

令和元年6月17日現在

機関番号：34401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2018

課題番号：15K15461

研究課題名(和文)低酸素細胞標識PET分子イメージングで、KORTUCの線量分布図向上を可視化研究

研究課題名(英文) Visualize KORTUC dose distribution map enhancement with hypoxic cell-labeled PET molecular imaging

研究代表者

新保 大樹 (SHIMBO, TAIJU)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：30535018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：KORTUC治療は日本で開発された放射線増感療法で、低濃度過酸化水素とヒアルロン酸を腫瘍局所に直接注入し、抗酸化酵素を分解する、酸素を供給することで放射線増感効果を狙った治療である。KORTUCによる低酸素状態の改善を可視化・定量化するために、低酸素細胞標識PET分子イメージング F-18MISO-PET (F-MISO) を用いて放射線治療の増感効果がどれだけ改善するかを試みた。KORTUC治療を希望された2例に対し、F-MISOを増感剤投与前後に試行したが、いずれの症例も腫瘍に集積なく、KORTUC投与後も集積変化はなかった。その後、新規症例に実施できず研究は中断した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

KORTUCにより腫瘍内の低酸素状態が改善したことを可視化、定量化できれば、放射線治療の前に増感効果が推定することができ有用で、患者ごとのオーダーメイド治療につながると考えたが、F-18MISO-PETによる可視化は今回の実施例では困難であった。

研究成果の概要(英文)：KORTUC is a new radiosensitizer developed in Japan. Hydrogen peroxide and hyaluronic acid are injected directly into the tumor, aimed at radiosensitizing effect by degrading antioxidant enzymes and supplying oxygen. In order to visualize and quantify the improvement of hypoxia state by KORTUC, we attempted to improve the sensitizing effect of radiotherapy using hypoxic cell-labeled PET molecular imaging (F-18 MISO-PET). F-MISO-PET was tried before and after sensitizer administration for 2 patients who wished to KORTUC, but none of them were accumulated in the tumor and there was no accumulation change after sensitizer administration. After that, it was not possible to conduct new cases and the study was interrupted.

研究分野：放射線治療

キーワード：コータック 低酸素

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍内の低酸素状態は放射線治療に抵抗性があることが知られている。当科では通常の放射線治療では効果が低いことが予測される患者様に対して、低酸素状態を改善する、新しい酵素標的・増感剤を用いた放射線療法 (KORTUC : Kochi Oxydol- Radiation Therapy for Unresectable Carcinomas) に取り組んでいる。KORTUCは日本で開発された増感放射線療法で低濃度の過酸化水素とヒアルロン酸を含有する放射線増感剤を腫瘍局所に注入することで、低酸素性腫瘍細胞を適切に酸素化し同時に抗酸化酵素を不活化し、放射線抵抗性腫瘍を放射線感受性に変換し、種々の局所進行癌に対する放射線効果を飛躍的に高めることが可能になる。放射線増感剤 (0.5%過酸化水素水を含有する0.83%ヒアルロン酸ナトリウム) は放射線治療の直前に、治療対象腫瘍局所に超音波やCT等の画像ガイド下に、週に2回の割合で腫瘍内に均一に注入し通常の放射線治療を行う。今回、悪性腫瘍内の低酸素状態を可視化・定量化できる低酸素細胞標識PET分子イメージングF-18MISO-PET (F-MISO) を用いて、KORTUCによる低酸素状態の改善を可視化・定量化できれば、放射線治療の増感効果がどれだけ改善するか推定することが可能となる。

2. 研究の目的

KORTUCにて、局所治療効果を飛躍的に高めることは臨床上も証明されているが、その増感効果を最近注目されている分子イメージング技術を応用した、F-MISOを用いることで、KORTUCにより低酸素状態が酸素化されたことを画像や計測的に示すことができ、改善された放射線線量分布が描画されることは高いインパクトがある。また、放射線治療前にKORTUCの効果を推定することが可能となる。

科学的合理性の根拠：手術前後に低酸素細胞をF-MISO PETにて可視化、定量化する技術は近年多数報告され、薬剤投与や検査自体の安全性も確認されている。KORTUCは既に日本の多数の医療機関で実施され、当院でも平成22年に倫理委員会の承認を得て既に90例以上に施行し、安全が確認されている。

今回、KORTUC投与前と投与後にPETを撮影することで、画像上も定量化計測上も腫瘍の低酸素細胞が酸素化したことを証明する。

3. 研究の方法

(1)研究内容 (治療方法 (投薬量、回数、手技法等)、介入/観察の方法、取得する情報等) :

KORTUCを実施する際に、増感剤投与前と後の2回、F-MISOを施行する。増感剤投与前はKORTUCを施行しなかった場合と仮定でき、増感剤投与後はKORTUCを施行した場合となる。得られたF-MISO画像より、放射線治療計画装置を用いて、放射線治療の線量分布図を作成する。前後の線量分布図を検討することで、KORTUCの増感効果を可視化、定量的に比較できる。

(2)治療期間、介入/観察期間、対象となる期間等 : F-MISOを施行する。1日ないし2日間。

(3)検査内容、被験者に協力してもらう内容、その実施時期等 : KORTUCを実施する際に、増感剤投与前と後の2回、PETを施行。

(4)分析・評価方法 :

作成した治療前後の放射線治療線量分布図を可視的、定量的に比較検討する。つまり、各症例でKORTUCにより、放射線の効果がどれだけ高まった推定する。

4. 研究成果

当研究期間中に増感放射線療法KORTUCは約90症例に実施した。KORTUCの治療成績や症例の報

告を多数の学会、研究会で行った。また、市民公開講座にても増感放射線療法KORTUCの講義を行い、啓蒙に努めた。KORTUC実施症例の内、同意が得られた2例に対して腫瘍内の低酸素状態を可視化するために、低酸素標識分子イメージング検査F-MISOを実施した。

F-MISO 1例目は子宮体癌骨盤リンパ節再発の症例に実施。腫瘍内にFMISOの集積がなく、F-MISO投与から撮影までの間隔や撮像法、適応症例の検討を行う必要があった。実施2例目は原発不明癌頸部低分化腺癌の症例に実施。KORTUC投与前に対象腫瘍にFMISOの濃い集積を認めたが、KORTUC投与後の集積変化は認めなかった。腫瘍へのF-MISOの集積は非常に低く、KORTUC投与後もほぼ同等であった。KORTUCにより低酸素状態が改善した、酸素効果を加味した放射線治療の線量分布図を作成する計画であったが、治療前のF-MISOの集積が軽微でKORTUC投与による変化も乏しいことから作成を断念した。低酸素腫瘍にF-MISOが集積し、KORTUC投与後に再度PETが行えるプロトコルの検討を進めていたが、その後、適応症例がなく、新規症例に実施できず研究は中断した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Ken Yoshida, Taiju Shimbo, Edema worsens target coverage in high-dose-rate interstitial brachytherapy of mobile tongue cancer: a report of two cases, J Contemp Brachytherapy, 査読有、Vol9、2017、66-70

Hiroto Yoshioka, Taiju Shimbo, Treatment Results of Radiotherapy Combined with Balloon-occluded Arterial Infusion Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer. Anticancer Research, 査読有、Vol36、2016、731-6

〔学会発表〕(計5件)

新保大樹、KORTUCを用いた非手術乳房温存療法 (KORTUC-BCT) でCRとなった手術拒否例、第22回癌治療増感研究会 2016

Taiju Shimbo, Non surgical breast conserving treatment using a new radiosensitizer, ESTRO36 2017

新保大樹、増感放射線療法KORTUCを用いた非手術乳房温存療法にてCRとなった5症例の検討、第54回日本医学放射線学会秋季臨床大会 2018

新保大樹、切除可能境界膜癌に対するKORTUCを併用した術前化学放射線治療の初期例、第24回癌治療増感研究会 2018

中田美緒 新保大樹、子宮頸癌術後骨盤内巨大再発腫瘍に対し、化学療法・KORTUCを併用した外照射および組織内照射によりCRを得た一例 日本医学放射線学会関西地方会 2018

〔図書〕(計2件)

新保大樹他、篠原出版、KORTUCの基礎と臨床、2015、139-153

新保大樹他、光文社、免疫療法を超えるがん治療革命 増感放射線療法コータックの威力、2019、130-139

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.k-mcc.net/docs/kortuc/>

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：吉田 謙

ローマ字氏名：Yoshida, Ken

所属研究機関名：大阪医科大学

部局名：医学部医学科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：1 0 4 6 3 2 9 1

研究分担者氏名：吉川 信彦

ローマ字氏名：Yoshikawa, Nobuhiko

所属研究機関名：大阪医科大学

部局名：医学部医学科

職名：非常勤講師

研究者番号（8桁）：1 0 7 1 9 9 1 7

研究分担者氏名：上杉 康夫

ローマ字氏名：Uesugi, Yasuo

所属研究機関名：大阪医科大学

部局名：医学部医学科

職名：非常勤講師

研究者番号（8桁）：8 0 2 2 3 4 5 2

研究分担者氏名：小森 剛

ローマ字氏名：Komori, Tuyoshi

所属研究機関名：大阪医科大学

部局名：医学部医学科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：5 0 3 0 9 1 4 2

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。