



展 TENBO 望

分子イメージングで どこまで分かったか



藤林 靖久

Fujibayashi Yasuhisa

((独)放射線医学総合研究所
分子イメージング研究センター長)

1 はじめに

「分子イメージング」が研究分野として立ち上げられてから10年以上たった。言葉自体は相当認知されてきたが、いまだ成熟したとは言えない発展途上の研究分野と考えられる。生命現象の非侵襲的可視化という大きなテーマを持った分子イメージング研究は、ポジトロンCT (PET) やシングルフォトンCT (SPECT) といった放射性同位元素 (RI) を用いて人体を対象とするものに限らず、磁気共鳴イメージング (MRI)、光イメージング等多くのモダリティ、かつ動物から組織までを対象とする幅広い研究者によって支えられており、RI・放射線利用に限定されるものではない。しかしながら、RIを用いるPET、SPECT技術が、超高感度、非侵襲性、人体適用性の点でほかのモダリティ・技術を大きく凌駕していること、生体内の分子・細胞レベルでの特定の現象を選択的に検出するための分子プローブが最も開発しやすく多岐にわたること等から、臨床分子イメージングの中心的技術として展開が最も進んでいると考えられる。本稿では、昨今のPET分子イメージング研究のトピックと思われるものについて紹介したい。

2 がんイメージング

がん診断において最も期待される情報は、転移の有無 (病期判定)、悪性度、侵潤範囲であろう。¹⁸F-フルオロデオキシグルコース (FDG) を用いるPETが原発不明がんや転移の検出能に優れることは既に知られており、がんマーカー検査やCT、MRI検査との連携により、非常に有用な診断情報をもたらすことが知られている。

FDGは、糖代謝を集積機序とするため、がんのみならず脳、炎症等の診断に広く利用できることから、FDGに替わり得るPETプローブの商業開発は非常に難しいといわれている。一方で、その汎用性ゆえに脳腫瘍の鑑別やがんと炎症との鑑別といった特異性の高い診断に用いることは難しい。これに対応すべく、¹⁸F標識アミノ酸誘導体であるアンチ-1-アミノ-3-[¹⁸F]-フルオロシクロブタン-1-カルボキリクアシッド (FACBC) が開発され、現在臨床試験が実施されている (図1)¹⁾。FACBCは、脳、炎症への集積が低く尿排泄による影響も受けなため、脳・骨盤部がん診断やがん・炎症鑑別診断への期待が高まっている (図2)²⁾。FACBCはアミノ酸輸送によって細胞内に集積

するとされており、特に system ASC 並びに LAT1 がその輸送に関与するとされている³⁾。

近年、分子標的治療と呼ばれる治療薬剤の開発が進んでいる。これらは、分子生物学の進展により、がん選択的発現タンパク、がん細胞増殖因子やがん血管誘導因子が相次いで見いだされ、それらを標的とする抗体や低分子薬剤の開発が可能となったためである。しかしながら、分子標的治療薬剤は、その標的選択性が高いゆえに、複雑ながん化過程を経た多様ながんすべてに効果を示すわけではなく、患者選択を誤れば副作用のみをもたらすことが報告されている。また非常に高価であるため、治療開始前に個々のがん、患者ごとに標的タンパクの有無や副作用出現の可能性を評価することが望まれている。2008年に国内承認されたゼヴァリンは、大半のB細胞性リンパ腫に発現しているCD20(タンパク)を抗原とする抗体に殺がん細胞能を持つ⁹⁰Yを結合させた薬剤であり、CD20を

発現するがん細胞のみでなく周辺のがん細胞をも標的とし得る治療薬剤である。ゼヴァリンは、一方で正常B細胞にも作用することが知られており、骨髄集積が顕著な患者においては重篤なB細胞増殖抑制が現れる。そこで、治療開始前に¹¹¹Inで標識された抗体を患者に投与し、骨髄異常集積が見られなかった患者のみに治療を行うこととされている。このような患者選択による治療の最適化は、個別化医療の切札としても期待されるものである。

一方、悪性度や将来の再発可能性等の予後推定が可能なPET分子プローブの開発には、「悪性度」や「再発」に関与する具体的な因子、すなわち診断標的分子の解明が不可欠である。その中で近年注目を集めているのが「がん幹細胞」である。がん組織が異常増殖を続けるのは1つのフェノタイプからなるのではなく、低分化、低増殖を示す少数のがん幹細胞とそれらから分化した増殖型がん細胞からなるという仮説である。転移、治療抵抗性や再発はがん幹細胞によって引き起こされるというこの考え方は古くから提唱されてきたが、近年の組織幹細胞研究の進展によってがん組織にも幹細胞の性質を示す細胞が存在することが明らかとなってきた。筆者らは、低酸素代謝がん診断用PETプローブ

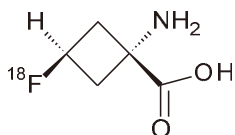
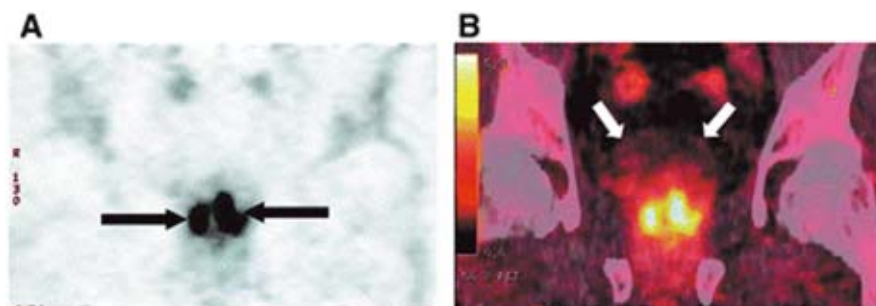


図1 ¹⁸F 標識アミノ酸誘導体 FACBC の化学構造



Reprinted by permission of the Society of Nuclear Medicine from:
Schuster DM, Votaw JR, Nieh PT, et al. Initial Experience with the Radiotracer Anti-1-Amino-3-¹⁸F-Fluorocyclobutane-1-Carboxylic Acid with PET/CT in Prostate Carcinoma. J Nucl Med. 2007; 48(1): 56-63. Figure 1

図2 ¹⁸F-FACBC による前立腺がんイメージングの例
黒矢印の前立腺がん部位に高い集積を示すのに対し、白矢印の膀胱への尿排泄は少なく、がんが容易に識別できる

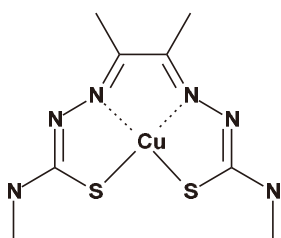


図3 Cu-ATSMの化学構造

ローブ Cu-ジアセチル-ビス (N4-メチルチオセミカルバゾン) (Cu-ATSM) (図3) を開発し、その難治がん診断における有用性を検討してきたが、その中でがん組織内の Cu-ATSM 高集積部位にがん幹細胞が高頻度に存在することを見いだした⁴⁾。マウス移植がん組織において、Cu-ATSM はがん組織周辺部に局在集積するが、その部位にはがん幹細胞マーカーである CD133 陽性の細胞が多く見いだされた。CD133 陽性細胞は、局所移植における腫瘍形成能が高いだけでなく実験転移形成能も高く、Cu-ATSM によるがん悪性度診断の可能性が見いだされたものと考えられる。実際、Cu-ATSM 高集積がん患者における放射線治療後の無再発生存率は低集積患者に比較して有意に短く、治療抵抗性の指標として利用可能であることが示されている⁵⁾。これとは別に、CD133 等のがん幹細胞特異的タンパクに対する抗体を用いた検討も行われており、それらの成果についても興味もたれる。

3 脳イメージング

認知症は、がんとともに超高齢化が進む現代において大きな問題となっている。認知症はヒト高次脳機能に関わる疾患であり、研究は生きている患者を対象とする観察研究あるいは患者死後脳を対象とする組織学的研究に限定されていた。したがって現時点での確定診断（ゴールドスタンダード）は、病理解剖のみによって行われているのが実情である。認知症には、脳血

流障害、アルツハイマー病、レビー小体病等があるが、PET や MRI 等を用いる脳血流診断によって脳血流障害とそれ以外との確定診断が可能となった。また、認知症の中で最も発症率の多いアルツハイマー病やそれに次いで多いレビー小体病において、FDG-PET を統計画像処理することにより、脳内の疾患特異的部位における糖代謝異常を指標とする発症前診断の可能性が示されている⁶⁾。

アルツハイマー病では、脳内にアミロイド等の異常タンパクが蓄積することが知られており、これが疾患原因の1つと考えられている。遺伝子工学の進歩により、脳内アミロイド沈着を示す遺伝子改変マウスモデル等が開発されているが、これらのモデルをヒト病態モデルとして治療法や治療薬の開発に用いるためには、ヒト病態とモデル動物病態を同一のプラットフォームで比較検討し相同性を明らかにする必要がある。PET 分子イメージングは、ヒトと動物を同じ方法で比較できるため非常に有用であり、様々な新知見が見いだされつつある。

¹¹C 標識アミロイド沈着親和性化合物 PIB (図4) は、アルツハイマー病患者の脳内アミロイド β 沈着を検出できる PET 薬剤として開発され、広く臨床研究に供されている。興味深いことに、PIB-PET 研究の進展によってアルツハイマー病を発症していない健常老年者の一部にも PIB 陽性を示す群があることが明らかとなってきた (図5)。アミロイド β 沈着がアルツハイマー病発症のはるか以前より開始されている可能性が高いことを示しており、発症前診断から超早期治療への途を拓くものとして今後に期待がもたれる。また PIB よりアミロイド β 選択性が高く、かつ商業的供給も可能な ¹⁸F で標識された薬剤が開発されており、これらが実用化される日も近いと考えられる。

これとは別に、アルツハイマー病において神経細胞内にタウと呼ばれるタンパクが過剰にリン酸化を受けて沈着し神経原線維変化を起こすことが知られており、アルツハイマー病の原因

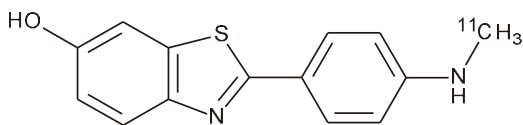
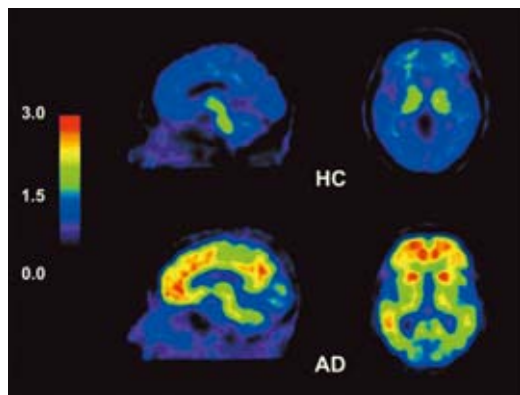


図4 ^{11}C -PIBの化学構造



Reprinted by permission of the Society of Nuclear Medicine from:

Ng S, Villemagne VL, Berlangieri S, et al. Visual Assessment Versus Quantitative Assessment of ^{11}C -PIB PET and ^{18}F -FDG PET for Detection of Alzheimer's Disease. *J Nucl Med.* 2007; 48(4): 547-552. Figure 1

図5 アルツハイマー病患者の脳 PIB-PET イメージの例
正常老年群（上段 HC）では白質に若干の集積が見られるのみであるのに対し、アルツハイマー病群（下段 AD）では、皮質並びに皮質下領域に高い集積が見られる

因子候補の1つと考えられることからリン酸化タウタンパク特異的なPET薬剤開発が進められている。また、アルツハイマー病モデル動物を用いた活性型グリア細胞イメージング実験において、神経細胞障害の早期から神経を取り巻くミクログリアが活性化されていることが見いだされた。グリアは神経細胞脱落部位を補完する役割が知られているが、一方で異常活性化により神経細胞を攻撃している可能性もある。これらの知見は、アルツハイマー病の病因解明から新たな治療法開発にもつながるものであり、分子イメージング研究の持つ、基礎から臨床のみでなく臨床から基礎への双方向トランス

レーションの特徴を最大限に活用したものといえる。

4 おわりに

分子イメージングは、PETにとどまらずMRIや光イメージング分野でも急速な進展を遂げている。これらは単に検出方法の相違だけでなく、それぞれの特性を最大限に発揮できる分野を形成しつつある。今後とも放射線を用いることのメリットを最大限に発揮できるPET、SPECT薬剤の開発や応用を心掛ける必要があると実感しているこのごろである。

参考文献

- 1) Asano, Y., Inoue, Y., Ikeda, Y., Kikuchi, K., Hara, T., Taguchi, C., Tokushige, T., Maruo, H., Takeda, T., Nakamura, T., Fujita, T., Kumagai, Y. and Hayakawa, K., *Ann Nucl Med*, **25**, 414-418 (2011)
- 2) Schuster, D.M., Votaw, J.R., Nieh, P.T., Yu, W., Nye, J.A., Master, V., Bowman, F.D., Issa, M.M. and Goodman, M.M., *J Nucl Med*, **48**, 56-63 (2007)
- 3) Oka, S., Okudaira, H., Yoshida, Y., Schuster, D. M., Goodman, M.M. and Shirakami, Y., *Nucl Med Biol*, **39**, 109-119 (2012)
- 4) Yoshii, Y., Furukawa, T., Kiyono, Y., Watanabe, R., Waki, A., Mori, T., Yoshii, H., Oh, M., Asai, T., Okazawa, H., Welch, M.J. and Fujibayashi, Y., *Nucl Med Biol*, **37**, 395-404 (2010)
- 5) Holland, J.P., Lewis, J.S. and Dehdashti, F., *Q J Nucl Med Mol Imaging*, **53**, 193-200 (2009)
- 6) Bohnen, N.I., Djang, D.S., Herholz, K., Anzai, Y. and Minoshima, S., *J Nucl Med*, **53**, 59-71 (2012)
- 7) Chao, K.S., Bosch, W.R., Mutic, S., Lewis, J.S., Dehdashti, F., Mintun, M.A., Dempsey, J. F., Perez, C.A., Purdy, J.A. and Welch, M.J., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **49**, 1171-1182 (2001)
- 8) Ng, S., Villemagne, V.L., Berlangieri, S., Lee, S. T., Cherk, M., Gong, S.J., Ackermann, U., Saunderson, T., Tochon-Danguy, H., Jones, G., Smith, C., O'Keefe, G., Masters, C.L. and Rowe, C.C., *J Nucl Med*, **48**, 547-552 (2007)