



展 TENBO 望

イメージングによる“がん”の治療効果 予測—新規核医学診断薬 ($[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$) の 臨床研究への歩み—



久下 裕司

Kuge Yuji

(北海道大学アイソトープ総合センター、
北海道大学大学院医学研究科)



西嶋 剣一

Nishijima Ken-ichi



大倉 一枝

Ohkura Kazuo

(北海道医療大学薬学部)



志賀 哲

Shiga Tohru

(北海道大学大学院医学研究科)



玉木 長良

Tamaki Nagara

1 はじめに

抗がん剤による治療はがんの3大治療法の1つであるが、副作用が強いなどの課題もあることから、より選択的で効果の高い治療戦略が求められている。筆者らは、副作用が少なく効果の高い治療法を選択するための診断情報を提供し得る画像診断法の開発を通して個々の患者に適切な治療を提供することを目指し、新しい核医学診断薬の研究開発を進めている。今回、がんによく発現するチミジンホスホリラーゼ (TP) という酵素のイメージングを目的とする新しい核医学診断薬 $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ ($[^{123}\text{I}]\text{5-iodo-6-}[(2\text{-iminoimidazolidinyl)methyl}]\text{uracil}$) (図1) の安全性を確認するための臨床研究が北海道大学病院の自主臨床研究審査委員会において承認され、世界で初めてのヒト (健康人) を対象とした臨床研究 (First-in-human 試験) の準備を開始した。本稿では、核医学診断法の特徴を概説

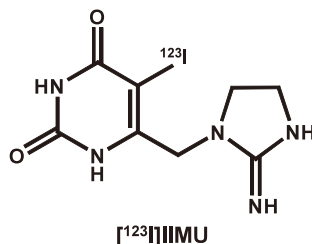


図1 $[^{123}\text{I}]\text{5-iodo-6-}[(2\text{-iminoimidazolidinyl)methyl}]\text{uracil}$ ($[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$) の化学構造式

するとともに、 $[^{123}\text{I}]\text{IIMU}$ の創成の経緯と前臨床動物実験の成果など、臨床研究への歩みについて紹介したい。

2 核医学診断法の特徴とがんの治療効果予測

ポジトロン断層撮影法 (PET) ・シングルフォトン断層撮影法 (SPECT) などの核医学診断法

は、放射性同位元素 (RI) で標識した化合物 (放射性薬剤・核医学診断薬) を体内に投与した後、各々専用のカメラで体外から撮像して画像化する診断技術である。核医学診断法では、各々の生理的・病理的变化に特異的な RI 標識化合物をデザインし、その病変部位への移行・滞留性や、分子・細胞との相互作用などを解析することによって、分子・細胞レベルでの生理的・病理的变化を評価することが可能である。また、PET、SPECT では、RI から放出された放射線の数計測するため、ほかの画像診断法に比べて定量性が極めて高い。この高い定量性は、病態の進行度や治療効果の正確かつ定量的な評価に欠くことのできない重要な特長である。すなわち、核医学診断法は、CT、MRI に比べると空間解像力は劣るものの、分子・細胞レベルでの生理的・病理的变化を高い定量性をもって画像化できるという特長を有している。これらの特長を生かせば、CT などの形態学的評価に比べ、より早期に生じると考えられる分子・細胞機能の変化をとらえることが可能であり、早い段階での正確な病態診断・治療効果判定・有効な治療法の選択が可能になるものと期待されている。

核医学診断の対象疾患としては、がんが最も多く、種々の臨床診断や研究が行われている。実際、2012 年の調査では、本邦において年間約 170 万件の核医学画像診断が行われており、その半数以上はがんの診断に関するものであった¹⁾。これらの核医学によるがん診断の中で最も注目されているのが ^{18}F で標識したブドウ糖誘導体 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F FDG) と PET を用いる糖代謝イメージングであり、様々な腫瘍の検出や悪性度診断などにおける有用性が報告され、保険診療にも用いられている。核医学的手法の高い定量性を生かして、治療に対するがんの反応性を ^{18}F FDG-PET で早期に評価し、治療の有効性の判断に役立てる試みも活発に行われている²⁾。さらに、治療法の選択という観点では、薬の効果や副作

用を投薬前に予測できれば、副作用の少ない有効な治療を提供できる。薬が作用する標的タンパク質や代謝酵素、あるいは対応する遺伝子の変異や発現量を調べることで、薬の効果や副作用を投薬前に予測するために行われる臨床検査は“コンパニオン診断”と呼ばれ、最近大きな注目を集めている。核医学的手法では、薬剤の標的となるタンパク質の発現量や活性を患者の病変部位において画像化できることから、薬剤の効果や副作用を投与前に正確に予測できる可能性がある。例えば、ある酵素を標的とする薬に対して、その酵素に特異的な RI 標識化合物 (放射性薬剤) をデザインし、これを用いて病変部位における酵素発現を画像化・定量することで、投薬の妥当性の判断や適切な投薬量の設定などが可能になると期待される。

3 新規がん診断薬 (^{123}I IIMU) への歩み

今から 15 年ほど前、筆者らは心筋交感神経系のアドレナリン β 受容体の PET イメージング剤 ^{11}C CGP-12177 の標識合成技術の開発に取り組み、 ^{11}C -ホスゲンを用いる簡便な合成法の確立に成功した^{3,4)}。この ^{11}C -ホスゲンを用いる合成技術をはかの PET 診断薬の開発に応用しようと考えたのが本研究の始まりである。西嶋、大倉の専門が核酸化学であったことから、その応用先として核酸誘導体の ^{11}C 標識を考え、イメージングの対象分子としての適性を考慮して核酸骨格を有する TP 阻害薬を選択した。TP は、チミジンをチミンと 2-デオキシリ

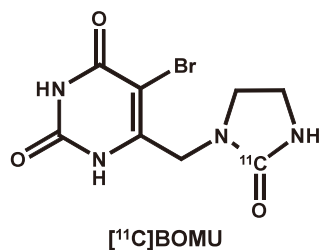


図2 ^{11}C 5-Bromo-6-[2-(oxoimidazolidinyl) methyl]uracil (^{11}C BOMU) の化学構造式

ボース-1-リン酸に可逆的に変換する酵素であり、その酵素活性は、腫瘍の血管新生、浸潤、転移と関連がある。このことから、TP 発現を画像化できれば腫瘍の悪性度の評価ができると考えた。また、TP の酵素活性は抗がん剤である 5-FU や 5-FU のプロドラッグであるドキシフルリジン、カペシタビンの活性化にも関与していることから、これらの抗がん剤の効果予測への応用も期待できる。

このような背景の下、筆者らは ^{11}C 標識 5-Bromo-6-[2-(oxoimidazolidinyl)methyl]uracil (^{11}C BOMU) (図 2) に取り組みその合成に成功した。しかしながら、この化合物の TP との親和性は余り高くなかった。また ^{11}C の半減期 (約 20 分) が、この化合物のイメージングにはやや短いことも明らかとなった。そこで、標識核種を半減期が比較的長く、製薬会社からの供給などの汎用性にも優れる SPECT 核種 ^{123}I に変更し、 ^{123}I IIMU (図 1) を設計した。

4 新規がん診断薬 (^{123}I IIMU) の合成と前臨床研究⁵⁻⁸⁾

^{123}I IIMU は、6-[2-(iminoimidazolidinyl)methyl]uracil を前駆体とし、 ^{123}I NaI と *N*-ク

ロロスクシンイミドの反応により得られた ^{123}I *N*-ヨードスクシンイミドを用いて高い収率で得ることができた。この化合物は TP との高い親和性を有していた。培養細胞を用いた実験において、 ^{125}I で標識した ^{125}I IIMU は TP 発現の高い A431 細胞には多く取り込まれたが、TP 発現の低い AZ521 細胞への取り込みはわずかであった。また A431 細胞において、非放射性 IIMU を添加した場合、 ^{125}I IIMU の集積量が有意に低下したことから ^{125}I IIMU は TP に特異的に結合していることが示唆された。次にマウスを用いた動物実験を実施した結果、1) 腫瘍への集積量は TP 発現の高い A431 で高く、TP 発現の低い AZ521 では低いこと、2) 非放射性 IIMU の同時投与により ^{125}I IIMU A431 腫瘍への集積が低下することが示され、 ^{125}I IIMU の腫瘍への集積が TP 発現に応じた特異的なものであることが強く支持された。また、小動物イメージング装置と ^{123}I IIMU を用いた SPECT 撮像実験において、A431 腫瘍が明瞭にイメージされること、非放射性 IIMU の同時投与により ^{123}I IIMU の腫瘍集積が低下することが確認された (図 3)。さらにヒト大腸がん由来細胞株である HCT116、WiDr 及び DLD-1 用いたマウス実験において、 ^{123}I IIMU

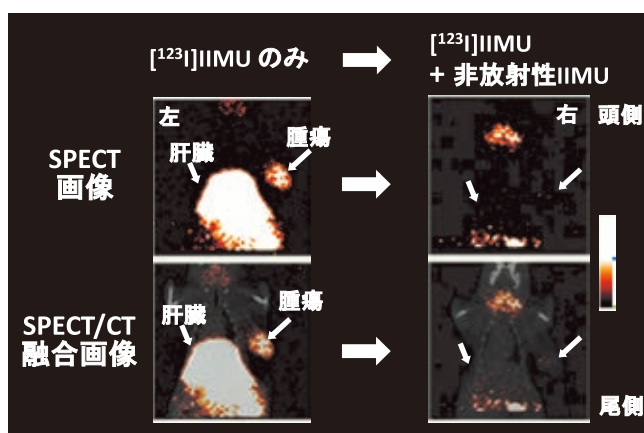


図 3 ^{123}I IIMU のマウスにおける SPECT/CT 画像
SPECT 画像において、腫瘍及び肝臓が明瞭に描出された。非放射性 IIMU との同時投与では腫瘍、肝臓への放射能集積が顕著に低下した

集積量はカペシタビン感受性とよく相関し、 ^{123}I IIMUを用いたTPイメージングによりカペシタビンによる治療効果の予測が可能であると考えられた。

このように、培養細胞や動物実験において、 ^{123}I IIMUの有用性を示す結果が得られた。そこで、臨床研究への応用を実現するために、安全性評価を行った。放射性薬剤の安全性評価については放射線被ばくの評価が重要である。マウスにおける ^{125}I IIMUの体内動態から ^{123}I IIMUのヒトでの被ばく線量について推定したところ、 ^{18}F FDGと同等以下であり許容範囲内であると考えられた。また、マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンスに基づき、各種の安全性試験を実施した結果、毒性学的に意義のある変動は認められなかった。

以上の結果から、臨床研究への移行が可能と判断し、健常者において ^{123}I IIMU注射液の安全性を確認する臨床研究を計画した。

5 新規がん診断薬 (^{123}I -IIMU) の臨床研究

2014年6月、この ^{123}I IIMU注射液の安全性を確認するための臨床研究が北海道大学病院の自主臨床研究審査委員会において承認され、世界で初めてのヒト（健常人）を対象とした臨床研究（First-in-human試験）の準備を開始した。図4は臨床研究のリハーサルの様子を撮影した写真である。本研究では、健康な成人男性（予定例数8名）を対象とし、 ^{123}I IIMU注射液を投与して有害事象の発生の有無、その種類及び重症度・頻度を確認し、 ^{123}I IIMU注射液との因果関係について判定する。また臓器・組織への放射能の分布率や尿中排泄率を基に、全身及び主要臓器・組織に対する放射線被ばく線量を算出する予定である。

今回の臨床研究において ^{123}I IIMU注射液の安全性が確認されれば、少数の患者を対象とした臨床研究へ展開したいと考えている。がん患者に対して ^{123}I IIMU注射液による検査が可能

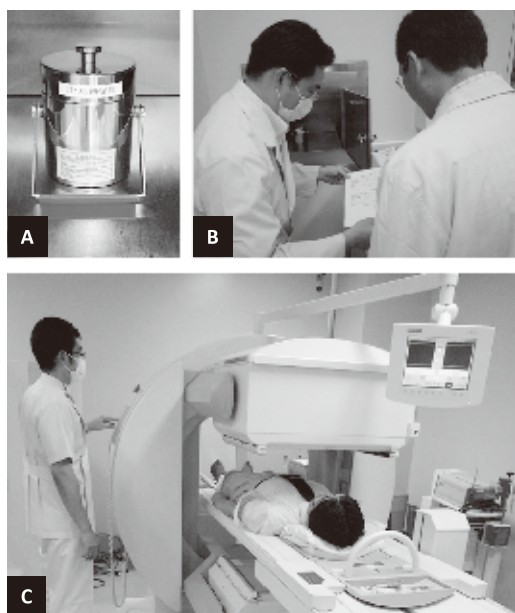


図4 ヒトを対象とした臨床研究のリハーサルの様子
A: ^{123}I IIMU注射液, B: ^{123}I IIMU注射液の出荷（製造部門から臨床部門へ）, C: SPECT撮像のリハーサル

になれば、従来の検査では困難であった抗がん剤（5-FU、ドキシフルリジン、カペシタビンなど）の治療効果の予測、判定、治療方針の決定、予後の推定、病期の把握、悪性度診断などに有用な情報を得られると期待される。

6 まとめと展望

以上、本稿では、核医学診断法の特徴を概説するとともに、 ^{123}I IIMUの創成から臨床研究への歩みについて紹介した。核医学診断法は、その優れた機能診断能と高い定量性から、腫瘍の検出だけでなく、悪性度評価、治療効果判定、さらには治療効果の予測への応用が期待されている。特に、最近、薬の効果や副作用を投薬前に予測するために行われる“コンパニオン診断”が注目されており、核医学的手法を用いたイメージングでの治療効果・副作用予測（コンパニオン画像診断）に興味が持たれる。前述のように、TPの酵素活性は抗がん剤である

5-FU や 5-FU のプロドラッグであるドキシフルリジン、カペシタビンの活性化にも関与していることから、 ^{123}I IIMU 注射薬による検査が可能になればこれらの抗がん剤の効果予測への応用も期待できる。今後これらの抗がん剤“コンパニオン画像診断薬”としての開発を第一目標に研究を進めていく予定である。

【謝辞】

本研究は文部科学省先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム「未来創薬・医療イノベーション拠点形成」（北海道大学）（平成 18～27 年度）の一環として行われている。その他、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」（平成 19～23 年度）、文部科学省「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」（平成 24～28 年度）、厚生労働省「臨床研究中核病院整備事業」（平成 24～28 年度）などにより支援されている。この場を借りて関係諸氏に厚く御礼申し上げたい。また、 ^{123}I の供給、研究方針に対するご助言のほか、多大なご支援をいただいた日本メジフィジックス(株)に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 日本アイソトープ協会医学・薬学会全国核医学診療実態調査専門委員会：第 7 回全国核医学診療実態調査報告書，*RADIOISOTOPES*,

62, 545–608 (2013)

- 2) Ben-Haim, S. and Ell, P., ^{18}F -FDG PET and PET/CT in the evaluation of cancer treatment response, *J Nucl Med*, **50**, 88–99 (2009)
- 3) Nishijima, K., Kuge, Y., Seki, K., *et al.*, Preparation and pharmaceutical evaluation for clinical application of high specific activity S-(-) ^{11}C CGP-12177, a radioligand for beta-adrenoreceptors, *Nucl Med Commun*, **25**, 845–849 (2004)
- 4) Nishijima, K., Kuge, Y., Seki, K., *et al.*, A simplified and improved synthesis of ^{11}C phosgene with iron and iron (III) oxide, *Nucl Med Biol*, **29**, 345–350 (2002)
- 5) Akizawa, H., Zhaom, S., Takahashi, M., *et al.*, In vitro and in vivo evaluations of a radioiodinated thymidine phosphorylase inhibitor as a tumor diagnostic agent for angiogenic enzyme imaging, *Nucl Med Biol*, **37**, 427–432 (2010)
- 6) Takahashi, M., Seki, K., Nishijima, K., *et al.*, Synthesis of a radioiodinated thymidine phosphorylase inhibitor and its preliminary evaluation as a potential SPECT tracer for angiogenic enzyme expression, *J. Lablled Compounds & Radiopharmaceuticals*, **51**, 384–387 (2008)
- 7) 大倉一枝，関興一，佐ノ木公人，他，ウラシル化合物又はその塩，これらを有効成分として含有するイメージング剤，およびこれらを有効成分として含有する腫瘍診断をするためのイメージング剤，特許第 5179811 号 (2013)
- 8) Li, H., Zhao, S., Jin, Y., *et al.*, Radiolabeled uracil derivative as a novel SPECT probe for thymidine phosphorylase: suppressed accumulation into tumor cells by target gene knockdown, *Nucl Med Commun*, **32**, 1211–1215 (2011)