

平成 31 年 5 月 4 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10351

研究課題名(和文) 核酸誘導体を用いた頭頸部癌のPET分子イメージング研究

研究課題名(英文) PET molecular imaging of proliferation in head and neck cancer

研究代表者

西山 佳宏 (Nishiyama, Yoshihiro)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：50263900

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)：頭頸部癌の化学放射線治療前後に、細胞増殖能を評価すると期待されるC-11 4DST PET/CTとF-18 FDG PET/CTを施行し比較した。治療前は両核種とも腫瘍は陽性描画された。再発の見られなかった症例群の治療後のC-11 4DST SUVは、再発の見られた症例群のC-11 4DST SUVと比べて有意に低値を示した。再発の見られなかった症例群のC-11 4DST SUVの変化率は、再発の見られた症例群のC-11 4DST SUVと比べて有意に高値を示した。一方、F-18 FDG SUVおよびF-18 FDG SUV変化率にこのような結果は得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性腫瘍の特徴として無制限な自律性増殖があげられ、細胞増殖つまり核酸代謝をターゲットとした分子イメージングが注目されている。私どもの施設ではDNA合成イメージング剤としてC-11 4DST PETを行っている。C-11 4DST PETで頭頸部癌の陽性描画は可能である。頭頸部癌の核酸代謝を非侵襲的に評価する事で、予後評価や腫瘍再発評価における有用性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：A new radiopharmaceutical, C-11 4DST, has been developed as an in vivo cell proliferation marker based on the DNA incorporation method. The purpose of this study was to evaluate the usefulness of C-11 4DST PET/CT for assessment of disease control of chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma, in comparison with F-18 FDG PET/CT. Increased C-11 4DST and F-18 FDG uptake in primary lesion was visible. SUV_{after} values from C-11 4DST PET/CT in relapse-free group were significantly lower than those in relapse group. The percent change values from C-11 4DST PET/CT in relapse-free group were significantly higher than those in relapse group. Using F-18 FDG PET/CT, SUV_{after} and percent change were not significant differences between relapse-free and relapse groups.

研究分野：PET

キーワード：PET 頭頸部癌 C-11 4DST

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

1. 研究開始当初の背景

(1) 私共の施設では PET・SPECT の適切なイメージング剤を用いた核医学的手法により、頭頸部癌の機能診断にこれまで積極的に取り組んできた。グルコース代謝が測定可能な ^{18}F -FDG PET による頭頸部癌の評価では、頭頸部領域専用の高分解能撮像法を考案し、1cm 以下の小さな頸部リンパ節転移検出能向上に寄与した。化学放射線治療の効果判定の検討では、治療終了後の軟部組織が癒痕組織なのか残存腫瘍なのかの鑑別に ^{18}F -FDG PET が有用であった。しかし、放射線治療途中や治療後早期の効果判定では、炎症組織への ^{18}F -FDG の集積により治療効果判定は難しい。従って ^{18}F -FDG 以外の新しいイメージング剤を用いた分子イメージングが最近注目され、私共の施設では次世代腫瘍 PET 薬剤のひとつで DNA 合成のイメージングが可能な ^{18}F -FLT の臨床応用を実現してきた。

(2) 頭頸部癌における ^{18}F -FLT PET の検討では、腫瘍への集積程度は ^{18}F -FDG と比べ低いものの描出能は ^{18}F -FDG と同様であったが、病理学的検討においては、がんの分裂能の指標である Ki-67 index と ^{18}F -FLT 集積は相関を認めなかった。頭頸部癌の化学放射線治療の効果判定・効果予測の検討では、 ^{18}F -FLT 集積は放射線治療 40Gy から治療終了直後の時点で集積低下を示したが、 ^{18}F -FDG 集積は放射線治療に伴う局所の炎症反応が残り、 ^{18}F -FLT は ^{18}F -FDG と比べ早期の効果判定が可能であった。

(3) 研究分担者の豊原らは、投与後速やかに DNA 合成に取り込まれ直接的な細胞増殖能が可能な PET 薬剤である ^{11}C -4DST を開発した。 ^{11}C -4DST を用いた動物実験では投与後すみやかに DNA に取り込まれ、生体の DNA 合成を正確に評価できることが明らかにされ、私共の施設でも ^{11}C -4DST の合成が可能になった。

2. 研究の目的

(1) 頭頸部癌患者に ^{11}C -4DST PET を行い、原発巣や転移巣の描出について評価し、 ^{18}F -FDG PET と比較検討する。

(2) 放射線治療および化学放射線治療などの治療効果判定は重要である。治療効果判定における核酸代謝 PET の有用性を検討する。

3. 研究の方法

私共施設で頭頸部癌と診断され ^{11}C -4DST および ^{18}F -FDG PET 検査を施行した患者を対象とした。PET 検査における評価方法は Standardized Uptake Value (SUV) を用い、また、体積評価方法として Metabolic Tumor Volume (MTV)、活動性評価として Total Lesion Glycolysis (TLG) および Total Lesion Proliferation (TLP) を算出した。腫瘍の分裂能指標として術後組織から Ki-67 index を用いた。予後評価として、治療後の生存率を調べた。

4. 研究成果

(1) 頭頸部癌の描出

頭頸部癌における ^{11}C -4DST 集積を時間放射能曲線から検討した。薬剤投与3分後から腫瘍集積はピークとなり、10分後からはほぼプラトーに達した。頭頸部癌12例での検討では原発巣とリンパ節転移の描出が認められた。原発巣の ^{11}C -4DST SUV は ^{18}F -FDG SUV と比べ有意に低値を示した。腫瘍の ^{11}C -4DST SUV と ^{18}F -FDG SUV は相関を示した ($p < 0.05$)。Ki-67 index との関係では、 ^{11}C -4DST SUV と ^{18}F -FDG SUV はともに相関を示さなかった。これら結果から、頭頸部癌の描出に関して ^{11}C -4DST PET は ^{18}F -FDG PET と同様に有用である事が示された。

(2) 治療効果判定

治療前評価

治療前に¹¹C-4DSTおよび¹⁸F-FDG PET検査を施行した50名を対象とした。ROC解析の結果、原発巣の¹¹C-4DST MTV、¹⁸F-FDG MTV、TLP、TLGIは再発評価に有用であった。多変量解析の結果、¹¹C-4DST MTV、¹⁸F-FDG MTV、TLPは再発評価に有用であった。これら結果から、頭頸部癌の治療前の¹¹C-4DST PETの体積評価や活動性評価が再発評価に有用である事が示唆された。

治療前後の評価

治療前と治療終了後4週間後に¹¹C-4DSTおよび¹⁸F-FDG PET検査を施行した34名を対象とした。¹¹C-4DSTでは治療終了後29名で異常集積は消失し、¹⁸F-FDGは22名で消失した。再発の見られなかった症例群の治療後の¹¹C-4DST SUVは、再発の見られた症例群の¹¹C-4DST SUVと比べて有意に低値を示した(p<0.001)。再発の見られなかった症例群の¹¹C-4DST SUVの変化率は、再発の見られた症例群の¹¹C-4DST SUVと比べて有意に高値を示した(p<0.03)。一方、¹⁸F-FDG SUVおよび¹⁸F-FDG SUV変化率にこのような結果は得られなかった。これら結果から、頭頸部癌の治療効果判定において¹¹C-4DST PETが有用である事が示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

Takami Y, Yamamoto Y, Ueno M, Chiba Y, Norikane T, Hatakeyama T, Miyake K, Toyohara J, Nishiyama Y. Correlation of 4'-[methyl-¹¹C]-thiothymidine uptake with human equilibrative nucleoside transporter-1 and thymidine kinase-1 expressions in patients with newly diagnosed gliomas. Ann Nucl Med. 査読有、32, 2018, 634-641

Hoshikawa H, Mori T, Maeda Y, Takahashi S, Ouchi Y, Yamamoto Y, Nishiyama Y. Influence of volumetric 4'-[methyl-¹¹C]-thiothymidine PET/CT parameters for prediction of the clinical outcome of head and neck cancer patients. Ann Nucl Med. 査読有、31, 2017, 63-70

Tanaka K, Yamamoto Y, Maeda Y, Yamamoto H, Kudomi N, Kawai N, Toyohara J, Nishiyama Y. Correlation of 4'-[methyl-¹¹C]-thiothymidine uptake with Ki-67 immunohistochemistry and tumor grade in patients with newly diagnosed gliomas in comparison with ¹¹C-methionine uptake. Ann Nucl Med. 査読有、30, 2016, 89-96

〔学会発表〕(計5件)

Yasukage Takami, Yoshihiro Nishiyama, et al. Correlation of 4'-[methyl-¹¹C]-thiothymidine Uptake with Human Nucleoside Transporter and Thymidine Kinase-1 Expressions in Patients with Newly Diagnosed Gliomas. Radiological Society of North America 2018, 2018

Katsuya Mitamura, Yoshihiro Nishiyama, et al. Texture analysis of FDG PET to differentiate lymphoma from cancer in head and neck region. 日本核医学会総会, 2018

Katsuya Mitamura, Yoshihiro Nishiyama, et al. 4'-[methyl-¹¹C]-thiothymidine PET/CT for assessment of disease control of chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: Comparison with ¹⁸F-FDG PET/CT. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2017, 2017

Katsuya Mitamura, Yoshihiro Nishiyama, et al. 4'-[methyl-¹¹C]-thiothymidine PET/CT for early assessment of disease control of chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: Comparison with ¹⁸F-FDG PET/CT. Radiological Society of North America 2017, 2017

三田村 克哉、西山 佳宏, 他. 頭頸部癌の放射線化学療法後における¹¹C-4DST PETと¹⁸F-FDG PETの比較. 日本核医学会総会, 2016

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：山本 由佳

ローマ字氏名：YAMAMOTO, Yuka

所属研究機関名：香川大学

部局名：医学部

職名：准教授
研究者番号（8桁）：30335872

研究分担者氏名：星川 広史
ローマ字氏名：HOSHIKAWA, Hiroshi
所属研究機関名：香川大学
部局名：医学部

職名：教授
研究者番号（8桁）：70294767

研究分担者氏名：羽場 礼次
ローマ字氏名：HABA, Reiji
所属研究機関名：香川大学
部局名：医学部附属病院

職名：准教授
研究者番号（8桁）：90304584

研究分担者氏名：豊原 潤
ローマ字氏名：TOYOHARA, Jyun
所属研究機関名：地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）
部局名：その他部局等
職名：専門副部長
研究者番号（8桁）：50425659

(2)研究協力者
研究協力者氏名：三田村 克哉
ローマ字氏名：MITAMURA, Katsuya

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。