

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09962

研究課題名(和文) PET/MRIを用いた新たな放射線治療抵抗部位の同定法の開発

研究課題名(英文) Development of the method for the identification of treatment resistance using hypoxia PET

研究代表者

馬場 眞吾 (Baba, Shingo)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：80380450

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では悪性腫瘍の放射線治療抵抗性に関する画像パラメータを実際の治療成績と比較することにより明らかにし、治療に対する反応性、予後予測の指標となりうるかを評価する。肺癌、頭頸部癌における治療前の腫瘍内低酸素領域の発現と治療開始から再発まで時間を腫瘍end pointに、1)治療前低酸素領域の発現の有無およびその強さとPFS、OSの関連、2)治療に伴う腫瘍マーカーの変化と治療前の低酸素領域の有無の比較、3)低酸素領域の有無とリンパ節転移再発、遠隔転移再発の関連を副次的end pointとする。現在低酸素PET検査法を確立し、頭頸部がんにおける患者組み入れを行っている。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to identify the imaging parameters involved in radiation therapy resistance of malignant tumor by comparing them with actual treatment results, and evaluate whether it can be an indicator of response to treatment and prognosis. Presence of hypoxic area and time to recurrence in head and neck cancer and lung cancer is primary endpoint. Secondary end point was 1) Hypoxic area and PSF, OS, 2) Change in tumor marker, 3) hypoxic area and LN metastasis, distant metastasis. We have established the hypoxia PET synthesis system and scanning protocol. We are recruiting the patients with head and neck cancer.

研究分野：nuclear medicine

キーワード：PET hypoxia

### 1. 研究開始当初の背景

がん組織は、微小循環動態の不全からしばしば低酸素状態、低栄養状態に陥る。この低酸素-低栄養状態の領域ではがん幹細胞の局在が示され、がん治療上の大きな課題である。腫瘍が低酸素-低栄養状態になると、腫瘍の悪性度（浸潤能や転移能など）が増したり、放射線治療や抗がん剤治療に対して抵抗性になったりすることが知られており、腫瘍の低酸素-低栄養の状態を非侵襲的な画像手法をもちいて把握することは、悪性腫瘍患者の治療計画や治療効果予測において重要な意義を有する。

これまでがん組織の低酸素領域はがん組織の酸素濃度を測れば放射線や抗がん剤による治療の効果を予測しうるとの考え方から、酸素電極をがん組織に刺し込んで酸素濃度を直接測定する研究が行われてきた。しかし、電極を患部に刺し込むことは常に容易とは限らず、更に刺し込んだ場所の酸素分圧しかわからない。それゆえ、がん組織の酸素分圧を非侵襲的に可視化できることが望まれる。

放射線増感剤のひとつ 2-nitroimidazole は低酸素下では還元的代謝を受け、反応性の高い中間体を形成し、それが細胞内の高分子に結合することにより細胞内に貯留する。nitroimidazole 誘導体の一つ 18F-ミノニダゾル(18F-FMISO)は、低酸素領域に選択的に集積し、放射線治療や抗がん剤治療に対する反応性を予測する際に有用な情報を提供すると考えられる。18F-MISO は、低酸素状態にある細胞内で酸素分圧に反比例する形で細胞構成成分と共有結合する。18F-MISO は、低酸素領域に選択的に分布すると考えられ、がんの放射線治療の効果予測に役立てようとする研究が行われてきた 1)。

しかしながら 18F-FMISO は、脂溶性が高いために、1) 低酸素腫瘍への集積が遅い、2) 体内からのクリアランスが遅い、3) 腫瘍バックグラウンド比が低い、4) 放射性代謝産物が多い、などの欠点を有する 2)。そこで、nitroimidazole を基にした誘導体がデザインされ、放射性同位元素で標識された低酸素トレーサが数種類合成され、動物実験が行われた。そのなかで、18F 標識の azomycin 誘導体である 18F-FAZA は脂溶性が比較的弱く、18F-MISO の欠点を克服した第二世代の低酸素トレーサとして、大きな期待が寄せられている 3)。

### 2. 研究の目的

本研究では重粒子線を含めた悪性腫瘍の放射線治療抵抗性に関する画像パラメータを低酸素 PET と MRI 双方の情報を同時に得られる一体型の PET/MRI 装置を用いて評価し実際の治療成績と比較することで事前に治療抵抗性部位を同定する方法を確立することを目的とする

### 3. 研究の方法

初年度は低酸素トレーサの安定した合成・供給体制の確立、パルスシーケンスの開発を含めた PET/MRI 検査のワークフロー確立をおこなう。学内の倫理委員会の承認を得たのち、患者リクルートとエントリーの開始を行う。平行して低酸素 PET 画像の再現性・定量性評価を行い、解析法の確立を行う。次年度以降は放射線治療による局所制御の成績、臨床経過と術前の所見との比較検討を患者数を増やしつつ行い、放射線治療の予後評価における低酸素イメージの意義を評価する。また可能であれば治療計画に低酸素情報を盛り込んだ dose painting の可能性についても検討を行う

1. PET/MR に適した MR シーケンスの選別と開発  
健常ボランティアを用いて MR シーケンスを検証し、部位ごとに最適な撮像パラメータの決定と標準撮像プロトコルの確立を行うと共に新たな研究用 MRI シーケンスの開発を行う。また腫瘍部の MRS の二次元 MAP を作成し、PET 画像と fusion 表示させる技術の開発も行う。31P-MRS を用いた高エネルギーリン酸の画像化は S/N 比の改善を目的として検討を行う。

ASL の区幹部応用についてはまず、シーケンスの改良を行い腎、区幹部軟部腫瘍から応用を試みる。低酸素シーケンスの開発については PET 画像との比較検討を行う。

2. 癌の存在診断、病期診断を PET/CT と PET/MR で比較検討

放射線治療予定の悪性腫瘍患者に対し FDG-PET/CT を撮像後、同日に PET/MR を連続して撮像し、悪性腫瘍の存在診断ならびに病期診断における両者の有用性・優位性を比較検討する。FDG での腫瘍描出能が FDG-PET と比較して非劣性であることを確認する

3. 低酸素トレーサの集積評価法の確立と再現性検証

18F-FAZA を含め低酸素トレーサでは最適な施行プロトコルが確立していない現状がある。18F-FMISO で報告された結果をもとに最適な撮像プロトコルを決定する。登録された患者の一部においていくつかの条件検討を行う。行うべき検討プロトコル項目としては

1) FAZA 集積の再現性：放射線治療前に複数回の 18F-FAZA-PET を行い、同一患者内での集積変化の有無を確認する。

2) 検査時期の決定：上記 1) の結果と関連し、放射線治療の何日前に行うべきかを検討する。

3) 集積評価時間の決定：18F-FMISO では通常投与後 2-3 時間で検査を行うが、本来はもっと時間を空けた撮像がより腫瘍、バックグラウンドの改善に有用であることを考えられ

る。本研究では投与後 4-5 時間後の撮像が可能かどうかの確認を行う。これは PET カメラの性能にも依存するが、撮像時間も含め検討を行う。

4) 集積程度の評価法の確立：視覚的評価、SUVmax、SUVmax と参照領域の集積の比、集積 volume 評価 (FDG の MTV (metabolic tumor volume) や TLG (total lesion glycolysis) に相当する指標) など複数の指標にて評価をおこない比較検討を行う。

#### 4. 放射線治療後の早期治療効果の判定法の確立

代謝変化は形態変化に先んじて出現するため、腫瘍の代謝変化を糖代謝を反映する 18F-FDG を用いて治療後早期および治療終了時点で測定する。それらに加え、MRI にて ADC (apparent diffusion coefficient) 値の治療に伴う変化を合わせて評価を行う。

#### 5. 放射線治療結果との比較

症例を蓄積し、プロトコル修正を加えながら上記の各種のバイオマーカーと実際の炭素線を含む放射線治療の成績を比較することで、効果判定に有用であった因子を後ろ向きに検討し解析を行う。また単一のパラメータのみでなく、PET、MRI 双方から得られた指標を組み合わせることによる新たな指標の創出も試みる。炭素線については酸素効果が少ないため局所制御率が高いと考えられているが、かならずしも 100 パーセントではなく局所再発をきたす症例も存在する。炭素線治療での局所再発と治療前の低酸素領域の分布に相関があるかどうかはまだわかっておらず、本研究にて明らかにする

#### 4. 研究成果

現在 PET/MRI に適したシーケンスの選別と開発が終了し、部位ごとに最適な撮像パラメータの決定と標準撮像プロトコルの確立が完了している。

使用薬剤である FAZA を臨床にて使用するためサイクロトロン運用・薬剤審査委員会に本 PET 製剤を諮り、承認を得ている。現在の課題として FAZA の合成収率が低く、1 回の合成にて 1 人分の薬剤しか製造できないのが問題点である。この課題に対する解決法を模索すると同時に、本学の倫理委員会に研究計画書を提出し、臨床組み込みを図っている。倫理委員会の承認を得られ次第、以下の課題について順次解析を行う予定である。

1) FAZA 集積の再現性：放射線治療前に複数回の 18F-FAZA-PET を行い、同一患者内での集積変化の有無を確認する。2) 検査時期の決定：上記 1) の結果と関連し、放射線治療の何日前に行うべきかを検討する。3) 集積評価時間の決定：18F-FMISO では通常投与後 2-3 時間で検査を行うが、本来はさらに時間を空けた撮像がより腫瘍、バックグラウンドの改善

に有用であることを考えられる。本研究では投与後 4-5 時間後の撮像が可能かどうかの確認を行う。これは PET カメラの性能にも依存するが、撮像時間も含め検討を行う。4) 集積程度の評価法の確立：視覚的評価、SUVmax、SUVmax と参照領域の集積の比、集積 volume 評価 (FDG の MTV (metabolic tumor volume) や TLG (total lesion glycolysis) に相当する指標) など複数の指標にて評価をおこない比較検討を行う。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

馬場 眞吾 (BABA, Shingo)  
九州大学病院・放射線部・講師  
研究者番号：80380450

##### (2) 研究分担者

磯田拓郎 (ISODA, Takuro)  
九州大学病院・放射線科・助教  
研究者番号：90452747

丸岡保博 (MARUOKA, Yasuhiro)  
九州大学病院・放射線科・助教

研究者番号：00637928

北村宜之 (KITAMURA, Yoshiyuki)  
九州大学病院・放射線科・助教  
研究者番号：70644722

山田明史 (YAMADA, Akihumi)  
九州大学病院・放射線科・特別研究員  
研究者番号：00565129

中村和正 (NAKAMURA, Katumasa)  
九州大学病院・放射線部・准教授  
研究者番号：20284807

渡邊祐司 (WATANABE, Yuji)  
九州大学病院・分子イメージング診断学  
講座・教授  
研究者番号：90158668

本田浩 (HONDA, Hiroshi)  
九州大学・大学院医学系研究院・教授  
研究者番号：90145433