

平成30年5月21日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19798

研究課題名（和文）新規放射性薬剤IIMUによる頭頸部癌化学療法の治療前効果予測法の確立

研究課題名（英文）Prediction of treatment response for head-and-neck cancer using IIMU

研究代表者

平田 健司 (Hirata, Kenji)

北海道大学・医学研究科・助教

研究者番号：30431365

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的はチミジンホスホリラーゼのSPECT製剤である¹²³I-IIMUを頭頸部癌患者に投与して臨床的有用性を示すことであったが、研究期間内はIIMUを患者に投与することができなかった。IIMUの原料である¹²³I-NaI溶液（メーカーからの購入品）の組成が変更され、合成収率が低下したためである。そこで本研究期間には変更後の溶液組成に合わせたIIMU標識合成条件及び精製条件の再検討を行い、収率50%以上でIIMUを製造できることを確認し、マウスに投与して問題なく使用できることを確認できた。並行してFDG PETの臨床画像を後向きに検討し、体積および不均一性の指標の臨床有用性を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：In this study, we first aimed to evaluate clinical usefulness of ¹²³I-IIMU, a SPECT tracer we developed for visualizing thymidine phosphorylase expression, in patients with head-and-neck cancer. However, we were not able to administer IIMU to patients during the research period because the composition of ¹²³I-NaI solution (purchased from the manufacturer to use for synthesis of IIMU) was changed by the manufacturer, and thus the synthesis yield was significantly reduced. Therefore, during this period, we optimized the protocol of IIMU radiosynthesis and purification conditions according to the new solution composition. We finally confirmed that IIMU was produced at a yield of 50% or more. We also administered IIMU to mice to confirm that thymidine phosphorylase was imaged. In parallel, we investigate FDG PET clinical images of thyroid cancer retrospectively and demonstrated clinical usefulness of metabolic tumor volume and heterogeneity indices (i.e., texture features).

研究分野：核医学

キーワード：核医学 頭頸部癌 化学療法 IIMU 甲状腺癌 metabolic tumor volume texture analysis

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌は全て癌の 5%程度を占めるとされる(国立がんセンター統計、2002 年)。例えば口腔咽頭癌が人口 10 万人あたり 8.6 人、喉頭癌が同 2.8 人の発症頻度である。頭頸部には咽頭、喉頭といった構造的に複雑かつ重要機能(呼吸、食事、発声など)を担う部分が多く、頭頸部癌は非常に早期のものを除いて、全摘出できないことが多い。したがって、日本頭頸部癌学会「頭頸部癌 診療ガイドライン」(2013 年版)によると、甲状腺癌等を除く大部分の頭頸部癌において、多くの病期で、術前もしくは術後の放射線療法併用化学療法が推奨されており、こうした集学的療法が、機能温存(QOL 維持)と生命予後の改善に不可欠である。

さて、化学療法に着目すると、頭頸部癌においては、5-FU、シスプラチン(CDDP)、ドセタキセルといった古典的な抗腫瘍製剤が依然として標準的に使われている(同ガイドライン)。これら細胞傷害性薬剤は、分子標的薬に比べて正常細胞への毒性が強く、嘔吐、下痢、骨髄抑制などの副作用の頻度が高い。一方で、副作用の有無に関わらず、抗癌剤が奏功する症例(responder)と、無効の症例(non-responder)とが存在し、non-responderには抗癌剤の変更が求められる。現状では、responder と non-responder との区別は、実際に抗癌剤を使用した後の画像評価(FDG PET-CT 等)に拠っている。ゆえに、抗癌剤の治療効果を、抗癌剤を使用する前に予想できればその有用性は非常に大きい。

北海道大学では以前から、新規の腫瘍イメージング製剤の開発を目指し、多くの悪性腫瘍に高発現する酵素 thymidine phosphorylase (TP)に特異的に結合する放射性化合物¹²³I-IIMUをデザインし(Akizawaら、Nucl Med Biol 2010)、細胞・動物実験で、IIMU 取り込み量が TP 発現の多寡をよく反映することを示した(Li ら、Nucl Med Commun 2011; Zhao ら、Ann Nucl Med 2015)。他方、TP は 5-FU と関わりが深い。5-FU は体内でリン酸化されFdUMPに変換されDNA合成を阻害するが、TP は 5-FU の活性化経路の最初の反応を制御している。ゆえに、TP が高発現する細胞ほど、5-FU の細胞傷害性が強く現れる(Evrard ら、Int J Cancer 1999)。この知見に基づけば、¹²³I-IIMU は単に悪性腫瘍を画像的に検出するだけでなく、5-FU が奏功するかを化学療法前に予測できる可能性がある。

本申請時、北海道大学において¹²³I-IIMU の first-in-human 試験を実施中で、平成 27 年 10 月末までに 2 例の健常な男子に投与していた。臨床症状や採血等で有害事象は認められず、放射線被ばくも許容範囲内であった。First-in-human 試験を 8 例まで行った後、治療前の頭頸部癌患者に¹²³I-IIMU を投与して画像撮影し、腫瘍の¹²³I-IIMU 取り込みが実際の 5-FU 治療効果を事前に予測できるかどうかを明らかにしていくことを計画していた。

2. 研究の目的

先行研究としての¹²³I-IIMU の first-in-human 試験を健常男性 8 人まで行った後、5-FU を使用予定の頭頸部癌症例を前向きにエントリーし、治療前に¹²³I-IIMU を投与して画像撮影する。そして腫瘍による¹²³I-IIMU の取り込みの程度と、実際の 5-FU 治療効果を比較し、5-FU 治療効果を事前に予測できるかどうかを明らかにすることを本研究の第一の目的とした。また、¹²³I-IIMU SPECT の画像および対照として用いる FDG PET-CT の画像を定量的に評価する手法を確立することを第二の目的とした。

3. 研究の方法

健常男子に投与する安全性試験は平成 28 年 3 月に終了する見込みであった。それに引き続き頭頸部癌患者を対象とする臨床研究計画を当施設の自主臨床研究審査委員会へ審査依頼し、承認後に症例を前向きにエントリーする予定であった。対象症例として、頭頸部癌の治療目的で北海道大学病院腫瘍内科を受診した症例をエントリーする。条件は、頭頸部癌の診断が病理学的に確定し、5-FU を含む化学療法が行われる予定である症例であれば、摘出術が行われたかどうかは問わない。放射性同位元素を使用する研究であるため、小児への影響を考慮して、対象は 20 歳以上とした。本研究に対して文書による同意が得られた症例のみをエントリーするとした。

¹²³I-IIMU は、購入した¹²³I を用いて北海道大学病院内にある衛生環境が整備された放射性薬剤製造施設にて検査当日に合成する。合成された¹²³I-IIMU のうち 220MBq を静脈内に投与して、投与後 1 時間のダイナミック撮影に加えて、3 時間、6 時間、24 時間のうち、少なくとも 2 回のスタティック撮影を行う。撮影には Siemens 社のガンマカメラ(ECAM)を用い、全身像および腫瘍部位の断層像を得る。撮影で得られた時系列の画像データに対して、コンパートメントモデル解析を行い定量値の算出を目指す。

比較対照として行う FDG PET-CT は、¹⁸F-FDG を用い、一般的に行われる条件(6 時間絶食、投与量 4.5MBq/kg、注射の 1 時間後に撮影)で行う。撮影には Siemens 社の Biograph64 または Philips 社の GEMINI TF64 を用いる。本研究では治療前後で FDG PET-CT を行うこととした。

治療前後の FDG の集積度を比較して、有意に低下した患者を responder、そうでない患者を non-responder と定める。指標として一般に用いられる SUVmax のほか、metabolic tumor volume (MTV) や total lesion glycolysis (TLG)を含めて総合的に判断する。また、病理組織学的評価として、組織生検もしくは摘出術で得られた組織を一部保存しておき、免疫染色で TP の発現量を測定する。

以下を検討項目とした。

(1)本研究の最重要項目として、 ^{123}I -IIMU SPECT 検査から得られる腫瘍の ^{123}I -IIMU 取り込み度に基づいて responder vs. non-responder を予測できるかどうかを明らかにする。

(2) ^{123}I -IIMU SPECT で得られる ^{123}I -IIMU の取り込み程度と、免疫染色で得られる TP 発現量とを比較検討し、非臨床試験の結果と同様に ^{123}I -IIMU SPECT が TP 発現量を反映しているかどうかを明らかにする。

(3) ^{123}I -IIMU の取り込み程度と、FDG PET-CT から得られる情報を複合的に解析し、患者の生命予後をもっとも正しく予測できるモデルを作成する。

(4)第 I 相試験に引き続き検査薬 ^{123}I -IIMU の安全性を検証する。

(5) ^{123}I -IIMU SPECT の画像および FDG PET-CT の画像を、客観的・定量的に解析する手法を開発、検証、確立する。

4. 研究成果

平成 28 年度前半には本臨床試験を開始する予定であったが、本臨床試験の前段階に位置する first-in-human 試験において 3 例目の健常男性に投与するための ^{123}I -IIMU を合成する際にトラブルが生じた。合成収率が 10%まで低下したため、臨床試験に十分な量の ^{123}I -IIMU を得ることができなかった。日を改めて再度合成を試みたがやはり不成功であった。そのため、 ^{123}I -IIMU の合成方法の検討を余儀なくされた。 ^{123}I -IIMU 合成不成功の理由は、 ^{123}I -IIMU 標識合成の原料である ^{123}I -NaI 溶液（メーカーからの購入品）の組成（NaOH 濃度）が変更されたことと考えられた。そこで、変更後の ^{123}I -NaI 溶液の組成に合わせた ^{123}I -IIMU 標識合成条件及び精製条件の再検討を行った。 ^{123}I -IIMU は、 ^{123}I -NaI 溶液と N-Chlorosuccinimide (NCS) を反応させ ^{123}I -N-Iodosuccinimide (^{123}I -NIS) を合成し、 ^{123}I -NIS と標識前駆体 (HIMU・トリフルオロ酢酸 [TFA]) を反応させ ^{123}I -IIMU・TFA を合成し、 ^{123}I -IIMU・TFA を ^{123}I -IIMU・HCl に塩交換し HPLC で精製した。合成検討として、長半減期で条件検討に使いやすい ^{125}I -NaI 溶液で、 ^{123}I -NaI 溶液の組成を模擬し、 ^{123}I -IIMU の合成及び精製条件を検討した。種々の最適化の結果、収率 50%以上で ^{125}I -IIMU を製造できることを確認した。さらに、 ^{123}I -NaI 溶液を使用して ^{123}I -IIMU を合成した結果、40%の収率が得られた。製造した ^{123}I -IIMU を正常マウスに投与し、チミジンホスホリラーゼ (TP) を高発現する肝臓に集積することを確認した。TP イメージング剤として問題なく使用できることを確認できた。この段階で平成 30 年 3 月末を迎えた。

以上のとおり、研究期間内は ^{123}I -IIMU の合成方法の検討と産物のテストを行ったが、ヒトに投与することができなかった。そこで、研究機関内には、将来画像が得られたときに

スムーズに画像解析が行えるよう手法の開発、検討に尽力した。使用した画像は、診療の一部として施行された FDG PET-CT の画像である。これを後向きに解析し、予後等との比較を行った。検討方法は大きく分けて、(1)従来の MTV に基づく計測方法、(2)腫瘍内部不均一性を定量化できるテクスチャー解析を中心とした方法である。

(1)については、当院に多数の症例蓄積のある甲状腺癌で、FDG PET-CT の MTV と予後とを比較した。この際に、全身の転移病変の MTV を単純に算出するのではなく、臓器別（リンパ節、肺、骨等）の MTV を算出し、各臓器別に適切な係数を乗じて補正 MTV を算出した。単純算出した MTV に比べて補正 MTV は予後予測能が向上していたため、学会報告した（第 76 回日本医学放射線学会、2017 年）。

(2)については、以前から開発していたオープンソースソフトウェアである Metavol を改良し、また ptexture を新たに作成、発表した。Metavol は全身の FDG PET-CT の集積体積を解析するための GUI ツールである。Metavol 上で腫瘍範囲を決定した後に、腫瘍内のボクセルを抽出することができる。ptexture はテクスチャー解析を網羅的に行う Python プログラムである。Metavol で抽出されたボクセルを ptexture に与えることで、腫瘍のテクスチャー解析をスムーズに行うことができる。甲状腺癌に対して行った結果とともに学会報告した（第 57 回日本核医学会学術総会、2017 年）。さらに、複数の腫瘍をまとめてテクスチャー解析にかける手法を考案し、「全身テクスチャー解析」として国際学会で報告した (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2017 Annual Meeting)。これらに加えて、テクスチャー解析は画質に影響を受けるため多施設研究で使いにくいことが最大の難点であるが、これを克服するための方法を提案し、国際学会で報告予定（演題採択済）である (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2018 Annual Meeting)。

以上のとおり、当初予定していた ^{123}I -IIMU の臨床研究が施行できなかったが、FDG PET-CT の画像解析方法でいくつもの成果をあげることができた。

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 7 件)

平田健司：核医学における最近のコンピュータ支援診断 ~ Texture 解析と Deep learning を中心に。第 88 回日本核医学会関東甲信越地方会（招待講演）。2018 年

平田健司: 核医学画像の Radiomics. 第 74 会日本放射線技術学会総会学術大会 (招待講演). 2018 年

Kenji Hirata, Osamu Manabe, Kentaro Kobayashi, Shiro Watanabe, Takuya Toyonaga, Sho Furuya, Keiichi Magota, Nagara Tamaki, Tohru Shiga: Radiomics approach with texture analysis to overcome inter-scanner image variability - a simulation study targeting multicenter clinical trials. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2018 Annual Meeting (国際学会) 2018(演題採択済)

Kenji Hirata, Yuko Uchiyama, Shiro Watanabe, Takuya Toyonaga, Osamu Manabe, Kentaro Kobayashi, Hisaya Kikuchi, Tohru Shiga, Eriko Suzuki, Keiichi Magota, Satoshi Takeuchi, Nagara Tamaki: Site-based Metabolic Tumor Volume may be a Prognostic Factor in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. 第 76 回日本医学放射線学会. 2017 年

Kenji Hirata, Tohru Shiga, Yuko Uchiyama, Shiro Watanabe, Takuya Toyonaga, Osamu Manabe, Kentaro Kobayashi, Hisaya Kikuchi, Keiichi Magota, Nagara Tamaki: Semi-automated whole-body texture analysis may improve predictive performance of FDG PET-CT for patients with differentiated thyroid carcinoma. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2017 Annual Meeting (国際学会). 2017 年

平田健司、真鍋治、内山裕子、小林健太郎、渡邊史郎、豊永拓哉、志賀哲: オープンソースソフトウェア Metavol による全身 FDG PET-CT のテクスチャー解析と甲状腺癌への応用. 第 57 回日本核医学学会学術総会. 2017 年

平田健司: Deep learning による核医学画像診断、病変輪郭抽出の試み. 第 7 回核医学画像解析研究会. 2017 年

〔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
<http://www.metavol.org/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

平田 健司 (HIRATA, Kenji)
北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・
助教 研究者番号 : 30431365

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :

(4) 研究協力者

()