



Title	Preclinical evaluation of 64Cu-labeled cetuximab in immuno-PET for detecting sentinel lymph node metastasis in epidermal growth factor receptor-positive breast cancer
Author(s)	臼井, 健
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/103185
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

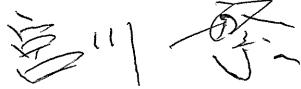
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	臼井 健
論文題名 Title	Preclinical evaluation of ^{64}Cu -labeled cetuximab in immuno-PET for detecting sentinel lymph node metastasis in epidermal growth factor receptor-positive breast cancer (EGFR陽性乳癌センチネルリンパ節転移に対する ^{64}Cu -labeled cetuximabを用いたImmuno-PETの前臨床評価)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕	
<p>乳癌領域において画像診断技術は進歩しているが、腋窩センチネルリンパ節 (SLN) 転移に対する画像診断精度は依然として十分とはいえない。そのため、臨床的リンパ節転移陰性乳癌に対しては低侵襲な腋窩ステージング方法としてSLN生検が行われているが、それでも一定の割合で合併症を伴う。近年、非侵襲的な癌特異的診断法として、放射線標識抗体を用いた免疫陽電子放射断層撮影 (Immuno-PET) が登場した。Immuno-PETは低侵襲かつ特異的に悪性腫瘍の検出が可能なだけでなく、核種のもつ抗腫瘍効果により治療応用も可能とされる。本研究では乳癌全体の約15%を占めるEpidermal growth factor receptor (EGFR) 陽性乳癌Xenograftモデルにおいて放射線標識抗体^{64}Cu-labeled cetuximabを用いたimmuno-PETのSLN転移診断精度を検討した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>【方法】EGFR高発現ヒト乳癌細胞株MDA-MB-468を用いて作成した乳癌SLN転移マウスXenograftモデルを対象に、$[^{64}\text{Cu}]$Cu-PCTA-cetuximab を尾静脈より静脈内投与 ($5.8 \pm 0.9 \text{ MBq}$; n=12) あるいは腫瘍を含む乳腺の傍乳頭皮内皮下に投与 ($4.3 \pm 0.4 \text{ MBq}$; n=11) し、PET/CTにてSLN転移の診断能を評価した。一部のマウスでは従来の診断方法である^{18}F-FDG PETと比較するため、$[^{64}\text{Cu}]$Cu-PCTA-cetuximab の前に、^{18}F-FDGを静脈内投与 ($5.5 \pm 0.9 \text{ MBq}$; n=4) または皮内皮下投与 ($9.5 \pm 1.2 \text{ MBq}$; n=3) し、SLN転移診断能を比較した。PET/CTの撮影は、^{18}F-FDG投与60分後と$[^{64}\text{Cu}]$Cu-PCTA-cetuximab投与24時間後に実施し、皮内皮下投与群の全てのマウスと静脈投与群の4匹のマウスは投与48時間後にもPET/CTの撮影を実施した。一連の最終PET/CT撮影後に青色色素を用いてSLN生検を行い、さらにSLN摘出後に再度PET/CTを撮影することで、PET/CTで評価した腋窩リンパ節とSLNとの一致を確認した上で、SLN転移を病理学的に評価した。</p>	
【結果】 $[^{64}\text{Cu}]$ Cu-PCTA-cetuximab静脈内投与 (n=12) 群では、すべてのマウスで原発巣に集積を認め、12匹中8匹 (67%) のマウスで腋窩に有意な集積が検出された ($\text{SUV}_{\text{max}} 1.24 \pm 0.51$)。さらに、PET/CTで陽性であった腋窩リンパ節は全てSLNであり、病理学的にも転移陽性であることが確認された。結果、 $[^{64}\text{Cu}]$ Cu-PCTA-cetuximab静脈内投与によるPET/CTの感度/特異度/正診率/陰性適中率/陽性適中率は、それぞれ89%/100%/92%/75%/100%であった。一方で、 $[^{64}\text{Cu}]$ Cu-PCTA-cetuximab皮内皮下投与群 (n=11) において、全例で原発巣に集積を示し、また全例腋窩リンパ節に高集積を示した ($\text{SUV}_{\text{max}} 4.28 \pm 1.19$)。これらPET陽性腋窩リンパ節はいずれもSLNと判明し、そのうち6匹 (55%) に病理学的転移を認めた ($\text{SUV}_{\text{max}} 5.01 \pm 1.12$)。 $[^{64}\text{Cu}]$ Cu-PCTA-cetuximab皮内皮下投与によるPET/CTの感度/特異度/正診率/陽性適中率は、それぞれ100%/0%/55%/55%であった。 ^{18}F -FDG PETでは静脈内投与および皮内皮下投与のいずれにおいても、SLNの転移を検出することはできなかった。	
〔総括(Conclusion)〕	
経静脈投与による $[^{64}\text{Cu}]$ Cu-PCTA-cetuximab PET/CTは、EGFR高発現ヒト乳癌細胞株MDA-MB-468 XenograftモデルにおけるSLN転移を高精度に診断できる、有望な画像診断法であることが示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 白井 健		
論文審査担当者	主 査	(職) 大阪大学教授 氏名 
	副 査	大阪大学教授 
	副 査	大阪大学教授 
論文審査の結果の要旨		
<p>乳癌において腋窩リンパ節転移の有無は、重要な予後予測因子である。現在、腋窩ステージング法として低侵襲なセンチネルリンパ節 (SLN) 生検が行われるが、リンパ浮腫など術後合併症が一定の頻度で発生する。一方で、従来のMRIやFDG-PETなどの画像診断法は、SLN転移診断において十分な精度を示さない。そこで本研究では、近年注目される放射線標識抗体 [⁶⁴Cu]Cu-PCTA-cetuximabを用いた免疫陽電子放射断層撮影 (Immuno-PET) による、低侵襲なSLN転移画像診断法の確立を目指した。乳癌全体の15%を占める上皮成長因子受容体 (EGFR) 陽性乳癌のSLN転移モデルを作成して評価を行った。その結果、経静脈投与による [⁶⁴Cu]Cu-PCTA-cetuximab PET/CTは、感度89%/特異度100%/陰性適中率75%と従来の画像診断に比べて高精度にSLN転移を診断した。この結果は、将来的にEGFR陽性乳癌において本法でリンパ節転移陰性と診断された場合、SLN生検を省略できる可能性を示唆するものであり、学位の授与に値すると考えられる。</p>		