

る検討が必要と考えられた。

### 3. hypoxia inducible factor (HIF)-1 $\alpha$ 活性を可視化するSPECTプローブの開発

<sup>125</sup>I標識POSを用いた検討により、がん細胞内のHIF-1 $\alpha$ 活性を可視化する技術の開発の端緒を掴むことができたが、今回用いた<sup>125</sup>I標識POSはマウス由来の蛋白質を含んでおり、そのまま臨床応用することは難しい。人に対する抗原性を抑制し、臨床応用が可能となるようなプローブの改良を進めていく必要がある。

### E. 結論

腫瘍内低酸素環境の存在を *in vivo* で可視化するため、3種類の核医学イメージング用分子プローブの開発研究を行った。*in vivo* イメージングで良好な成績が得られた分子プローブに関しては、今後、臨床応用を視野に入れて、検討を進めていく予定である。

### F. 健康危険情報

(総括研究報告書に記載)

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Yoshimoto M, Hayakawa T, Mutoh M, Imai T, Tsuda K, Kimura S, Umeda IO, Fujii H, Wakabayashi K: In Vivo SPECT Imaging with <sup>111</sup>In-DOTA-c(RGDfK) to Detect Early Pancreatic Cancer in a Hamster Pancreatic Carcinogenesis Model. *J Nucl Med*, 53(5): 765-771, 2012
- 2) Fujii H, Yamaguchi M, Inoue K, Mutou Y, Ueda M, Saji H, Kizaka-Kondoh S, Moriyama N, Umeda IO: In Vivo Visualization of Heterogeneous Intratumoral Distribution of Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  Activity by the Fusion of High-Resolution SPECT and Morphological Imaging Tests. *J Biomed Biotechnol*, 2012(262741): 1-6, 2012
- 3) Kaburagi T, Takeuchi H, Fujii H, Saikawa Y, Murakami K, Fukada J, Shigematsu N, Ozawa S, Ando N, Kitagawa Y: Initial experience of individualized chemoradiotherapy for superficial esophageal cancers based on the sentinel lymph node concept. *Esophagus*, 9(3): 147-152, 2012
- 4) Takeda A, Kunieda E, Fujii H, Yokosuka N, Aoki Y, Oooka Y, Oku Y, Ohashi T, Sanuki N, Mizuno T, Ozawa Y: Evaluation for local failure by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in comparison with CT findings after stereotactic body

radiotherapy (SBRT) for localized non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 79 (3): 248-253, 2013

- 5) Suzuki C, Blomqvist L, Hatschek T, Carlsson L, Einbeigi Z, Linderholm B, Lindh B, Loman N, Malmberg M, Rotstein S, Söderberg M, Sundqvist M, Walz TM, Åström G, Fujii H, Jacobsson H, Glimelius B: Impact of early response on overall survival in metastatic breast cancer patients treated with combination chemotherapy within a randomized phase III trial. *Med Oncol* 30 (1): 415, 2013

#### 2. 学会発表

- 1) 木村禎亮, 栗山拓也, 小島良紀, 梅田泉, 藤井博史: 投与後早期のイメージングが可能な新規低酸素 PET プローブの開発. 第7回日本分子イメージング学会総会・学術集会, 浜松, 2012/5/24
- 2) Kimura S, Kuriyama T, Kojima YK, Umeda IO, Moriyama N, Fujii H: A novel PET probe for tumor hypoxia imaging with excellent renal clearance. *SNM 2012 Annual Meeting*, Miami Beach, FL, USA, 2012/06/10
- 3) Hirofumi Fujii: Small animal SPECT/CT and SPECT-MRI fusion imaging. *Harvard Medical School Joint Program in Nuclear Medicine*, Boston, MA, USA, 2012/06/14
- 4) Mitsuyoshi Yoshimoto, Takuya Hayakawa, Masayuki Yamaguchi, Sadaaki Kimura, Izumi O. Umeda, Hirofumi Fujii: Development of RGD-liposomes for MR imaging of pancreatic tumor. *WMIC 2012*, Dublin, Ireland, 2012/09/08
- 5) 柿島祐, 梅田泉, 木村禎亮, 口丸高弘, 近藤科江, 田沼靖一, 藤井博史: 腫瘍内 HIF-1 $\alpha$  陽性領域可視化を目指した融合タンパク質 POH-SPECT プローブの体内動態に関する検討. 第52回日本核医学会学術総会, 札幌, 2012/10/12
- 6) 木村禎亮, 栗山拓也, 小島良紀, 梅田泉, 藤井博史: 高いクリアランス能を有した新規低酸素 PET プローブの開発. 第52回日本核医学会学術総会, 札幌, 2012/10/12
- 7) 小山和也, 岩淵勇人, 津田啓介, 青柳俊, 根本幸一, 花井耕造, 小島良紀, 藤井博史: 低酸素 PET トレーサーを用いた PET/CT 検査における呼吸同期収集の有用性に関する検討. 第32回日本核医学技術学会総会学術大会, 札幌, 2012/10/12
- 8) 岩淵勇人, 小山和也, 津田啓介, 青柳俊, 根本幸一, 花井耕造, 小島良紀, 藤井博史: 低酸素 PET トレーサー <sup>18</sup>F-FAZA を用いた PET/CT 検査における至適画像再構成条件に

関する実験的検討. 第 32 回日本核医学技術学会総会学術大会, 札幌, 2012/10/12

9) 木村禎亮, 栗山拓也, 小島良紀, 服部久範, 梅田泉, 藤井博史: 良好な体内動態を示す新規低酸素 PET プローブの開発 ~<sup>18</sup>F-FMISO との比較~. 第 10 回がんとハイポキシア研究会, 横浜, 2012/12/07

10) 服部久範, 梅田泉, 木村禎亮, 吉本光喜, 藤井博史: 分子標的薬耐性化の判定を目指した新規SPECTプローブの開発. 日本薬学会第 133 年会, 横浜, 2013/3/30

11) 木村禎亮, 栗山拓也, 小島良紀, 梅田泉, 藤井博史: 新規低酸素PETプローブ<sup>18</sup>F-FPINIの腫瘍内分布及び代謝物の解析. 日本薬学会第133年会, 横浜, 2013/3/30

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当無し

### 2. 実用新案登録

該当無し

### 3. その他

該当無し

適応決定のためのスクリーニング技術の開発

研究分担者 佐竹 光夫 独立行政法人国立がん研究センター東病院 放射線診断科長

研究要旨

320列ADCTは160mm幅を1回転で撮影でき、Volume Scan Subtractionを作成でき、CT画像では明瞭な解析が困難であったハードニングアーチファクトの低減が図れる。さらに任意の断面の画像の作成が容易で、従来にはない主腓管を軸とした屈曲した断面を作成可能で、Subtractionによる病変と正常腓管とのコントラストの優れた画像を作成することができる。このことにより、腓臓がんの認識は向上し、本研究の対象となる症例のスクリーニングに適応できると考える。

A. 研究目的

新しいCT;320列ADCT(Area detector row CT)を用いて適応決定のためのスクリーニング技術の開発を行った。

ADCTは160mm幅を1回転最速0.35秒で撮影でき、冠動脈、脳血管領域で解剖学的のみならず、機能的評価も可能な新しい診断として用いられている。ADCTでは体積で情報を取得でき、さらに広い撮影範囲を1回転で収集できることより、ヘリカルCTでは得られない精度の高いSubtraction画像を取得することが可能である。このSubtraction画像ではMRIのコントラスト分解能と同等の造影域の強調が獲得できる。また、金属の存在によりCTで最も問題となるものの一つであるハードニングアーチファクトの発生も精度の高いSubtractionによって軽減できることが理論的には予測されている。このことに着目して腓臓がん切除に用いたメタルクリップによって発生するハードニングアーチファクトによる、劣悪な画像に対しても評価可能な画像について研究した。

B. 研究方法

撮影は、Aquilion ONE(東芝メディカルシステム株式会社)を使用し、金属片を封入した水ファントムを対象として160mmの範囲をVolume Scan Subtractionを作成し、同様の範囲をHelical Scan Subtractionも作成して両画像のハードニングアーチファクトの低減について視覚的に比較した。

臨床症例は病理学的に証明された腓臓がん術後症例を対象とし、断端部を含めた160mmを撮影範囲とし、管電圧:120keV、管電流:230mA、回転時間:1sec、スキャン回数:2回(造影開始後7sec、70sec)、イオベリン 300 100ml 2.5ml/secで造影した。AIDR

3Dの画像再構成を用い、Work Station:Subtraction softwareでVolume Scan Subtractionの画像処理を行い、同症例のHelical Scan Subtractionと視覚的な比較検討をした。非切除進行腓臓がん症例に対して腓管を基準軸とする画像を作成し、最適評価断面を決定し、効果判定はこれに準じた断面で画像評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に従い臨床研究を実施している。患者に対しては説明文書を用いて十分な説明を行い、患者自身による同意を本人より文書で取得した。また、患者のプライバシー保護に最大の努力を払っている。

患者データの利用に関しては直接個人を識別できる情報を用いず、解析を行う時は患者の個人情報の保護を遵守した状態で研究を行っている。

C. 研究結果

金属片を封入した水ファントムの評価ではHelical Scan Subtractionでは金属片の大きさによりハードニングアーチファクトの出現に差が生じたが、Volume Scan Subtractionでは金属片の大きさにかかわらず、ほぼハードニングアーチファクトを消去することが可能であると認識された。非切除進行腓臓がん症例に対して腓管を基準軸とする画像評価は、病変の進行による主要血管への浸潤の評価が優れていた。病変の進行状況により、最適評価断面は変更した方が病勢の評価に有効であるが、体積で情報を取得しているために随時最適評価画面を作成可能で、スクリーニング時に取得した画像が治療効果判定に活用できることが判明した。

## D. 考察

CT の時間分解能に関して極限に近い進歩が遂げられている。しかし、CT 画像独自のアーチファクトであるハードニングアーチファクトの発生については、ほぼ CT 装置開発当時と変わらない問題として取り残されていた。特に切除後に手術で用いられたメタルクリップが再発病変の評価に障害になることも多く経験される。難治性の再発症例を対象とする画像評価では、アーチファクトの発生は対象症例の選択にも影響を与え、アーチファクトを軽減することで症例数の拡張に寄与できる。ADCT は精度の高い Subtraction が行え、これによってハードニングアーチファクトの発生が軽減できる。ADCT では体積で情報を取得でき、さらに広い撮影範囲を一回転で収集できることより、ヘリカル CT では得られない精度の高い Subtraction 画像を取得することが可能である。この Subtraction 画像では MRI のコントラスト分解能と同等の造影域の強調が獲得できる。浸潤性膵管がんは正常膵臓と比較して造影効果の低い領域として描出され、そのコントラストが低い場合、病変としての認識が困難となる。ADCT で造影域の強調ができることは浸潤性膵管がん病変の低吸収域が陰性に強調されることを意味し、病変の認識の可能性が向上する。ADCT の体積情報は任意の断面を取得できるだけでなく、従来にない主膵管を軸とした屈曲した断面も作成可能である。膵臓は 3 次元的に個人差をもって様々な形態を呈し、存在部位により病変の認識に難易度が生じることが多く経験される。主膵管を軸とした屈曲した断面で作成した画像では、存在部位による認識の差は生じにくく、病変の大きさと正常膵とのコントラストが病変認識の要因となる。今回試みた方法を用いることで、先にも述べた Subtraction によるコントラストの上昇を加味すると膵がん病変の認識の要因は大きさが主要素となる。また、浸潤性膵管がんの特徴として腹部の主要血管への浸潤が問題になる。病変の進行状況により血管と腫瘍の関係が変化し、治療効果判定が困難な症例も存在する。体積で情報を取得しているために随時最適評価画面を作成可能で、スクリーニング時に取得した画像が治療効果判定に活用できる。

## E. 結論

320 列 ADCT を用いて Volume Scan Subtraction を行うことで従来診断が困難なハードニングアーチファクトの低減を図り、さらに造影域の強調を取得することで、病変の認識が向上する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kuno H, Onaya H, Iwata R, Kobayashi T, Fujii S, Hayashi R, Otani K, Ojiri H, Yamanaka T, Satake M.: Evaluation of Cartilage Invasion by Laryngeal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma with Dual-Energy CT. *Radiology* 265(2): 488-496, 2012.
  2. 久野博文、女屋博昭、佐竹光夫: Certificate of Merit 受賞報告 Imaging of Oropharyngeal Cancer: How Can the Radiologist Help with Treatment Planning? *INNERVISION*, 28(2): 66, 2013.
- ### 2. 学会発表
1. H. Kuno, H. Onaya, M. Satake, S. Fujii, R. Iwata, T. Kobayashi, MD.: Imaging of oropharyngeal cancer: How can the radiologist help with treatment planning?. 98th RSNA 2012, 2012. Nov 25-30. Chicago, IL, USA.
  2. H. Kuno, H. Onaya, H. Ojiri, S. Fujii, K. Ohtani, M. Satake.: Evaluation of Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer: CT and MR imaging with Introduction of Dual-Energy CT. 46th Annual Meeting of the American Society of Head and Neck Radiology, 2012. Oct 3-7. Miami beach, FL, USA
  3. 久野博文、女屋博昭、藤井誠志、小林達伺、岩田良子、中神佳宏、島田 薫、佐竹光夫.: がん診療画像レファレンスデータベースへの頭頸部癌症例の登録. 第41回頭頸部・胸部画像研究会. 2011/5/26, 東京
  4. 久野博文、女屋博昭、岩田良子、小林達伺、藤井誠志、林 隆一、林 孝行、中神佳宏、島田 薫、佐竹光夫.: Dual-energy CTを用いた喉頭癌と下咽頭癌による喉頭軟骨浸潤評価, 第71回日本医学放射線学会総会, 2012/4/12-15, 横浜
  5. 中神佳宏、全田貞幹、小島良紀、秋元哲夫、佐竹光夫.: P1D8 陽子線治療の効果判定にFDG-PET/CTが有益であった頭頸部悪性黒色腫の2例. *核医学* 49(3):5215-5215, 2012.
  6. Y. Nakagami, H. Kuno, T. Kobayashi, K. Shimada, R. Iwata, Y. Kojima, M. Satake.: Development of small interfering RNA labeling method using copper-62 and technetium-99m. 25<sup>th</sup> European Association of Nuclear Medicine, 2012. Oct 27-31. Milan, Italy

F. 健康危険情報  
(総括研究報告書に記載)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### 研究要旨

アルクチゲニンは、栄養飢餓状態で有効性を示すという独創的なコンセプトを持つ画期的抗がん剤であり、非臨床だけでなく臨床試験結果からも高い安全性と有効性が期待される。また、アルクチゲニンを含有する牛蒡子は、原材料も安価であり医療経済性にも優れる。

本研究では、GBS-01 第Ⅰ相臨床試験における血漿中アルクチゲニン濃度及びその主代謝物であるアルクチゲニン-グルクロン酸抱合体濃度の測定結果を用いて、薬物動態学的解析を行なった。その結果、GBS-01 は、1日1回空腹時経口投与する場合、牛蒡子エキスとして 4.0 g までは用量に依存した血漿中濃度及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が得られる事が確認された。

#### A. 研究目的

ゲムシタビン不応膵がん患者を対象とした GBS-01 の第Ⅰ相臨床試験の結果より、膵がん患者のアルクチゲニン (AG) 及び主代謝物であるアルクチゲニン-グルクロン酸抱合体 (AGG) の薬物動態を明らかにする。

また、第Ⅰ相試験の結果より得られた GBS-01 (AG+AGG として) の薬物動態を明らかにし、第Ⅱ相試験において、血中 GBS-01 (AG+AGG として) 濃度推移をシミュレーションするために必要となる薬物動態学的 (PK) パラメータ (CL、Vd 等) を算出する。

#### B. 研究方法

##### 1. 対象試料

血漿、尿

##### 2. 検体採取法

血液サンプルは、患者の状態に鑑み、経口投与1日目と8日目の投与前、投与後0.5、1、1.5、2、3、4、6、12時間に採取した。また、投与2日目、5日目、9日目は投与前に採取した。

尿サンプルは、患者の状態に鑑み、投与1日目は投与前の随時尿の採取と24時間の蓄尿、8日目は24時間の蓄尿を行い、尿中排泄量を評価した。

##### 3. 血漿中濃度、及び尿中濃度の測定法

血漿中AG濃度及びAGG濃度は、質量分析器付き高速液体クロマトグラフィー (LC-MS) 法にて測定した。また、尿中AG濃度及びAGG濃度は、血漿

と同様な方法で測定した。尚、本定量法の真度及び精度は、全て基準の範囲内 (真度：85～115%、精度：15%以内) であった。

#### 4. PK パラメータ

血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、台形法により算出した。また、最高血漿中濃度 (C<sub>pmax</sub>)、最高血漿中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>)、定常状態時の最低血漿中濃度 (C<sub>pss min</sub>) は、血漿中濃度推移より求めた。一方、半減期 (t<sub>1/2</sub>) は、消失相における2点間の傾きより算出した。

#### C. 研究結果

##### 1. 臨床試験で確認された血漿中濃度及び PK パラメータ

(1) 最高血漿中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>)

GBS-01 は、服用後速やかに AG あるいは AGG として血漿中に検出された。最高血漿中濃度 (C<sub>pmax</sub>) は、0.5～2 時間に認められた。

(2) 単回投与時

ゲムシタビン不応膵がん患者 15 例を対象に、GBS-01 を牛蒡子エキスとして Level 1-1.0 g、Level 2-2.5 g、Level 3-4.0 g を1日1回空腹時に単回経口投与した際の AG 及び AGG の血中濃度推移を図 1、2 に示す。また、それぞれの解析結果を表 1、2 に示す。血漿中の AG、AGG 濃度及び AUC は、投与量に依存して変動し、両者間に線形性が認められた。

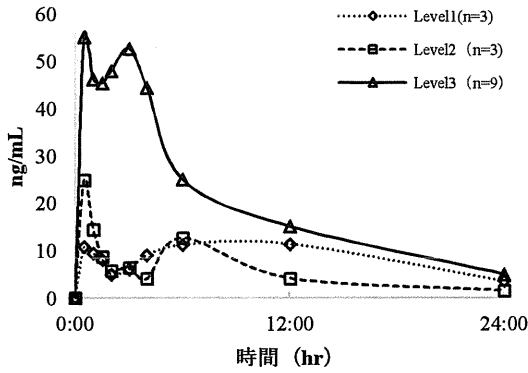


図1 AGの血漿中濃度推移（空腹時、単回経口投与時）

表1 AGのPKパラメータ（空腹時、単回経口投与時）

	Cpmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
1.0 g (n=3)	16.97 ± 3.44	1.00 ± 0.50	248.58 ± 206.30	7.18
2.5 g (n=3)	24.83 ± 8.51	0.50 ± 0.00	142.36 ± 57.23	3.06 ± 2.94
4.0 g (n=9)	66.56 ± 26.81	0.87 ± 0.62	487.97 ± 368.86	5.68 ± 6.34

\*牛蒡子エキスとして

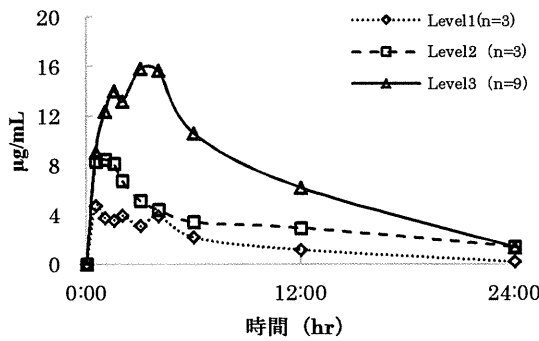


図2 AGGの血漿中濃度推移（空腹時、単回経口投与時）

表2 AGGのPKパラメータ（空腹時、単回経口投与時）

GBS-01 投与量	Cpmax (µg/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·hr/mL)	t1/2 (hr)
1.0 g (n=3)	4.40 ± 0.23	1.04 ± 0.41	44.10 ± 4.79	5.13 ± 0.72
2.5 g (n=3)	9.05 ± 2.06	0.67 ± 0.24	62.71 ± 21.24	15.93 ± 9.37
4.0 g (n=9)	15.91 ± 6.94	1.60 ± 0.61	157.07 ± 74.44	6.98 ± 5.66

\*牛蒡子エキスとして

### (3) 反復投与時

ゲムシタビン不応腺がん患者 9 例を対象に、GBS-01 を牛蒡子エキスとして 4.0 g を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した際の AG 及び AGG の PK パラメータを表 3、4 に示す。

表3 AGのPKパラメータ（空腹時、4.0 g、反復経口投与時）

GBS-01 投与日	Cpmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL)	t1/2 (hr)
1 日目 (n=9)	66.56 ± 26.81	0.87 ± 0.62	487.97 ± 368.86	5.68 ± 6.34
8 日目 (n=9)	82.92 ± 47.58	1.06 ± 0.88	694.92 ± 260.70	4.42 ± 3.91

投与日	Cpmax (µg/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·hr/mL)	t1/2 (hr)
1 日目 (n=9)	15.91 ± 6.94	1.60 ± 0.61	157.07 ± 74.44	6.98 ± 5.66
8 日目 (n=9)	15.30 ± 7.20	2.08 ± 1.54	176.67 ± 100.09	7.29 ± 4.57

表4 AGGのPKパラメータ（空腹時、4.0 g、反復経口投与時）

### (4) 定常状態における最低血漿中濃度 (Cpssmin)

投与 1、5、8、9 日目の投与直前の血漿中 AGG 濃度を表 5 に示す。AGG の半減期は約 6 時間であり、今回の結果からも投与 5 日目には十分に定常状態に達していると推察される。また、牛蒡子エキスとして 4.0 g 投与した際の最低血漿中 AGG 濃度は投与 5 日目以降 2.0 µg/mL で推移し、同様に蓄積性は認められず定常状態に達している事が確認された。

表5 定常状態における最低血漿中 AGG 濃度

採血日	最低血漿中 AGG 濃度 (µg/mL)		
	1.0 g (n=3)	2.5 g (n=3)	4.0 g (n=9)
Day1	0.21 ± 0.52	1.44 ± 0.39	1.38 ± 1.26
Day5	0.66 ± 0.50	1.50 ± 0.21	1.90 ± 1.24
Day8	0.19 ± 0.14	1.74 ± 0.91	2.01 ± 1.81
Day9	0.47 ± 0.41	1.41 ± 0.24	2.02 ± 1.26

## 2. 吸収

GBS-01 を牛蒡子エキスとして 1.0~4.0 g を空腹時経口投与した場合、AG 及び AGG とともに Cpmax、AUC に用量依存的な上昇が認められた (図 3、4)。

また、15 症例中 13 症例において、投与後 3~12 時間に血漿中濃度の上昇が認められた事から、腸肝循環の可能性が示唆された (図 5)。

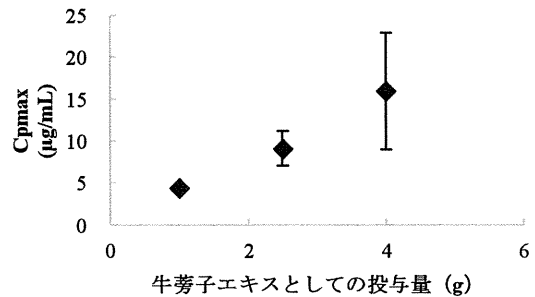


図3 GBS-01 投与量と最高血漿中 AGG 濃度

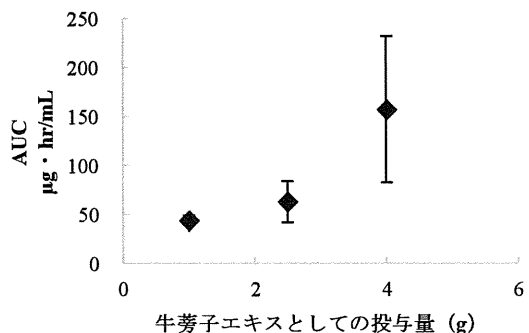


図4 GBS-01 投与量とAGGの血中濃度時間曲線下面積(AUC)

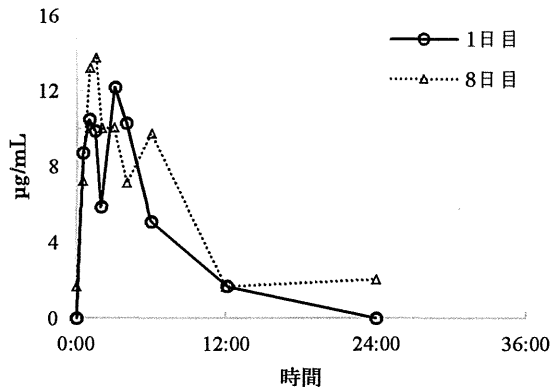


図5 腸肝循環を示唆する血漿中AGG濃度推移の1例

### 3. 代謝・排泄

GBS-01 (アルクチン (A) 及びAGとして) を空腹時に経口投与した後に採取した血漿を用いて、A、AG、及びAGGを測定した。その結果、血漿中では、GBS-01はAG及びその代謝物のAGGとして存在していた。

また、尿中のAG及びAGGを測定した結果、AG及びAGGは尿中に排泄され、GBS-01として投与されたうちの約50% (成分量に対するモル比) がAGGあるいはAGとして腎臓を介して排泄された (図6)。

なお、Lv.3では9症例中4症例にて尿検体の取り忘れがあり、その影響を受け低く見積もられている可能性が示唆された。

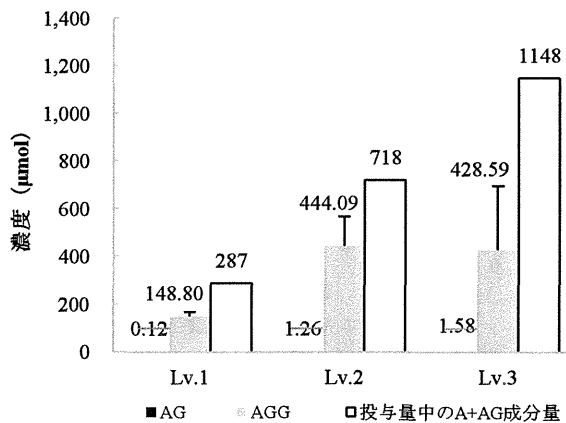


図6 24時間累積尿中排泄量 (Day1-2)

### D. 考察

GBS-01 第I相臨床試験において、ゲムシタビン不応腺がん患者15例を対象とした血漿中AG及びその主代謝物AGGの測定結果を用いて薬物動態学的解析を行なった。GBS-01を牛蒡子エキスとして1.0~4.0gまで投与した時、吸収は線形を示し用量に依存したCpmax及びAUCの上昇を認めた。牛蒡子エキスとして4.0gを1日1回空腹時経口した時、投与5日目には定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。また、尿中にはGBS-01成分量(mol)に対して、AG、AGGとして約50%の排泄を認めた。

### E. 結論

GBS-01は、1日1回空腹時経口投与する場合、牛蒡子エキスとして4.0gまでは用量に依存した血漿中濃度及びAUCが得られる事が確認された。

### F. 健康危険情報

(総括研究報告書に記載)

### G. 研究発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



我が国で新しく発明された概念に基づく抗がん剤アルクチゲニン臨床第Ⅱ相試験による膵がん克服

TRの実施（分担する研究項目を記入）

研究分担者 小嶋 基寛（氏名） 臨床腫瘍病理分野（所属）

### 研究要旨

病理検体におけるアルクチゲニンの抗腫瘍効果を予測するバイオマーカーの検索を代謝と薬効の特性に基づいて行った。アルクチゲニンは生体内においてグルクロン酸抱合され存在するため腫瘍組織のβ-グルクロニダーゼの発現を検討した。また、アルクチゲニンは低酸素、低栄養状態の腫瘍細胞に薬効があるため、低酸素、低栄養状態の細胞生存に関わる GRP78 の発現を腫瘍組織において検討した。上記二因子の発現と治療効果の相関を検討したが、明らかな相関は見られなかった。今後、症例の蓄積と TMA の作成、治療前生検材料の蓄積を行いバイオマーカー検索の基盤を形成する予定である。

### A. 研究目的

アルクチゲニンの抗腫瘍効果を予測するバイオマーカーの検索を腫瘍組織切片において行う。

### B. 研究方法

アルクチゲニン臨床試験に参加された患者のうち原発巣が外科的に切除されている8症例において腫瘍組織におけるβ-グルクロニダーゼ及びGRP78の発現を免疫組織学的に検討し、無増悪生存期間及びRECIST治療効果との相関を検討した。

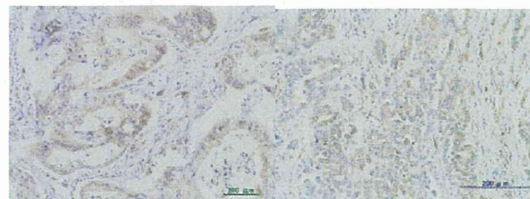
（倫理面への配慮）

すべての検討は倫理審査委員会における審査を受けて行っており、倫理的な問題点はないと考えている(共同 K22-9)。

### C. 研究結果

β-グルクロニダーゼ、GRP78 発現はいずれも膵癌腫瘍細胞の細胞質において認められ、その発現は腫瘍によって異なっていた(図-1)。腫瘍における発現を定量化して無増悪生存期間及び RECIST 治療効果との相関を検討した結果、β-グルクロニダーゼ、GRP78 発現は無増悪生存期間及び治療効果との相関を認めなかった(図-2, 3)。

図-1 膵癌におけるβ-グルクロニダーゼと GRP78 発現

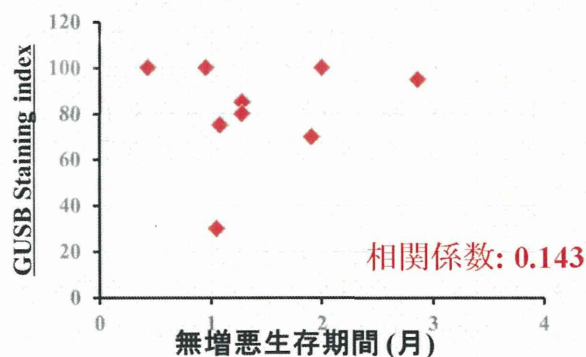
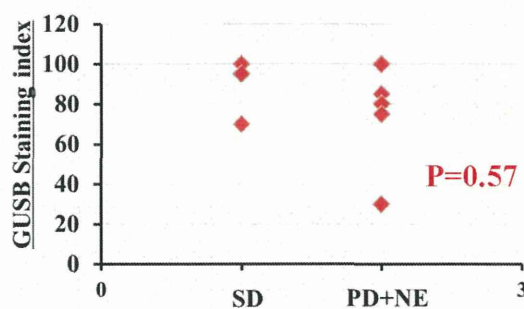


<β-グルクロニダーゼ>

<GRP78>

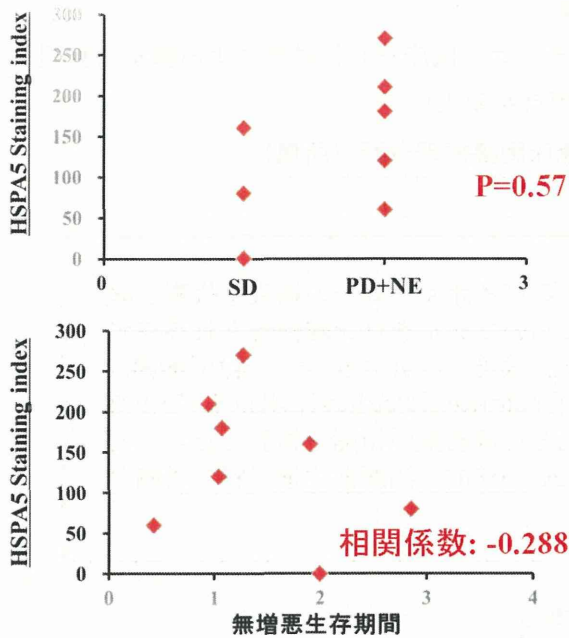
両者とも発現は腫瘍細胞の細胞質に認められた。

図-2 β-グルクロニダーゼ発現と治療効果及び無増悪生存期間との相関



β-グルクロニダーゼ発現は治療効果及び無増悪生存期間との相関を認めなかった。

図-3 GRP78 発現と治療効果及び無増悪生存期間との相関



GRP78 発現は治療効果及び無増悪生存期間との相関を認めなかった。

#### D. 考察

アルクチゲニンの治療効果予測因子の探索はアルクチゲニンの臨床応用及び治療適応症例の選択において非常に重要な項目である。今回我々は原発巣が外科的に切除されている8症例において、アルクチゲニンの代謝と薬効機序に関与すると思われるβ-グルクロニダーゼと GRP78 発現の検討を行ったが、現在のところ治療効果予測因子とは言えないことが判明した。今後考慮すべき項目としては

①症例数が少ないこと

②検討する因子の数が少ないこと

③外科切除された腫瘍の蛋白発現が実際の治療対象である病巣と異なる可能性があることを考えた。また、対応策として

A:原発巣の手術材料を蓄積し TMA を作成することにより①②に対応する。

B:治療前の生検材料の蓄積を行う。上記により、アルクチゲニン効果予測のバイオマーカー検索における基盤を形成することとした。

#### E. 結論

アルクチゲニンの抗腫瘍効果を予測するバイオマーカーの検索を病理検体において行った。バイオマーカーの検索は多数症例において多数の因子で行う方が効率が良いと思われ、その基盤を形成する必要性が示された。

#### F. 健康危険情報

(総括研究報告書に記載)

#### G. 研究発表

1.論文発表

(研究の刊行に関する一覧表に記載)

2.学会発表

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

### Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 (外国語)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社 名	出版地	出版年	ページ

雑誌 (外国語)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kudou N, Taniguchi A, Sugimoto K, Esumi H, et.al.	Synthesis and antitumor evaluation of arctigenin derivatives based on antiausterity strategy.	Eur J Med Chem			in press
Owada S, Shimoda Y, Tsuchihara K, Esumi H.	Critical role of H2O2 generated by NOX4 during cellular response under glucose deprivation.	Plos One 2012	8(3)		in press
Kami K, Fujimori T, Esumi H, et.al.	Metabolomic profiling of lung and prostate tumor tissues by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry.	Metabolomics.	(9)	444-53	2012
Yamagata Y, Aikou S, Fukushima T, Esumi H, et.al.	Loss of HGF activator inhibits foveolar hyperplasia induced by oxyntic atrophy without altering gastrin levels.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.	303(11)	G1254-61	2012
Sakai C, Tomitsuka E, Esumi H, et.al.	Mitochondrial fumarate reductase as a target of chemotherapy: From parasites to cancer cells.	Biochim Biophys Acta.	1820(5)	643-51	2012
Inazuka F, Sugiyama N, Esumi H, et.al.	Muscle-specific knock-out of NUAK family SNF1-like kinase 1 (NUAK1) prevents high-fat diet-induced glucose intolerance.	J Biol Chem.	287(20)	16379-89	2012

研究成果の刊行に関する一覧表

Magolan J, Adams NB, Onozuka H, Esumi H, et.al.	Synthesis and evaluation of anticancer natural product analogues based on angelmarin: targeting the tolerance towards nutrient deprivation.	ChemMedChem.	7(5)	766-70	2012
Tomitsuka E, Kita K, Esumi H.	An anticancer agent, pyrvinium pamoate inhibits the NADH-fumarate reductase system--a unique mitochondrial energy metabolism in tumor microenvironments.	J Biochem.	152(2)	171-83	2012
Kawamoto Y, Tsuchihara K, Esumi H, et.al.	KRAS mutations in primary tumours and post-FOLFOX metastatic lesions in cases of colorectal cancer.	Br J Cancer.	107(2)	340-4.	2012
Taniyama TK, Morizane C, Ikeda M, et.al.	Treatment outcome for systemic chemotherapy for recurrent pancreatic cancer after postoperative adjuvant chemotherapy.	Pancreatology	12(5)	428-33	2012
Ikeda M, Ioka T, Ito Y, et.al.	Multicenter Phase II Trial of S-1 With Concurrent Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	85(1)	163-9	2013
Imoto A, Mitsunaga S, Ikeda M, et.al.	Neural invasion induces cachexia via astrocytic activation of neural route in pancreatic cancer.	Int J Cancer	131(12)	2795-807	2012
Morizane C, Okusaka T, Ikeda M, et.al.	Phase I/II study of gemcitabine as a fixed dose rate infusion and S-1 combination therapy (FGS) in gemcitabine-refractory pancreatic cancer patients.	Cancer Chemother Pharmacol	69(4)	957-64	2012
Okusaka T, Ueno M, Sato T, Heike Y.	Possibility of immunotherapy for biliary tract cancer: how do we prove efficacy? Introduction to a current ongoing phase I and randomized phase II study to evaluate the efficacy and safety of adding Wilms tumor 1 peptide vaccine to gemcitabine and cisplatin for the treatment of advanced biliary tract cancer (WT-BT trial).	J Hepatobiliary Pancreat Sci	19(4)	314-8	2012

研究成果の刊行に関する一覧表

<u>Okusaka T</u> , Ueno H, <u>Ikeda M</u> , et.al.	Phase I study of TAC-101, an oral synthetic retinoid, in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma.	Cancer Sci	103(8)	1524-30	2012
<u>Okusaka T</u> , Kasugai H, <u>Ishii H</u> , et.al.	A randomized phase II trial of intra-arterial chemotherapy using SM-11355 (Miriplatin) for hepatocellular carcinoma.	Invest New Drugs	30(5)	2015-25	2012
Morizane C, <u>Okusaka T</u> , Ueno H, et.al.	Phase I/II study of gemcitabine as a fixed dose rate infusion and S-1 combination therapy (FGS) in gemcitabine-refractory pancreatic cancer patients., ,:	Cancer Chemother Pharmacol	69(4)	957-64	2012
Kondo S, Ojima H, <u>Okusaka T</u> , et.al.	Clinical impact of c-Met expression and its gene amplification in hepatocellular carcinoma..,	Int J Clin Oncol			in press
Kondo S, Ueno H, , <u>Okusaka T</u> , et.al.	Circulating endothelial cells and other angiogenesis factors in pancreatic carcinoma patients receiving gemcitabine chemotherapy.	BMC Cancer	12(1)	268	2012
Fukutomi A, Furuse J, <u>Okusaka T</u> , et.al.	Effect of biliary drainage on chemotherapy in patients with biliary tract cancer: an exploratory analysis of the BT22 study.	HPB	14(4)	221-7	2012
Morofuji N, Ojima H, Onaya H, <u>Okusaka T</u> , et.al.	Macrophage-capping protein as a tissue biomarker for prediction of response to gemcitabine treatment and prognosis in cholangiocarcinoma.	J Proteomics	75(5)	1577-89	2012
Naganuma A, Mayahara H, Morizane C, <u>Okusaka T</u> , et.al.	Successful control of intractable hypoglycemia using radiopharmaceutical therapy with strontium-89 in a case with malignant insulinoma and bone metastases.	Jpn J Clin Oncol	42(7)	640-5	2012
Egawa S, Toma H, Ohigashi H, <u>Okusaka T</u> , et.al.	Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th Year Anniversary.	Japan Pancreas Society. Pancreas	41(7)	985-92	2012

研究成果の刊行に関する一覧表

Kido H, Morizane C, Tamura T, <u>Okusaka T</u> , et.al.	Gemcitabine-induced pleuropericardial effusion in a patients with pancreatic cancer.	Jpn J Clin Oncol	42(9)	845-50	2012
Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, <u>Okusaka T</u> , et.al.	Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators.	Nat Genet	44(7)	760-4	2012
Terashima T, Morizane C, Hiraoka N, <u>Okusaka T</u> , et.al.	Comparison of chemotherapeutic treatment outcomes between advanced extrapulmonary neuroendocrine carcinomas and advanced small-cell lung carcinoma.	Neuroendocrinology	96	324-32	2012
Otsuka T, Morizane C, Nara S, Ueno H, <u>Okusaka T</u> , et.al.	Gemcitabine in Patients with Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm with an Associated Invasive Carcinoma of the Pancreas.	Pancreas			in press
Ito T, <u>Okusaka T</u> , <u>Ikeda M</u> , et.al.	Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A subgroup analysis evaluating Japanese patients in the RADIANT-3 trial.	Jpn J Clin Oncol	42(10)	903-11	2012
Katsui-Taniyana T, Morizane C, <u>Ikeda M</u> , <u>Okusaka T</u> , et.al.	Treatment outcome for systemic chemotherapy for recurrent pancreatic cancer after postoperative adjuvant chemotherapy.	Pancreatology	12(5)	428- 33	2012
Shiba S, Kondo S, Ueno H, Morizane C, <u>Ikeda M</u> , <u>Okusaka T</u> .	Hepatitis B virus reactivation during treatment with multi-tyrosine kinase inhibitor for hepatocellular carcinoma.	Case Rep Oncol	5(3)	515-9	2012
Honda K, <u>Okusaka T</u> , Felix K, et.al.	Altered plasma apolipoprotein modifications in patients with pancreatic cancer: protein characterization and multi-institutional validation.	PLoS One	7(10)	e46908	2012
Mayahara H, Ito Y, Morizane C, <u>Okusaka T</u> , et.al.	Salvage chemoradiotherapy after primary chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a single-institution retrospective analysis.	BMC Cancer	12	609	2012

研究成果の刊行に関する一覧表

Ueno H, Ioka T, <u>Ikeda M</u> , Ohkawa S, <u>Okusaka T</u> , et.al.	Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study.	J Clin Oncol			in press
<u>Ikeda M</u> , Ioka T, Ito Y, Yonemoto N, <u>Okusaka T</u> , et.al.	A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	85(1)	163-9	2013
Furuse J, <u>Ishii H</u> , <u>Okusaka T</u> .	The Hepatobiliary and Pancreatic Oncology (HBPO) Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG): History and Future Direction	Jpn J Clin Oncol	43(1)	2-7	2013
Suzuki E, <u>Ikeda M</u> , <u>Okusaka T</u> , et.al.	A multicenter phase II of S-1 for gemcitabine-refractory biliary tract cancer.	Cancer Chemother Pharmacol			in press
Yoshimoto M, Hayakawa T, Mutoh M, Fujii H, et.al.	In Vivo SPECT Imaging with <sup>111</sup> In-DOTA-c(RGDfK) to Detect Early Pancreatic Cancer in a Hamster Pancreatic Carcinogenesis Model	J Nucl Med	53 (5)	765-71	2012
Fujii H, Yamaguchi M, Inoue K, et.al.	In Vivo Visualization of Hetero- geneous Intratumoral Distribution of hypoxia-inducible factor- 1alpha activity by the fusion of high-resolution SPECT and mor- phological imaging tests	J Biomed Biotechnol	2012(26 2741)	1-6	2012
Kaburagi T, Takeuchi H, Fujii H, et.al.	Initial experience of individual- ized chemoradiotherapy for super- ficial esophageal cancers based on the sentinel lymph node concept	Esophagus	9 (3)	147-52	2012
Takeda A, Kunieda E, Fujii H, et.al.	Evaluation for local failure by 18F-FDG PET/CT in comparison with CT findings after stereo- tactic body radiotherapy (SBRT) for localized non-small-cell lung cancer	Lung Cancer	79 (3)	248-53	2013



研究成果の刊行に関する一覧表

Suzuki C, Blomqvist L, Hatschek T, Fujii H, et al.	Impact of early response on overall survival in metastatic breast cancer patients treated with combination chemotherapy with in a randomized phase III trial	Med Oncol	30 (1)	415	2013
Kuno H, Onaya H, Satake M, et al.	Evaluation of Cartilage Invasion by Laryngeal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma with Dual-Energy CT.	Radiology	265(2)	488-96	2012
Aizawa M, Kojima M, Gotohda N, et al.	Geminin expression in pancreatic neuroendocrine tumors: possible new marker of malignancy.	Pancreas	41	512-7	2012
Kawamoto Y, Tsuchihara K, Kojima M, et al.	KRAS mutations in primary tumours and post-FOLFOX metastatic lesions in cases of colorectal cancer.	British Journal of Cancer	107	340-4	2012
Hirayama S, Ishii G, Nagai K, Ono S, Kojima M, et al.	Prognostic impact of CD204-positive macrophages in lung squamous cell carcinoma: possible contribution of Cd204-positive macrophages to the tumor-promoting microenvironment.	Journal of Thoracic Oncology	7	1790-7	2012
Makinoshima H, Ishii G, Kojima M, et al.	PTPRZ1 regulates calmodulin phosphorylation and tumor progression in small-cell lung carcinoma.	BMC Cancer	12	537	2012
Kojima M, Yokota M, Saito N, Nomura S, Ochiai A.	Elastic laminal invasion in colon cancer: diagnostic utility and histological features.	Frontier Oncology	2	179	2012
Sugimoto M, Gotohda N, Kato Y, Kojima M, et al.	Pancreatic resection for metastatic melanoma originating from the nasal cavity: a case report and literature review.	Anticancer Research	33	567-76	2012

書籍（日本語）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
柴 知史、 奥坂拓志.	睥がん. 2. 各論.	編著 石 岡千加史、 井上忠夫.	エビデンス に基づいた がん薬物療 法エキスパー ートマニユ アル.	総合医 学社	東京	2012	125-30

研究成果の刊行に関する一覧表

上野秀樹、 奥坂拓志.	膵癌.	泉 孝英 編集主幹.	癌診療の現 状. 今日の診 療のために ガイドライ ン外来診療 2013.	日 経 メ デ ィ カ ル 開 発	東京	2013	572- 73
土原一哉、 松島洸達、 三牧幸代	全エクソンリシー クエンシング	影山博之	次世代シーク エンサー 目 的別アドバン ストメソッド	秀潤社	日本	2012	56-63

雑誌 (日本語)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
奥坂拓志.	膵がん. 早期発見・早期治療 のためのがん部位別基礎講 座.	ヘルスアンドライ フ2月号	第3274 号		2012
奥坂拓志、加藤弥菜 、荒井保明、上嶋一 臣.	座談会 肝癌薬物治療のこれ から一分子標的治療と経動 脈治療一.	The Liver Cancer Journal	4(2)	17-25	2012
上野秀樹、奥坂拓志 .	4. 内科治療の進歩. I. 膵癌 . 特集 膵腫瘍: 診断と治療 の進歩.	日本内科学会雑誌	101(1)	29-36	2012
上野秀樹、奥坂拓志 .	膵癌の化学療法・化学放射線 療法. 特集 膵癌診断の最新 トピックス.	癌と化学療法	39(3)	357-63	2012
坂本康成、上野秀樹 、奥坂拓志.	膵胆道癌化学療法の最前線. 胆・膵疾患診療の最前線・治 療/最新の治療戦略とその 成果一病診連携のために一	Medical Practic e	29(1)	140-4	2012
池田公史、奥坂拓志 .	肝癌.	薬局	63(4) 増刊号	1380- 5	2012
池田公史、光永修一 、清水 怜、奥坂拓 志、他	進行肝細胞癌に対するソラ フェニブの現状と今後の展 望. 進行肝癌治療の現状と今 後.	日本消化器病学会 雑誌	109(8)	1346- 54	2012
多田稔、奥坂拓志、 古瀬純司、森田智視 .	【座談会】膵癌治療の新展開 ; タルセバ・ジェムザール・ TS-1.	肝胆膵	64(2)	269-86	2012

研究成果の刊行に関する一覧表

曾根美雪、荒井保明、奥坂拓志、他	医師主導の多施設共同臨床試験におけるUMINインターネット症例登録センター（UMIN-INDICE）の活用：日本腫瘍IVR研究グループ（Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group: JIVOSG）での評価。	がんと化学療法	39(4)	619-23	2012
奥坂拓志.	標準治療 選択肢が増え二次治療も可能になった化学療法. 特集 膵臓がん一標準治療と先進医療一.	ライフライン21 がんの先進医療	8	14-8	2013
森実千種、奥坂拓志、池田公史.	膵消化管神経内分泌腫瘍の内科治療—分子標的薬. 特集：神経内分泌腫瘍を知り尽くす	Mebio	30(4)	88-94	2013
林 秀幸、森実千種、坂本康成、奥坂拓志、他	神経内分泌新生物の化学療法・分子標的治療薬. 特集 消化器深海内分泌腫瘍.	臨床消化器内科	28(1)	113-20	2013
柴 知史、森実千種、林 秀幸、奥坂拓志、他	消化器神経内分泌腫瘍に対する全身化学療法. 特集 消化器癌化学療法—新たなエビデンスを求めて.	臨床消化器内科	28(3)	349-56	2013
久野博文、女屋博昭、佐竹光	Certificate of Merit受賞報告 Imaging of Oropharyngeal Cancer: How Can the Radiologist Help with Treatment Planning?	INNERVISION	28(2)	66	2013
小嶋基寛	脈管侵襲の評価法と分類、どうあるべきか	大腸癌 FRONTIER	5	243	2012

