

研究課題名

新規人工アミノ酸 PET/CT の第 I 相試験画像比較研究及びアミノ酸トランスポーターの分子病態の探索的解析

1. 研究の意義および目的

癌の早期発見から、治療前の病変の進展範囲、転移の有無の診断、さらに治療計画、治療中、治療後の経過観察に至るまで、ポジトロン放出断層法 (Positron Emission Tomography; 以下、PET という) をはじめとする画像診断は、診療に深く関わっています。特に 2-デオキシ- ^{18}F フルオロ-D-グルコース (以下、 ^{18}F FDG という) を用いた PET 診断はグルコースの代謝率を定量的に画像化するものであり、今日までの癌診断の発展にもっとも寄与してきた分子画像診断です。しかし、 ^{18}F FDG は万能でなく、欠点も存在します。例えばグルコースの代謝を反映する PET 用分子プローブであるがゆえに腫瘍のみに特異性を示さず、炎症や生理的な高集積 (脳など) が腫瘍の近傍に存在すると、腫瘍の評価が難しくなることが挙げられます。

このため、腫瘍特異的に集積する PET トレーサーの臨床的なニーズが存在しており、この目的を達成するためにアミノ酸 PET が有用だと考えられています。アミノ酸 PET では、天然アミノ酸 PET である ^{11}C メチオニンが広く使われており、FDG と異なり、正常な脳組織への集積が比較的低い利点があることから特に脳腫瘍のイメージング領域で活用されてきました。しかし、欠点が存在します。それは、 ^{11}C メチオニンは正常細胞に発現する LAT2 受容体からも細胞内に輸送されることから正常組織にも軽度の取り込みを示し、PET で観察されるトレーサーの集積は、完全な腫瘍特異性は示さないことです。また、メチオニンは天然型アミノ酸であるため正常細胞や腫瘍細胞内で異化や同化を受けるため、分解物や生合生物が生成され、 ^{11}C メチオニン PET ではこれらがノイズの原因となり画質が低下します。さらに ^{11}C メチオニンは生体内で安定せず、細胞内への取り込み後すぐに代謝されてしまい代謝物の胆汁・腸管内排泄像が腹部臓器腫瘍診断の大きな妨げになっていることも挙げられます。

我々及び共同研究グループで以下の新規人工アミノ酸 PET を 3 種類開発し、臨床第一相試験を行いました。

① ^{11}C AIB PET/CT

主にシステム A アミノ酸輸送により細胞内に取り込まれ、種々の腫瘍診断を目的とする PET 検査。気管支癌や乳癌、骨肉腫などでも有用であることがイヌを用いた実験で示されています。

② ^{11}C MePro PET/CT

早期膵癌発見を目的として開発された新規 PET プローブ。正常な膵臓に集積せず、膵臓に特異的に集積することがラットを用いた実験で示されています。

③ ^{11}C MeLeu PET/CT

[¹¹C]MePro と同様に早期膵癌発見を目的として開発された新規 PET プローブ。正常な膵臓に集積せず、膵癌に特異的に集積することがラットを用いた実験で示されています。

もし、[¹¹C]AIB、[¹¹C]MePro、[¹¹C]MeLeu が臨床において癌の診断に役立つ PET 薬剤として臨床応用できれば、癌診療に大きく貢献することが期待されます。

これらの薬剤による健常ボランティアでの First-in-human PET/CT 臨床試験が行われました。しかしどの PET/CT 検査が臨床的により至適な画像検査であるかの比較検討はされていません。

さらにわれわれの先行研究では、[¹¹C]MePro、[¹¹C]MeLeu は特定のアミノ酸トランスポーターによって細胞内に取り込まれることがわかり、ヒト膵臓&膵がんの発現アレイ (mRNA) 解析からこのアミノ酸トランスポーターは正常膵では発現が低く膵癌で高発現していることが示唆されました。しかし膵癌組織 (前がん病変から進行癌) における本アミノ酸トランスポーター発現についての十分な解明はなされていません。また膵癌以外の癌における本アミノ酸トランスポーター発現の報告もありません。

本研究の目的は、[¹¹C]AIB、[¹¹C]MePro、[¹¹C]MeLeu の First-in-human PET/C 臨床試験で得られたデータを用い、臨床においてどの薬剤による画像検査が至適であるかを推測するために、それぞれの薬剤の体内分布や被ばく線量などの比較評価をすることです。加えて、膵癌、その他の癌 (大腸癌) の術後検体の組織標本の染色データを用いて本アミノ酸トランスポーター発現程度を [¹⁸F]FDG PET の集積に関連する Glut1 発現と比較評価し、癌のアミノ酸トランスポーターの分子病態解析を行います。癌組織における本アミノ酸トランスポーター発現の関与が明らかになり、Glut1 発現と相異が見出されれば [¹⁸F]FDG PET とでは異なる癌分子イメージングとして [¹¹C]MePro PET/[¹¹C]MeLeu PET が臨床的に期待されます。

2. 研究対象

[¹¹C]AIB、[¹¹C]MePro、[¹¹C]MeLeu の臨床有用性の比較検討については、量子科学技術研究開発機構内の認定臨床研究審査委員会において承認済みの研究課題「健康成人を対象とした新規膵癌 PET プローブ [¹¹C] MeLeu の安全性及び薬物動態に関する試験」 (研究課題番号: L21-002)、 「健康成人を対象とした新規膵癌 PET プローブ [¹¹C] MePro の安全性及び薬物動態に関する試験」 (研究課題番号: L21-011)、 「健康成人を対象とした新規悪性腫瘍 PET プローブ [¹¹C] AIB の安全性及び薬物動態に関する試験」 (研究課題番号: L21-012) で実施した被験者およそ 20 名を研究対象とします。2023 年 3 月 31 日までに各研究課題でそれぞれ 5-6 例収集済みであり、各課題で 2023 年 3 月 31 日までに収集した全ての症例を対象とします。

また、術後病理組織検体の分子病態解析に関しては、量子科学技術研究開発機構の認定臨床研究審査委員会において承認済みの研究課題「新規アミノ酸 PET プローブによる早期膵癌画像診断法の開発～膵例疾患におけるタンパク発現の探索的研究～」 (課題番号: N22-021) で取得された研究対象者およそ 100 検体、量子科学技術研究開発機構の研究課題「新規膵癌 PET プローブ [¹¹C]-MeLeu と画像解析技術を基盤とした膵癌高感度画像診断法の創出」 (日本医療研究開発機

構：22cm0106482h0002) で取得された、大腸癌の研究対象者およそ 100 検体を研究対象とします。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：仮名加工情報化された、PET/CT 画像、膵癌、大腸癌の術後病理組織標本と被験者情報 (年齢、性別、身長、体重、病歴、PET/CT 画像、膵癌、大腸癌の術後病理組織標本)

4. 研究方法

[¹¹C]AIB、[¹¹C]MePro、[¹¹C]MeLeu の臨床有用性の比較検討については、健常成人男性を対象とした [¹¹C]AIB、[¹¹C]MePro、[¹¹C]MeLeu の第 I 相臨床試験で得られたそれぞれの PET/CT 画像を用いて、ヒトにおけるこれら薬剤が安全かどうか、被ばく線量及び薬物動態などを初期的に評価します。

1) それぞれの PET/CT 画像上に CT を参照した関心領域を設定し、各臓器への経時的な集積の変化を定性・定量的に評価します。

2) PET/CT 画像から得られる時間放射能曲線を用いてコンパートメントモデル解析やグラフ解析を行い、各臓器の分布容積や流入速度定数などの指標を算出することにより薬物動態を評価します。

3) 被ばく線量計算ソフトウェアを使用し、各臓器および全身の内部被ばく線量(単位投与放射能あたりの実効線量)を算出します。

4) 得られたそれぞれの薬剤の体内分布、各臓器及び全身の内部被ばく線量(単位投与放射能あたりの実効線量)を比較検討します。

術後病理組織標本における本アミノ酸トランスポーター発現の計測による分子病態解析については、術後癌病理組織標本の免疫組織化学染色検討で、膵癌、大腸癌における、Glut1 と比べた SLC6A20 の発現を評価します。トランスポーターの発現の評価は Allred score など一般に臨床病理学で用いられているスコアリング方法を採用する予定です。

5. 研究期間

研究実施許可日～2024 年 3 月 31 日

6. 個人情報の保護

今回の研究では、仮名加工情報化された PET/CT 画像及び被験者情報、膵癌と大腸癌の術後病理組織検体の染色データを用いて解析を行うものです。被験者データの識別コード化とその対応表は、量研機構の研究責任医師の指示の下、量研機構臨床研究支援室の施錠可能な保管庫にて管理運用されています。

本学で行う解析に用いる研究データは当研究者のみがアクセスできるパスワードロック化した東海国立機構内のハードディスク内に保存され本システム内でのみ閲覧できます。また紙媒体等

のデータは名古屋大学医学部保健学科内研究室にある鍵付きキャビネット内に保管されます。
すべての仮名加工情報化されている情報等については、研究終了後 10 年間規則により保管したのち次のように廃棄します。書類などは細断のうえ焼却処分し、コンピュータの外部記憶装置に保存していた情報は消去します。個人情報については、個人情報管理責任者の下、試験協力がコンピュータの外部記憶装置に保存していた情報を消去します。統計処理されたデータはすでに個人情報が除去されており、「個人情報」に該当しません。このため、統計処理後のデータは廃棄の対象ではありません。

7. 問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の照会先までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。また、試料・情報が当該研究に用いられることについて被検者さんもしくはその代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としないので、下記の連絡先までお申出ください。この場合も被検者さんに不利益が生じることはありません。

照会先及び研究への利用を拒否する場合の連絡先：

1) 研究機関(研究責任者)：

名古屋大学大学院医学系研究科
総合保健学専攻 先端情報医療学領域
バイオメディカルイメージング情報科学
教授・西井龍一

Tel: 052-719-3154

Mail:nishii.ryuichi.g1@f.mail.nagoya-u.ac.jp

2) 苦情等の受付先：

〒461-8673 名古屋市東区大幸南1-1-20
名古屋大学医学部保健学科総務係

Tel: 052-719-1504