

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01575

研究課題名(和文) PETを用いた悪性腫瘍への医薬品デリバリー評価：新たながん治療戦略への提案

研究課題名(英文) Evaluation of anti-cancer drug delivery by means of positron emission tomography: a proposal for new strategy of cancer treatment

研究代表者

畑澤 順 (Hatazawa, Jun)

大阪大学・核物理研究センター・教授

研究者番号：70198745

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,300,000円

研究成果の概要(和文)：悪性腫瘍の薬物療法では、個々の症例によって効果が異なる。その一因は抗がん剤の腫瘍組織への送達にあると仮定し、腫瘍血流量と薬物療法の効果の関係を明らかにすることを目的とした。腫瘍血流量は<sup>15</sup>O-標識水を用いてPositron Emission Tomography (PET)で測定した。対象は非小細胞肺がんの11例である。11例中6例は腫瘍血管増殖因子阻害剤(ベバシズマブ)を併用、5例は併用なしで標準的な化学療法を施行した。化学療法開始前および終了後に腫瘍血流量を測定した。併用群では化学療法後の腫瘍血流量が低下し、かつ血流低下が大きいほど再増殖までの期間が短縮していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗がん剤による化学療法の効果は、患者さんごとに異なる。患者さんごとに腫瘍の血流量が異なり、抗がん剤の輸送量が個人ごとに異なるためと考えられる。本研究は、陽電子放射断層法を用い、定量的に腫瘍の血流量を測定する方法を開発し、腫瘍血流量と抗がん剤の効果の関係を明らかにすることである。本研究では、化学療法を受けた患者さんの内、腫瘍血流量が低下している症例では生命予後が低下していた。これは抗がん剤の輸送量が低下していること、血流低下領域の腫瘍細胞は低酸素状態にあり、化学療法抵抗性があることが考えられる。

研究成果の概要(英文)：The effect of chemotherapy in patients with cancers was different among patients. We speculated that tumor blood flow would influence a delivery of anti-cancer drug, and studied a relationship between tumor blood flow and prognosis after chemotherapy. Tumor blood flow was measured by means of positron emission tomography with Oxygen-15 labelled water in 11 patients with lung cancer. Five of 11 patients were treated by standard chemotherapy, and other six patients were treated by standard chemotherapy and anti-tumor blood vessel growth inhibitor (Bevacizumab). Previous study indicated better prognosis after adding Bevacizumab (Sandler et al., N Engl J Med, 2006). However, our study indicated that reduced tumor blood flow was found in three patients and resulted in poor prognosis. We proved in small population that tumor blood flow may influence an effect of chemotherapy.

研究分野：放射線医学

キーワード：腫瘍血流量 化学療法

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍の薬物治療には、外科的切除、放射線照射などと抗がん剤の併用、もしくは転移がんに対する抗がん剤治療がある。薬物治療では、個々の症例ごとに、悪性腫瘍の種類、進行度、がん遺伝子多型を考慮して薬剤が選択される。複数の薬剤の組み合わせ、投与方法が一人一人の患者さん毎に計画され、最適化がおこなわれている(個別化医療)。しかし、それでも抗がん剤の効果は症例によって異なる。その一因は、抗がん剤の腫瘍組織への送達量の個人差にあると考えられ、送達量を推定するための指標が求められてきた。

### 2. 研究の目的

医薬品の組織への送達量は、血中濃度、腫瘍血流量、組織移行定数によって決まる。血中濃度はすでに測定されている。組織移行定数は、薬剤の脂溶性や輸送機構など、医薬品の物理化学的性質に依存する。一方、腫瘍組織血流量は腫瘍血管の構築、悪性度など個々の腫瘍の性質に依存する。腫瘍血流量を個々の症例で測定し、抗がん剤の腫瘍への送達量を評価することは、がん治療の上で極めて重要であるが、その手法はいまだ確立されていない。本研究は、1) 個々の症例で悪性腫瘍組織の血流量を定量的に測定する手法を確立すること、2) 測定に必要なベッドサイド設置型 0-15 標識水標識合成装置の開発、3) 腫瘍血流量と治療効果の関係を明らかにすること、を目的とした。

### 3. 研究の方法

#### 1) 腫瘍血流量の非侵襲的測定法の確立

生体の血流量は Positron Emission Tomography (PET) と陽電子放出核種酸素 15 で標識した水 (0-15 標識水) を用いて測定することができる。脳血流量や心筋血流量が定量的に測定され、虚血性疾患の評価に役立っている。一方、現在行われている脳血流量や心筋血流量の測定は動脈血採血を必要とし、侵襲性が高い。動脈血採血を必要とせず、PET 画像上の血液プールの放射能濃度を経時的に測定する手法の開発を試みた。

大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得、4 例の非小細胞肺癌症例を対象に腫瘍血流量の測定を行った。PET/CT 装置は島津社製 SET-3000 G/X、体軸方向視野 26cm、99 断層、空間分解能 3.49mm (断層平面内)、Cs-137 による吸収補正を施行。左肘静脈から 0-15 標識水を毎秒 0.5ml 注入。同時に胸部領域を 10 分間リストモードで PET 撮像。あらかじめ右橈骨動脈に持続動脈採血用のカテーテルを留置し、撮像時、毎分 5ml の持続動脈採血を施行。検出器で動脈血内の 0-15 標識水の放射能濃度を測定。これらにより、腫瘍組織における 0-15 標識水の時間放射能曲線、動脈血時間放射能曲線(実測値)、PET 画像上の上行大動脈動脈血時間放射能曲線(画像値)を得た。定量的腫瘍血流量は、組織および動脈血の時間放射能曲線に対してシングルコンパートメントモデルを適用し求めた(Mintun MA, et al. J Appl Physiol. 1986;60:317-326)。なお、組織時間放射能曲線には血管床内の 0-15 標識水由来放射能が含まれているので、これを補正した(Matsunaga K, et al. EJNMMI Research 2017 DOI 10.1186/s13550-017-0350-8)。

腫瘍組織時間放射能曲線と動脈血時間放射能曲線(実測値)の組み合わせ、および腫瘍組織時間放射能曲線と上行大動脈時間放射能曲線(画像値)の組み合わせに対し、Basis function 法で腫瘍血流量を計算し、両者を比較した。

#### 2) ベッドサイドに設置可能な 0-15 標識水標識合成装置の開発

0-15 標識水は大阪大学医学部附属病院に設置されている小型加速器(住友重機製 CYPRIS-HM18)を用い、 $^{14}\text{N}(d, n)^{15}\text{O}$  核反応で  $^{15}\text{O}_2$  を製造した。 $^{15}\text{O}_2$  と  $\text{H}_2$  を Pt および Pd を充填したカラムに通し、 $\text{H}_2^{15}\text{O}$  を生成した。0-15 は物理的半減期が 2 分であり、標識合成室から検査室までの輸送中に減衰してしまう。これを解決するために MedTrace 社との共同研究で、ベッドサイドに設置可能な標識合成装置を試作し、製造された  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  の品質を検討した。

#### 3) 腫瘍血流量の臨床的意義

大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て、腫瘍血流量の臨床的意義を探索するための研究を行った。対象は、非小細胞肺癌の 11 例である。11 例中 6 例は腫瘍血管増殖因子阻害剤(ベバシズマブ)を併用、5 例は併用なしで標準的な化学療法を施行した。化学療法開始前および終了後に腫瘍血流量を測定した。なお、ベバシズマブは腫瘍血管に作用することにより血流量に影響を与えると想定されている。

## 臨床研究プロトコール

11例の非小細胞肺がんの症例（男7例、女4例、平均年齢 $59 \pm 11$ 才）を対象とした。全員臨床病期はIV期と診断された。この内6例はペバシズマブを含む抗がん剤治療（ペバシズマブ併用群）、5例はペバシズマブを含まない抗がん剤治療（非ペバシズマブ併用群）を2回受けた。ペバシズマブは抗血管内皮細胞増殖因子抗体であり、腫瘍の血管新生阻害作用を有する。被験者は抗がん剤投与前と一回目投与後1-6日以内（2回目の抗がん剤投与前）に腫瘍血流量の測定を行った。

### 4. 研究成果

#### 1) 腫瘍血流量の非侵襲的測定法の確立

腫瘍組織時間放射能曲線と上行大動脈時間放射能曲線（画像値）の組み合わせで求めた腫瘍血流量は、腫瘍組織時間放射能曲線と動脈血時間放射能曲線（実測値）の組み合わせで求めた腫瘍血流量と有意な相関を示した。4症例での相関係数は、0.985, 0.943, 0.993, 0.974であった。各症例の平均腫瘍血流量（実測値）は0.37, 0.30, 0.29, 0.13 (ml/ml 腫瘍/min)、画像を基にした平均腫瘍血流量は、0.25, 0.19, 0.21, 0.16 (ml/ml 腫瘍/min)であった。

この結果は、動脈血の持続採血を必要としない非侵襲的な測定法が十分な精度をもっていることを示していた。

#### 2) ベッドサイドに設置可能な0-15標識水標識合成装置の開発

新規開発した標識合成装置で精製した0-15標識水の品質を測定した。日本アイソトープ協会医学・薬学部サイクロトロン核医学利用専門委員会が作成した「院内サイクロトロン製剤の基準に関する指針」を満たしており、大阪大学医学部附属病院短寿命放射性薬剤安全管理委員会の審議で、ヒトへの投与が承認された。また、この0-15標識水を用いた臨床研究が承認された。

#### 3) 腫瘍血流量の臨床的意義

ペバシズマブ併用群では一回目の抗がん剤治療後、腫瘍血流量が有意に低下した。かつ血流低下が大きいほど再増殖までの期間が短縮していた。ペバシズマブ併用により腫瘍血流量が低下すると、2回目の抗がん剤治療時に抗がん剤の腫瘍送達量が低下する。また、腫瘍血流低下に伴い組織の低酸素化が促進され、腫瘍増殖に有利な環境がもたらされたと考えられる。本研究により、腫瘍血流量が抗がん剤による薬物治療の効果に影響することが明らかにされた。個々の症例で腫瘍血流量を測定することは、抗がん剤の腫瘍送達量を評価し治療効果を予測する上で重要であることが示唆された（Hatazawa J, et al. *Semin Nucl Med* 2020）。

本研究は少数例ではあるが、腫瘍血流を非侵襲的に測定することにより悪性腫瘍の治療戦略を個々の症例で最適化できる可能性を示した。今後、本研究で開発した手法を用い大規模な臨床研究を行う必要がある。

## 研究成果刊行物

1) Matsunaga K, et al. Quantitative pulmonary blood flow measurement using  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  PET with and without tissue fraction correction: a comparison study. *EJNMMI Research* 2017 DOI 10.1186/s13550-017-0350-8

2) Hatazawa J. *et al.* Nuclear cardiology in Asia. *Semin Nucl Med*, 50 (2020), pp. 270-279

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Asai K, Nakamura H, Watabe T, Nishida T, Sakaguchi M, Hatazawa J, Yoshimine T, Kishima H.	4. 巻 10
2. 論文標題 X-ray angiography perfusion imaging with an intra-arterial injection: comparative study with (15)O-gas/water positron emission tomography.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurointerv Surg	6. 最初と最後の頁 780-783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/neurintsurg-2017-013487	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsunaga K, Yanagawa M, Otsuka T, Hirata H, Kijima T, Kumano A, Tomiyama N, Shimosegawa E, Hatazawa J.	4. 巻 7
2. 論文標題 Quantitative pulmonary blood flow measurement using 15O-H <sub>2</sub> O PET with and without tissue fraction correction: a comparison study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 EJNMMI Res.	6. 最初と最後の頁 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13550-017-0350-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Watabe T, Kanai Y, Ikeda H, Horitsugi G, Matsunaga K, Kato H, Isohashi K, Abe K, Shimosegawa E, Hatazawa J.	4. 巻 7
2. 論文標題 Quantitative evaluation of oxygen metabolism in the intratumoral hypoxia: (18)F-fluoromisonidazole and (15)O-labelled gases inhalation PET.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 EJNMMI Res.	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13550-017-0263-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Horitsugi G, Watabe T, Kanai Y, Ikeda H, Kato H, Naka S, Ishibashi M, Matsunaga K, Isohashi K, Shimosegawa E, Hatazawa J.	4. 巻 7
2. 論文標題 Oxygen-15 labeled CO <sub>2</sub> , O <sub>2</sub> , and CO PET in small animals: evaluation using a 3D-mode microPET scanner and impact of reconstruction algorithms.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 EJNMMI Res.	6. 最初と最後の頁 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13550-017-0335-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Culter CS, et al.	4. 巻 62
2. 論文標題 Global Issues of Radiopharmaceutical access	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Nucl Med	6. 最初と最後の頁 422-430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2967/jnumed.120.247197	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Czenin J, et al.	4. 巻 61
2. 論文標題 Nuclear Medicine operations in the time of COVID-19	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Nucl Med	6. 最初と最後の頁 627-629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2967/jnumed.120.245738	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Chen DL, et al.	4. 巻 61
2. 論文標題 Consensus recommendations on the use of 18G-FDG in lung disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Nucl Med	6. 最初と最後の頁 1701-1707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2967/jnumed.120.244780	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Matsunaga K, Yanagawa M, Shimosegawa S, Hatazawa J.
2. 発表標題 Change in thyroid gland perfusion after anti-VEGF therapy studied by means of 150-H2O PET.
3. 学会等名 The 12th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (WFNMB) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Matsunaga K
2 . 発表標題 Quantitative pulmonary blood flow measured by 150-H2O PET: a comparison study with and without tissue fraction correction
3 . 学会等名 Symposium on Quantitative Myocardial PET ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Watabe T, Kanai Y, Ikeda H, Horitsugi G, Matsunaga K, Kato H, Isohashi K, Shimosegawa E, Hatazawa J.
2 . 発表標題 Intratumoral perfusion pressure and hypoxia: comparison between 150-labeled gases and 18F-FMISO PET
3 . 学会等名 The 12th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology (AOCNMB 2017). ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Aoe J, Watabe T, Shimosegawa E, Kato H, Kanai Y, Naka S, Matsunaga K, Isohashi K, Tatsumi M, Hatazawa J.
2 . 発表標題 Evaluation of default mode network by quantitative 150-labeled gases and water PET: comparison study between cerebral blood flow and oxygen consumption.
3 . 学会等名 The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2017 Annual Meeting (SNMMI 2017) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Horitsugi G, Watabe T, Ikeda H, Kanai Y, Matsunaga K, Isohashi K, Kato H, ShimosegawaE, Hatazawa J.
2 . 発表標題 Regional difference of cerebral perfusion pressure index in the rat brain: quantitative PET study with 150-labeled gas.
3 . 学会等名 The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2017 Annual Meeting (SNMMI 2017) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Watabe T, Kanai Y, Ikeda H, Horitsugi G, Matsunaga K, Kato H, Isohashi K, Shimosegawa E, Hatazawa J.
2. 発表標題 Evaluation of intratumoral perfusion pressure and its relation to hypoxia: 150-labeled gases and 18F-FMISO studies.
3. 学会等名 The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2017 Annual Meeting (SNMMI 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Matsunaga K, Yanagawa M, Watabe H, Fujino K, Oogushi G, Sasaki H, Soeda F, Katayama D, Yano F, Isohashi K, Watabe T, Kato H, Shimosegawa E, Hatazawa. J
2. 発表標題 Pulmonary perfusion measured by 150-H2O PET with and without a correction for tissue fraction.
3. 学会等名 2017 Asian Nuclear Medicine Academic Forum (ANMAF 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Watabe T, Aoe J, Shimosegawa E, Kato H, Kanai Y, Naka S, Matsunaga K, Isohashi K, Tatsumi M, Hatazawa J.
2. 発表標題 Evaluation of default mode network by quantitative 150-PET: focusing on oxygen metabolism. (定量的150 PETによるデフォルトモードネットワークの評価 - 酸素代謝に焦点を当てて)
3. 学会等名 第60回日本脳循環代謝学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀次元気、渡部直史、金井泰和、池田隼人、松永恵子、磯橋佳也子、加藤弘樹、下瀬川恵久、畑澤順
2. 発表標題 150ガス PETを用いたラットの脳灌流圧の定量的評価
3. 学会等名 第60回日本脳循環代謝学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀次元気、渡部直史、金井泰和、池田隼人、松永恵子、磯橋佳也子、加藤弘樹、下瀬川恵久、畑澤順
2. 発表標題 Distribution of cerebral perfusion pressure index in the normal rat using 150-labeled gas PET.
3. 学会等名 第57回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Aoe J, Watabe T, Shimosegawa E, Kato H, Kanai Y, Naka S, Matsunaga K, Isohashi K, Tatsumi M, Hatazawa J.
2. 発表標題 Evaluation of default mode network by quantitative 150-labeled gases and water PET: comparison study between cerebral blood flow and oxygen consumption.
3. 学会等名 第13回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座（核医学）website  <a href="http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/tracer/index-jp.htm">http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/tracer/index-jp.htm</a>          MedTrace Pharma A/S（デンマーク）website  <a href="http://medtrace.dk/">http://medtrace.dk/</a>          大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座（核医学）website  <a href="http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/tracer/index-jp.htm">http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/tracer/index-jp.htm</a>          オーフス大学・ウプサラ大学交流訪問レポート  <a href="http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/tracer/report-20.html">http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/tracer/report-20.html</a>          MedTrace Pharma A/S（デンマーク）website  <a href="http://medtrace.dk/">http://medtrace.dk/</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	下瀬川 恵久  (Shimosegawa Eku)  (30370258)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座教授    (14401)	



## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	巽 光朗  (Tatsumi Mitsuaki)  (60397700)	大阪大学・医学部附属病院・講師    (14401)	
研究分担者	加藤 弘樹  (Kato Hiroki)  (20448054)	大阪大学・医学系研究科・講師    (14401)	
研究分担者	渡部 直史  (Watabe Tadashi)  (90648932)	大阪大学・医学系研究科・助教    (14401)	
研究分担者	松永 恵子  (Matsunaga Keiko)  (80727454)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座助教    (14401)	
研究分担者	大江 一弘  (Ooe Kazuhiro)  (90610303)	大阪大学・医学部附属病院・特任助教（常勤）    (14401)	
研究分担者	仲 定宏  (Naka Sadahiro)  (60599843)	大阪大学・医学部附属病院・薬剤師    (14401)	
研究分担者	堀次 元気  (Horitsugu Genki)  (70646231)	大阪大学・医学部附属病院・特任研究員（常勤）    (14401)	
研究分担者	磯橋 佳也子  (Isohashi Kayako)  (50598604)	大阪大学・医学系研究科・特任助教（常勤）    (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計5件

国際研究集会 Workshop on Myocardial Perfusion and Function	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 Symposium on Quantitative Myocardial PET	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 オーフス大学site visit	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 Japanese-Danish Network Seminar on Tumor Blood Flow	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 オーフス大学、ウプサラ大学site visite	開催年 2018年～2018年

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------