

● PSMAを標的とした Theranosticsの現状： PSMA-PETから¹⁷⁷Lu-PSMA 治療まで

大阪大学医学部附属病院 核医学診療科 | 渡部直史

前立腺がんは国内で男性の罹患率1位のがんとなっている。PSMAは前立腺がんのほとんどで発現している膜蛋白であり、PSMAを標的とした画像診断は術後あるいは放射線治療後の生化学的再発(PSA再発)において特に有用性が高い。PSMA-PETプローブにはいくつか種類があるが、中でも¹⁸F-PSMA-1007は尿中排泄がほとんどないことから、膀胱周囲の再発の検出が容易である。さらに、β線放出核種のルテチウム(¹⁷⁷Lu)で標識された治療薬¹⁷⁷Lu-PSMA-617は進行前立腺がんにおいて、有意に生存率を改善することが示されており、既存の化学療法(カバジタキセル)と比較しても、有効性が高い。米国では⁶⁸Ga/¹⁸F標識PSMA-PETプローブならびに¹⁷⁷Lu-PSMA-617が既に承認されているが、国内でもこれらの治療が進んでおり、承認の日はそう遠くない。

PSMA is a membrane protein expressed in most of prostate cancers. PSMA-PET is particularly useful for biochemical recurrence after surgery or radiotherapy. Among several PSMA-PET probes, ¹⁸F-PSMA-1007 shows minimal urinary excretion, making it easier to detect local recurrence around the bladder. Furthermore, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, a therapeutic drug labeled with the β-emitting nuclide lutetium (¹⁷⁷Lu), has been shown to significantly improve the survival in patients with advanced prostate cancer. It is more effective as compared to the existing chemotherapy using cabazitaxel. ⁶⁸Ga/¹⁸F-labeled PSMA-PET probes and ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 have already been approved in the United States, and clinical trials are progressing in Japan. I hope these compounds will be approved in Japan soon.

● 前立腺がんの病態生理、疫学、臨床像

現在、前立腺がんは男性のがん罹患数としては国内で最も多いがんとなっている。年間の国内新規罹患数は92,021人(2018年)、年間死亡者数は12,544人(2019年)である(国立がんセンターHPがん情報サービス)。5年相対生存率は99.1%であり、進行は比較的緩徐であるが、患者数が多いこともあり、比較的短い期間で転移・再発を認める進行性の症例もし

ばしば認められる。

当初の治療としては、手術または放射線治療が選択されることが多いが、再発症例に対しては、放射線治療またはホルモン療法が実施される。ホルモン療法に抵抗性となった転移性去勢抵抗性前立腺がん(Castration-Resistant Prostate Cancer: CRPC)に至ると、新規アンドロゲン受容体阻害剤や化学療法が実施されるが、標準治療では病勢の制御が困難となるケースもある。

前立腺がんの細胞膜には高頻度で前立腺特異的膜抗原(Prostate specific membrane

antigen: PSMA)が発現している。また、PSMAは悪性度(グリソンスコア)に相関して発現量が増加するほか、転移病変、ホルモン抵抗性前立腺がんで増加する¹⁾。一方、乳がんを始めとするいくつかのがんで、血管新生にも発現が増加することが報告されている²⁾。

● PSMA-PETについて

PSMAを標的としたPET(positron emission tomography)画像診断(PSMA-

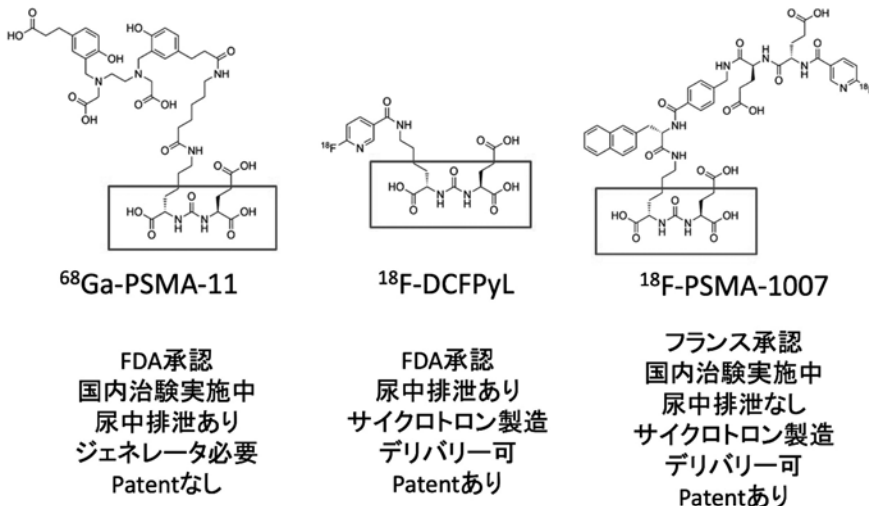


図1 代表的なPSMA-PETプローブの比較 (赤枠内はPSMAに結合する構造を指す)

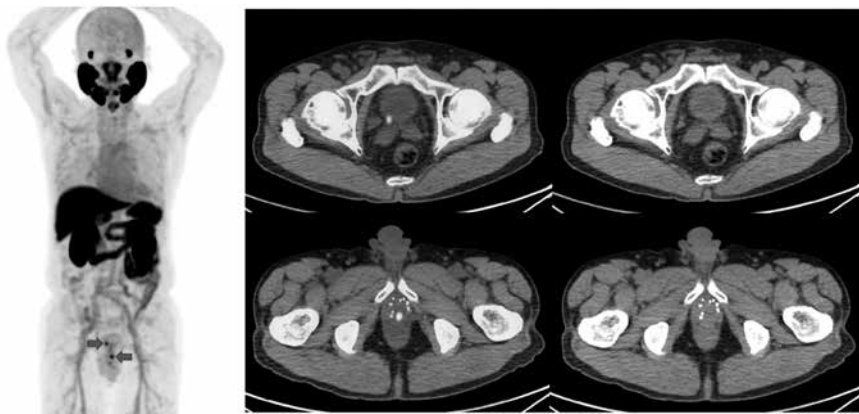


図2 ¹²⁵Iシード治療後の生化学的再発症例の¹⁸F-PSMA-1007 PET画像 (赤矢印が再発病変を指す)
生検にて再発が確認され、サイバーナイフ治療により、PSAの低下を認めた (PSA 3.32→0.61ng/mL)³⁾
→巻頭カラー参照

PET)については、既に米国で⁶⁸Ga-PSMA11と¹⁸F-DCFPyLが承認されており、独ハイデルベルク大で開発された¹⁸F-PSMA-1007についても、昨年12月にフランスで承認され、間もなくFDA承認となる見込みである。一方、国内では金沢大学にて⁶⁸Ga-PSMA11の医師主導治験、大阪大学・東京医科歯科大にて¹⁸F-PSMA-1007の医師主導治験・臨床研究、京都大学にて¹⁸F-FSU-880の臨床研究が実施されている。⁶⁸Ga(半減期: 68分)については一般的にジェネレータからの溶出が必要であるが、最近ではサイクロトロンでの製造も可能となってきた。但し、日本国内には約150ヶ所のサイクロトロン施設があり、¹⁸F(半減期: 110分)の製造が向いていることに加えて、デリバリーも可能であることから、⁶⁸Gaよりも普及しやすいと想定される(図1)。

PSMA-PETは治療前評価からCRPCまでの様々なステージでの評価に有用であるが、特に術後あるいは放射線治療後の生化学的再発 (PSA再発) において有用性が高い。実際に大阪大学での臨床研究において、前立腺がんの転移・再発病変に明瞭な高集積を呈し、従来のCTや骨シンチでは検出困難であった再発病変を検出できることを確認している³⁾。また、PSMA-PETを実施することで局所再発のみ、あるいは少数転移 (oligo metastasis) の場合は放射線治療 (再照射を含む) によって、良好なPSAの低下を得ることが出来ている(図2)。

一方、多発転移が確認された場合や放射線治療の実施が困難である場合は全身治療としてホルモン療法が実施されるなど、PSMA-PETの結果は前立腺がんの治療方針の決定に大きなインパクトを与えている。特に¹⁸F-PSMA-1007は尿中排泄がほとんどないことから、膀胱周囲の再発の検出が容易である(図3)。

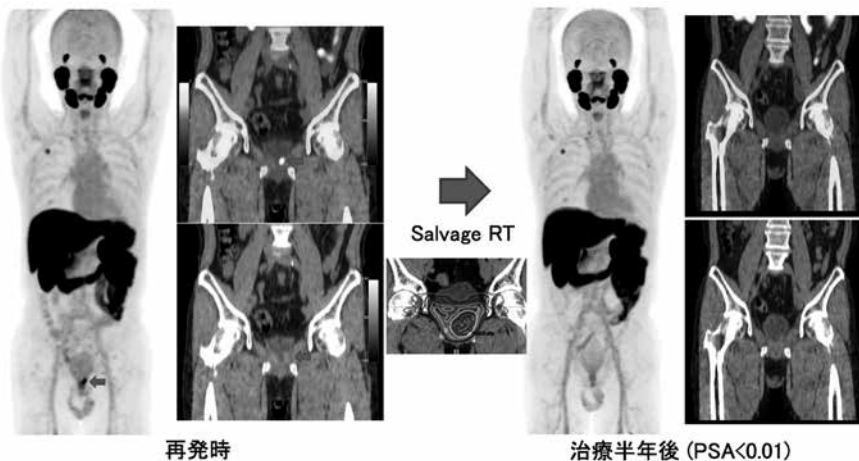


図3 術後生化学的再発疑いの¹⁸F-PSMA-1007 PET画像 (PSA0.19ng/mL)
尿中排泄がないため、膀胱周囲の局所再発が明瞭に描出されている。PSMA-PETを基準に照射野を設定した放射線治療 (IMRT) により、PSAは感度以下に低下した³⁾
→巻頭カラー参照

PSMAを標的とした 核医学治療 (¹⁷⁷Lu-PSMA-617)

¹⁷⁷Lu-PSMA-617は、β線放出核種(半減期6.65日)のルテチウム(¹⁷⁷Lu)で標識された放射性医薬品であり、既に米国FDAでの承認が得られている(2022年3月)。