

令和 2 年 4 月 8 日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K18396

研究課題名（和文）新規PET製剤4DSTを用いた食道癌のDNA合成イメージングとバイオマーカー応用

研究課題名（英文）Efficacy of novel DNA synthesis imaging (4DST-PET) as a biomarker of esophageal cancer

研究代表者

堀田 昌利 (HOTTA, MASATOSHI)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・放射線核医学科 医師

研究者番号：30782932

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：近年、本邦で開発された新規PET製剤「4DST」により、DNA合成を直接画像化できるようになった。私たちは、「4DST-PETはFDG-PETよりも正確に腫瘍の特質を評価できる」という仮定のもと、食道癌を対象に4DSTの有用性を検証した。具体的には、ネオアジュバント療法前後でFDGおよび4DST-PET/CTを撮影し、治療反応性を外科切除標本により判定した。その結果、反応良好群に比して、反応不良群では治療後も4DST集積が残存しやすいことが判明した。この傾向はFDGよりも4DSTで顕著で、4DST-PETはFDG-PETよりも正確に腫瘍の活動性を反映しうることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、新規のDNA合成イメージングPET製剤である4DSTが、現在保険収載されているPET製剤であるFDGと比較して、より鋭敏に腫瘍の活動性を反映しうることを証明した。FDGは糖代謝を反映した薬剤でありいわば間接的に腫瘍の活動性を見ているに過ぎないが、4DSTは細胞増殖を反映しているため、より直接的に腫瘍の状態を評価することが可能であることを裏付ける結果となった。本研究では、食道癌患者において、4DSTはFDGよりも正確に患者の治療予測をしうることを示したが、この結果は食道癌以外の悪性腫瘍でも応用しうるため、より最適な癌治療の実現に繋がらうという社会的意義を含んでいる。

研究成果の概要（英文）：In recent years, a new PET tracer “4DST” that enables imaging of DNA synthesis, has been developed in Japan. We have evaluated the usefulness of 4DST PET in esophageal cancer, based on the assumption that 4DST-PET can evaluate tumor characteristics more accurately than FDG-PET.

FDG and 4DST-PET/CT were performed before and after neoadjuvant therapy, and treatment response was evaluated using surgically resected specimens. As a result, 4DST accumulation tended to remain after treatment in the poor response group than in the good response group. This tendency was more pronounced with 4DST than with FDG, suggesting that 4DST-PET can more accurately reflect tumor activity than FDG-PET.

研究分野：核医学

キーワード：4DST FDG 食道癌 PET

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

PET/CT に代表される分子イメージングの進歩により、CT や MRI などの従来の形態的な画像診断では評価できなかった、悪性腫瘍の分子生物学的な特徴を画像化することが可能になった。これまでに普及している PET 製剤はブドウ糖代謝を反映した FDG (18F fluoro-deoxy-glucose) である。FDG は病変の悪性度を比較的良く反映し、治療前後の評価に一定の有効性があることが証明されている。一方、検査の普及に伴い、FDG のみでは腫瘍増殖と関係の無い糖代謝の亢進があるなど、大きな難題と限界を併せ持つことも明らかとなり、新たな薬剤の開発が期待されてきた。このような背景のなか、がん細胞の最大の特徴ともいえる細胞増殖能 (DNA 合成能) を反映する薬剤 FLT (3'-deoxy-3' 18F fluorothymidine) が開発された。米国を中心に FLT の臨床研究が行われてきたが、期待以上の臨床データが得られていなかった。

近年、DNA 合成を反映する新規 PET 製剤 4DST (4'-[methyl-11C]-thiothymidine) が本邦で開発された。動物や細胞の実験レベルでは、4DST は DNA 合成を精度良く反映することが確認されている。また、DNA に直接取り込まれるという FLT には認められない代謝経路を有しており、FLT よりも高精度に細胞増殖能を反映することが基礎研究により証明されている。研究開始当初の段階においても、国内の複数の施設において 4DST を用いた臨床研究が進んでおり、いくつかの悪性腫瘍においてその有用性が報告されているが、食道癌に対する検証は当時行われていなかった。

2. 研究の目的

がん細胞の最大の特徴は細胞増殖能の異常亢進である。近年、DNA 合成能を反映する新しい分子イメージング製剤「4DST」が本邦で開発された。一方、現在普及している分子イメージング製剤は糖代謝を利用した FDG である。私たちは、肺癌・腎細胞癌・頭頸部癌・多発性骨髄腫などの悪性腫瘍において、4DST は FDG よりも鋭敏に腫瘍増殖能を反映することを見込んでいる。本研究ではこれまでの成果を発展させ、食道癌を対象に、治療効果予測・判定における 4DST の有用性を FDG と比較検証することを目的とした。4DST を食道癌のバイオマーカーとして確立し、個別化医療に近づけることを目標とした。

3. 研究の方法

生検により病理学的診断が確定している治療前の食道癌患者を対象に、4DST-PET/CT と FDG-PET/CT を撮影した。今回の研究の主対象は、進行食道癌の標準治療である、ネオアジュバント療法後に外科的切除を施行した症例とした。ネオアジュバント療法後の治療前後で、PET を撮影し、代表的な PET 指標である standardized uptake value (SUV), metabolic tumor volume (MTV), total lesion glycolysis/proliferation (TLG/TLP) を測定した。治療後の外科的切除標本をゴールドスタンダードとして、PET による治療効果反応性の予測能を評価した。

4. 研究成果

4DST PET は食道癌の治療反応性を予測評価するうえで有用であり、その精度は FDG よりもやや高いことが判明した。この理由の1つとして、4DST の集積は治療による修飾をあまり受けず、腫瘍の活動性そのものを反映する傾向にあるのに対し、FDG-PET では、腫瘍の活動性以

外にも、放射線治療や化学療法による炎症の影響を受けることが考えられた。治療後にも比較的強い 4DST 集積が残存していた場合、腫瘍の活動性が残存しており、治療への反応性は不良であると示唆される。

本結果は食道癌の治療モニタリングに 4DST が有用であることを示唆している。このため、4DST の集積が十分に低下している患者に対しては、(食道癌の手術は侵襲性が高いため)敢えて手術にはいかず、放射線化学療法を継続するという選択肢をも提示しうる。以上、4DST PET を用いることにより、個別化医療の実現に近づきうるという成果を得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 M Hotta, R Minamimoto, K Yamada, K Nohara, D Soma, K Nakajima, J Toyohara, K Takase	4. 巻 9
2. 論文標題 Efficacy of 4'-[methyl-11C] thiothymidine PET/CT before and after neoadjuvant therapy for predicting therapeutic responses in patients with esophageal cancer: a pilot study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EJNMMI Research	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13550-019-0478-9.	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Masatoshi Hotta
2. 発表標題 Efficacy of 4'-[methyl-11C] thiothymidine PET/CT before and after neoadjuvant therapy for predicting therapeutic responses in patients with esophageal cancer.
3. 学会等名 SNMMI 2018 The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Philadelphia, PA, USA, June 23-26, 2018. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀田昌利
2. 発表標題 Comparison of 4DST and FDG PET/CT for predicting response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer
3. 学会等名 ECR (European Congress of Radiology) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀田昌利
2. 発表標題 Efficacy of combining FDG PET/CT and 4'-[methyl-11C] thiothymidine (4DST) PET/CT for predicting response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer.
3. 学会等名 ECR (European Congress of Radiology) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----