

Fig. 3 A case of the H-L group: a 73-year-old man with unresectable poorly differentiated HCC, based on hepatitis type C. Past history: solitary HCC was detected 4 years ago, and RFA and TACE (twice) had been performed. Present history: post-operative HCC in the right posterior section showed local re-growth with portal vein tumour thrombus. **a** Contrast-enhanced CT scan was performed at 90 days before the start of the target TAI therapy. Solitary nodule in the right posterior section was observed with irregular hypervascularity at arterial phase (A-1) (*arrows*). CT scan at portal phase revealed that tumour thrombus reached the right main branch of the portal vein (A-2) (*arrowhead*). **b** FDG PET was performed at 88 days before the start of TAI therapy. Increased FDG uptake (*arrows*) were observed in the right posterior section of the liver; therefore, visual PET diagnosis was positive at this time (SUV: 4.89). Then, right lobectomy with resection of the portal vein tumour thrombus was performed 85 days before the TAI therapy. **c** Follow-up contrast-enhanced CT scan was performed at 40 days before the start of TAI therapy. Irregular hypervascular lesions were observed in the middle lobe and in the lateral lobe at arterial phase (C-1) (*arrows*). These lesions also showed low enhancement in the portal phase (C-2) (*arrows*). Coronal image of CT scan at portal phase revealed tumour thrombus in the left main branch of the portal vein (C-3) (*arrowhead*). Tumour markers were not so high at this time: α FP: 17 ng/ml; α FP-L3: 80.6%; PIVKA-II: 20. **d** Angiography at the time of the non-operative therapy. Multiple tumour stains were

observed in the whole liver (*arrows*). An arterial catheter was inserted in the left hepatic artery and then transarterial infusion chemotherapy (TAI) was started via an indwelling arterial port using continuous infusion of low-dose CDDP and 5-FU for 3 weeks (5 days infusion with 2 days rest). **e** Contrast-enhanced CT scan was performed at 1 day after the end of the TAI therapy. An irregular hypervascular lesion in arterial phase with low enhancement in portal phase was observed almost the same area in the middle lobe (E-1, E-2) (*arrows*). Coronal image of CT scan at portal phase showed enlarged tumour thrombus in the left main branch of the portal vein (E-3) (*arrowhead*). CT diagnosis implied that TAI therapy was not effective. Tumour markers at this time also showed a rise despite the therapy: α FP: 50.9 ng/ml, α FP-L3: 78.6%, PIVKA-II: 399. **f** FDG PET was performed at 2 days after the end of the TAI therapy. No increased FDG uptake was observed in the corresponding area (SUV: 3.84 in the middle lobe), which suggested positive therapeutic effect despite the results of CT scan and tumour markers. **g** Contrast-enhanced CT scan was performed at 309 days after the end of the TAI therapy. There was no hypervascular lesion in the liver. After the TAI therapy, several TAI therapies had been continued intermittently and the multiple hepatic lesions disappeared as shown in this CT image. This patient was disease-free for 420 days after the TAI therapy, and then local recurrence was detected. He was still alive at 519 days after the TAI therapy

staging. In the present study, PET showed positive results and upgraded clinical stages in around 10% of patients.

Quantitative analysis of FDG PET using SUV was not significantly useful for the prognostic prediction in multivariate analysis. This is not compatible with the previous reports from our group [20, 21]. The reason is probably because of the difference in patient population, resectable

HCC vs unresectable HCC. In the present study, not only the cases with hepatic lesions, but also the cases with distant metastasis were included for the analysis. For example, metastatic lung nodules with SUV=3.5 can be detected easily by FDG PET, while intrahepatic nodules with SUV=3.5 cannot be detected easily because of relatively higher background uptake of liver parenchyma.

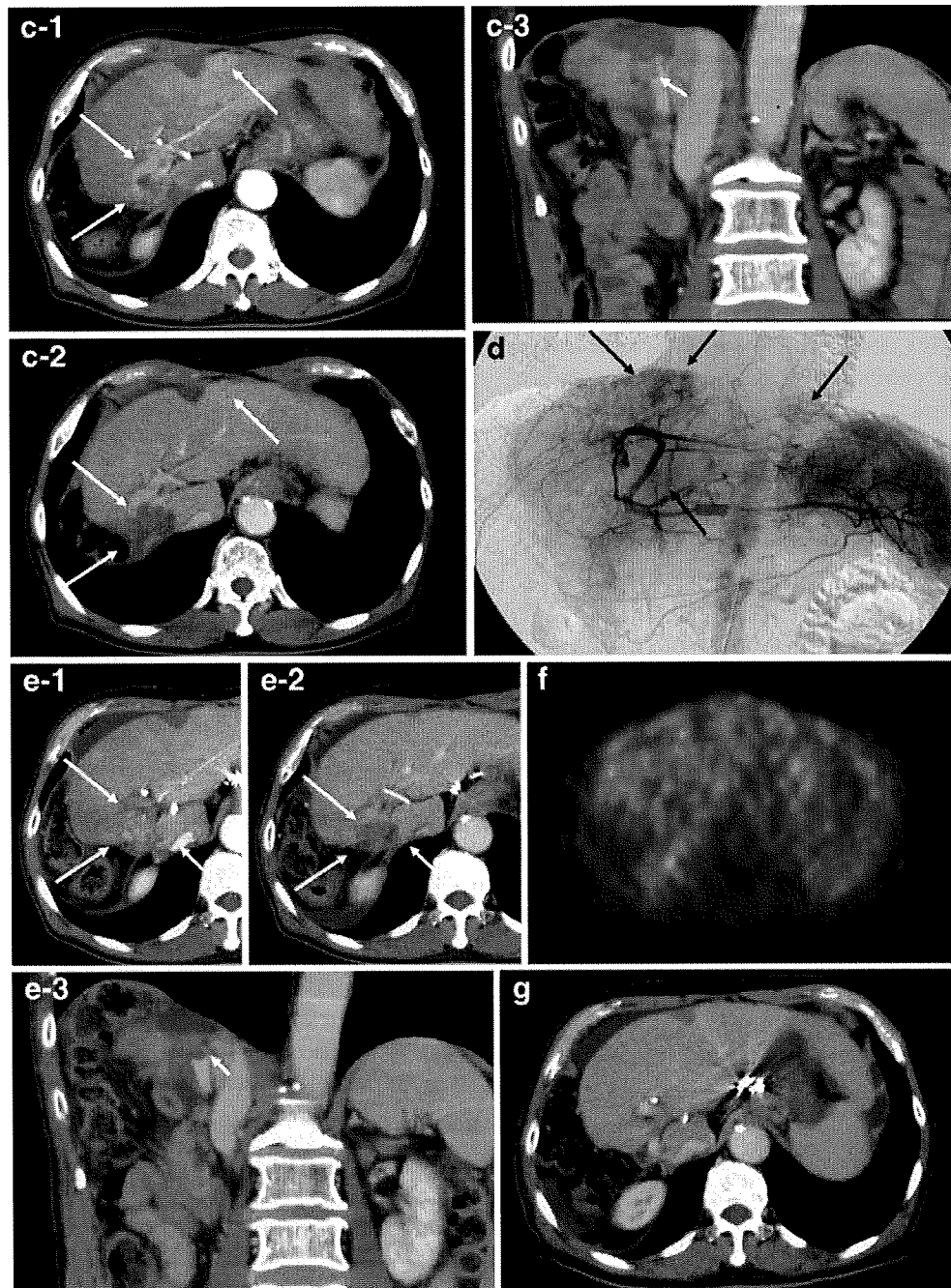


Fig. 3 (continued)

Therefore, only the factor “post-therapeutic visual PET diagnosis (positive or negative)” was statistically significant in the present study.

Limitations of the study should be discussed. First of all, there was a potential bias in the study population. Of 122 cases with unresectable HCC, only 67 cases were included in the present study. Some of the excluded cases received FDG PET 1 month after the end of non-operative therapy, while others did not receive post-therapeutic PET at all. In most cases, however, the reason why these patients did not receive PET

within 1 month after the therapy was unknown. This is a limitation in a retrospective study. Secondly, the timing of post-therapeutic FDG PET might have been too early after the non-operative therapy. This was the reason why the diagnosis of lesion viability showed relatively poor results. Typically, post-therapeutic FDG PET study is supposed to be performed more than 2 weeks after the end of the chemotherapy cycle and 6–8 weeks after radiotherapy [43, 44]. Post-therapeutic PET performed more than 4 weeks after the end of non-operative therapy might be better for the diagnostic value in

the diagnosis of lesion viability. However, it can be said from our data that early performance of PET is more useful from a prognostic point of view. Post-therapeutic PET within 1 month after the end of therapy may help in making a prompt decision in patient management. Thirdly, pre-treatment FDG PET was performed in only 29 cases (50%). It means that post-therapeutic PET did not always reflect the therapeutic effect of non-operative therapy. Negative results of post-therapeutic PET can be explained not only by therapeutic effect, but also by lack of the FDG-avid character of HCC itself. This is partly the reason why diagnosis of lesion viability showed relatively poor results. However, the statistical analysis suggested that one of the most important factors for the prognosis of unresectable HCC patients treated by non-operative therapy was the result of post-therapeutic FDG uptake, not that of the pre-treatment one. From a clinical viewpoint, pre-treatment FDG PET may be omitted.

In conclusion, the present study suggests the following: (1) post-therapeutic PET performed within 1 month after non-operative therapy can be a good predictor of survival in unresectable HCC patients, (2) patients with unresectable HCC diagnosed as positive by post-therapeutic FDG PET study are highly supposed to die within 24 months, while patients diagnosed as negative are highly supposed to survive more than 12 months and (3) a negative result of post-therapeutic FDG PET study may not always mean tumour cell death, and further treatment or further clinical follow-up would be needed.

References

- Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83:18–29.
- Röcken C, Carl-McGrath S. Pathology and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2001;19:269–78.
- Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434–40.
- Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080–6.
- Cormier JN, Thomas KT, Chari RS, Pinson CW. Management of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2006;10:761–80.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–90.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–16.
- Johnson PJ. Hepatocellular carcinoma: is current therapy really altering outcome? *Gut* 2002;51:459–62.
- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–38.
- Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200–7.
- Okazumi S, Isono K, Enomoto K, Kikuchi T, Ozaki M, Yamamoto H, et al. Evaluation of liver tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET: characterization of tumor and assessment of effect of treatment. *J Nucl Med* 1992;33:333–9.
- Schröder O, Trojan J, Zeuzem S, Baum RP. Limited value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET for the differential diagnosis of focal liver lesions in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Nuklearmedizin* 1998;37:279–85.
- Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, Magata Y, Yonekura Y, Tanaka A, et al. Value of fluorine-18-FDG-PET to monitor hepatocellular carcinoma after interventional therapy. *J Nucl Med* 1994;35:1965–9.
- Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, Magata Y, Sasayama S, Yonekura Y, et al. In vivo assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET. *J Nucl Med* 1995;36:1811–7.
- Shiomi S, Nishiguchi S, Ishizu H, Iwata Y, Sasaki N, Tamori A, et al. Usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for predicting outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1877–80.
- Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK Jr, Pinson CW. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg* 1998;133:510–5.
- Trojan J, Schroeder O, Raedle J, Baum RP, Herrmann G, Jacobi V, et al. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3314–9.
- Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Lowe VJ, Wolverson MK, Solomon H, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32:792–7.
- Jeng LB, Changlai SP, Shen YY, Lin CC, Tsai CH, Kao CH. Limited value of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography to detect hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carriers. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2154–6.
- Hatano E, Ikai I, Higashi T, Teramukai S, Torizuka T, Saga T, et al. Preoperative positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose is predictive of prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after resection. *World J Surg* 2006;30:1736–41.
- Seo S, Hatano E, Higashi T, Hara T, Tada M, Tamaki N, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts tumor differentiation, P-glycoprotein expression, and outcome after resection in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:427–33.
- International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
- Mazzaferro V, Rondinara GF, Rossi G, Regalia E, De Carlis L, Caccamo L, et al. Milan multicenter experience in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 1994;26:3557–60.
- Ito T, Takada Y, Ueda M, Haga H, Maetani Y, Oike F, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1637–44.
- Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Oka H, Urano F, Kudo M, et al. Staging hepatocellular carcinoma by a novel scoring system (BALAD score) based on serum markers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1528–36.
- Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Fujimoto K, Doi R, et al. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)—usefulness and limitations in “clinical reality”. *Ann Nucl Med* 2003;17:261–79.
- Delbeke D, Martin WH. PET and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma. *Semin Nucl Med* 2004;34:209–23.

28. Weber WA. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med* 2005;46:983–95.
29. Specht L. 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography in staging, response evaluation, and treatment planning of lymphomas. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:190–7.
30. Caracó C, Aloj L, Chen LY, Chou JY, Eckelman WC. Cellular release of [18F]2-fluoro-2-deoxyglucose as a function of the glucose-6-phosphatase enzyme system. *J Biol Chem* 2000;275:18489–94.
31. Jinno K, Moriwaki S, Tanada M, Wada T, Mandai K, Okada Y. Clinicopathological study on combination therapy consisting of arterial infusion of lipiodol-dissolved SMANCS and transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;31(Suppl):S7–12.
32. Livraghi T. Radiofrequency ablation, PEIT, and TACE for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:67–76.
33. Geschwind JF, Ramsey DE, Choti MA, Thuluvath PJ, Huncharek MS. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma: results of a meta-analysis. *Am J Clin Oncol* 2003;26:344–9.
34. Kong G, Jackson C, Koh DM, Lewington V, Sharma B, Brown G, et al. The use of 18F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases—comparison with CT and liver MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1323–9.
35. Cascini GL, Avallone A, Delrio P, Guida C, Tatangelo F, Marone P, et al. 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med* 2006;47:1241–8.
36. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001;115:793–800.
37. Prior JO, Montemurro M, Orcurto MV, Michielin O, Luthi F, Benhattar J, et al. Early prediction of response to sunitinib after imatinib failure by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2009;27:439–45.
38. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2006;24:5366–72.
39. Miyaaki H, Nakashima O, Kurogi M, Eguchi K, Kojiro M. Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence II are potential indicators of a poor prognosis: a histopathological study of surgically resected hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2007;42:962–8.
40. De Carlis L, Giacomoni A, Lauterio A, Slim A, Sammartino C, Pirota V, et al. Liver transplantation for hepatocellular cancer: should the current indication criteria be changed? *Transpl Int* 2003;16:115–22.
41. O'Suilleabhain CB, Poon RT, Yong JL, Ooi GC, Tso WK, Fan ST. Factors predictive of 5-year survival after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003;90:325–31.
42. Doffoël M, Bonnetain F, Bouché O, Vetter D, Abergel A, Fratté S, et al. Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9402). *Eur J Cancer* 2008;44:528–38.
43. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999;35:1773–82.
44. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med* 2006;47:1059–66.

post-FDG : 放射性薬剤の未来

京都大学大学院薬学研究科 病態機能分析学分野 河嶋 秀和

1. はじめに

2002年に $[^{18}\text{F}]$ FDGが保険適用の認可を受けて以降、FDG-PETは臨床画像診断の分野で拡大を続け、現在、脳や心臓、腫瘍を対象とした各種疾患の描出において中心的な役割を担っている。さらに、近年では、PETは臨床診断だけでなく、生命現象や病態の分子レベルでの解明、あるいは医薬品開発におけるトランスレーショナル研究での活用も注目されるようになった。こうした現状を受け、細分化されたPETの使用目的に符合する、テイラーメイド的な新規PET薬剤の開発推進が強く望まれている。

一般に、放射性分子プローブは以下の性質を満たすことが必要である。

① 選択的に標的分子と結合、あるいは組織内環境と相互作用すると同時に、非標的組織成分との結合性は低い。すなわち、Signal-to-Noise比が高く、プローブの挙動が標的分子（環境）の変化を高感度に反映する。

② 代謝的に安定である。また、放射性核種の半減期に相応した体内動態を示すことにより、数学的モデル解析が実行可能である。これにより、定量的に優れた生体情報を抽出できる。

③ 高比放射能、高収量を達成するため、プローブに対応した放射性核種で、迅速かつ効率的に標識合成できる。

④ 薬剤としての有効性、安全性を担保

する製造システムを確立できる。

以上を踏まえ、本稿では、post-FDGとして現在開発、臨床への展開が試みられている新たなPETプローブについて、幾つかを紹介する。

2. 腫瘍イメージングプローブ

腫瘍診断を目的とする臨床では、現在、FDG-PETが最も有用な手段となっている。しかし、 $[^{18}\text{F}]$ FDGは生理的に解糖系が活発な組織（脳、心臓）や炎症性組織、排泄に伴う腎尿路系に対しても集積性を示すため、しばしば使用に制限が生じる。また、高分化型腫瘍には集積が低くなるなど、偽陰性が問題となる場合もある。そこで、 $[^{18}\text{F}]$ FDGを補完するための放射性分子プローブの開発が精力的に進められている。

腫瘍への集積機序からこれらのプローブを分類すると、①組織における代謝機能（アミノ酸代謝、核酸代謝、脂質代謝）の亢進を利用したものと、②組織の病理変化（低酸素、アポトーシス、血管新生等）を利用したものとに大別される。前者は腫瘍細胞が普遍的に有している性質であることから、スクリーニングを中心とした今後の臨床腫瘍診断の主流となる可能性が期待される。一方、後者は腫瘍の生物学的組織特性に基づくものであり、個別化治療戦略の設計あるいは治療効果判定を行う上で極めて重要になる。

2-1. アミノ酸誘導体 (Fig. 1)

腫瘍細胞では増殖に必要なタンパク合成が盛んであり、原料であるアミノ酸を輸送するアミノ酸トランスポーターが細胞膜に高発現している。そこで、この発現量の変化を細胞増殖能の指標とし、さらに生体内での安定性を考慮した人工アミノ酸を分子プローブとして活用する試みがなされている。

α -メチル-L-タイロシンの芳香環 3 位に ^{18}F を導入した化合物、 $[^{18}\text{F}]\text{FAMT}$ は $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ と比較して腎臓以外の主要組織、すなわち脳、心臓、肝臓等における生理的集積の低下を認め、脳腫瘍を明瞭に画像化できることが報告された¹⁾。また、L-タイロシン芳香環の 4 位の水酸基を 0 - $[^{18}\text{F}]\text{フルオロエチル}$ 化した $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ も炎症組織には集積しないことから、腫瘍との鑑別診断が可能であり、さらに、脳腫瘍の悪性度診断を目標としたプローブとしても臨床評価が進められている²⁾。一方、アミノ酸 α 炭素を含む環状構造を側鎖に有する α -アミノシクロブタン-1-カルボン酸 (ACBC) に ^{18}F を導入した PET プローブ、anti- $[^{18}\text{F}]\text{FACBC}$ を用いることにより、FDG-PET では特定が困難な前立腺癌の描出にも成功している³⁾。

2-2. ヌクレオシド誘導体 (Fig. 2)

アミノ酸と同様、腫瘍における代謝機能亢進の測定を目的としたプローブとして、ヌクレオシド誘導体が開発されている。DNA 合成能の評価は、 ^3H 標識核酸誘導体を用いることで、生化学分野において基礎的に検討されたが、PET プローブ

では、その使用目的を考慮し、インビボでの安定性と動態の改善を目指した分子設計が進められてきた。

3'-デオキシ-3'- ^{18}F -フルオロチミジン ($[^{18}\text{F}]\text{FLT}$) はピリミジントランスポーターを介して細胞に取り込まれ、細胞質に存在するチミジンキナーゼ (TK_1) により 5'位の水酸基がリン酸化を受けることで捕捉される、いわゆるメタボリックトラッピング型プローブである。すなわち、その集積は細胞の TK_1 活性を反映し、DNA 合成能 (細胞増殖能) を間接的に評価できる (Fig. 3)。 $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ は肝臓への高い非特異的集積と骨髄への生理的集積を示すが、正常脳への分布が低いことから、特に脳腫瘍の診断に有効である (Fig. 4)。

一方、抗癌剤や放射線照射による治療で、DNA 合成は抑制されているものの、 TK_1 活性が維持された状態では、 $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ の集積は腫瘍の増殖能を反映しない。この問題を解決する目的で、 TK_1 基質選択性、DNA 取込み能、動態解析に適した体内挙動を有するプローブの開発が試みられた。近年報告された 4'- ^{11}C -メチルチオチミジン ($[\text{methyl-}^{11}\text{C}]\text{S-dThd}$) は増殖組織への選択的集積を示し、さらに DNA 合成能と高く相関していたことから、新たな核酸代謝イメージングプローブとして期待されている⁴⁾。

2-3. 低酸素領域イメージングプローブ (Fig. 5)

腫瘍組織内には、活発な細胞増殖の過程で、栄養血管からの酸素供給が不十分となった領域が存在することが明らかとなっている。これら低酸素領域の腫瘍は

TOPIX post-FDG : 放射性薬剤の未来

一般的に抗癌剤や放射線に対する感受性が低いことから、腫瘍組織の低酸素状態を把握することは、化学療法や放射線治療の計画を立てる上で非常に有効であると考えられる。

低酸素細胞の増感剤の構造をもとに設計、開発された、2-ニトロイミダゾール骨格を有する ^{18}F -フルオロミソニダゾール ($[^{18}\text{F}]$ FMISO) は、酸素分圧が数 mmHg まで低下した低酸素環境下では、分子内のニトロ基がラジカルあるいはアミンに還元され、細胞内成分と結合することにより滞留するモデルが考えられている (Fig. 6)。本プローブは、その脂溶性の高さに起因する血液クリアランスの遅延が画像を撮像する際の問題となっており、脂溶性を低減させる分子設計がなされた。現在、臨床での利用が試みられているプローブとして、同じく 2-ニトロイミダゾール誘導体の PR-170 を ^{18}F 標識した $[^{18}\text{F}]$ FRP-170 があり、画像コントラストの改善と、投与後から撮像までに要する時間の短縮が達成されている⁵⁾ (Fig. 7)。

また、近年では放射性銅を用いたキレート化合物の Cu-ATSM も注目されている。脂溶性低分子錯体の Cu-ATSM は生体膜を容易に透過するため、正常組織では滞留性を示さない。しかし、低酸素組織ではミクロソーム電子伝達系の酵素により 2 価の銅が 1 価に還元され、ATSM との結合から遊離した Cu^+ が細胞内に滞留する (Fig. 8)。複数存在する銅の放射性同位体の中で、半減期 9.7 分の ^{62}Cu はジェネレーターにて産生されることから、汎用性の高い診断への利用が期待できる⁶⁾。本邦では放射線医学総合研究所で製造し

た ^{62}Zn - ^{62}Cu ジェネレーターを複数の PET 施設に供給し、ATSM キット化製剤を用いて ^{62}Cu -ATSM を調製、臨床使用する計画も進行中である。一方、 ^{64}Cu は半減期が 12.7 時間であるため、 ^{64}Cu -ATSM を用いた場合は、腫瘍低酸素状態の時間的/空間的变化を長時間追跡することが可能となり、より詳細な病態解明に繋がると考えられる。

2-4. アポトーシスイメージングプローブ

アポトーシスは DNA 損傷を受けた、あるいは体内で不要となった細胞が自らを排除するためにプログラム化された細胞死の様式であるが、抗癌剤や放射線治療に対する腫瘍細胞の感受性は、アポトーシスの誘発と関連することが報告されている。したがって、アポトーシスイメージングは腫瘍を治療するにあたり、薬物や照射放射線の用量を決定するための意義が大きい。

アポトーシスを描出する PET プローブとしては、 ^{18}F もしくは ^{124}I で標識したアネキシン A5 が検討されている。アネキシン A5 は分子量 36 kDa のタンパクであり、正常細胞では細胞膜内側に存在するホスファチジルセリンがアポトーシス細胞膜に表出した際、これと選択的に結合する (Fig. 9)。基礎実験では、 ^{18}F 標識体を用い、シクロヘキシミドでアポトーシスを誘導したラットの肝臓へのプローブの集積が確認された⁷⁾。また、アポトーシスは虚血性疾患や神経変性疾患にも関連しており、これら病態のイメージングも試みられている。

2-5. 浸潤・転移に関わるタンパクを標的としたイメージングプローブ

腫瘍の悪性度を診断するため、分子生物学的な知見に基づき、腫瘍組織あるいは細胞で特異的に発現する遺伝子、タンパク情報を可視化するプローブの開発も精力的に進められている。

例えば、腫瘍細胞周囲のマトリックス分解酵素であるマトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) や血管新生に関与するインテグリン $\alpha V \beta 3$ は、腫瘍細胞が浸潤、転移する際に発現の亢進を認めることから、それぞれに結合するプローブとして ^{18}F -SAVO3 や ^{18}F -RGD ペプチドが開発されている^{8, 9)}。

また、上皮成長因子受容体に類似した構造を有する Her-2 の発現や活性化は細胞の異常増殖性に深く関与しており、近年ではトラスツズマブ等の Her-2 阻害薬が治療に使用されるようになった。しかし、特定の分子を阻害する薬物を用いる治療設計では、当該分子が異常発現あるいは活性化している場合においてのみ効果が期待されるため、必然的に有効な患者群は限定される。したがって、受容体を定量評価することで治療効果の予測が可能となれば、効率的な治療と患者の負担軽減を実現できる。以上を背景として、Her-2 を認識する抗体性分子に ^{18}F を導入した [^{18}F]FBEM-Z_{HER2:342} が開発され、本プローブは、担癌ヌードマウスを用いた検討において良好な腫瘍集積性を示した¹⁰⁾。今後、同様の概念を臨床展開するためには体内動態の改善が必要であり、低分子化を含めた分子設計と同時に新規化合物

の探索が望まれる。

3. 心血管系イメージングプローブ

核医学診断法による心機能の評価として、現在の臨床で実施されている試験は、ほとんどが心筋血流量と組織壊死の判定に関するものに限定されている。しかし、近年では分子生物学の発展に伴い、エネルギー代謝や交感/副交感神経支配による機能制御機構と種々の疾患との関連、および病態に関与する分子の存在が明らかとなってきた。このため、今後は心臓に発現するタンパクを標的とした定量解析が潮流の一つに加わり、新規プローブを用いた、非虚血性心疾患の超早期画像診断が加速すると期待される。また、動脈硬化病変に存在する血栓のイメージングも、生活習慣病罹患者数が急増している状況を踏まえ、予防核医学的診断としての重要性が増すと考えられる。

3-1. 心筋血流量イメージングプローブ

心筋血流の検査は、しばしば緊急性を求められることから、ジェネレーター産生核種による PET 検査の拡大が期待される。今後、本邦でジェネレーターの供給体制が整えば、前述の ^{62}Cu による ^{62}Cu -PTSM (脳/心筋血流量測定プローブ)⁶⁾ (Fig. 10) や ^{82}Sr - ^{82}Rb ジェネレーターから溶出される $^{82}\text{Rb}^{+11}$ (K^+ と類似の挙動を取る) を用いた臨床診断が可能となる。特に後者は半減期が 1.3 分と非常に短いため、同日複数回検査にも対応できる。

3-2. NET イメージングプローブ

TOPIX post-FDG：放射性薬剤の未来

心臓は交感神経と副交感神経による拮抗的二重支配を受けているが、心室筋は交感神経による単独支配であり、治療薬には交感神経系を標的とするものが多い。一方、画像診断においても、交感神経終末に存在するノルエピネフリントランスポーター (NET) 発現量の減少と、虚血性心疾患や心不全等の病態との関連が注目されている。そこで、MIBG 等、従来の NET 基質として細胞内に輸送されるタイプとは異なる NET 結合型プローブとして、NET 選択的阻害薬であるレボキセチンを母体とする放射性ヨウ素標識 (*S, S*)-IPBM が報告されたが¹²⁾ (Fig. 11)、¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I 等のハロゲン PET 核種で標識した類似のプローブにより、新たな臨床心機能評価が実現する可能性がある。

3-3. 動脈硬化病変イメージングプローブ

予防医学的見地から、脳卒中や心筋梗塞に代表される動脈狭窄病変が発症する以前に、動脈内皮の機能障害あるいは不安定プラークを検出することが極めて重要であり、PET による高精度の診断が求められている。血栓形成過程は活性型マクロファージの浸潤と泡沫化、細胞の炎症性応答、これに伴う各種バイオマーカーの出現として特徴づけられるが、以上の現象は、細胞間質の分解や血管新生、アポトーシス細胞の出現等、多くの生化学的、分子生物学的変化を伴う。

現在、臨床では [¹⁸F]FDG がマクロファージに集積することを利用したプラークの検出が一定の成果を上げているが、今後はさらに、lectin-like oxidized LDL

receptor-1 (LOX-1)¹³⁾を始めとするスカベンジャー受容体や、マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) 等を新たな標的分子とし、脂質代謝や機能性タンパクの定量により、プラーク形成のステージを評価するプローブの開発が期待される。

4. 脳イメージングプローブ

脳のイメージングには、その目的に応じて形態画像、機能画像が用いられるが、精神神経疾患の診断や治療への展開を考えた場合、受容体やトランスポーター密度、神経伝達物質の生合成や代謝に関する神経機能の評価が重要となる。さらに、A β プラーク (老人斑) や過剰リン酸化タウタンパクの細胞内蓄積 (神経原線維変化) 等、脳内に特異的に発現した分子を標的とした、神経変性疾患の早期診断が注目されている。

脳機能を描出するプローブには、本稿の最初に記載した条件に加え、血液脳関門の高い透過性が要求される。したがって、化合物の脂溶性や電荷、分子量を総合的に考慮した分子設計が必要であり、基本的には低分子化合物を母体としてプローブの最適化が行われる。

4-1. 機能性タンパクのイメージングプローブ (Fig. 12)

受容体やトランスポーター、酵素等の機能性タンパクを標的としたイメージングプローブの開発は古くから進められており、主として神経変性疾患における病態や治療薬の作用機序、動態の解明に活用されてきた。現在ではこれらに加え、疾患の鑑別診断の手段として、特定のタ

ンパク発現をサブタイプレベルで可視化する分子プローブが用いられている。

アセチルコリン神経系は認知機能障害に関与し、特に $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体の画像化が重要視されてきた。近年では、同受容体に対して高い親和性を有するエピバチジン誘導体の中で $[^{18}\text{F}]2\text{-F-A-85380}$ の臨床評価が進められ、アルツハイマー型認知症 (AD) 患者において集積の有意な減少と、病気の進行度との相関性が報告された¹⁴⁾。

また、臨床症状が類似しているADとレビー小体型認知症 (DLB) との鑑別には、しばしばドパミン神経系の評価が有効となる。シナプス前神経終末に存在する小胞モノアミントランスポーター (VMAT2) を標的とした ^{11}C -(+)- α -ジヒドロテトラベナジン ($[^{11}\text{C}]\text{DTBZ}$) を用いた検討では、本プローブの線条体への集積は、DLB患者においてAD患者よりも低くなることが報告されている¹⁵⁾。

4-2. A β プラーク / 神経原線維変化イメージングプローブ

現在のAD診断では、いわゆるアミロイド仮説に基づき、老人斑の構成成分であるA β プラークの定量的イメージングが注目されている。ベンゾチアゾール誘導体の $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ は、PET撮像が2002年に初めてヒトで施行されて以降、欧米で大規模な臨床評価が行われてきた。その結果、本プローブは、健常者と比較してAD患者の大脳皮質および線条体に高く集積することが明らかとなった¹⁶⁾ (Fig. 13)。さらに $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ の脳集積が高かった軽度認知障害 (MCI) 患者は高い確率でADへと

移行することが示されており、認知機能障害の予後予測を実現するプローブとして、治療方針決定への応用が期待されている¹⁷⁾。

また、近年では、A β プラークよりも神経原線維変化の脳内蓄積の方がADの進行度と相関性が高いことも示唆されており、後者 (過剰リン酸化タウタンパク) を標的としたPETプローブの開発も行われている。現時点では、A β プラークと過剰リン酸化タウタンパクとの間に結合交差性を有する (双方に結合する) プローブも多いが、今後、凝集体の三次元構造に関してさらなる情報が得られれば、これがプローブの分子設計にも反映されると考えられる。

5. おわりに

以上、現在注目されているPETプローブを「post-FDG プローブ」として幾つか紹介したが、これら以外にも糖尿病や遺伝子治療におけるレポーター遺伝子等、画像化の標的は臨床 / 研究のニーズに応じて数多く存在しており、それぞれに対応したプローブが精力的に開発されている。今後、本邦でもこれらのプローブを用いた臨床データが纏められ、高い評価が得られれば、普遍的なPET薬剤として使用されるようになる可能性がある。さらに、自動合成装置の進歩とともに高速 $\text{C-}^{11}\text{C}$ メチル化や効率的な ^{18}F フッ素化反応に関する研究も進んだことから、分子内での放射性核種の導入位置に関し、ある程度高い自由度を持ってプローブを合成することが可能となった。今後、標的分子の研究と、合成技術の発展との相乗

TOPIX post-FDG : 放射性薬剤の未来

効果により、多岐に渡る疾患や生命現象を包含し得る PET 薬剤開発の発展と革新的イメージングの実現を期待したい。

文献

- 1) Inoue T et al : The Journal of Nuclear Medicine 40 : 399-405, 1999
- 2) Floeth FW et al : The Journal of Nuclear Medicine 49 : 730-737, 2008
- 3) Schuster DM et al : The Journal of Nuclear Medicine 48 : 56-63, 2007
- 4) Toyohara J et al : Nuclear Medicine and Biology 35 : 67-74, 2008
- 5) Kaneta T et al : Annals of Nuclear Medicine 21 : 101-107, 2007
- 6) Wong TZ et al : American Journal of Roentgenology 192 : 427-432, 2008
- 7) Yagle KJ et al : The Journal of Nuclear Medicine 46 : 658-666, 2005
- 8) Furumoto S et al : Nuclear Medicine and Biology 30 : 119-125, 2003
- 9) Kenny LM et al : The Journal of Nuclear Medicine 49 : 879-886, 2008
- 10) Kramer-Marek G et al : European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 35 : 1008-1018, 2008
- 11) Manabe O et al : The Journal of Nuclear Medicine 50 : 68-71, 2009
- 12) Kiyono Y et al : Nuclear Medicine and Biology 35 : 213-218, 2008
- 13) Ishino S et al : The Journal of Nuclear Medicine 49 : 1677-1685, 2008
- 14) Sabri O et al : European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 35 : S30-45, 2008
- 15) Gilman S et al : Annals of Neurology 55 : 774-780, 2004
- 16) Klunk WE et al : Annals of Neurology 55 : 306-319, 2004
- 17) Forsberg A et al : Neurobiology of Aging 29 : 1456-1465, 2008

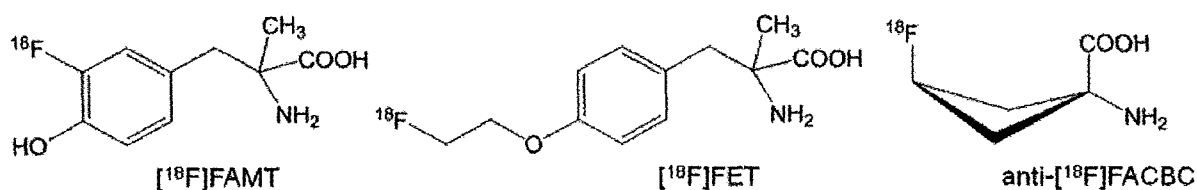


Figure 1 アミノ酸誘導体型腫瘍イメージング分子プローブ

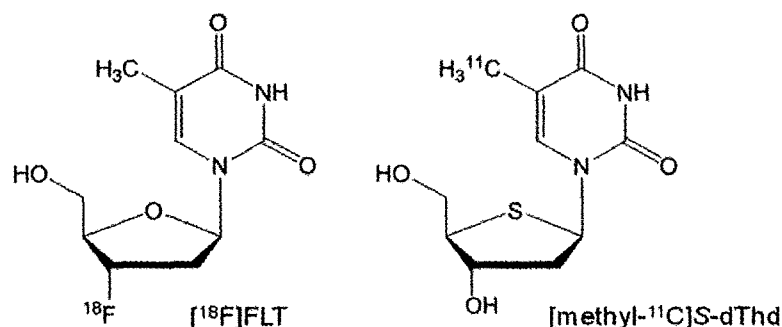
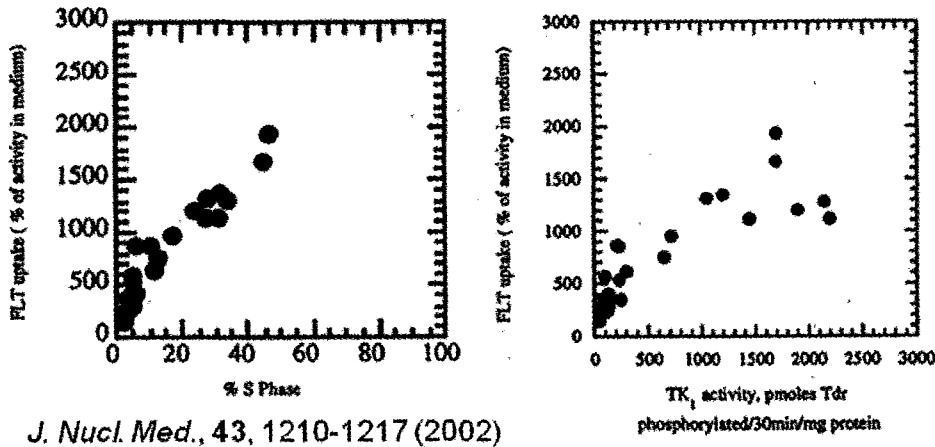
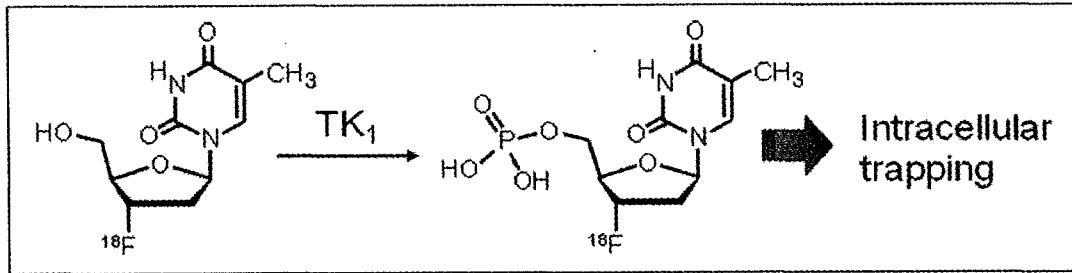
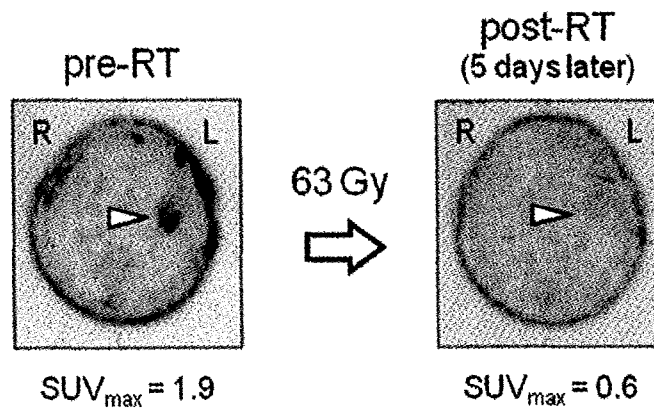


Figure 2 ヌクレオシド誘導体型腫瘍イメージング分子プローブ



※ 左： DNA 合成期 (S 期) にある腫瘍細胞の存在率 (横軸) と FLT 取込み量 (縦軸) の関係, 右： 腫瘍細胞の TK₁ 活性 (横軸) と FLT 取込み量 (縦軸) の関係
細胞増殖期にある (TK₁ 活性が高く DNA 合成が盛んな) 細胞へは、[¹⁸F]FLT が高く取り込まれることを示唆している。

Figure 3 細胞増殖能を標的とした [¹⁸F]FLT による腫瘍イメージング



※ Glioblastoma 手術後残存腫瘍に対する放射線治療の治療効果判定。治療の前後で [¹⁸F]FLT-PET を施行した結果、放射線治療終了 5 日後で、腫瘍への集積は顕著に低下した。治療前に認められる左側頭部表面の集積は、手術後の創部への集積を示すものと考えられる。

Figure 4 [¹⁸F]FLT による放射線照射の治療効果判定

TOPIX post-FDG：放射性薬剤の未来

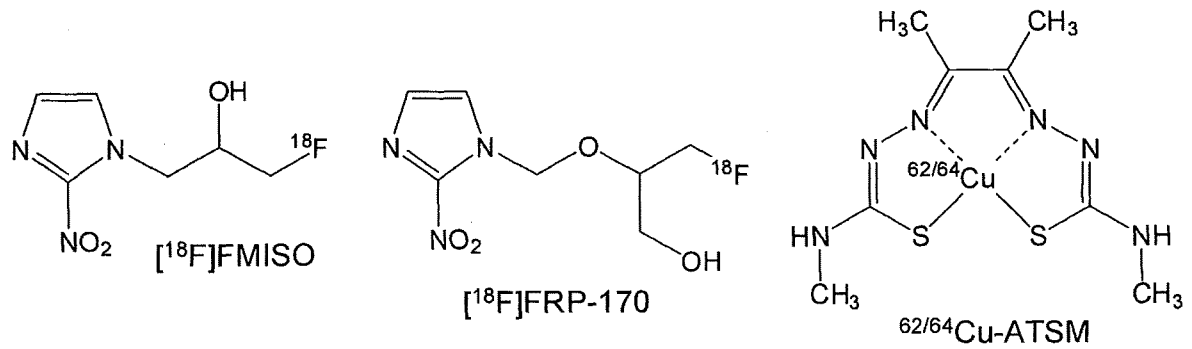


Figure 5 低酸素組織イメージングプローブ

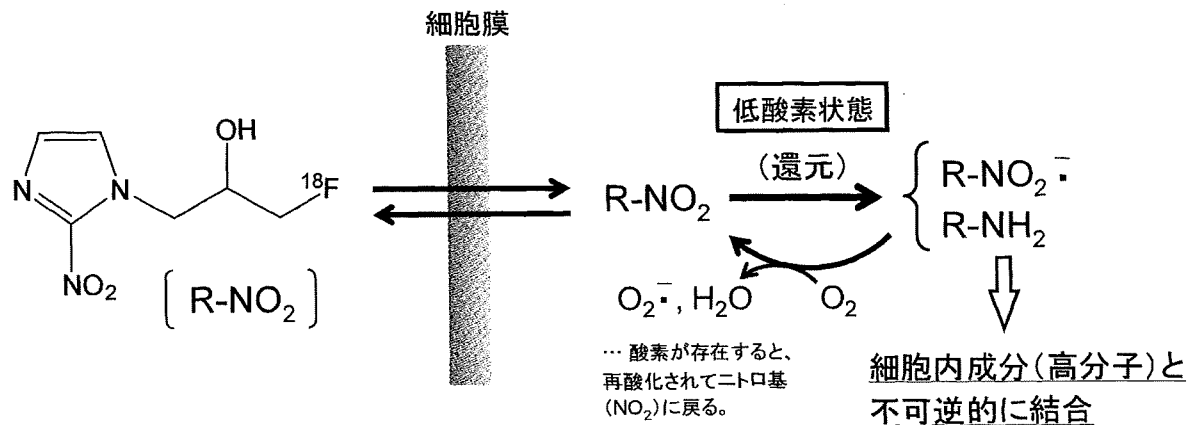
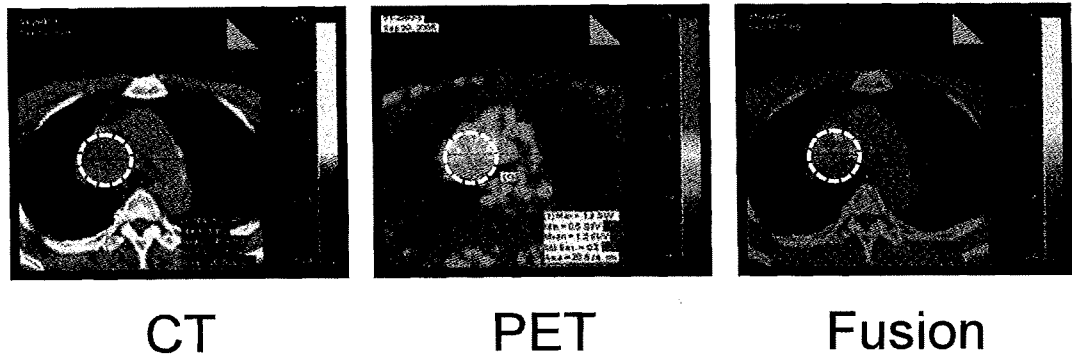


Figure 6 $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ の低酸素細胞への集積機序



J. Am. Geriatr. Soc., **55**, 1142-1144 (2007)

※ cT2N3M0, Stage IIIBの肺腺癌患者(最大腫瘍径:65 mm)を $[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ にて描出した結果(破線内)。 $\text{SUV}_{\text{max}} = 2.0$ であった。

Figure 7 $[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ による肺腺癌のイメージング

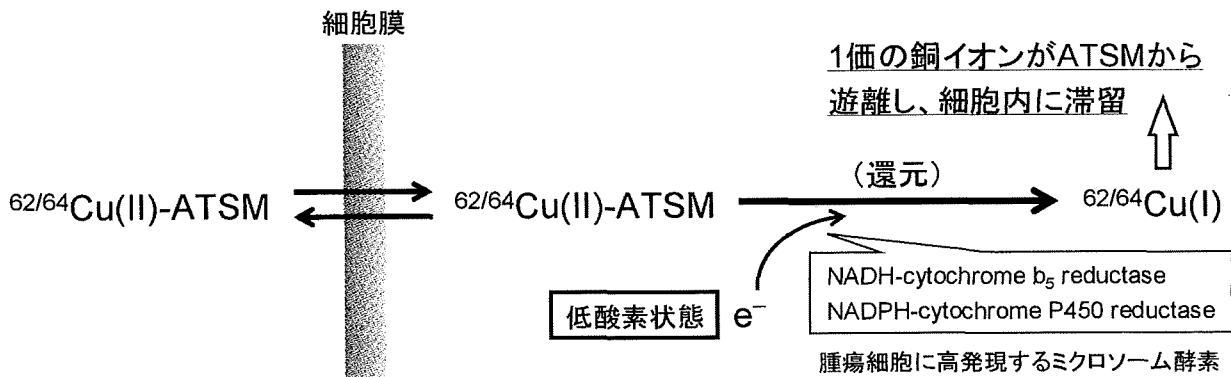


Figure 8 $^{62/64}\text{Cu-ATSM}$ の低酸素細胞への集積機序

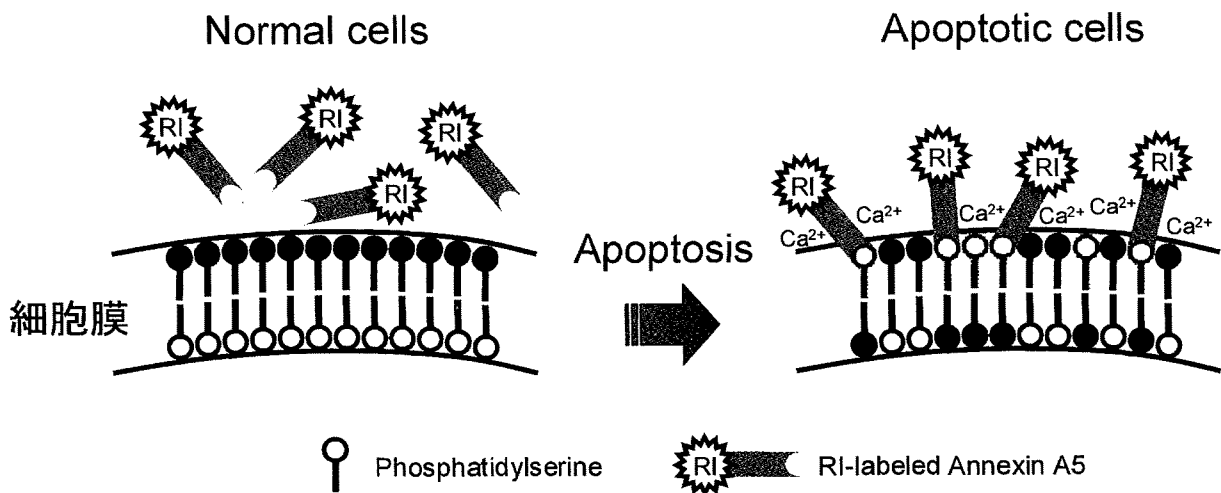


Figure 9 放射性核種標識 Annexin A5 のアポトーシス細胞膜への集積機序

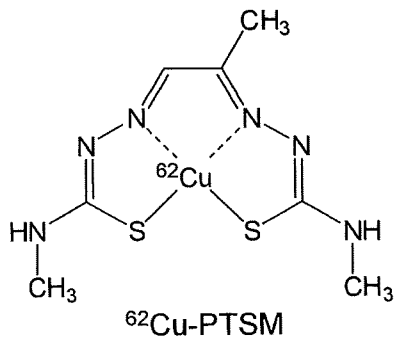


Figure 10 心筋血流量イメージングプローブ

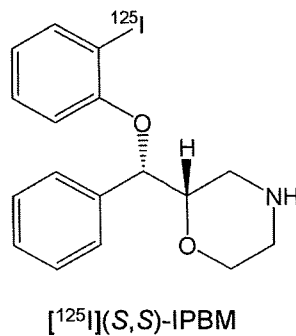
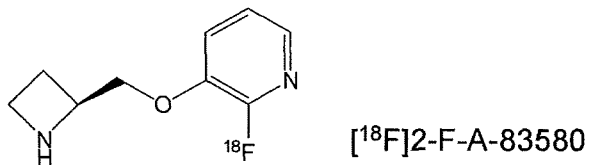


Figure 11 NET イメージングプローブ

TOPIX post-FDG：放射性薬剤の未来

α4β2ニコチン性アセチルコリン受容体イメージングプローブ



シナプス小胞モノアミントランスポーターイメージングプローブ

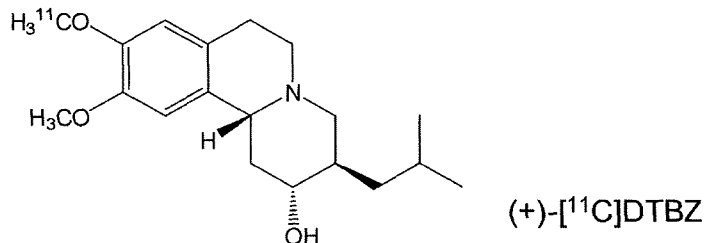
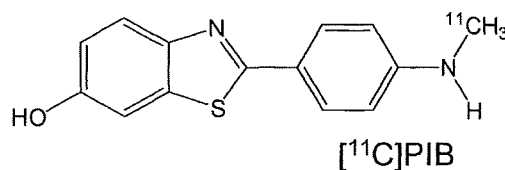
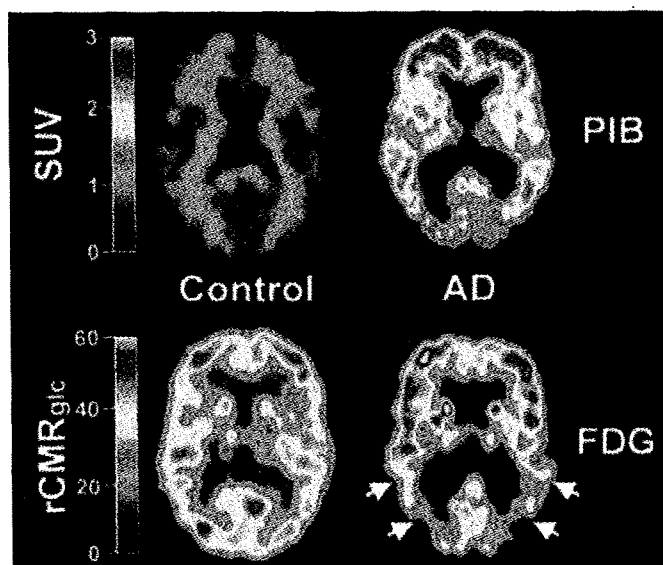


Figure 12 脳に発現する機能性タンパクのイメージングプローブ



※ アルツハイマー型認知症患者(AD)脳における、[¹¹C]PIBと[¹⁸F]FDGの集積。老年健常者(Control)と比較し、[¹¹C]PIBは前頭葉および頭頂側頭葉に高く集積した。[¹⁸F]FDGは頭頂側頭葉に典型的な糖代謝の低下を認めた(矢印)。

Ann. Neurol., **55**, 306-319 (2004)

Figure 13 [¹¹C]PIBによる脳内Aβプラークのイメージング

