Ⅳ セラノスティクスの最新動向

4. CAF（がん関連線維芽細胞）を標的としたFAPI-PETとセラノスティクス

渡部　直史 大阪大学放射線科学基盤機構臨床展開研究部門

がん関連線維芽細胞（cancer-associated fibroblasts：CAF）は，腫瘍微小環境を構成する主要な間質細胞の一つであり，細胞外マトリックス（extracellular matrix：ECM）の形成・再構築，腫瘍細胞の増殖・浸潤，血管新生，免疫応答の制御など，多岐にわたる機能を担っている[1]。従来，CAFは，α-smooth muscle actin（α-SMA）や線維芽細胞活性化タンパク質（fibroblast activation protein：FAP）などを発現する比較的均一な細胞集団としてとらえられることが多かった。しかし，近年のsingle-cell RNA sequencingおよび空間トランスクリプトーム解析の進展により，CAFは，機能的に，高度に不均一な細胞集団であることが明らかとなっている[2]。FAPは，type Ⅱ transmembrane serine proteaseであり，正常組織では一般に発現が低い一方，創傷治癒，線維化，炎症および悪性腫瘍に伴って活性化された線維芽細胞で発現が亢進する[3]。そのためFAPは，CAFの活性化および組織リモデリング状態を反映するactivation-associated markerとして位置づけられている。

近年，FAPのリガンドであるFAP inhibitor（FAPI）を用いたPETが大きく注目されている。本稿では，FAPI-PETならびにFAP標的セラノスティクスに関する現状について紹介したい。

FAPI-PETリガンド

FAPIにはいくつかの種類があり，初期の頃はFAPI-04に^{68}Gaをキレート標識した^{68}Ga-FAPI-04を用いたPETイメージングが行われていた。その後，腫瘍へのretentionを高めた化合物としてFAPI-46が開発され，現在は^{68}Ga-FAPI-46が主に利用されている[4]。また，^{18}F標識化合物についても，^{18}F-FAPI-74が開発され，現在はこれらが標準的なFAPI-PETプローブとなっている[5,6]。現在，米国では^{68}Ga-FAPI-46と^{18}F-FAPI-74のphase-3治験が進んでおり，近い将来に，米国での承認が得られることが期待されている。

FAPI-PETの臨床での有用性

FAPI-PETは現在，保険診療で実施されているFDG-PETと同様に，さまざまながん種のイメージングに用いることができるという点でとてもメリットが大きい。さらに，FDG-PETでは検出が難しい，あるいはFDGの集積が高くない状況においても，FAPI-PETでは明瞭な高集積を呈することが報告されている[2,7]。すでに，食道がん，肺がん，乳がん，肝がん，胆管がん，胃がん，膵がん，大腸がん，卵巣がん，膀胱がんなど，多くのがんでFDG-PETを上回る診断能を持っていることが報告されている[8]。

大阪大学では2022年より，^{18}F-FAPI-74 PETを用いた臨床研究を実施しており，この経験を踏まえて，今回は，胃がん，膵がん，卵巣がんにフォーカスして，FAPI-PETの有用性を紹介したい。

胃がんにおけるFAPI-PET

FDG-PETにおいて胃には生理的な集積があること，また，胃がんはFDG低集積となることもあり，FDG-PETが苦手としているがん種である。胃がんにおけるFAPI-PETの有用性について，Ruanらの系統的レビューおよびメタ解析（14研究，胃がん358例）において，^{68}Ga-FAPI-PETの感度84％，特異度91％，AUC 0.92と報告されており，FDG-PETの感度46％，特異度88％，AUC 0.52と比較して優れていた[9]。また，FAPI-PETは，原発巣のみならず，リンパ節転移，腹膜播種および遠隔転移の検出においてもFDG-PETを上回る傾向を示し，とりわけFDG集積が低いことの多いびまん型胃がん，低分化癌，印環細胞癌などで高い診断価値を有する可能性が示された。この優位性には，FAPI-PETでは，腹腔内および消化管における生理的集積が低く，高いtumor-to-background ratioが得られることも寄与していると考えられる（図1）。

膵がんにおけるFAPI-PET

36名の膵がん疑いの患者（最終的に26名が膵がんと診断，残り10名は良性病変）において，^{68}Ga-FAPI-PETと

〈0913-8919/26/￥300/論文/JCOPY〉