

平成 21 年 4 月 23 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間： 2007～2008
 課題番号：19790851
 研究課題名（和文） がん治療効果予測を目的とした新規PET検査用腫瘍イメージング製剤の開発と評価
 研究課題名（英文） Development and evaluation of new PET tracer for cancer imaging, especially for the prediction of therapeutic effects.
 研究代表者
 金田 朋洋（KANETA TOMOHIRO）
 東北大学・病院・助教
 研究者番号：50323019

研究成果の概要：

今回我々は PET イメージングによりがん組織の性状を評価することを目的とし、トレーサーの合成から担癌マウスおよびラットを用いた動物実験を施行し、腫瘍イメージを得た。さらに血管新生に関与するとされる一酸化窒素（NO）投与に伴う腫瘍低酸素状態の変化を、PET トレーサーを用いて検討した。その結果、マウス・ラット共にコントロール群と NO 投与群で有意な差は得られず、NO の抗腫瘍効果は低酸素状態の改善以外の機序が関与している可能性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,700,000	0	1,700,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：positron emission tomography (PET)、腫瘍イメージング、低酸素、血管新生

1. 研究開始当初の背景

がん診療における画像診断は、主として CT や MRI、そして近年普及しつつある PET が大きな役割を果たしてきた。従来はがんの発見や良悪性の鑑別が主な目的であったが、最近では治療効果予測、治療効果判定、予後予測といった、より治療方針に直結する情報の重要性が増しつつある。特に、機能分子イメージングである PET では、適切な PET 用標識薬剤を用いることでがん細胞・組織に特徴的な分子発現異常や微小環境状態に関する情報を得ることができるため、それをバイ

オマーカーとして利用することで化学療法における抗がん剤の選択、治療継続あるいは変更の判断、放射線治療の併用といった治療方針の決定がより論理的かつ積極的に行えるようになると考えられている。このような背景を踏まえて我々は、がんの成長と転移に深く関与し、近年抗がん剤開発の標的として重要視されている低酸素細胞に着目した。がん組織中の低酸素細胞は治療の際に大きな問題となることが知られている。例えば放射線治療の際、酸素は放射線によって生じた標的分子のフリーラジカルと反応して、修復不

能なラジカルを形成することにより初期損傷を固定化している為、低酸素下では細胞の放射線感受性が低下し、放射線治療に抵抗性となる。さらに化学療法の際には低酸素状態により cell cycle が遅くなったり停止した細胞では治療抵抗性となり、また低酸素細胞は血管と離れていることが多いので drug delivery の点からも問題となる。結果として低酸素下の癌細胞は化学療法にも抵抗性になると考えられる。以上によりがん組織中の低酸素細胞分画を制御することががん治療において大変重要となる。

さらに今回、血管新生に関与し抗癌効果も報告されつつある一酸化窒素 (NO) donor である nitroglycerin を投与し、トレーサーの集積変化も検討した。NO は近年、癌治療において肺癌などの化学療法と併用することで治療効果が向上することが報告され、その機序として腫瘍低酸素の改善が考えられている。

2. 研究の目的

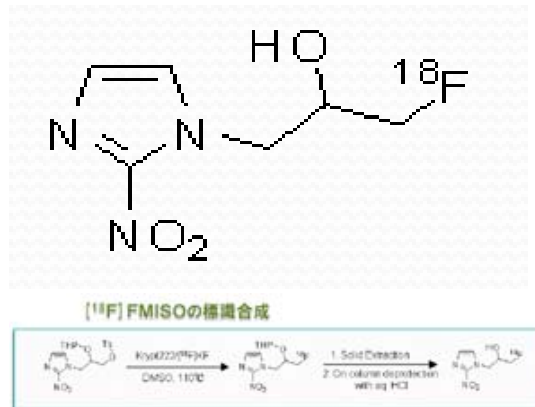
Positron Emission Tomography (PET)は従来の画像診断とは異なり、分子イメージングに迫る大きな可能性を有している。これまでの画像診断は主としてがんの検出や全身の病変分布の評価を目的としてきたが、これからはがんの性質の評価、そして個々のがんに応じた治療法選択が求められてくると思われる。そのためには分子イメージングを駆使して新規イメージング剤を用いたがん治療効果予測・治療評価の手法を確立してゆく必要がある。今回我々は主として腫瘍血管を標的とし、血管新生と密接な関係を有する低酸素状態を評価することを目的とし、トレーサーの開発から担癌マウス/ラットを用いた動物実験を施行し、腫瘍イメージングを試みた。さらに血管新生に関与するとされる一酸化窒素 (NO) 投与に伴う低酸素イメージングにおける集積の変化も検討した。

3. 研究の方法

PET トレーサーとして、低酸素イメージング製剤である ^{18}F 標識 misonidazole (FMISO) を用いた (右上図)。FMISO は ^{18}F 標識した nitroimidazole 誘導体であり、低酸素細胞に特異的に集積する性質が知られている。Nitroimidazole は全ての細胞内で還元酵素の働きを受けるものの、正常酸素下では酸化され細胞外に washout するのに対し、低酸素細胞内では還元が進み細胞内構造に接したり細胞膜透過性の低下により細胞内に留まるといふ。世界的にも FMISO は広く研究されており、欧米ではいくつかの施設において臨床応用がなされているが広く普及してい

るとは言えず、また我が国での臨床応用はなされていない。

・ FMISO 構造式



・ 動物実験

担癌マウス (ddy マウスに Erlich carcinoma を移植) および担癌ラット (Donryu ラットに LY80 細胞を移植) を作成した。いずれも6週齢程度でがん細胞を皮下移植し、1ヶ月ほど飼育した。がん腫瘍が径2cmほどに成長した時点で下記のアイソトープ実験を試みた。FMISO 投与後2時間と殺し、がん組織、血液、筋肉を採取し、それぞれの放射能をガンマカウンターで測定した。ラットに関しては麻酔・人工呼吸下に固定し、FMISO 投与直後からのダイナミックイメージングを浜松ホトニクス社製プラナーイメージング装置 (PINK-5000) を用いて行った (右図)。その際、一酸化窒素 (NO) donor である nitroglycerin をあらかじめ投与することによる腫瘍集積の変化も検討した。NO に関しては高投与群 0.02mg/100gwt と低投与群 0.002mg/100gwt で検討した。

・ 実験の様子 (planar imaging)



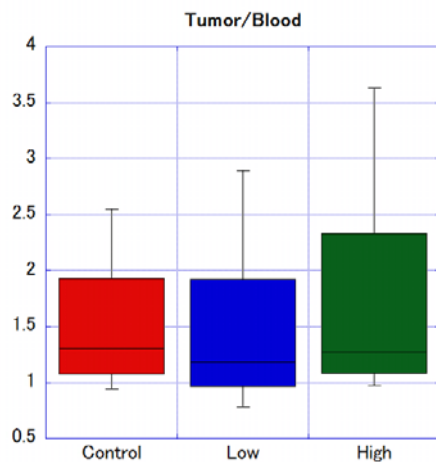
担がんラットが麻酔・人工呼吸下に右上の台

上に固定されている。ラットを挟むように浜松ホトニクス社製プラナーイメージング装置 (PINK-5000) のガントリーを設置し、得られた画像は左側のコンピューターモニターにてリアルタイムに参照できる。

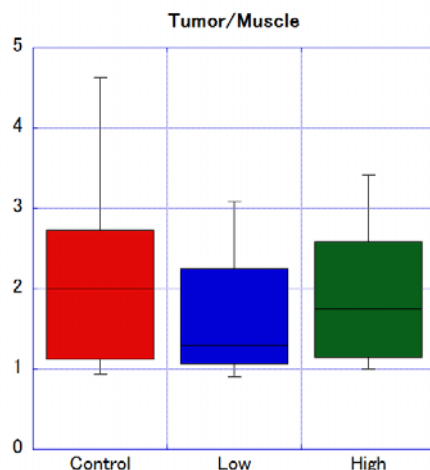
4. 研究成果

担がんマウスに FMISO 投与後、採取したがん組織、血液、筋肉の放射線量から腫瘍/血液比、腫瘍/筋肉比を算出したグラフを下記に示す。

・腫瘍/血液比



High: 高投与群 0.02mg/100gwt
Low: 低投与群 0.002mg/100gwt



・腫瘍/筋肉比

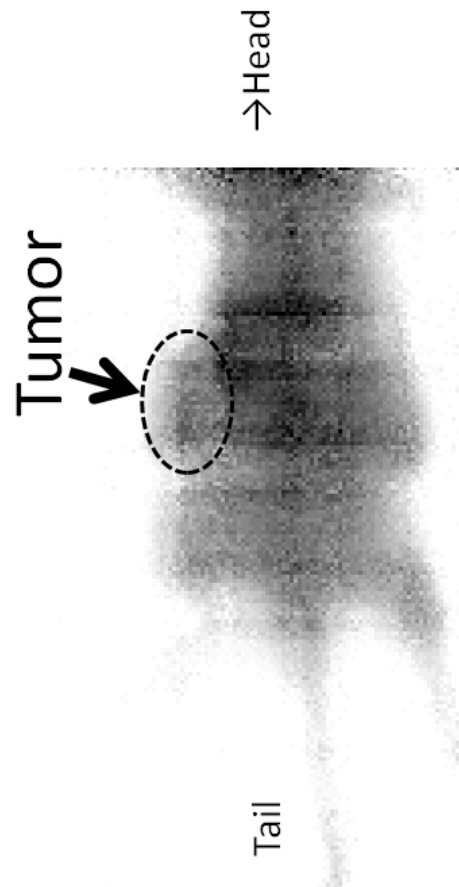
High: 高投与群 0.05mg/匹
Low: 低投与群 0.005mg/匹

コントロール群と NO 投与群で有意な差は得られなかった。

腫瘍筋肉比や腫瘍血液比は有意差は見られないもののコントロール群よりも NO 投与群の方が高い傾向が見られた。NO 投与により癌組織中の低酸素状態が改善するとするならば、FMISO の腫瘍集積は下がると思われる。今回、そういった結果が得られなかったことから、NO の抗腫瘍効果は低酸素状態の改善以外の機序が関与している可能性が示唆された。尚、プラナーイメージングにおいては時間経過とともに腫瘍コントラストの上昇が見られた。

・ プラナーイメージング

プラナーイメージングとは対向 2 門型の検出器を用いることでポジトロン放出に伴う 2 本の消滅放射線を同時計数回路により検出する方法で、いわゆる PET 撮影の簡易版となり得る。断層像が得られないのが難点であるが、動物を生存下で撮影できる点は大変有用である。



上記は担がんラットを麻酔・人工呼吸下に固定し、浜松ホトニクス社製プラナーイメージング装置 (PINK-5000) を用いて得られた低酸素イメージであるが、大腿の筋よりも強い集積が腫瘍に相当して見られている。腫瘍に隣接する内臓の強い集積は肝に相当すると

思われる。今回、PINK-5000 を用いることで動物を生存下にダイナミック撮影でき、今後、様々な応用が考えられる。

本研究にて行った担がん動物（マウス・ラット）の作成から新規放射性薬剤の合成、ガンマカウンターやプランナーイメージャーを用いた放射能分布測定を用いることで様々ながん組織の評価が可能と思われる。本研究の結果より、NO の抗腫瘍効果は低酸素状態の改善以外の機序が関与している可能性が示唆された。こういった情報は現在の診療用 PET 検査で広く普及している従来の糖代謝製剤 FDG を用いた PET 検査では到底得られるものではない。今回用いた低酸素イメージング製剤 FMISO などによる新たな腫瘍イメージングの開発・研究に伴うがん治療の更なる発展が期待される。

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 1 件）

① Kaneta T, Takai Y, Iwata R, Hakamatsuka T, Yasuda H, Nakayama K, Ishikawa Y, Watanuki S, Furumoto S, Funaki Y, Nakata E, Jingu K, Tsujitani M, Ito M, Fukuda H, Takahashi S, Yamada S. Initial evaluation of dynamic human imaging using ¹⁸F-FRP170 as a new PET tracer for imaging hypoxia. Ann Nucl Med. 2007 Feb;21(2):101-7. 査読あり

〔学会発表〕（計 2 件）

① Kaneta T. PET-CT in Oncology. Tohoku-Panama Seminar 2008. 7. 29 Panama

② Kaneta T. Influence of nitroglycerin treatment on tumor uptake of hypoxia marker, [¹⁸F]FRP170. Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine. 2007 年 6 月 Washington DC, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金田 朋洋 (KANETA TOMOHIRO)

東北大学・病院・助教

研究者番号：50323019

