

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390344

研究課題名(和文)悪性脳腫瘍のDNA合成能の分子イメージング - 新規PET薬剤の世界初の臨床試験 -

研究課題名(英文)Molecular imaging of DNA synthesis rate of malignant brain tumor using newly developed positron labelled pharmaceutical.

研究代表者

成相 直(Nariai, Tadashi)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：00228090

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：PET診断薬として初めて生体で腫瘍細胞のDNAに取り込まれることが確認された薬剤である4'-[methyl-11C]thiotymidine(11C-4DST)の悪性脳腫瘍患者への臨床実用化を目指した研究を行った。

86回の4DST-PET計測を既存の脳腫瘍診断PET薬剤11Cメチオニンと全例対比して行った。その結果全種のグリオーマにおいて4DSTの取り込みがメチオニン以上に腫瘍の増殖能を良く反映することが明らかになった。血液脳関門の保たれた部にある悪性腫瘍細胞への取り込みも確認された。急性炎症と腫瘍の鑑別能が既存薬剤の中で最も優れている事もわかった。更なる臨床研究を継続予定である。

研究成果の概要(英文)：4'-[methyl-11C]thiotymidine(4DST) is a newly developed positron labelled pharmaceutical by our group incorporation of which into DNA compartment of in vivo tumor was confirmed for the first time.

In the present clinical trial, we have undergone 86 scans of brain tumor or the suspects of brain tumor patients using 4DST together with 11C methionine, most widely used PET ligand for brain tumor in Japan, and compared the characteristics of 4DST imaging. Among all type of glioma, 4DST was confirmed to incorporate by reflecting proliferation rate of tumor cell more precisely than 11C methionine. 4DST was incorporated into malignant brain tumor infiltrating into the area with intact blood brain barrier. 4DST was revealed to be the most suitable PET probe to distinguish acute inflammation from malignant brain tumor. Further clinical trial is going on now.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：PET glioma glioblastoma thiotymidine methionine inflammation

1. 研究開始当初の背景

分担研究者豊原らによって新規に開発された 4'-[methyl-<sup>11</sup>C]thiotymidine (以降 4DST と表記) は、PET 診断薬として世界で初めて生体で腫瘍細胞の DNA に取り込まれることが確認された薬剤である。既存の DNA 合成能 PET 診断薬として Shields らにより <sup>18</sup>F-fluoro-L-thymidine (FLT) が開発され、米国を中心に臨床研究が広まり、本邦でも 1-2 の施設で臨床研究が行われているが、この薬剤はチミジンキナーゼ 1 による代謝を受けた段階でトラップされる薬剤であり、DNA に取り込まれるわけではない。すなわち、FLT はあくまでも、DNA 合成能ではなく組織内チミジンキナーゼ 1 活性を反映するトレーサーであり、これまでの研究では、FDG やメチオニンなどの既存の PET 腫瘍診断薬と比べ腫瘍集積が低く、DNA 合成を十分反映しておらず、当初の期待の割りにめざましいデータが得られていなかった。

本研究開始前に行った正常被験者における計測にて安全性が確立した段階で多数患者での臨床試験を計画するに至った。

2. 研究の目的

基礎実験において in vivo 条件下に始めて生体内腫瘍の DNA に取り込まれることが判明した 4DST を悪性脳腫瘍患者において用いる事で既存の PET 診断薬に対しての優位性が認められるかどうかを検証した。本研究は多施設の共同で行われ、我々のグループは 4DST と <sup>11</sup>C メチオニンの比較研究を、香川医科大学では 4DST と FLT の比較研究を行った。豊原らにより継続されている、動物モデル実験の結果とも臨床結果を対比した。

3. 研究の方法

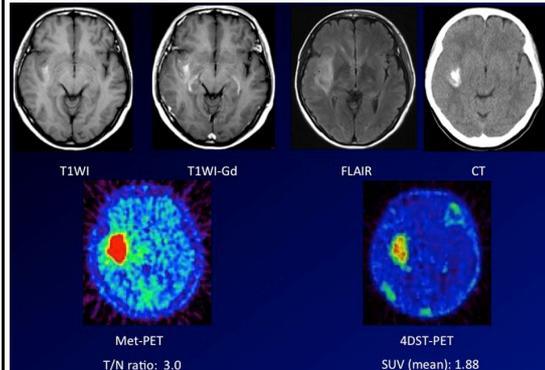
悪性脳腫瘍ないしその疑い患者に対し述べ 86 回の 4DST PET 計測を行った。前回において <sup>11</sup>C メチオニン PET 計測も同時期に行い両者の対比を全例にて行った。計測への参加の同意をいただいた患者をボランティア患者として行った。計測プロトコルは東京都健康長寿医療センター研究所倫理審査委員会にて承認を受けた。

計測は 4DST 700MBq の静注後 90 分間の PET スキャンと動脈採血による動態解析を原則として行なった。全例の 4DST とメチオニン PET に対しての、病変 / 正常脳取り込み比(T/N)を比較した。

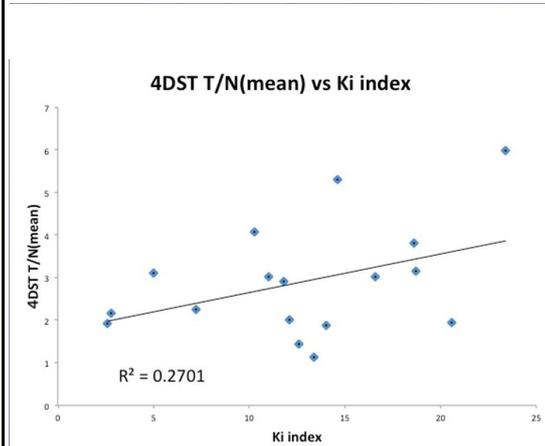
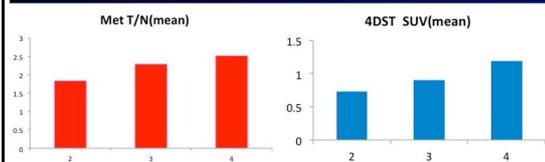
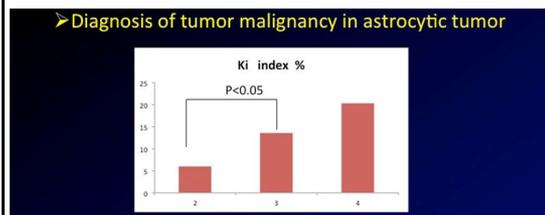
4. 研究成果

血液脳関門破綻の有無の 4DST 取り込みへの影響  
グリオーマのイメージングの必須要件として MRI や CT で造影されない部位、すなわち血液脳関門が破壊されない状態で腫瘍が進展している部位にも取り込まれるようなトレーサーである事が必須の要件である。先行して開発された DNA 合成能診断薬である 4DST は非造影部に存在する悪性腫瘍へは取り込まれないことがグリオ

ーマ診断薬としての大きな欠点として指摘されていた。4DST は下図に示すように非造影部に存在したグレード 3 の悪性腫瘍にメチオニン同様に強く取り込まれることが判明したことで、グリオーマイメージングに適した診断薬であることが明らかになった。

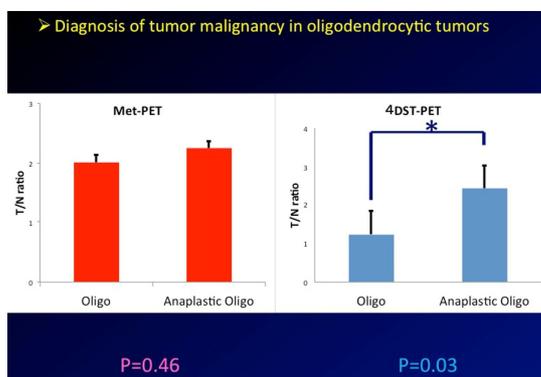
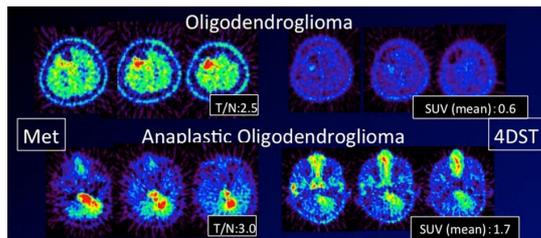


4DST の取り込みと腫瘍悪性度との関係  
<sup>11</sup>C メチオニンは astrocytoma 系のグリオーマにおいては Ki67 ラベリングで示される腫瘍増殖能と相関することがこれまでの我々の研究で明らかになっているが、今回の 4DST とメチオニンの比較研究においても、4DST とメチオニン両者において astrocytoma 系グリオーマグレードと Ki67 ラベリングインデックスが取り込みと相関することが明らかになった。



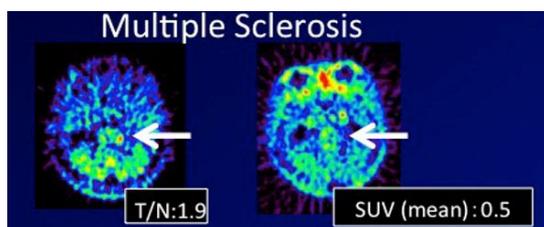
一方で、メチオニンの場合は oligodendroglioma 系の腫瘍では組織の血管内皮の面積増大を反映して増殖能以上に血

液から組織への移送の増大にて良性の腫瘍でも取り込みが悪性グリオーマと同程度に増大するのが一つの注意点としてあげられていた。ところが 4DST はメチオニンでは鑑別できなかったグレード 2 と 3 の腫瘍間の取り込みに有意な差があることがわかった。全てのグリオーマを同一指標で悪性度比較をする場合は 4DST の方がより優れている事が明らかになった。



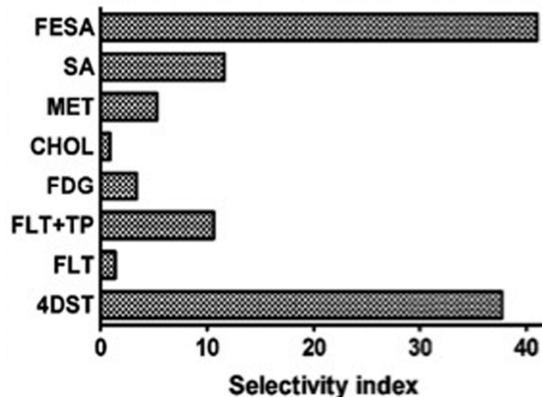
### 腫瘍と炎症の鑑別能

既存の PET 薬剤は FDG にしてもメチオニンにしても炎症組織に対しても集積が見られるため炎症疾患と腫瘍の鑑別には困難があった。今回の計測例で最終診断は多発性硬化症で有るとされた症例において、4DST は病変に全く取り込まれず、一方でメチオニンは取り込まれるという症例があった。



共同研究者豊原は炎症と腫瘍への各種 PET 診断薬の取り込み率の比較を下腿への腫瘍の皮下植え込みモデルを動物用マイクロ PET にて撮影し腫瘍と炎症への取り込み差を比較する実験を行ったが、それにより 4DST の腫瘍対炎症取り込み比は既存の臨床 PET 診断薬である FDG、メチオニン、FLT などより遥かに高いことが明らかになった。すなわち、既存の代謝プローブは炎症細胞の代謝を反映して織り込まれるのに対し、増殖を伴わない炎症細胞の遊走による集積では 4DST の取り込みは増えないということが明なになった。両者の鑑別に最も適した診断薬としての 4DST の優位性が明らかになった。

### Tumor/Inflammation



Toyohara et al. J Nucl Med. 2012;53:488-94 より引用

### 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 23 件)(うち査読有り論文 19 件のみ記載)

1. Toyota Y, Miyake K, Kawai N, Hatakeyama T, Yamamoto Y, Toyohara J, et al. Comparison of

4'-[methyl-(11)C]thiothymidine

((11)C-4DST) and

3'-deoxy-3'-[(18)F]fluorothymidine

((18)F-FLT) PET/CT in human brain glioma imaging. EJNMMI research. 2015;5:7.

(10.1186/s13550-015-0085-3)

2. Okasaki M, Kubota K, Minamoto R, Miyata Y, Morooka M, Ito K, Ishiwata K, Toyohara J, et al. Comparison of (11)C-4'-thiothymidine,

(11)C-methionine, and (18)F-FDG PET/CT for the detection of active lesions of multiple

myeloma. Annals of nuclear medicine. 2015; 29:224-32. (10.1007/s12149-014-0931-9)

3. 成相直. グリオーマの診断と治療に有効な放射線診断学の進歩. 脳神経外科ジャーナル. 2014;23:559-68

4. Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, Higuchi Y, Nariai T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain

metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients

with 2-9 versus 10 or more tumors. Journal

- of Neurosurgery. 2014;121 Suppl:16-25. (10.3171/2014.8.GKS141421)
5. Yamamoto M, Kawabe T, Higuchi Y, Sato Y, Nariai T, et al. Validity of Prognostic Grading Indices for Brain Metastasis Patients Undergoing Repeat Radiosurgery. World neurosurgery. 2014;82:1242-9. (10.1016/j.wneu.2014.08.008)
6. Momose T, Nariai T, Kawabe T, Inaji M, Tanaka Y, et al. Clinical benefit of 11C methionine PET imaging as a planning modality for radiosurgery of previously irradiated recurrent brain metastases. Clin Nucl Med. 2014;39:939-43. (10.1097/RLU.0000000000000561)
7. Hiura M, Nariai T, Ishii K, Sakata M, Oda K, Toyohara J, et al. Changes in cerebral blood flow during steady-state cycling exercise: a study using oxygen-15-labeled water with PET. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2014;34:389-96. (10.1038/jcbfm.2013.220)
8. Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, Higuchi Y, Nariai T, et al. A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1-4 vs  $\geq 5$  tumors. Journal of neurosurgery. 2013. (10.3171/2013.3.JNS121900)
9. Yamamoto M, Kawabe T, Higuchi Y, Sato Y, Nariai T, et al. Delayed complications in patients surviving at least 3 years after stereotactic radiosurgery for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85:53-60. (10.1016/j.ijrobp.2012.04.018)
10. Toyohara J, et al. Longitudinal observation of [11C]4DST uptake in turpentine-induced inflammatory tissue. Nuclear medicine and biology. 2013;40:240-4. (10.1016/j.nucmedbio.2012.10.008)
11. Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishii K, Nariai T, et al. Direct comparison of radiation dosimetry of six PET tracers using human whole-body imaging and murine biodistribution studies. Annals of nuclear medicine. 2013;27:285-96. (10.1007/s12149-013-0685-9)
12. Nariai T, Inaji M, Tanaka Y, et al. PET molecular imaging to investigate higher brain dysfunction in patients with neurotrauma. Acta neurochirurgica Supplement. 2013;118:251-4. (10.1007/978-3-7091-1434-6\_47)
13. Toyohara J, et al. Evaluation of 4'-[methyl-11C]thiothymidine in a rodent tumor and inflammation model. J Nucl Med. 2012;53:488-94. (10.2967/jnumed.111.098426)
14. Suzuki Y, Nariai T, et al. Increased Adenosine A1 Receptor Levels in Hemianopia Patients After Cerebral Injury: An Application of PET Using 11C-8-Dicyclopropylmethyl-1-Methyl-3-Propylxanthine. Clin Nucl Med. 2012;37:1146-51. (10.1097/RLU.0b013e31826392a7)
15. Minamimoto R, Toyohara J, et al. 4'-[Methyl-11C]-thiothymidine PET/CT for proliferation imaging in non-small cell lung cancer. J Nucl Med. 2012;53:199-206. (10.2967/jnumed.111.095539)
16. Hiura M, Kinoshita N, Izumi S, Nariai T. Comparison of the kinetics of pulmonary oxygen uptake and middle cerebral artery blood flow velocity during cycling

exercise. Adv Exp Med Biol. 2012;737:25-31. (10.1007/978-1-4614-1566-4\_4)

17. Yamamoto T, Nakai K, Nariai T, Kumada H, Okumura T, Mizumoto M, Tsuboi K, Zaboronok A, Ishikawa E, Aiyama H, Endo K, Takada T, Yoshida F, Shibata Y, Matsumura A. The status of Tsukuba BNCT trial: BPA-based boron neutron capture therapy combined with X-ray irradiation. Appl Radiat Isot. 2011; 69: 1817-8. (10.1016/j.apradiso. 2011. 02.013)

18. Toyohara J, Nariai T, et al. Whole-Body Distribution and Brain Tumor Imaging with <sup>11</sup>C-4DST: A Pilot Study. J Nucl Med. 2011;52:1322-8. (10.2967/jnumed.111.088435)

19. Aiyama H, Nakai K, Yamamoto T, Nariai T, Kumada H, Ishikawa E, Isobe T, Endo K, Takada T, Yoshida F, Shibata Y, Matsumura A. A clinical trial protocol for second line treatment of malignant brain tumors with BNCT at University of Tsukuba. Appl Radiat Isot. 2011;69:1819-22. (10.1016/j.apradiso.2011.04.031)

〔学会発表〕(計 42 件)(主要国際学会発表 15 件のみ掲載)

1. Nariai T, Yamamoto M, Momose T, Inaji M, Tanaka Y, et al. Roles of Methionine PET in Gamma Knife Radiosurgery for Malignant Glioma. 17<sup>th</sup> Leksell GK Society Meeting, New York, USA. 2014.5.11-15.

2. Nariai T, Inaji M, Hayashi S, Tanaka Y, Maehara T, Ishiwata K, Toyohara J. Improved treatment of malignant glioma with clinical use of a newly developed PET molecular imaging probe 4DST to measure DNS synthesis rate. 2013 Annual Meeting of Congress of Neurosurgeons. 2013/10/19-23. SanFrancisco, CA, USA.

3. Hayashi, S., Inaji, M., Nariai, T., Tanaka, Y., Maehara, T., Oda, K., Sakata, M., Toyohara, J., et al. Imaging of DNA synthesis

rate of malignant brain tumor with a newly developed PET molecular imaging probe <sup>11</sup>C-4DST. 15<sup>th</sup> WFNS World Congress of Neurosurgery, Seoul, Republic of Korea 2013.9.8-13

4. Nariai, T., Inaji, M., Momose, T., Kawabe, T., Tanaka, Y., et al. Clinical benefit of PET Metabolic Image for the second Gamma Knife radiosurgery against focally recurred metastatic brain tumor after the initial treatment. 11<sup>th</sup> International Stereotactic Radiosurgery Society Congress, Toronto, Canada 2013.6.16-20

5. Nariai T. Current status of clinical PET imaging for malignant brain tumor. The 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of The Japanese Society of Neuroradiology. Kitakyushu, Japan February 15, 2013

6. Inaji, M., Nariai, T., Tanaka, Y., Oda, K., Sakata, M., Toyohara, J., et al. Imaging of DNA synthesis rate of malignant brain tumor with newly developed PET molecular imaging probe <sup>11</sup>C-4DST. the 6<sup>th</sup> International Mt. Bandai Symposium for Neuroscience, Waikoloa, Hawaii, USA 2013.1.29-2.3

7. Nariai T, Inaji M, Tanaka Y, Aoyagi M, Yamamoto T, Miyatake S, Matsumura A, Ishiwata K. Clinical use of PET amino acid imaging in boron neutron capture therapy for malignant brain tumor. 15<sup>th</sup> ICNCT. September 10-14, Tsukuba, Japan

8. Nariai T, Inaji, M, Toyohara, Ishiwata, K, Tanaka Y, et al. Clinical use of 4DST as a new PET molecular imaging probe to measure DNA synthesis of brain tumor. The 4<sup>th</sup> International Symposium of Brain Tumor Pathology. May 24, 2012, Nagoya, Japan

9. Nariai T, Toyohara J, Tanaka Y, et al. Initial Clinical Trials of Carbon-11-Labeled 4dst for Malignant Brain Tumors as a Pet Molecular Imaging Probe to Measure DNA Synthesis Rate. 16<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology. November 17-20, 2011. Orange County, CA, USA.

10. Nariai T. Clinical use of PET imaging for the treatment of malignant brain tumor. (Lecture) Seminar at National Institute of Health. October 4, 2011. Bethesda, MD, USA

11. Nariai T, Inaji M, Tanaka Y, Aoyagi M, Ishiwata K, Toyohara J, et al. Clinical use of molecular imaging for the treatment of malignant brain tumor. Annual Meeting of Congress of Neurological Surgeons. Washington DC, USA 2011.10.1-6

12. Toyohara J, Nariai T, et al. Initial clinical trials of carbon-11-labeled 4DST in brain tumors. SNM 2011 Annual Meeting, San Antonio, USA 2011.6.4-8

13. Sakata M, Toyohara J, Nariai T, et al. Kinetic modeling of [<sup>11</sup>C]4DST PET imaging DNA synthesis rate. Initial clinical trials in brain tumors. 10th International Conference of Quantification of Brain Function with PET (BrainPET '11), Barcelona, Spain 2011.5.24-28

14. Nariai T, Yamamoto M, Kawabe T, Tamura K, Aoyagi M, Momose T, Tanaka Y, et al. Use of GKRS for local control of malignant glioma detected with Methionine PET. 10th Biennial Congress and Exhibition of the International Stereotactic Radiosurgery Society - Paris, France 2011.5.8-12

15. Nariai T, Tanaka Y, et al. Importance of detectin and treating glioma without contrast enhancement using PET imaging as guide. Annual Meeting of American

Association of Neurological Surgeons, Denver, USA 2011.4.9-13.

〔図書〕(計3件)

1. Nariai T, et al. Use of (11)C-4DST-PET for Imaging Human Brain Tumors. In: Hayat M, editor. Tumors of the central nervous system. Amsterdam: Springer; 2014. p. 41-8.
2. Nariai T, Ishiwata K. Analysis and Imaging - PET. In: Sauerwein W, Wittig A, Moss R, Nakagawa Y, editors. Neutron Capture Therapy. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 201-12.
3. 成相直. FDG-PETとBPA-PET. In: 財団法人 医用原子力技術研究振興財団, editor. BNCT基礎から臨床応用まで-BNCTを用いて治療に関わる人のためのテキスト-. 東京: 財団法人医用原子力技術研究振興財団; 2011. p. 129-32.

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

成相 直 (Tadashi Nariai)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：00228090

##### (2)研究分担者

豊原 潤 (Jun Toyohara)

東京都健康長寿医療センター研究所・専門副部長

研究者番号：50425659

松村 明 (Akira Matsumura)

筑波大学・医学医療系 (人間総合科学研究科)・教授

研究者番号：90241819

(平成23年度のみ)

田中 洋次 (Yoji Tanaka)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：80323682

##### (3)連携研究者 (平成24年度以降)

田中 洋次 (Yoji Tanaka)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：80323682