



# 展 TENBO 望

## 乳癌の分子標的治療と PET 検査が 分子イメージングとして 貢献すべき役割



栗原 宏明

*Kurihara Hiroaki*

(国立がん研究センター中央病院 放射線診断科)

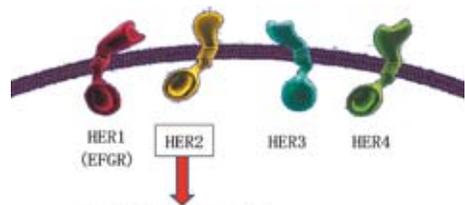
### 1 はじめに

従来からがんの薬物療法には、抗がん剤としてシスプラチンに代表されるようなプラチナ製剤や、マスタードガスの研究から開発されたアルキル化剤（エンドキサンなど）、DNA 合成を妨げる 5-FU やメソトレキセート等の代謝拮抗剤などが使用されてきた。近年、がんの増殖などに関連する分子機構の解明に伴い、がん細胞の特定の分子を標的とする分子標的薬剤と呼ばれる新しいタイプの抗がん剤が数多く開発され、治験あるいは臨床導入が進んでいる。それらのうち、乳癌領域において最初に臨床導入されたのがトラスツズマブ（trastuzumab, 商品名ハーセプチン）で、HER2 タンパクを標的とするモノクローナル抗体である。トラスツズマブの登場により、かつては予後不良であった HER2 タンパク陽性の乳癌は明らかに治療成績が改善してきている。本稿では、乳癌に対するトラスツズマブを例として分子標的薬剤によるがん治療と、分子イメージングとして PET 検査が貢献すべき役割について展望する。

### 2 HER2 タンパクと乳癌

HER2 は 1985 年に発見された糖タンパクであり細胞膜を貫通して存在する。上皮成長因子受容体（EGFR）に類似した構造であり、human EGFR related-2 の略から HER2 と名付けられたが、EGFR に類似したタンパクの一群である EGFR ファミリーにはほかにも HER1（EGFR）、HER3、HER4 がある（図 1）。

これらのうち乳癌に関係の深い HER2 は、正常細胞では増殖・分化・生存維持などの細胞機能調節に関与しているが、何らかの理由で HER2 タンパク過剰発現や遺伝子増幅・変異が起ると細胞の増殖・分化の制御ができなくなってその細胞は悪性化する。乳癌症例の 15～



乳癌関連がん遺伝子  
図 1 EGFR ファミリーの 4 種類の受容体

25%は細胞膜表面にHER2タンパクが大量に発現しており、そのような乳癌をHER2陽性乳癌と呼ぶ(図2)。

HER2の陽性度が高い乳癌ほど核異型度など悪性度も高いことが分かっており、そのようなHER2陽性乳癌は予後不良であったため、HER2の遺伝子増幅やHER2タンパクの過剰発現は乳癌の強力な予後因子とされていた(図3)。

		ホルモン受容体	
		陽性	陰性
HER2タンパク過剰発現	陽性	5%	20%
	陰性	60%	15%

図2 乳癌の病型分類

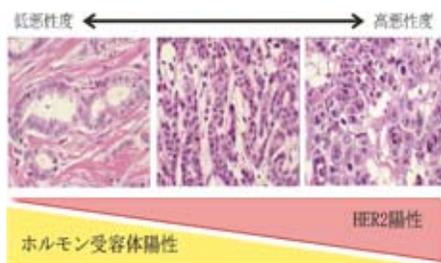
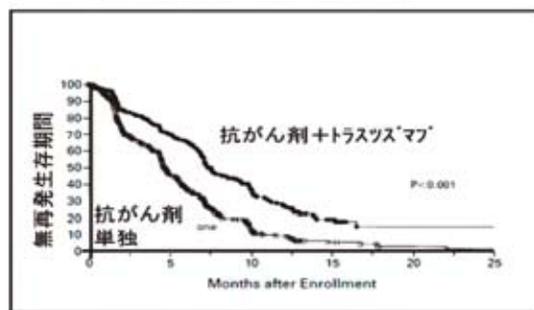


図3 組織悪性度 (NSIS核異型度)

### 3 トラスツズマブの登場と乳癌薬物療法の治療方針

乳癌の治療は手術、放射線治療、薬物治療(化学療法やホルモン療法、分子標的治療)を組み合わせられる。薬物療法における治療薬選択は、トラスツズマブが登場する以前、その乳癌のホルモン受容体(ER, PgR)が陽性のときはホルモン療法が、そうでないときは化学療法、いわゆる抗がん剤治療が選択されていた。しかし、その後トラスツズマブが登場してHER2陽性乳癌に対する治療効果が明らかになったため(図4)、今では治療に先立ち、その乳癌組織でのホルモン受容体の状況やHER2遺伝子増幅/タンパク過剰発現の状況を確認することが不可欠となり、その検査結果が治療方針を大きく左右するようになった。現時点では、検査の結果HER2陽性乳癌と診断されると、まずはファーストラインの標準的治療としてタキサン系抗がん剤+トラスツズマブ同時併用が選択される。2009年4月からは、抗HER2モノクローナル抗体であるトラスツズマブのほかにも、HER2及びHER1(EGFR)のチロシンキナーゼ阻害薬であるラパチニブが薬事承認されており、これらの薬剤の最適な使い方あるいは

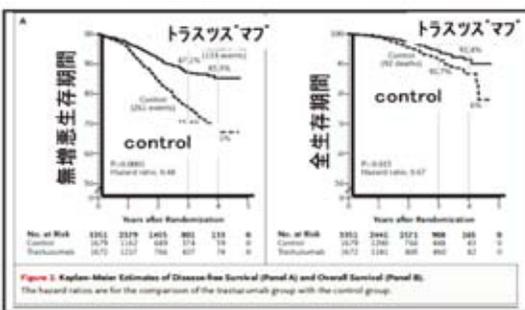
#### HER2陽性 転移性乳癌



Pietras et al. Oncogene 1998.  
Slamon et al. N Eng J Med 2001.

**抗がん剤+トラスツズマブ併用化学療法はHER2陽性転移性乳癌に対する標準的治療法**

#### HER2陽性 早期乳癌



NSABP B-31 / NCCTG N9831.  
Romond et al. N Eng J Med 2005.

**トラスツズマブによる術後補助化学療法は術後HER2陽性早期乳癌の標準的治療法**

図4 HER2陽性乳癌に対するトラスツズマブの治療効果

使い分けについて検討されている。

今後も乳癌領域だけでなく多くのがんに対する分子標的薬剤が開発され、臨床導入されていくと予想されるが、その際には分子標的薬剤の治療効果や予後などを事前に予測する効果予測因子やバイオマーカーの探索がますます臨床的に重要となるだろう。

【トラスツズマブ開発の物語は「Living Proof (邦題：希望のちから)」の題名で映画化され、日本でもDVDが発売されていて、感動します。是非一度鑑賞ください】

#### 4 HER2 関連バイオマーカーや効果予測因子としての PET の可能性

実地臨床において分子標的薬剤を使用する際に問題となるのは、どの患者にどの薬剤を使用するのが適当か判断することであり、そのためには効果予測因子の特定が重要である。現在トラスツズマブ投与前に行われるハーセプチンテスト（針生検で採取したがん細胞の HER2 タンパクを免疫染色する検査法）は抗 HER2 療法の強力な予後予測因子であるが、ハーセプチンテストで HER2 陽性と判定されても、全例でトラスツズマブが奏効するわけではなく、また、効果の持続する期間も様々であるため、効果や耐性化を予測する因子を探索する意義は大きい。

##### ① HER2 関連バイオマーカー

抗 HER2 薬の最強の効果予測因子は当然 HER2 であり、HER2 蛋白の免疫染色（ハーセプチンテスト）と HER2-FISH による症例選択は実地臨床でも広く浸透しているが、これら以外にも関連するバイオマーカーが探索されている。例えば、血液中に遊離した HER2 の細胞外ドメインである HER2-ECD や、HER2 を含む二量体の発現などが新たな効果予測因子として注目されている。

##### ② トラスツズマブの効果予測因子

トラスツズマブの抗腫瘍効果は、抗体依存性細胞傷害 (antibody dependent cell cytotoxicity;

ADCC) と考えられているので、ADCC 活性や、Fcγ 受容体の遺伝子多型、c-Myc 遺伝子増幅などが研究されている。

##### ③ 薬剤耐性化

HER2 陽性であってもトラスツズマブが奏効しない症例や、最初は奏効しても効果が持続しない症例がある。トラスツズマブのももとの耐性や獲得耐性について、それを予測するバイオマーカーが研究されており、耐性の克服や、抗 HER2 薬の適切な使い分けへ向けた試みがなされている。

以上のように、トラスツズマブなど分子標的薬剤の効果予測因子、耐性化と関連するバイオマーカーや因子の探索は、分子標的薬剤を適切に使い分けるためにも重要であり、個別医療として最適な治療を提供するためにも今後更に研究を進めていく必要がある。

バイオマーカーをめぐるこのような状況の中で、PET 検査の優位な点は、既に臨床現場で実施可能な分子イメージング技術であること、原理的に分子標的薬剤をプローブとして PET 核種により標識することでその分子標的薬剤の体内分布を画像化することが可能であること、であろう。分子標的薬剤が治療効果を発揮するためにはその薬剤が病変部に到達しなければならないわけで、薬剤の体内分布を画像化できる PET 検査は分子標的薬剤のバイオマーカーとなり得る可能性がある。分子標的薬剤のバイオマーカーとして PET による診断法が開発されることは、針生検に代わり得る非侵襲的な分子イメージング診断法が確立されることであり、その臨床的価値として、①侵襲的な針生検そのものの苦痛から解放、②PET 検査によるバイオマーカーのモニタリングによって、薬剤に対する獲得耐性を評価、③針生検が困難な体内深部病変の評価、④腫瘍の原発巣だけでなく、撮像範囲の病変を一度に評価可能、⑤針生検施行者の手技の差から起きる非がん組織の混在による誤診の防止、などが挙げられる。非常に高価な分子標的薬剤を適正に選択するためにも、バ

イオマーカとしての PET 検査法開発には意義がある。

このような研究の例として、海外の研究や我々の研究を以下に紹介する。海外ではトラスツズマブの分子イメージング研究が幾つか行われており、 $^{89}\text{Zr}$  を用いた研究が論文化され (*Nature Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2010),  $^{64}\text{Cu}$  を使った臨床研究も米国 2 施設で登録されている。

我々のグループも、分子標的薬剤の体内分布を画像化したいという臨床サイドからの強い要望を受けて、理化学研究所と共同してトラスツズマブを標識した PET 用イメージング剤の開発研究を行っている。幸い、トラスツズマブは抗体の構造であり、多くの先輩方の研究成果により抗体への標識方法は高いレベルで確立され、動物実験も数多く行われていたので、そういった技術を理化学研究所から移転する形で研究を進めた。本稿では、標識方法について詳細は省くが、抗体 (トラスツズマブ) にキレート剤 (DOTA) を介して金属核種 ( $^{64}\text{Cu}$ ) を標識している (図 5)。トラスツズマブ投与の HER2 陽性乳癌患者を対象として  $^{64}\text{Cu}$  標識トラスツズマブを投与し、その安全性評価と PET/CT の最適な撮像条件の探索を目的として、現在 18 例が登録されている。結果、既に実施した全例とも有害事象はなく安全に検査可能で、被ばくは FDG の場合と同等に抑えつつ HER2 陽性乳癌の原発巣、転移巣の局在を描出可能であった (図 6)。現在も症例蓄積中の研究であるが、今後はヒト生体内にお

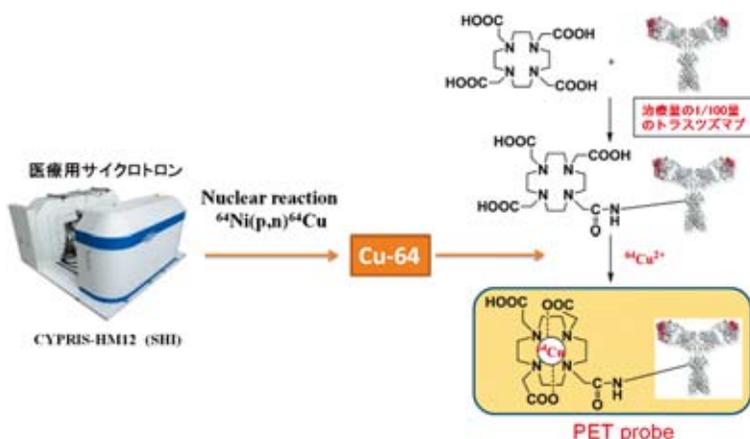
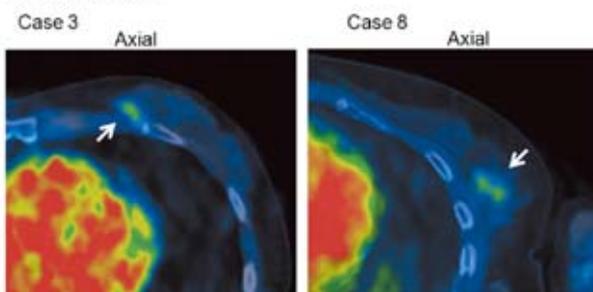


図 5  $^{64}\text{Cu}$  を用いた PET プローブの調製

A. 乳癌原発巣



B. 乳癌脳転移

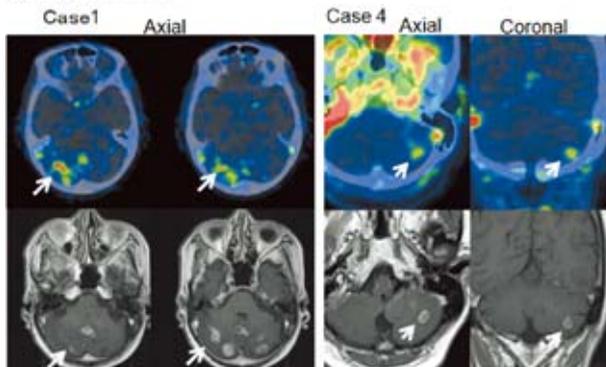


図 6  $^{64}\text{Cu}$  DOTA-trastuzumab による乳癌の描出

る HER2 細胞への取込み (uptake) と細胞の HER2 タンパク発現の相関を検証することが課題である。

## 5 おわりに

日本は海外と比較してPET/CTを含めたPETカメラの普及率が高いという背景があり、このことは新技術を国内で臨床開発していく上で他国にはない大きなメリットである。これまでもFDGによるPET検査はがんの診療、検診に大きく貢献してきたが、それだけでなく、更に臨床ニーズの高い新技術を開発していくことで、PETの分子イメージングとしての認知度や有用性、医療への貢献も高まるものと期待され

る。今回はトラスツズマブを例に挙げて紹介したが、今年の米国臨床がん学会（ASCO2012）でBest of ASCOを受賞した“武装抗体”T-DM1（抗HER2抗体に抗がん剤が結合している）のように、治療薬の世界では既に次世代の分子標的薬剤が研究テーマの中心となってきた。我々も負けないよう、常に患者の立場に立ち、核医学分野で基礎研究とがん診療の間をつなぎ、医療に貢献できる研究を進めていきたいと思う。