

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10428

研究課題名(和文) FDiFA-PETを用いた新しい低酸素評価方法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a new evaluation of tumor hypoxia using FDiFA-PET

研究代表者

岡本 祥三 (Okamoto, Shozo)

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：20431364

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)：健康者8例を対象としたFDiFA-PETを行い、安全性の確認と、従来の低酸素PETであるFMISO-PETより短い時間で同等の低酸素評価画像を得る事を確認した。この結果は治療前の低酸素評価における患者負担の軽減を示唆する。

一方FMISO-PETで病変に集積がある患者の予後がFDG-PET単体で集積がある患者よりも悪い事を確認し、低酸素PETは予後予測に有用でこれらの患者に対する新たな治療方針の必要性が示唆された。

実験動物を用いた基礎検討も行い、FDiFAではFMISOと比較して有意に高い腫瘍筋肉比で高コントラスト像が得られ、早期に低酸素領域を描出できる事が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性腫瘍における腫瘍内低酸素は患者の予後に影響するため治療前評価が重要であるが、従来の低酸素評価検査であるFMISO-PETは検査時間が4時間を超え、患者の負担が大きかった。今回の研究で、新しい低酸素評価検査であるFDiFA-PETは、FMISO-PETよりも有意に短時間で低酸素評価を行う事が動物及び人を対象として確認する事ができた。これにより低酸素評価が可能となる患者が増加し、個別医療をさらに進め、悪性腫瘍患者の予後改善に寄与する事が期待できると見られる。

研究成果の概要(英文)：We performed FDiFA-PET on eight healthy subjects and confirmed the safety and comparable image quality for hypoxic evaluation in less time than a conventional FMISO-PET. This result suggests a reduced patient load and inconvenience in pre-treatment hypoxic evaluation.

On the other hand, FMISO-PET confirmed that the prognosis of patients with accumulation in lesions was worse than that of patients with accumulation on FDG-PET alone. That result indicates the hypoxic PET is useful for predicting prognosis and necessitated new treatment strategies for these patients.

Regarding pre-clinical study, animal studies were also performed. It was suggested that high contrast images were obtained with FDiFA-PET in tumor-muscle ratio than FMISO-PET for several malignant tumors. That suggests FDiFA-PET can detect hypoxic area earlier than conventional FMISO-PET.

研究分野：核医学

キーワード：hypoxia PET FDiFA

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

放射線治療は、悪性腫瘍に対する有効な治療法として広く利用されている。近年、治療後の再発が治療前の腫瘍低酸素と強い関連がある事が判明してきており、低酸素領域に強度変調放射線治療技術(IMRT)や動体追跡技術を用いた線量増加放射線治療(dose escalation)、陽子線治療を行う事によって、再酸素化後にも十分な抗腫瘍効果を発揮する放射線量を照射する事が可能となり、これらの新しい放射線治療による低酸素腫瘍への治療効果向上が事が期待されている。低酸素を評価する検査としては、現在 FMISO-PET が世界的に注目されており、当施設では2008年からFMISO-PETの研究を行ってきた。FMISO-PET画像を治療戦略変更に応用するには、FMISO-PETによる低酸性評価の信頼性や評価方法の確立、dose escalationへの適用の妥当性・安全性・有効性の確立など、様々な研究が必要になるが、当施設では初期段階の研究としてFMISO-PETを用いた低酸素評価の再現性を確立した1(図1)。続いて放射線治療開始後の再酸素化を臨床的に証明し、線量増加放射線治療の妥当性を理論的に確立した2(図2)。さらに非小細胞肺癌に対しても呼吸同期を用いた低酸素評価から治療応用への研究を行っている。しかしFMISO-PETはPET製剤投与から撮像までの待機時間が4時間と長く、患者負担が大きい事から臨床として広く使用することは難しい。そこで当施設では待機時間を大幅に短縮するPET製剤として18FDiFAを開発し、First in human試験を行った。これは待機時間を2時間程度に短縮でき、臨床に広く利用できる事が期待される。本研究では、腫瘍低酸素が疑われる悪性腫瘍患者を対象にFDiFA-PETを行い、低酸素評価の独立性・有用性をFDG-PET、可能であればFMISO-PETと比較する。またFDiFAの集積の特徴を解明するために、動物モデルを用いた基礎実験を行う事も目標とする。

2. 研究の目的

腫瘍低酸素が疑われる悪性腫瘍患者に対してFDiFA-PETを行う。FDiFAの集積の特徴を解明するために、動物モデルを用いた基礎実験も行う。以下の方法で低酸素評価の妥当性を検討する。

1. 悪性腫瘍に対する治療後の予後予測に有用とされているFDG-PET画像と比較し、FDiFA-PETの低酸素評価の独立性を検証する。
2. 可能であればFMISO-PET画像とも比較し、所見の同等性を検証する。
3. 基礎実験において、組織染色法を用いた腫瘍低酸素や血管新生、炎症性細胞集簇など、他の腫瘍内微小環境因子との相関について検討する。

3. 研究の方法

【1.研究承認】平成29年度

本研究の開始前に、当施設の倫理委員会による承認を得る。PET検査は副作用の可能性が極めて少ない検査であるが、患者の人権や起こりうる不利益に関する配慮を十分に考慮し、万が一の傷害発生時に備えて臨床研究保険にも加入する。研究代表者が中心となり、研究分担者である志賀哲の指導の下に推進する。

【2.患者選択、説明同意、登録】平成29~31年度

北海道大学病院放射線治療科を受診し、放射線治療を行う予定となった未治療の悪性腫瘍患者を対象とし、倫理委員会で規定された参加基準を満たす患者を選択する。参加基準を満たす患者に研究についての説明を行い、同意を得た上で研究への登録を行う。研究協力者である加藤徳雄、井上哲也、安田耕一が担当する。

【3.PET検査施行】平成29~31年度

FDiFA-PETを研究に登録された患者に行う。FDiFA-PETから1週間以内の時期にFDG-PETを行う。可能であればFMISO-PETを行う。研究代表者と、研究協力者である渡邊史郎が主に担当する。

【4.基礎実験】平成29~31年度

動物モデルを用いてFDiFA-PETを行い、画像を評価する。FDG-PET、可能であればFMISO-PET検査も行い、集積の特徴を比較する。また腫瘍低酸素や腫瘍血管、血管新生との相関を調べるために、低酸素に対するpmonidazole、血管内皮細胞に対するCD31、血管新生因子であるVEGFに対する免疫染色を行い、FDiFAの局在との比較を行う。さらに癌の種類によって異なる腫瘍関連マクロファージなど炎症性細胞の集簇の程度を関連抗原に対する免疫染色により明らかにし、FDiFAによって得られた低酸素領域との比較を行う。研究分担者である安井博宣、研究協力者である久下裕司が担当する。

【評価・解析】平成30~31年度

1. 患者を対照としたFDiFA-PET画像を、悪性腫瘍に対する治療後の予後予測に有用とされているFDG-PET画像と比較し、FDiFA-PETの低酸素評価の独立性を統計学的に検証する。
2. 上記の臨床FDiFA-PET画像を可能であればFMISO-PET画像とも比較し、低酸素評価における所見の同等性を統計学的に検証する。

3. 動物モデルを用いた基礎実験で施行された FDiFA-PET の画像を、FDG-PET や FMISO-PET、pimonidazole 染色結果、組織染色法を用いた腫瘍低酸素や血管新生・炎症性細胞集積など他の腫瘍内微小環境因子などとの相関を調べ、FDiFA-PET の集積における組織学的特徴を解析する。

以上を研究代表者や各研究分担者・研究協力者が議論を行いながら評価・解析する。

4. 研究成果

【平成 29 年度】

当該研究を開始するために、担癌患者に対する FDiFA-PET と FMISO-PET を用いた低酸素評価の前向き研究について詳細な研究計画書を作成し、北海道大学の倫理委員会に研究を申請し、承認を得た。

その後、上記研究検査を 1 例に対して無事に行った。当初の予想通り、FDiFA-PET は FMISO-PET よりも短い待機時間で FMISO-PET と同等の画像を得られそうな画像であった。

当該研究に関わる低酸素 PET 研究の情報収集やこれまでの成果発表を目的に、第 57 回日本核医学会学術総会において、口演発表を行った。

【平成 30 年度】

前年度に引き続きヒトを対象とした FDiFA-PET を行い、計 8 名の健常人を対象として FDiFA 注射薬の安全性を検討し、安全であることが確認された。これにより、患者を対象として FDiFA-PET を行う事の妥当性を確立した。この成果を「*[18F]DiFA, a new hypoxic imaging PET probe: A first human study in healthy subjects*」の題名で国際学会である第 12 回世界核医学会で公表した。

実験動物を用いた基礎検討において、複数種の可移植性腫瘍細胞をヌードマウスに移植したモデルを作成し、FDiFA と FMISO を低酸素プローブとして投与した際の PET イメージングを行った。その結果、FDiFA では FMISO に比較して有意に高い腫瘍筋肉比で高コントラスト像が得られ、早期に低酸素領域を描出できるプローブである可能性が示唆され、臨床結果を支持する証左が得られた。この成果を第 12 回世界核医学会、及び第 13 回日本分子イメージング学会総会・学術集会で公表した。

【令和元年度】

前年度確認した健常者 8 例を対象とした FDiFA-PET の安全性の確認に加え、従来の低酸素 PET である FMISO-PET との画像の質についても検討し、FDiFA-PET は FMISO-PET より短い時間で同等の画像を得る事を確認した。この結果は治療前の低酸素評価における患者負担の軽減を示唆する。これらの成果は英文査読雑誌「*EJNMMI Research*」に「*Biodistribution and radiation dosimetry of the novel hypoxia PET probe [18F]DiFA and comparison with [18F]FMISO*」の題名で掲載された。

一方 FMISO-PET と FDG-PET の分布比較についても検討し、FMISO-PET で病変に集積がある患者の予後が、FDG-PET 単体で集積がある患者よりも悪い結果となった。これにより、低酸素 PET は予後予測に有用で、これらの患者に対する新たな治療方針必要性が示唆された。この成果も「*EJNMMI Research*」に「*Combination of FDG-PET and FMISO-PET as a treatment strategy for patients undergoing early-stage NSCLC stereotactic radiotherapy*」の題名で掲載された。

また実験動物を用いた基礎検討において、適応腫瘍の拡大を見据えて、ラット神経膠腫細胞を脳室内に移植したグリオーマモデルにおいても FDiFA-PET を行ったところ、皮下腫瘍モデルと同様に FMISO-PET と同等以上のコントラストで低酸素領域を描出できることが明らかとなった。この成果を第 23 回国際放射性医薬品科学会、第 14 回日本分子イメージング学会総会・学術集会で公表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Watanabe Shiro, Shiga Tohru, Hirata Kenji, Magota Keiichi, Okamoto Shozo, Toyonaga Takuya, Higashikawa Kei, Yasui Hironobu, Kobayashi Jun, Nishijima Ken-ichi, Iseki Ken, Matsumoto Hiroki, Kuge Yuji, Tamaki Nagara	4. 巻 9
2. 論文標題 Biodistribution and radiation dosimetry of the novel hypoxia PET probe [18F]DiFA and comparison with [18F]FMISO	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EJNMMI Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1186/s13550-019-0525-6	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 Watanabe Shiro, Inoue Tetsuya, Okamoto Shozo, Magota Keiichi, Takayanagi Ayumi, Sakakibara-Konishi Jun, Katoh Norio, Hirata Kenji, Manabe Osamu, Toyonaga Takuya, Kuge Yuji, Shirato Hiroki, Tamaki Nagara, Shiga Tohru	4. 巻 9
2. 論文標題 Combination of FDG-PET and FMISO-PET as a treatment strategy for patients undergoing early-stage NSCLC stereotactic radiotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EJNMMI Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1186/s13550-019-0578-6	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Watanabe S, Shiga T, Magota K, Hirata K, Okamoto S, Toyonaga T, Higashikawa K, Yasui H, Kobayashi J, Nishijima K.I, Iseki K, Matsumoto H, Kuge Y, Tamaki N
2. 発表標題 First-in-Human Study of [18F]DiFA, an Improved PET Probe for Tumor Hypoxia, in Healthy Volunteers.
3. 学会等名 第12回世界核医学会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasui H, Higashikawa K, Shimizu Y, Shibata Y, Zhao S, Matsumoto H, Shiga T, Tamaki N, Kuge Y.
2. 発表標題 Investigation of the influence of intratumoral glutathione status on the distribution of a hypoxic probe [18F]FMISO
3. 学会等名 第12回世界核医学会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安井博宣, 東川桂, 志水陽一, 松本博樹, 志賀哲, 玉木長良, 久下裕司
2. 発表標題 低酸素標的PETプローブ[18F]DiFAの腫瘍内局在に対するグルタチオン環境の影響評価
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 2018年

1. 発表者名 渡邊史郎
2. 発表標題 CTのテクスチャー解析による非小細胞肺癌の低酸素予測の可能性
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 岡本祥三
2. 発表標題 頭頸部癌に対するIMRT後の再発予測能におけるIMRT前・中・後のFMISO-PETについての比較検討
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 安井博宣, 東川桂, 柴田悠貴, 松本博樹, 志賀哲, 久下裕司
2. 発表標題 低酸素標的 PET プローブ[18F]DiFA のラット脳室内腫瘍モデルへの適用
3. 学会等名 第14 回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hironobu Yasui, Kei Higashikawa, Yuki Shibata, Hiroki Matsumoto, Tohru Shiga, Nagara Tamaki, Yuji Kuge
2. 発表標題 Preclinical evaluation of [18F]DiFA, a novel hypoxia PET probe, in a rat intracranial glioma model
3. 学会等名 The 23th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	安井 博宣 (Yasui Hironobu) (10570228)	北海道大学・獣医学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	志賀 哲 (Shiga Tohru) (80374495)	北海道大学・医学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	渡邊 史郎 (Watanabe Shiro) (10802415)	北海道大学・医学研究院・客員研究員 (10101)	