い、どのような腫瘍で、高発現が見られるか、データを蓄積する。¹⁸F-AMTは、群馬大学付属病院サイクロトロン診断部門にて、製造を行う。実際に、臨床に使用されており、無菌操作で、放射化学純度95%以上の標識体が得られている。

LAT1発現の豊富な腫瘍が同定できたら、その腫瘍系の細胞株を探し、腫瘍移植モデルマウスを作成する。このモデルマウスの尾静脈に¹⁸F-AMTを投与し、約50分後に、解剖し、腫瘍の他、主要な臓器を取り出し、¹⁸F-FAMTの生体内分布を%ID/gにより評価し、癌組織におけるLAT1の発現の程度を評価可能であるかどうかを検討する。凍結した腫瘍組織は、抗LAT1抗体により免疫染色を行い、¹⁸F-FAMT集積と比較する。

次に、同じ腫瘍移植モデルマウスに、治療量の¹³¹I製剤およびLAT1の阻害剤である、BCH

(2-aminobicyclo-2(2,2,1)-heptane-2-carboxylic acid)の投与を行い、上記と同じ、腫瘍移植ヌードマウスにおいて、BCH単独治療の場合と¹³¹I製剤との併用治療の場合での腫瘍の縮小効果に違いがあるかを検討する。臨床データの収集や整理に関しては、当院画像診療部助教の有坂有紀子、本学顎口腔科学大学院生の宮下剛の協力を得て、行う。画像の評価は、本学放射線診断核医学准教授の織内昇、当院画像診療部助教の有坂有紀子と評価を行う。

H22年度

前年度に続き、RI治療で入院となった症例を対象に、FDG集積や¹⁸F-FAMT集積と病理診断との関係を確認し治療候補となる疾患の探索を行う。基礎的実験としては、腫瘍移植ヌードマウスにおいてBCH単独と¹³¹I製剤併用投与における治療効果の評価を行う。

H23年度

動物実験で、治療の有効性が確認された場合、院内IRBに対して、臨床研究にて、BCHと¹³¹I製剤併用投与のプロトコルについて、施行に関わる申請を行う。

IRBの承諾が得られた場合、患者の同意を得て、併用薬剤の投与を行う。

4. 研究成果

現在までに、癌細胞に選択的に過剰発現されているL型の中性アミノ酸の細胞内への輸送に係わる細胞表面の担体であるLAT1(L-type amino acid transporter 1)と、アミノ酸代謝の評価を行うPET検査に使われ

るL-3-[fluorine-18]fluoro-alpha-methyl tyrosin(以下¹⁸F-AMTと略)の集積との相関が肺癌や頭頸部腫瘍で確認されており、¹⁸F-FAMTの癌への集積性の違いによりLAT1をターゲットにした癌治療の有効な症例を選択可能と考え研究が進められてきた。H21年度は、頭頸部腫瘍を対象に、LAT1の発現、増殖能の指標であるKi-67標識指数(Ki-67 LI)と¹⁸F-AMTの腫瘍組織への集積性との関係を詳細に調べ、¹⁸F-FDG集積との比較で検討を行い、¹⁸F-AMTのKi-67標識指数による腫瘍細胞増殖能との有意な相関を明らかにすることができた。これらの成果は2009年度の米国核医学会議にて発表している。一方、ラジオアイソトープ病棟にて行っている¹³¹I-MIBG治療に関しては、本治療に対する治療効果の早期判定が可能かに関してH21年度は予備的な解析を行った。結果として、本治療一週間後に血中腫瘍マーカーであるカテコールアミンの値を測定し、これらの値の低下が十分な症例ほど、その後の数年で行われる¹³¹I-MIBG治療の治療効果が良好であり、低下しないかむしろ上昇した症例では、治療効果がその後不十分であることが確認され、治療後1週間という早期に治療効果予測が可能であり、これにより、治療抵抗性である症例は、LAT1ターゲット治療や化学療法などとRI治療の併用による治療効果増強を試みる必要もあるものと考えられた。この結果は、2009年度、欧州核医学会議に発表している。H22年度は、H21年度に行った、頭頸部腫瘍を対象に、LAT1の発現、増殖能の指標であるKi-67標識指数(Ki-67 LI)と¹⁸F-AMTの腫瘍組織への集積性との関係の詳細に関する研究成果を、Annals of Nuclear Medicine誌に掲載した。また、H22年度は、頭頸部腫瘍で頸部リンパ節転移が疑われ、リンパ節郭清術が行われた症例で、摘出された頸部リンパ節の病理組織学的検討とFDG-PET、FAMT-PET所見の対比に関して検討を行った。その結果、FDGよりもFAMT-PETにて、より特異性の高いリンパ節転移の診断が可能であることが示された。一方、ラジオアイソトープ病棟にて行っている¹³¹I-MIBG治療に関しては、本治療に対する治療効果におけるFDG-PET、CT、I-123 MIBGシンチグラフィの効果判定における有用性の比較検討を行った。CTでは効果が見られるresponder症例で大きさに有意な変化が見られず、I-123 MIBGシンチグラフィでも病変の数や集積の程度に有意な変化がなかったのに対して、FDG-PETでは、responder群で有意なSUVの集積低下が見られていた。これらの結果より、悪性褐色砂防腫のI-131 MIBG治療の効果判定を行うには、FDG-PETによる機能診断が最適な治療効果判定法であることが示された。その結果は、2010年度の北米放射線学会にて発表を行った。

H23年度は、頭頸部腫瘍で頸部リンパ節郭清術が行われた症例の摘出頸部リンパ節の病理組織学的検討とFDG-PET、FAMT-PET所見の対比に関して検討をさらに行い、FDG-PETで疑陽性集積の見られる症例で、FAMT集積は低く転移のない頸部リンパ節の診断をFAMT-PETでより特異的に行うことが可能である事を確認できたため、その結果を2011年度欧州核医学会議で発表を行った。一方、ラジオアイソトープ(RI)病棟で施行中の131I-MIBG治療に関しては、本治療に対する効果判定におけるFDG-PET、CT、I-123 MIBGシンチグラフィの効果判定における有用性の比較検討を行い、I-131 MIBG治療の効果判定を行うには、FDG-PETによる機能診断が最適な治療効果判定法であることが示され、その結果を、European Journal of Nuclear Medicine誌に掲載した。

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)

[雑誌論文] (計5件)

- ① 中澤 梓、樋口 徹也、Clinical significance of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for the assessment of 131I-metaiodobenzylguanidine therapy in malignant pheochromocytoma、European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging、査読有り、Vol. 38、No. 10、2011、pp. 1869-1875
- ② 宮下剛、樋口 徹也、¹⁸F-FAMT uptake correlates with tumor proliferative activity in oral squamous cell carcinoma: comparative study with ¹⁸F-FDG PET and immunohistochemistry. Annals of Nuclear Medicine、査読有り、Vol. 24、No. 8、2010、pp. 579-584
- ③ 解良恭一、樋口 徹也、Correlation of angiogenesis with 18F-FMT and 18F-FDG uptake in non-small cell lung cancer. Cancer Science、査読有り、Vo. 100、No. 4、2009、pp. 753-758.
- ④ 花岡宏史、樋口 徹也、Evaluation of (64)Cu-labeled DOTA-D-Phe(1)-Tyr(3)-octreotide ((64)Cu-DOTA-TOC) for imaging somatostatin receptor-expressing tumors. Annals of Nuclear Medicine、査読有り、Vol. 23、No. 6、2009、pp. 559-567.
- ⑤ ポーデアル ビスヌハリ、樋口 徹也、Dual functional molecular imaging probe targeting CD20 with PET and optical imaging. Oncology Report、査読有り、

Vol. 22、No. 1、2009、pp. 115-119

[学会発表] (計3件)

- ① 宮下剛、樋口 徹也、口腔腫瘍術前症例における頸部リンパ節転移の診断におけるFAMT-PET追加の有用性;FDG-PETとの比較、2011年度欧州核医学会議、2011. 10. 15-10. 19、バーミンガム国際会議場(バーミンガム・イギリス)
- ② 樋口 徹也、肺がんのPET診断、日本肺癌学会、2010. 11. 4、広島国際会議場、広島
- ③ 樋口 徹也、Serum catecholamine at 1 week after I-131 MIBG therapy predicts response in metastatic pheochromocytoma、2009年度欧州核医学会議、2009/10/10、バルセロナ国際会議場(バルセロナ、スペイン)

[図書] (計1件)

- ① 遠藤敬吾他編集、樋口 徹也、臨床核医学・PET検査技術学、2009、文光堂、東京、246頁

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

遠藤 敬吾 (ENDO KEIGO)

京都医療科学大学・学長

研究者番号：10115800

(3) 連携研究者

()

研究者番号：