

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「分子イメージング技術」
(炎症と差別化可能ながん特異的イメージング法の開発)
2. 研究開発代表者： 渡邊 恭良
(国立研究開発法人 理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター)
3. 研究開発の成果

がん臨床の現場において、 ^{18}F FDG-PET は保険適用もされ、がんの早期診断・治療効果判定・再発および転移発見の強力なツールとして汎用されている。しかしながら、腫瘍以外の潰瘍や炎症との差別化が十分に出来ないことが特に炎症の惹起される放射線治療などの効果判定において解決すべき大きな課題となっている。一方、 ^{11}C methionine-PET もがん臨床において有効性が期待され様々な検討が行われているが、特に放射線治療後の炎症・壊死巣に集積することが報告されており、 ^{18}F FDG を補完するプローブとしては十分でないと考えられている。これらの欠点を補うために、我々は、炎症巣には集積せず、がん特異的アミノ酸トランスポーターX に高親和性な新規 PET プローブ ^{18}F AA-7 およびバックアッププローブ ^{18}F AA-8 の開発に成功している。本研究課題においては、これらのプローブの更に詳細な特性を明らかにするために、その体内動態の詳細な解析、先行開発品との比較検討およびより臨床病態に近い放射線治療モデルマウスでの効果検討を行った。

^{18}F AA-7 と ^{18}F AA-8 の担がんマウスにおける体内動態に関して小動物用 PET を用いて詳細に解析した結果、腫瘍への集積は腫瘍/筋肉比の比較において ^{18}F AA-8 と比較し ^{18}F AA-7 が有意に高く、腫瘍の描出および定量化には ^{18}F AA-7 がより優れていることが明らかとなった。 ^{18}F AA-7 に関して更に詳細な特性解析、特に代謝安定性について検討を行った結果、マウス・ラット・ヒト由来肝細胞ミクロソームおよびマウス血液および各種臓器においては一定時間後 (60~90 分後) の ^{18}F AA-7 残存率は 95% 以上であり、すなわち *in vitro* および *in vivo* ともに代謝安定性が高いことが判明した。

また、先行開発品との比較検討においては、 ^{11}C methionine から更に開発が進められたいくつかのアミノ酸 PET 製剤、 α - ^{11}C methyl-L-tyrosine や α - ^{11}C methyl-L-phenylalanine および ^{18}F fluoroethyl-L-tyrosine と ^{18}F AA-7 の腫瘍集積性に関して小動物用 PET を用いた比較検討を行った。担がんマウスの腫瘍への集積は腫瘍/筋肉比の比較において、 ^{18}F AA-7 がこれら 3 種類の標識化合物と比較し有意に高い、または高い傾向を示すことが判明し、既に実施済の ^{11}C methionine との比較検討結果も含め既存のプローブと比較して ^{18}F AA-7 に高い優位性があるものと考えられる。

さらには、 ^{18}F AA-7 に臨床的有用性に関して、臨床病態に近いモデルでの検討を行うため X 線による放射線治療を担がんモデルマウスに施行し、 ^{18}F AA-7 を用いて治療に起因する炎症とがん本体を同一のがん部位で差別化、治療効果が観察可能であるかについて既に臨床応用されている PET プローブ ^{11}C methionine、 ^{18}F FDG との比較検討を行った。担がんマウスへの X 線照射 1、3、7、10、14 日後の ^{18}F AA-7、 ^{11}C methionine、 ^{18}F FDG の腫瘍内集積の変化は腫瘍/筋肉比の比較において、 ^{18}F AA-7 投与群のみ X 線照射翌日に非照射群と比較し有意な低下が認められた。また、同時期の腫瘍体積は非照射群と有意差は認められず、これは臨床的に CT や MRI などで形態学的変化が認められる以前より ^{18}F AA-7 を用いた PET イメージングで治療効果判定が可能であることを示唆する重要な知見であると考えられる。

なお、本研究成果は 2015 年 6 月開催の国際学会 (米国核医学会総会) で発表を行った。