

## 悪性腫瘍の免疫治療効果を予測する核医学検査の検討

大阪大学医学部附属病院 核医学診療科

添田 文彦

### 1. 諸言

現在の悪性腫瘍の治療のうち、とくに難治性癌患者に対してオプジーボなどの免疫療法が注目されている。この治療法は、癌細胞を直接的に攻撃する抗癌剤のようなものではなく、また直接的あるいは活性酸素を介して間接に攻撃する放射線療法でもない、患者自身の免疫のしくみが癌細胞を攻撃する画期的な治療法である。現在の問題点として、第一に癌細胞を攻撃するような免疫のしくみを強化する治療法は、それにはとどまらずに自分自身の正常な機能を担っている細胞をも攻撃することを招き、有害な副作用を生じることになってしまう。また、オプジーボをはじめとして承認されている免疫治療薬は非常に高価であることが知られており、医療費の枯渇を招きかねない。このような問題点に対して、治療前や比較的早期に治療効果を判定することができれば、治療効果を期待できる患者の適切な選択につながり、問題を極力小さくすることができる。

現在広く保険診療として行われているポジトロン放出核種 F-18 標識のフルオロデオキシグルコースを用いた糖代謝の画像化するポジトロン断層撮影 (positron emission tomography: PET) 検査では、治療早期の反応を陽性所見として捉えていることが多くあり、原疾患の増悪なのか、治療反応なのかを区別することが難しい。本研究では、これとは別に近年開発・応用が進められている製剤について、上記に対する核医学を用いた早期治療効果判定の方法を探索・評価をすすめたい。具体的には、悪性腫瘍に高率に発現するとされるタイプのアミノ酸輸送体 (L 型アミノ酸トランスポーター1 [L-type amino acid transporter1: LAT1]) の働きに基づいた、悪性腫瘍の診断に資すると期待される核医学診断薬である F-18 標識のボロノフェニルアラニン (18F-fluoro-borono-phenylalanine: <sup>18</sup>F-FBPA) を用いた PET 検査があり、悪性黒色腫のモデルに対して免疫治療の前後に FBPA-PET 検査を行なって所見の変化を検討する。

### 2. 方法

以前に先行する研究結果<sup>1)</sup>を参考にして、悪性黒色腫細胞 (B16F10 melanoma cell line, ATCC) を培養し、各マウス (C57/BL6J Jms Slc, 6-7 週齢, 日本 SLC) に皮下移植して、腫瘍モデル

マウスを作成した。腫瘍の大きさはノギスを用いて用手的に測定し、経過観察した。腫瘍が一定程度に成長したのを確認できたところで、1回目のPET/CT撮影を行なった。その後、治療群と対照群とに無作為に分けて、治療群に対してはPD-1治療薬（anti-mouse PD-1, clone RMP1-14）を腹腔内投与2回実施した。そのあと、2回目のPET/CT撮影を1回目と同様に実施した。

PET/CT撮影は吸入麻酔下に $^{18}\text{F}$ -FBPAを尾静脈から投与し、投与1時間後にPET撮像を行なった（小動物用PET/CTシステムInveon、収集時間10分）。

得られたPET/CT画像解析（PMOD software, version 4.003）し、それぞれの腫瘍へのFBPAの集積を、SUVmaxにより評価した。1回目と2回目とのそれぞれの腫瘍の集積比を算出して、統計学的に比較検証した。

### 3.結果

腫瘍モデルマウス（n=6）に対して2回のPET/CT撮影を行なった。得られた画像を図1に示す（上段：治療群、下段：対照（無治療）群、画像は左からCT・PET・PET/CT融合画像）。

1回目のFBPA-PETでの腫瘍のFBPA集積は、 $\text{SUVmax} = 0.89 \pm 0.09$ であり、画像の得られた6匹を治療群と対照群に2分割して割り当てた。なお、のちの治療群（n=3）では $\text{SUVmax} = 0.89 \pm 0.09$ で、対照群（n=3）では $\text{SUVmax} = 1.04 \pm 0.12$ であり、群間に統計学的有意差はなかった。

治療群に対して治療開始すると、見かけ上は腫瘍の増殖は対照群（無治療群）よりも抑制されてみえたものの、有意差は確認できなかった（非提示）。

2回目のFBPA-PETでの腫瘍のFBPA集積は、治療群（n=3） $\text{SUVmax} = 2.66 \pm 0.77$ で、対照群（n=3） $\text{SUVmax} = 2.68 \pm 0.12$ であった。この群間に統計学的有意差は認められなかった。ただし、視覚的にみて、治療を行なった場合には、対照群よりもFBPA集積が強いようにみられた。

1回目と2回目のFBPA-PETの集積SUVmaxの比を算出すると、治療群（n=3） $\text{SUVmax} = 3.01 \pm 0.97$ で、対照群（n=3） $\text{SUVmax} = 2.58 \pm 0.23$ であった。統計学的有意差は認められなかった。

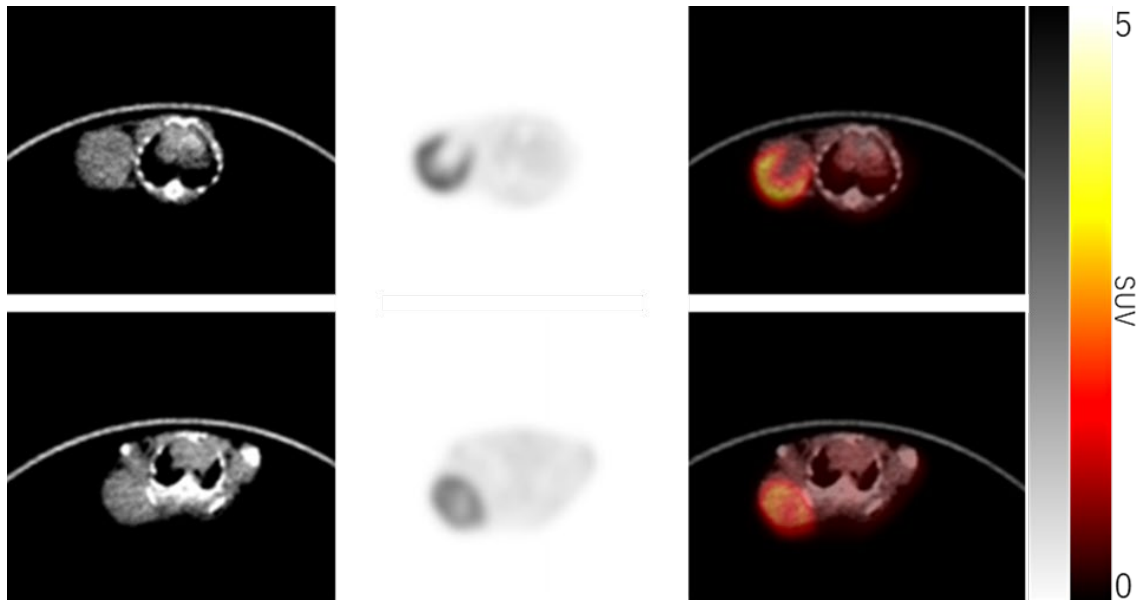


図 1 FBPA-PET/CT 結果

(上段：治療群、下段：対照（無治療）群、画像は左から CT・PET・PET/CT 融合画像)

#### 4.考察

今回、悪性黒色腫の腫瘍モデルマウスに対して、PD-1 治療薬を用いて、治療前後の経過を PET/CT で経過観察することができた。治療前後の腫瘍の大きさの推移（非提示）に有意差はないものの、見かけ上の効果はみられていたことから、腫瘍に対して治療薬はなんらかの作用を及ぼしていたと考えられる。Tomita らの FDG-PET などを用いた検討でも、1 週間程度の治療期間では腫瘍サイズに有意な差を認められていない中で行われており、今回の治療期間で特段の問題はないものと考えられる。

本検討における 1 回目の PET/CT 撮影までは同一条件であり、実際の FBPA 集積は群間の差は明らかとはいえず、マウス間の個体差の範囲内と考えられる。

1 回目 PET/CT 撮影後の治療を行なう中、腫瘍の成長は見かけ上は抑制されてみえた。2 回目 PET/CT 撮影前までに腫瘍サイズに有意な差を認めるまでには至らなかったが、サンプル数が十分でないことや治療期間がかなり短いことが影響していると考えられる。

2 回目 PET/CT 撮影における FBPA 集積について、両群とも平均値がほぼ同等で、群間に有意な差を認めなかった。個々の SUVmax 値は治療群では比較的高めの値がみられた（非提示）こと、図に示したように PET 画像では一見して治療群の FBPA 集積は強くみえたことから、十分なサンプル数でないことが影響している可能性がある。

1 回目と 2 回目の FBPA-PET の集積 SUVmax の比で考えた場合には、SUVmax 比の平均値の差は、2 回目 PET/CT の集積値だけでみるよりも分かりやすいものの、統計学的有意差までには至らなかった。やはり、十分なサンプル数でないことが影響している可能性がある。

PET 撮影を行なうマウスの個体数には限界があるものの、今後の課題としてはまずサンプル数を増やす必要があると考えられる。また、その際には、摘出した腫瘍に対して、PET 撮影の標的である LAT1 の発現を評価することも検討したい。現時点の限られたサンプル数の結果からは、免疫治療に対する LAT1 の反応性は活性化する可能性があり、これは Tomita らの検討における FDG の傾向と同様と考えられる<sup>(1)</sup>。治療群と対照群の集積変化の傾向は異なっている可能性があり、治療効果を早期に予測できる可能性が示唆される。

## 5.結語

悪性黒色腫の動物モデルに対して免疫治療を行い、FBPA-PET 画像の変化を観察および解析した。本 PET では治療早期に FBPA-PET 画像変化が観察され、治療効果を早期に予測できる可能性が期待される。

## 6.文献

1) Tomita M, Yasui H, Higashikawa K, et al. Anti PD-1 treatment increases [(18)F]FDG uptake by cancer cells in a mouse B16F10 melanoma model. *EJNMMI Res.* 2018;8:82.