

膵癌の早期診断・治療を可能にするイメージング法の開発



吉井 幸恵
Yoshii Yukie

1 膵癌に対する早期診断・治療法開発の必要性

膵癌は、5年相対生存率が10%以下と極めて低いがんである¹⁴⁾。膵癌の生存率が低い原因として、膵臓は体深部に位置し早期発見が難しいこと、自覚症状が乏しいことが知られており、膵癌の予後改善のために早期診断・治療法の開発が求められている。特に、1cm未満の早期膵癌の発見・治療はより高い生存延長効果が得られると報告されており、その手法開発は非常に重要となる⁵⁻⁷⁾。

近年、血中のがん特有のタンパク質、miRNA、代謝産物、アミノ酸組成等を検出する血液バイオマーカー検査¹⁾が膵癌患者の有望な早期スクリーニング法として注目され、実用化に向けた臨床試験が世界各国で進行中である⁸⁻¹³⁾。

しかし、血液バイオマーカー検査で膵癌高リスクと判明したとしても、現状の画像診断法では腫瘍の正確な位置の特定ができず、確定診断や治療計画策定は困難である。現在、膵癌の画像診断には超音波検査、CT検査、MRI検査、FDG-PET等が使用されているが、これらの方法では2cm以下の膵癌病変(Stage I~II)の検出は難しい場合が多い¹²⁾。このた

1 近年、膵癌のみならず多くのがんに対し、早期にがんの疑いがあることを予測する(スクリーニング)手法として、血中のがん特異的物質を探索する検査(血液バイオマーカー検査)が世界各国で研究されている。膵癌に対しては、アミノ酸組成を使った血液バイオマーカー検査が臨床実用化されている

め、早期の微小膵癌の検出を可能にする技術開発が必要不可欠と言える。

2 独自の新技术⁶⁴Cu-Cetuximab OpenPET

これに対し、筆者らはこれまでに、膵癌を含む多くのがんに過剰発現するEpidermal Growth Factor Receptor (EGFR)^{14, 15)}に対する抗体(抗EGFR抗体Cetuximab)をPET画像診断に使用できる放射性核種⁶⁴Cu²⁺で標識した⁶⁴Cu-Cetuximabを開発してきた¹⁶⁾。更に、マウス試験より⁶⁴Cu-Cetuximabを腹腔投与することで、同薬剤はマウス膵臓に形成した膵癌病巣に高集積することを示してきた¹⁷⁾。

一方、本研究の共同研究者の田島・山谷ら(量研放医研)は高感度高解像度を実現できる次世代型PETシステムとして、OpenPET³⁾を開発してきた¹⁸⁻²⁰⁾。本装置は、診断と治療が同時に可能な世界初の開放型PET装置で、リアルタイムにPETを撮影しながら、手術を施したり、重粒子線を照射する重粒子線

2 半減期12.7時間の陽電子放出放射性核種であり、PET用の放射性薬剤の標識用に使用できる

3 PETとは、Positron emission tomographyの略で陽電子放射断層撮影のこと。量研放医研では、最新鋭の検出器を使用した高感度かつ高解像度な画像撮影が可能な次世代型PETシステムとして、OpenPETを開発してきた。本装置は、診断と治療が同時に可能な世界初の開放型PET装置で、高速画像解析システムを搭載することでリアルタイムにPETを撮影しながら、治療を施すことができ、手術を施したり、重粒子線治療を行ったりすることを目指している

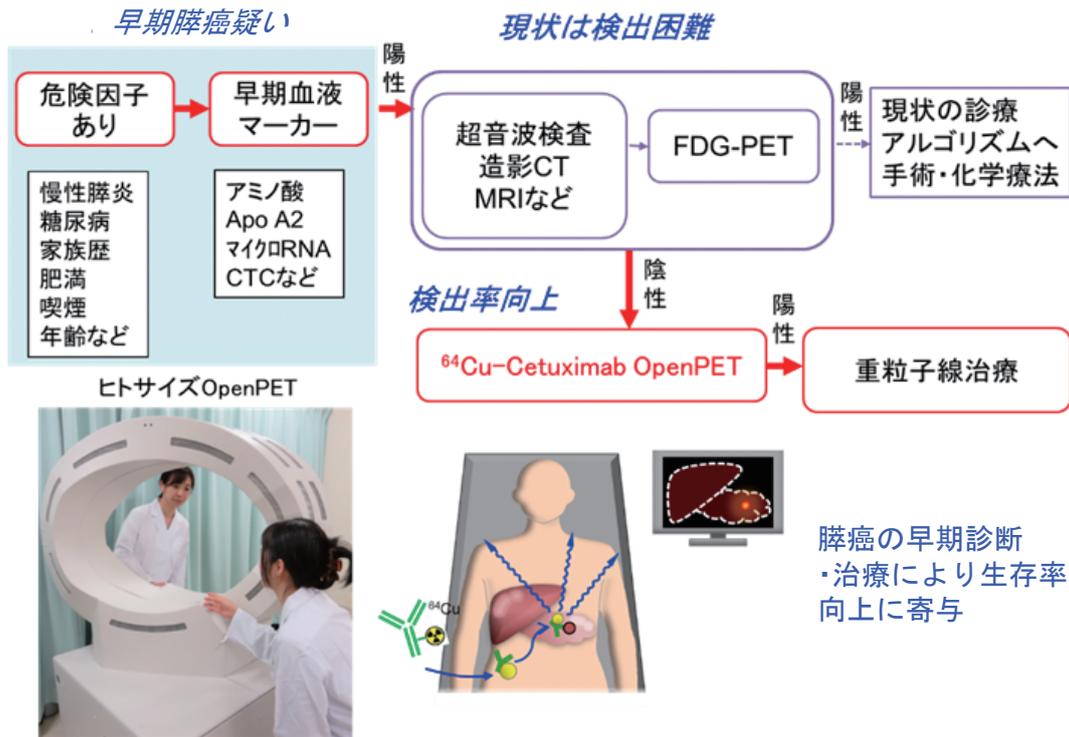


図1 独自の新技术 ^{64}Cu -Cetuximab OpenPET を用いた早期肝癌に対する新たな診断法の開発と治療応用の可能性

現状の画像診断法では、血液バイオマーカー検査で肝癌高リスクと判明したとしても、腫瘍の正確な位置の特定がでない。 ^{64}Cu -Cetuximab OpenPET は、微小肝癌を画像化することで、検出率向上に寄与できると期待される。また、重粒子線治療と組み合わせることで、早期治療戦略を提案できると期待される

治療に適応したりすることができる。

そこで、筆者らはこれらの技術を組み合わせた ^{64}Cu -Cetuximab OpenPET により、早期肝癌に対する新たな診断法を提供できると考え (図1)、マウスモデルを使用した実証実験を行った²¹⁾。本稿では、そうした早期肝癌に対する新たな診断法に関する筆者らの最新の研究成果につき紹介する。

3 ヒト肝癌同所移植早期肝癌マウスモデルの作成

本研究では、 ^{64}Cu -Cetuximab OpenPET による早期肝癌イメージングの有用性を検証する目的で、ヒト肝癌同所移植早期肝癌マウスモデルを作成した。本モデルは、ヒト肝癌 xPA-1 細胞 RFP 安定発現株を用い形成した同所移植腫瘍を 1 mm 角に切断し、別マウスの肝臓内へ注入移植し作成した。移植 2 週間後、開腹による蛍光実体顕微鏡観察から、肝臓内に 3~5 mm の微小肝癌が安定して形成されるのを確認した (図2)。なお、本モデルは、移植 2 週間後の時点では既存の肝癌マーカーである CA19-9 では

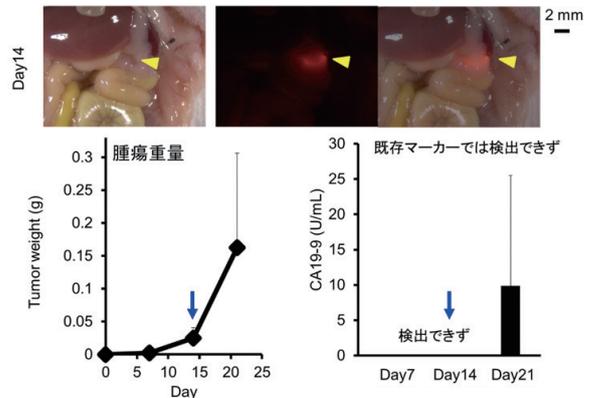


図2 ヒト肝癌同所移植早期肝癌マウスモデルを作成

ヒト肝癌 xPA-1 細胞 RFP 安定発現株を用い形成した同所移植腫瘍を 1 mm 角に切断し、別マウスの肝臓内へ注入移植し作成したモデル (移植 2 週間後) の開腹による蛍光実体顕微鏡観察を示す (上段)。本モデルでは、肝臓内に 3~5 mm の微小肝癌が安定して形成された。また、同モデルにおける腫瘍重量の変化 (下段左) 並びに血清中の CA19-9 レベル (下段右) を示す

検出できないこと、腫瘍はその後急激な成長を示すことが明らかとなっている。

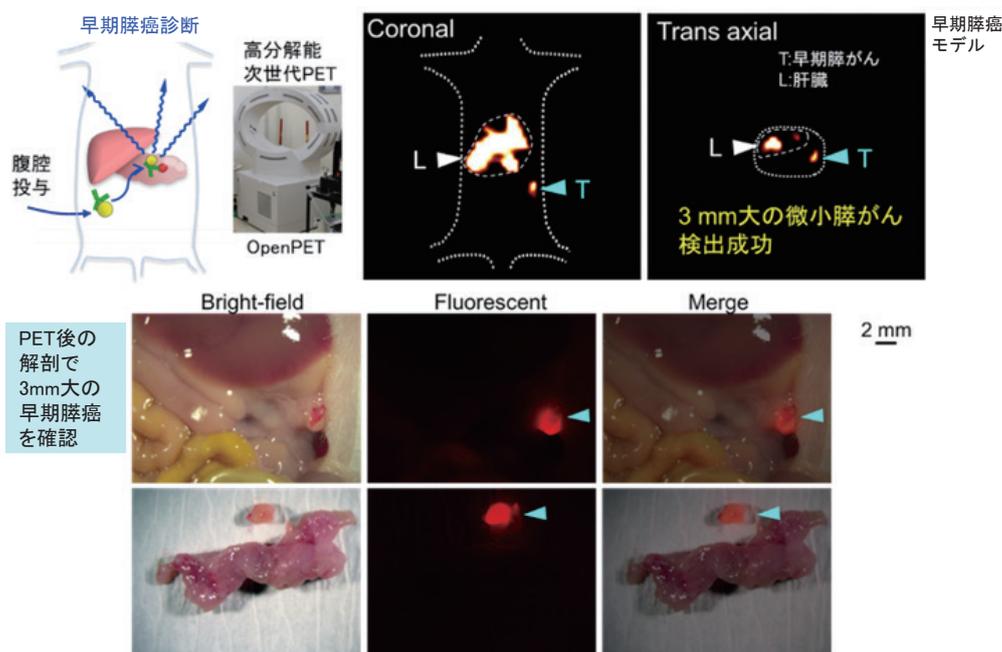


図3 マウスモデルにおける⁶⁴Cu-Cetuximab OpenPET

ヒト膵癌同所移植早期膵癌マウスモデルに、⁶⁴Cu-Cetuximab (7.4 MBq) を腹腔投与し 24h 後 OpenPET で撮像した画像 (上段)。本薬剤は腫瘍に高集積し、3 mm 以上の膵癌を明瞭に描出できた。OpenPET 撮像後にマウスを開腹し、蛍光実体顕微鏡観察したもの (下段)。3 mm 以上の膵癌を確認した

4 マウスモデルに対する⁶⁴Cu-Cetuximab OpenPET

作成したヒト膵癌同所移植早期膵癌マウスモデルに、⁶⁴Cu-Cetuximab (7.4 MBq) を腹腔投与し 24 h 後 OpenPET で 10 分間撮像した。その結果、本薬剤は腫瘍に高集積し、3 mm 以上の膵癌を明瞭に描出できた (図 3)。一方、同モデルに対し、本薬剤を静脈投与した時や既存 PET プローブである¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) を静脈投与あるいは腹腔投与した時には、腫瘍へのプローブ集積が少なく微小膵癌は検出できなかった (図 4)。また、⁶⁴Cu-Cetuximab を腹腔投与することにより、プローブの腫瘍への集積と近傍の正常臓器に対する集積との比も高くなることが示された。こうした結果から、⁶⁴Cu-Cetuximab 腹腔投与による OpenPET は膵癌の新しい早期診断法になると期待された。

5 今後の展開

今回筆者らは、⁶⁴Cu-Cetuximab の腹腔投与による OpenPET により、膵癌の早期診断が可能であることを、マウスを用いた実験より明らかにした。本成

果を受け、現在筆者らは、本法の臨床実用化を目指し、安全性を確認する非臨床試験を実施中である。本法は、血液バイオマーカーを用いた早期膵癌患者スクリーニングと組み合わせることで、より多くの早期膵癌患者に適応できる新技術となると期待される (図 1)。また、OpenPET を使用することで画像診断された早期膵癌に対し、がんの位置を画像で確認しながら重粒子線治療⁴を施すことが可能になるため、本法と重粒子線治療と組み合わせることで、より効果的で、患者の負担が少ない革新的膵癌治療戦略を提供できると期待される (図 1)。

本稿で紹介した研究における共同研究者

田島英朗, 岩男悠真, 吉田英治, 脇坂秀克, 赤松剛, 山谷泰賀, 五十嵐千佳, 檜原扶紀子, 立花知子, 張明榮, 永津弘太郎, 辻厚至, 東達也 (量研放医研), 吉本光喜 (国立がん研究センター), 松本博樹 (日本メジフィジックス株式会社)

4 加速器を使って、放射線の一種である重粒子を製造し、これをがん組織に集中して外部から照射しがん細胞に対し効果的にダメージを与える治療法。正常組織への副作用が少ない特徴を有する

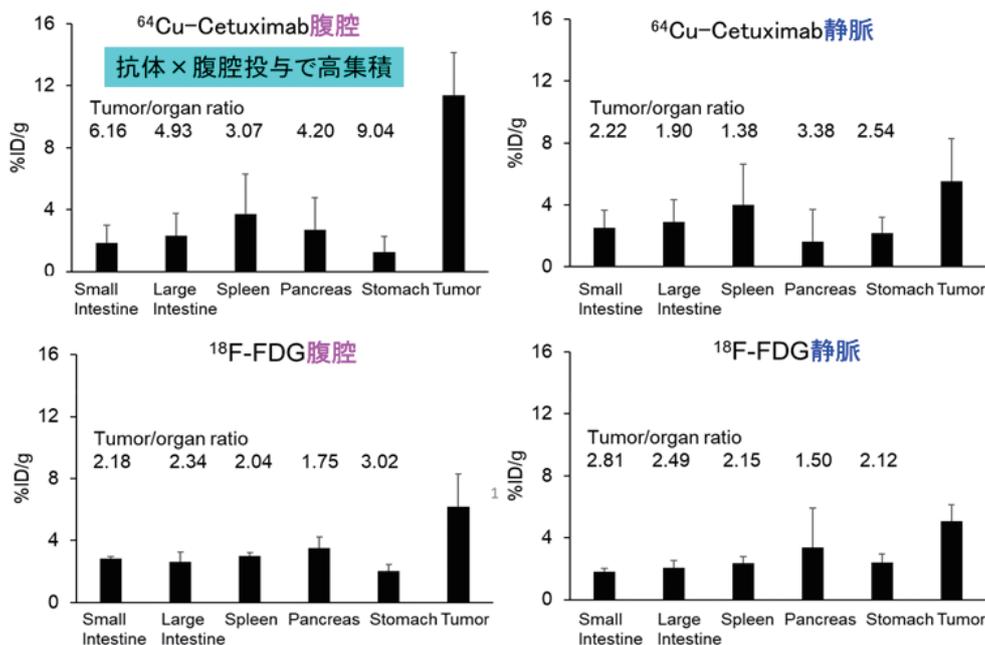


図4 ヒト膵癌同所移植早期膵癌マウスモデルにおけるプローブ集積のまとめ

^{64}Cu -Cetuximab (7.4 MBq) を腹腔投与又は静脈投与したもの (上段左右, 投与後 24h 後)。 ^{18}F -FDG (1.85 MBq) を静脈投与又は腹腔投与したもの (下段左右, 投与後 1h 後)。それぞれのグラフは、周辺臓器 (小腸, 大腸, 脾臓, 膵臓, 胃) 並びに腫瘍のプローブ集積 (%ID/g) と周辺臓器の上記の数値はプローブ集積の腫瘍/臓器比を示す。 ^{64}Cu -Cetuximab の腹腔投与では、プローブの腫瘍への集積並びに近傍の正常臓器に対する集積との比が高くなった

また、筆者らは ^{64}Cu -Cetuximab 研究を行うにあたり、JSPS 科研費 (No. 19H03609) (PET 研究)、量研戦略的理事長ファンド (創成的研究) (薬剤開発) の支援を受け実施した。また、安全性を確認する非臨床試験は、日本医療研究開発機構 (AMED) 次世代がん医療創生研究事業の支援を受け実施している。

参考文献

- 1) Siegel, RL., *et al.*, *CA Cancer J Clin.*, **65**, 5-29 (2015)
- 2) Jemal, A., *et al.*, *CA Cancer J Clin.*, **60**, 277-300 (2010)
- 3) Lowery, MA., *et al.*, *Hematol Oncol Clin North Am.*, **29**, 777-787 (2015)
- 4) Siegel, RL., *et al.*, *CA Cancer J Clin.*, **69**, 7-34 (2019)
- 5) Ariyama, J., *et al.*, *Pancreas*, **16**, 396-401 (1998)
- 6) Egawa, S., *et al.*, *Pancreas*, **28**, 235-240 (2004)
- 7) Jung, KW., *et al.*, *J Korean Med Sci.*, **22**, Suppl: S79-85 (2007)
- 8) Fukutake, N., *et al.*, *Plos One.*, **10** (2015)
- 9) Honda, K., *et al.*, *Sci Rep.*, **5**, 15921 (2015)
- 10) Slotwinski, R., *et al.*, *Central European Journal of*

Immunology, **43**, 314-324 (2018)

- 11) Xie, GX., *et al.*, *Journal of Proteome Research.*, **14**, 1195-1202 (2015)
- 12) Zhang, LL., *et al.*, *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 2047-2060 (2018)
- 13) Zhang, X., *et al.*, *Am J Cancer Res.*, **8**, 332-353 (2018)
- 14) Oliveira-Cunha, M., *et al.*, *Cancers (Basel)*, **3**, 1513-1526 (2011)
- 15) Chiramel, J., *et al.*, *Int J Mol Sci.*, **18**, E909 (2017)
- 16) Yoshii, Y., *et al.*, *Oncotarget*, **9**, 28935-28950 (2018)
- 17) Yoshii, Y., *et al.*, *J Nucl Med.*, (2019)
- 18) Tashima, H., *et al.*, *Phys Med Biol.*, **61**, 1795-1809 (2016)
- 19) Tashima, H., *et al.*, *Physics in Medicine and Biology*, **57**, 4705-4718 (2012)
- 20) Tashima, H., *et al.*, *Ieee Transactions on Nuclear Science*, **59**, 40-46 (2012)
- 21) Yoshii, Y., *et al.*, *Sci Rep.*, **10**, 4143 (2020)

((国研)量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部)