

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08198

研究課題名(和文) がんの特異性の高いFBPAとFDGのPETを用いた免疫療法効果判定と副作用予測

研究課題名(英文) Response assessment and side effect prediction of immunotherapy using PET with cancer-specific FBPA and FDG

研究代表者

巽 光朗 (Tatsumi, Mitsuaki)

大阪大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：60397700

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：がんの特異性の高い放射性薬剤F-18 fluoroboronophenylalanine (FBPA) を用いたPETについて、同時期に撮像したFDG PETと比較することで、炎症が大きく関与する免疫療法治療後早期での効果判定における有用性を検討した。マウス悪性黒色腫モデル治療効果判定では、PET画像の定量的評価により、FBPA PET治療群は非治療群に比して弱い腫瘍集積、小さな体積指標を示すことが明らかになった。FDG PETではこれら指標に有意差なく、一部の集積指標では治療群はむしろ強い傾向があった。FBPA PETは、がん免疫療法の治療後早期に効果を検出できる可能性があると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん免疫療法において、がんの特異性の高いFBPA PETは、FDG PETよりも早期に正確に効果判定を行うことのできる可能性があることが明らかとなった。FBPA PETによるがん免疫療法治療効果判定により、効果不良群の早期検出が副作用低減や費用削減につながるか、今後検討すべき課題と考えられる。

研究成果の概要(英文)：PET with F-18 fluoroboronophenylalanine (FBPA), a highly cancer-specific radiopharmaceutical, was compared with FDG PET to investigate its potential in determining efficacy in the early post-immunotherapy period when inflammation is a major factor. In a mouse model of malignant melanoma, quantitative evaluation of PET images showed that the FBPA PET treatment group had less tumor accumulation and smaller volume indices as compared to the non-treatment group. FDG-PET exhibited no significant differences in these indices, and some of the indices were rather greater in the treatment group. FBPA PET may have the potential to detect early post-treatment effects of cancer immunotherapy.

研究分野：核医学

キーワード：がん免疫療法 FBPA PET

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、がんに対する新たな治療法として、免疫療法が広く用いられるようになった。治療効果が極めて良好な症例に注目が集まる一方で、免疫チェックポイント阻害薬を用いた場合であっても奏効率は 20 - 30% 程度と限定的であり、多くの患者にとって効果は乏しいのが現状である。高額の治療であり、また、自己免疫疾患様の副作用が生じる場合もあり、治療効果予測や治療開始後早期での効果判定に期待が寄せられている。

生体下に非侵襲的にがんの原発病変および全身を観察することのできる医用画像、特に機能・代謝画像である positron emission tomography (PET) は、病変の検出や活動性評価に加え、化学療法の治療効果予測・判定に有用である。がんにおいては一般的にブドウ糖代謝が亢進していることから、ブドウ糖類似の F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) を用いた PET が広く用いられている。ただし、炎症でもブドウ糖代謝は亢進することから、治療局所で炎症の生じる免疫療法の効果判定には FDG PET は適さないのではないかと考えられてきた。最近、悪性黒色腫や肺癌において、免疫チェックポイント阻害薬による免疫療法の効果判定に関する研究結果が発表され、判定時期や形態変化をあわせて考えるという条件下であれば、FDG PET は十分に有用であることが明らかとなった。しかし、現時点では報告データは限られており、より正確ながん免疫療法の効果判定に関して、さらなる検討が求められている。

報告者らのグループでは、以前より、アミノ酸取り込みを標的とした F-18 fluoroboronophenylalanine (FBPA) PET の有用性を人および小動物で検討してきた。FBPA はがんの特異性が高く、炎症の影響を受けにくいことが明らかとなっている。

2. 研究の目的

本研究では、FBPA PET の免疫チェックポイント阻害薬によるがん免疫療法の効果判定における実用性・有用性を検討する。また、同時期に撮像した FDG PET と比較することで、炎症の存在を明確化し、炎症と最終的な治療効果や予後、副作用との関連を明らかにする。

また、PET による免疫療法治療前後の評価とがん組織とを詳細に比較にすることで、画像所見の生物学的背景を明らかにする。

3. 研究の方法

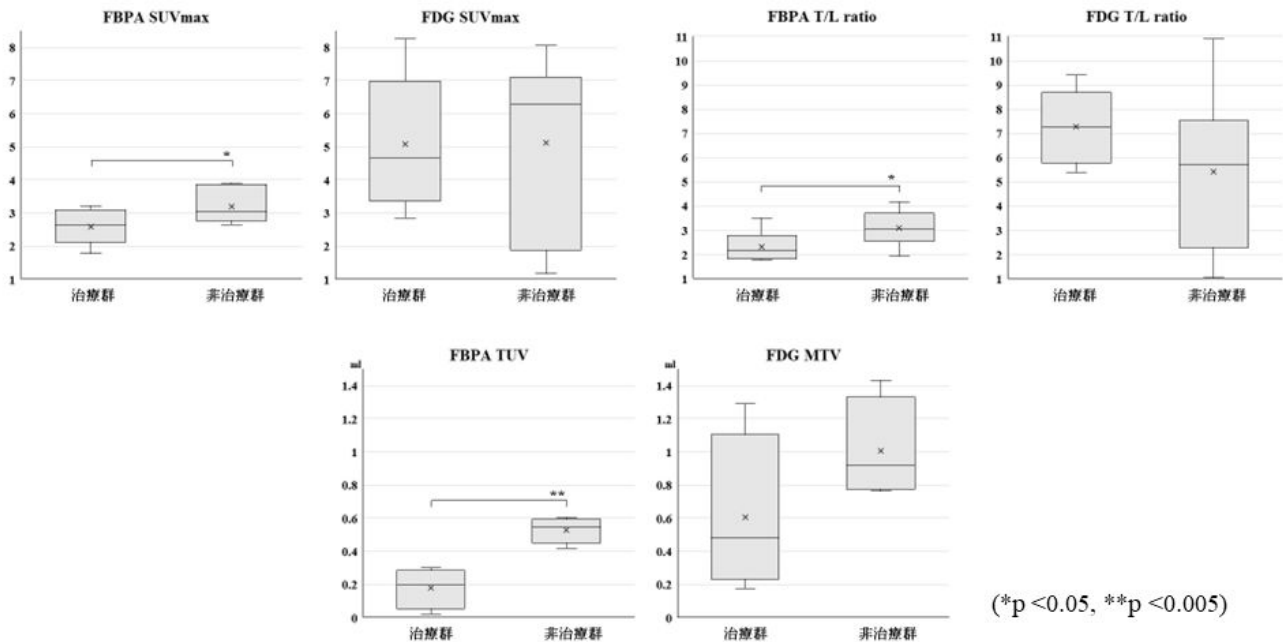
小動物モデルとして B16F10 悪性黒色腫担癌マウスを作成し、検討を行った。担癌マウスに対して抗 PD-1 抗体 (治療群) またはリン酸緩衝生理食塩水 (PBS; 非治療群) を、Day 0 (腫瘍細胞皮下投与 3 日後) および Day 5 に腹腔内に 2 回投与した。抗 PD-1 抗体/PBS 投与前の Day 0 および Day 7 の 2 回、マイクロ PET/CT スキャナーを用いて各マウスの PET/CT イメージングを行った。FBPA と FDG の PET/CT は別々のマウスで行った。腫瘍活性を示すパラメータとして SUV_{max} および腫瘍と肝臓の比 (T/L ratio) を得て、FBPA と FDG における腫瘍体積指標 (それぞれ TUV、MTV) も算出した。治療前と治療後の SUV_{max} または T/L ratio の変化も求めた。

PET 所見の所見の生物学的背景を明らかにするため、腫瘍を摘出し、FBPA、FDG の集積にそれぞれ関係する L-type amino acid transporter 1 (LAT1)、Glucose transporter-1 (Glut-1) や炎症に関係する CD8 などの免疫組織化学染色を行った。

4. 研究成果

治療前のFBPAおよびFDG PETでは、SUVmax、T/L ratio はいずれも、治療群と非治療群の間に有意差は認められなかった。Day 7での治療群の腫瘍は、非治療群よりも小さかった。同日のFBPAとFDG PETでは、視覚的には治療群と非治療群を分別不可能であった。しかし、定量的評価により、FBPA PET 治療群のSUVmaxおよびT/L ratio、体積指標は、非治療群に比して有意に小さいことが明らかとなった(下図)。FDG PETの定量的評価では、すべての指標で治療群と非治療群の間に有意差はなく、むしろ、治療群のT/L ratioとSUVmax変化率は非治療群より大きい傾向があった(下図)。

免疫組織化学染色では、LAT1、Glut-1はともに治療後にも腫瘍内に多く発現し、治療随伴性の炎症は比較的軽度であることが分かった。これらの結果は、FBPAおよびFDG PETの画像所見を裏付けるものであった。



上記実験により、B16F10 悪性黒色腫担癌マウスにおいて、FBPA PETは抗PD-1免疫療法の効果を早期に検出できることが示された。FDG PETは、同効果判定に有用性を示すことができなかった。

当初はヒトにおける免疫チェックポイント阻害薬の治療効果判定をFBPA PET検査で行うことを計画していたが、コロナ禍で治療前後2回の検査実施が不可能となったために、小動物モデルにおける検討に限定した。FBPA PETを用いたヒトにおけるがん免疫療法に対する治療効果判定の有用性については、効果不良群の早期検出が副作用低減や費用削減につながるかという点を含めて、今後検討すべき課題と考えられる。

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 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tatsumi Mitsuaki, Soeda Fumihiko, Naka Sadahiro, Kurimoto Kenta, Ooe Kazuhiro, Fukui Hideyuki, Katayama Daisuke, Watabe Tadashi, Kato Hiroki, Tomiyama Noriyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Advantages of FBPA PET in evaluating early response of anti-PD-1 immunotherapy in B16F10 melanoma-bearing mice: Comparison to FDG PET	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1026608
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fonc.2022.1026608	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tatsumi M, Soeda F, Watabe T, Naka S, Ooe K, Kurimoto K, Katayama D, Kato H
2. 発表標題 Advantages of FBPA PET in evaluating early response of anti PD-1 immunotherapy in tumor-bearing mice: comparison to FDG PET
3. 学会等名 The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2022 Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2022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	渡部 直史 (Watabe Tadashi) (90648932)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教 (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0件

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
---------	---------