

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17196

研究課題名（和文）乳癌患者におけるFES-PETの診断能と臨床的有意性

研究課題名（英文）Diagnostic performance and clinical utility of FES-PET in patients with breast cancer

研究代表者

河井 可奈江（三宅可奈江）（Kawai, Kanae）

京都大学・医学研究科・特定講師

研究者番号：60812641

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）：臨床研究を実施し、100例近くの症例を登録し、PET/CT、PET/MRI、乳房専用PETを用いてデータを収集した。これまでに、検出能に関連する因子の検証、装置別の検出能の違い、有効症例、FDGに対する付加価値、FES特有の体内分布に起因する画質の特性、製造法などを検証し、日本医学放射線学会、日本核医学会学術、米国核医学学会（Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging）、欧州核医学会（European Association of Nuclear Medicine）など国内外の学会にて発表した。また、関連する講演を多数行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳癌のサブタイプ分類は、薬物療法の選択に直結する重要な要素である。サブタイプ診断は採取した組織切片による遺伝子・病理学的検査で判定されるが、分子発現の不均一性があった場合には、一部の組織のみを評価する生検では全貌を把握できず、適切な治療選択に結び付けるのが難しい。PETは患者の全腫瘍の分子発現を一度に評価できる手法として期待されている。本研究ではエストロゲン受容体を標的としたFESを用い、PET/CT、PET/MRI、乳房専用PETと組み合わせ、その診断能や役割などについて検証した。今回得られた研究成果がFES PETの臨床応用に繋がれば、多くの乳癌患者の診療に役に立つ可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We conducted a clinical study, enrolling nearly 100 cases, and collected data using PET/CT, PET/MRI, and dedicated breast PET. To date, we have investigated factors related to detection capabilities, differences in detection capabilities among devices, effective cases, the added value of FDG, imaging characteristics due to the unique in vivo distribution of FES, manufacturing methods, and other aspects. These findings have been presented at various academic conferences, both domestic and international, including the Japan Radiological Society, the Japanese Society of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) in the United States, and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Additionally, numerous related lectures have been given.

研究分野：核医学

キーワード：FES PET 乳癌 エストロゲン受容体

## 1. 研究開始当初の背景

乳癌の治療は手術、薬物療法、放射線治療を組み合わせた集約的治療であり、いかに効果的な方法を選択できるかが、患者の予後の向上、副作用による身体的負担の軽減に重要である。近年では、腫瘍の分子学的特性の解明が進み、個々の癌の特性に合わせた薬剤が選択される個別化医療の時代となった。ホルモン受容体陽性乳癌にはホルモン療法が、HER2 蛋白陽性乳癌には HER2 蛋白に対する分子標的薬(抗 HER2 療法)が適応となり、これらのタイプでは副作用の強い化学療法を用いなくても効率よく治療効果が得られる症例もある。適切な薬物療法の選択は患者の予後と QOL に直結する重要な要素であるが、これを実現するためには正確な腫瘍の特性診断、すなわちサブタイプ分類が必須かつ大前提である。

現在、サブタイプ分類には遺伝子検査と病理免疫組織学的検査の2種類が用いられるが、いずれも組織の採取を必要とし、その侵襲性に加えて判定の正確性や妥当性にもいくつか問題が知られる。一つは、癌細胞の分子発現の不均一性による判定の不安定さである。分子発現は同一腫瘍内でも部位によって異なり、転移巣ごとにも異なる上に、経時的にも変化しうることが知られている。このため一部の組織を採取する生検による診断に限界があり、特に全病巣の採取が難しい多発転移の患者では十分なサブタイプ評価がされないまま薬物療法が施行されているのが現状である。もう一つは、分子の存在が生体内での機能活性を必ずしも担保しないという点である。腫瘍のホルモン受容体は構造異常によりリガンド結合能を喪失し、ホルモン感受性・薬剤反応性が欠落しう。つまり現法で得られた結果が治療効果予測に繋がらないことがある。また、手技の煩雑性・手間、テクニカルエラーなどの問題も挙げられる。このように現在の手法では薬物療法の効果予測に直結する正確かつ迅速なサブタイプ判定が難しいことがあり、これを救済するような検査の実臨床化が急務となっている。

PET はポジトロン(positron)放出核種をトレーサーとして用いた高感度な核医学検査である。これまで乳腺領域で使用されてきたマンモグラフィ、超音波、磁気共鳴画像(MRI)などの形態画像と異なり、生体内の代謝情報や分子発現状態などを描出できる機能画像である。本邦では腫瘍分野のトレーサーとしては唯一グルコース類似体である[18F]-fluorodeoxyglucose(FDG)のみが保険適用となっているが、PET は元来様々なトレーサーの応用が可能な汎用性の高い検査であり、世界では治療の標的となるような腫瘍細胞の主要分子に対するトレーサー開発も進んでいる。エストロゲン受容体は乳癌細胞の増殖に関わる分子で、乳癌の約6割に発現し、薬物療法の中核をなす内分泌療法の標的分子である。エストロゲン受容体に対するトレーサーとして、エストラジオールの類似体の FES が開発されており、FES PET として検査可能である。FES PET 検査は、全身のエストロゲン受容体の発現を体外より一度に描出しうる初の検査法であり、現法の免疫染色や遺伝子検査に比べて侵襲性・簡便性で優れていると期待される。また、その機序からは、現法では得られなかった生体内での機能活性や経時変化といった情報も得られる可能性もある。FES PET の臨床導入は、多くの乳癌患者において薬物治療の最適化に貢献し、QOL や予後の改善に繋がる可能性が期待される。

申請者らは、2009 年より乳房近接撮像型の乳房専用 PET 装置の臨床への橋渡し研究に携わり、本装置が従来の全身用 PET 装置に比べ非常に高分解能で、病理マクロ切片にもかなり近い描出能を有することを示してきた。FES PET に申請者らのもつ高分解能乳房専用 PET 技術を組み合わせれば、さらに詳細な病巣評価ができる可能性があり、新たな知見に繋がる期待がある。

## 2. 研究の目的

乳癌患者における FES PET のエストロゲン受容体描出能および臨床的有用性を検証する。PET 装置としては、全身用 PET 装置に加えて高分解能乳房専用 PET 装置も使用し、腫瘍集積の特徴を詳細に解析する。

## 3. 研究の方法

[平成31年度]

( ) FES 製剤の準備: 合成手順の確立・適正化・安全性確認

これまでの知見を参考に、当院での FES の合成方法・手順を検証、決定する。また、合成された FES の品質について、関連学会の定めるガイドラインに沿って検証する。

( ) 臨床試験にむけた患者登録の準備

[平成32年度以降]

( ) 臨床予備試験: 至適検査プロトコール・至適患者条件の検証

a. 検査プロトコールの決定: 投与量、撮像タイミングなど至適プロトコールを決める。

b. 患者適応条件の検証: 内因性エストロゲン濃度や、ホルモン製剤の影響など、FES 集積に関連しうる因子の影響を検証し、至適な患者条件を把握する。

( ) 臨床試験: 受容体描出能と臨床的有用性の検証

a. FES PET の受容体描出能の検証: 免疫組織学的なエストロゲン受容体の陽性率・分布と、全身用 PET 及び乳房専用 PET 上の FES の集積の強さや分布を比較し、両者の相違を検証する。

b. 臨床的有用性の検証：従来の画像検査（FDG PET, MRI などの）との比較によって FES PET の独自性を証明する。患者の経過を追跡し、最終的に FES PET の所見が、ホルモン療法の治療効果や患者の予後を予測できるか検証する。

#### 4. 研究成果

・自家合成方法を検証、確立した。

・京都大学医学部附属病院にて IRB の承認を得て臨床研究を実施。期間内に 100 例近くに及ぶ症例を登録し、PET/CT、PET/MRI、乳房専用 PET を用いてデータを収集した。

・FES 特有の体内分布に起因する各 PET 装置における画質への影響をファントムを用いて検証した。

・これまでに、検出能に関連する因子の検証、装置別の検出能の違い、有効症例、FDG に対する付加価値、FES 特有の体内分布に起因する画質の特性、製造法などを検証し、日本医学放射線学会、日本核医学会学術、米国核医学学会 (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging)、欧州核医学会 (European Association of Nuclear Medicine) など国内外の学会にて発表した (下記)。また、関連する講演を多数行った。

#### <学会発表>

・Kanae K. Miyake, Masahiro Takada, Yoichi Shimizu, Shunsuke Yuge, Yurika Kitano, Takayoshi Ishimori, Masako Kataoka, Masahiro Kawashima, Kosuke Kawaguchi, Yosuke Yamada, Yasuhide Takeuchi, Masakazu Toi, Yuji Nakamoto. Comparison of conventional whole-body PMT-based PET/CT and breast SiPM-based PET/MR in terms of lesion detection and quantitation of [18F]-FES uptake in patients with breast cancer. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, June, 2022, Vancouver, Canada.

・Kanae K. Miyake, Masahiro Takada, Yoichi Shimizu, Shunsuke Yuge, Yurika Kitano, Takayoshi Ishimori, Masako Kataoka, Masahiro Kawashima, Kosuke Kawaguchi, Tae Oishi, Koji Itagaki, Yosuke Yamada, Yasuhide Takeuchi, Masakazu Toi, Yuji Nakamoto. Comparison of whole-body PET/CT and dedicated breast PET with F-18 Fluoroestradiol for breast cancer detection in patients with newly diagnosed ER-positive breast cancer. European Association of Nuclear Medicine, September, 2023, Vienna, Austria.

・三宅可奈江, 高田正泰, 志水陽一, 弓削瞬介, 北野香雪, 石守 崇好, 片岡 正子, 山田洋介, 戸井雅和, 中本裕士. FES PET/CT におけるエストロゲン受容体陽性乳癌の FES 集積について: A preliminary study. 第 81 回日本医学放射線学会総会, 2022 年 4 月.

・板垣孝治, 大石妙枝, 三宅可奈江, 大野和子, 片岡正子, 中本裕士. FES PET 検査において視野外放射能がリング型乳房専用 PET 画像の画質に与える影響. 第 78 回日本放射線技術学会総会学術大会, 2022 年 4 月.

・三宅可奈江, 高田正泰, 志水陽一, 弓削瞬介, 北野香雪, 石守 崇好, 片岡 正子, 川島雅央, 河口浩介, 戸井雅和, 中本裕士. ER 陽性乳癌患者における病変検出: FDG PET/CT に対する FES PET/CT の付加価値. 第 62 回日本核医学会学術総会, 2022 年 9 月.

・大野和子, 池田 晴, 大原 桃子, 藤本 しおり, 板垣 孝治, 三宅 可奈江. 乳房専用 PET 検査における肝臓集積の画像への影響 18F-FES の使用を想定した検討, 日本核医学会第 95 回中部地方会, 2023 年 2 月.

・田口 真凜, 三宅 可奈江, 片岡 正子, 川島 雅央, 梅島 章裕, 川西 佳奈, 山口 絢音, 河口 浩介, 鈴木 千晶, 古武 剛, 川口 展子, 森 由希子, 高田 正泰, 竹内 康英, 山田 洋介, 中本 裕士, 戸井 雅和. デュアルトレーサーを用いた乳房専用 PET が術前診断に有用であった DCIS 症例の検討, 第 31 回日本乳癌学会総会, 2023 年.

・三宅可奈江, 高田正泰, 志水陽一, 弓削瞬介, 北野香雪, 片岡正子, 石守崇好, 板垣孝治, 川島雅央, 戸井雅和, 中本裕士. De novo ER 陽性乳癌における [F-18]-FES PET の診断能: 全身 PET/CT と乳房 PET/MR の比較. 第 63 回日本核医学会学術総会, 2023 年 11 月.

・板垣孝治, 仲地翔太, 三宅可奈江. 18F-FES PET/CT 検査において肝臓の生理的高集積が SUV 測定に与える影響. 第 80 回日本放射線技術学会総会学術大会, 2024 年 4 月.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Miyake K, Takada M, Shimizu Y, Yuge S, Kitano Y, Ishimori T, et al.
2. 発表標題 Comparison of conventional whole-body PMT-based PET/CT and breast SiPM-based PET/MR in terms of lesion detection and quantitation of [18F]-FES uptake in patients with breast cancer.
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三宅可奈江, 高田正泰, 志水陽一, 弓削瞬介, 北野香雪, 石守 崇好ら
2. 発表標題 FES PET/CTにおけるエストロゲン受容体陽性乳癌のFES集積について : A preliminary study
3. 学会等名 日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 板垣孝治, 大石妙枝, 三宅可奈江, 大野和子, 片岡正子, 中本裕士
2. 発表標題 FES PET検査において視野外放射能がリング型乳房専用PET画像の画質に与える影響
3. 学会等名 日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三宅可奈江, 高田正泰, 志水陽一, 弓削瞬介, 北野香雪, 石守 崇好ら
2. 発表標題 ER陽性乳癌患者における病変検出 : FDG PET/CT に対するFES PET/CTの付加価値
3. 学会等名 日本核医学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大野和子、池田 晴、大原 桃子、藤本 しおり、板垣 孝治、三宅 可奈江
2. 発表標題 乳房専用PET検査における肝臓集積の画像への影響 18F-FESの使用を想定した検討
3. 学会等名 日本核医学会 第95回中部地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 板垣孝治、大石妙枝、三宅可奈江、大野和子、片岡正子、中本裕士
2. 発表標題 FES PET検査において視野外放射能がリング型乳房専用PET画像の画質に与える影響
3. 学会等名 第78回日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三宅可奈江、高田正泰、志水陽一、弓削瞬介、北野香雪、片岡正子、石守崇好、板垣孝治、川島雅央、戸井雅和、中本裕士
2. 発表標題 De novo ER陽性乳癌における[F-18]-FES PETの診断能：全身PET/CTと乳房PET/MRの比較
3. 学会等名 第63回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 板垣孝治、仲地翔太、三宅可奈江
2. 発表標題 18 F-FES PET/CT検査において肝臓の生理的高集積がSUV測定に与える影響
3. 学会等名 第80回日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kanae K. Miyake, Masahiro Takada, Yoichi Shimizu, Shunsuke Yuge, Yurika Kitano, Takayoshi Ishimori, Masako Kataoka, Masahiro Kawashima, Kosuke Kawaguchi, Tae Oishi, Koji Itagaki, Yosuke Yamada, Yasuhide Takeuchi, Masakazu Toi, Yuji Nakamoto
2. 発表標題 Comparison of whole-body PET/CT and dedicated breast PET with F-18 Fluoroestradiol for breast cancer detection in patients with newly diagnosed ER-positive breast cancer. e-poster
3. 学会等名 36th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 三宅可奈江, 中本裕士	4. 発行年 2023年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 10
3. 書名 章 PET製剤の今までとこれから. 村上 康二, 鳥井原 彰, 岩淵 雄 はじめましてのPET/CT	

1. 著者名 Kanae K. Miyake	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 12
3. 書名 Detection of Breast Cancer by PET. Screening and Risk Reduction Strategies for Breast Cancer, Masakazu Toi, edi.	

〔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

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