

自己評価報告書

平成 23 年 3 月 31 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2012

課題番号：20390322

研究課題名 (和文)

テーラーメイド癌治療構築のための新低酸素細胞画像化剤の有用性に関する研究

研究課題名 (英文)

Research on the usefulness of newly developed hypoxia imaging agent for PET for a tailor-made treatment of cancer

研究代表者：高井 良尋

弘前大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：50107653

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：核医学 (PET を含む)

1. 研究計画の概要

癌組織は正常組織と異なり、極めて広範な酸素分圧に渡って存在する。その低酸素状態は、癌細胞の低酸素応答を惹起し、HIF を介した関連遺伝子の誘導により、腫瘍血管新生、腫瘍増殖を惹起し、ひいては再発や転移を促進することによって腫瘍の悪性度を増加させることが知られている。我々は、水溶性の高い低酸素細胞増感剤である RP-170 を $[^{18}\text{F}]$ で標識することに成功し、低酸素細胞イメージング用の新放射化合物 $[^{18}\text{F}]$ FRP-170(米国特許：US 6,743,925 B1)の開発に成功している。この薬剤は、毒性試験の後、東北大学の倫理委員会の許可のもとですでに臨床応用が行われている。この研究で我々は、癌治療の手段である手術、化学療法、放射線治療すべてにおいて、治療前に低酸素細胞定量化し、治療効果と予後予測が可能かどうかを調べ、さらに、低酸素細胞応答遺伝子発現との関連も同時に調べることにより、低酸素細胞をベースとした癌治療のテーラーメイド化の可能性を検討するための画像的基礎データを、我々の開発した新低酸素細胞 $[^{18}\text{F}]$ FRP-170を応用して集積し、その有効性を検討するための基礎的・臨床的研究を進める。

2. 研究の進捗状況

(1) 悪性腫瘍内低酸素細胞の多寡と放射線感受性。(平成20～21年度成果)

根治的放射線治療を行った悪性腫瘍患者7名(術後再発食道癌4例、非小細胞肺癌1例、小細胞肺癌1例、悪性神経鞘腫1例)に対し $[^{18}\text{F}]$ FRP-170によるイメージングを治療前に行った。放射線治療に対する反応がNCであった悪性神経鞘腫と食道癌の1例のSUVが1.75, 2.14であり、

他のPR, CRであった5例の平均1.31より明らかに高い取込であった。このpilot studyにより低酸素細胞の多い腫瘍で放射線感受性が低いことが示された。

(2) 肺癌手術症例による低酸素細胞イメージングと免疫染色との相関(平成20～21年度成果)

呼吸器外科との共同研究のもと、肺癌の術前症例を対象として $[^{18}\text{F}]$ FRP-170 PETを施行し、摘出標本で①HIF-1 α ②VEGF③CA-IX④GLUT-1、4種類の免疫染色を行った。肺癌患者7例(扁平上皮癌3例、腺癌4例)を対象とし、 $[^{18}\text{F}]$ FRP-170 約370MBq 静注後1時間および2時間の時点でPET/CT撮影を行った。染色の評価はPETの情報なしに病理専門医により行われ、標本中陽性細胞の割合(%)を評価し、陽性率50%以上と未満で群分けし、PETの測定因子についてt検定を施行した。CA-IXでFRP SUVmax、Hypoxic volume(筋肉のSUVmeanより高い取込の体積)、腫瘍/筋肉(T/M)比で有意差が得られた。CA-IXは内因性の低酸素マーカーとされ、低酸素に陥った結果導かれる内因性マーカーの方が、細胞の低酸素状態をより正確に反映している可能性があることが判った。

(3) 脳腫瘍における低酸素細胞イメージと悪性度との相関(平成21～22年度成果)

脳神経外科との共同研究のもと、脳腫瘍8症例を対象として $[^{18}\text{F}]$ FRP-170 PETを施行し、その所見と、 $[^{11}\text{C}]$ methionine($[^{11}\text{C}]$ Met)PET、 $[^{18}\text{F}]$ fluorodeoxyglucose($[^{18}\text{F}]$ FDG)PET、MRIイメージ、Proton MR spectroscopy、摘出標本でのHIF-1 α 免疫染色所見との比較検討を行った。8症例の内訳は、glioblastoma multiforme(GB) 3例、

oligodendroglioma (ODG) 2例、他diffuse astrocytoma, anaplastic ganglioglioma, 再発anaplastic astrocytoma (AA) 各1例ずつであった。[¹⁸F]FRP-170の取込は、3例のGBで高度の取込が認められ、再発AAと1例のODGで中等度の取込、他の3例では取込を認めなかった。また、3例のGBではHIF-1 α のupregulationが認められ、[¹⁸F]FRP-170取込との明らかな相関が示唆された。さらに、[¹⁸F]FRP-170 PETは、proton MR spectroscopyによる乳酸ピーク出現より低酸素検出に関して、よりsensitiveと考えられた。

(4) 他施設への展開 (平成22年度成果)

この研究の当初からの大きな目的の一つであった全国展開であるが、平成22年度は岩手県滝沢村の岩手医科大学サイクロトロンセンター (仁科記念サイクロトロンセンター) に [¹⁸F]FRP170自動成装置を導入することができ、検査が可能となった。岩手医科大学では、脳外科ですでに臨床応用が始まっており、これまでにGB 4例に対し [¹⁸F]FRP-170 PET検査を行った。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

[¹⁸F]FRP-170の臨床的有用性に関連しての達成度は、対象患者の出現と、サイクロトロンのマシンタイムとが合致せず、2例のみのエントリーとなってしまった、非小細胞肺癌に対する一酸化窒素併用 (ニトログリセリンテープの皮膚貼付) 化学療法時の前後による低酸素細胞の定量評価以外の研究に関しては、初期の目的は達成された。すなわち、放射線に対する反応性と低酸素細胞、肺癌の手術症例での低酸素誘導遺伝子発現と低酸素細胞、脳腫瘍における悪性度と低酸素細胞等の評価、および、全国展開の第一歩として滝沢村の岩手医科大学サイクロトロンセンター (仁科記念サイクロトロンセンター) での [¹⁸F]FRP-170 検査が可能になったなどである。

4. 今後の研究の推進方策

現在行っている、臨床研究を続け更なる症例の集積を行い、予後因子を低酸素細胞の多寡とともに、[¹⁸F]FDGの取り込みや低酸素細胞応答遺伝子発現などのデータを勘案し総合的に解析する。その解析を基に頭頸部、脳腫瘍に対する放射線治療では、より悪性度の高い領域への強度変調照射による同時追加照射の検討、全体的に低酸素細胞の多い腫瘍においては放射線化学療法に一酸化窒素併用を検討するなど、テーラーメイド治療の構築を進める。

5. 代表的な研究成果

(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14件)

① Shibahara I, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Sonoda Y, Watanabe M, Iwata R, Higano S, Takanami K, Takai Y, Tominaga T. Imaging of hypoxic lesions in patients with gliomas by using positron emission tomography with 1-(2-[(¹⁸F) fluoro-1-[hydroxymethyl] ethoxy)methyl-2-nitroimidazole, a new (¹⁸F)-labeled 2-nitroimidazole analog.

J Neurosurg. 113:358-368, 2010

② Jingu K, Ariga H, Kaneta T, Takai Y, Takeda K, Katja L, Narazaki K, Metoki T, Fujimoto K, Umezawa R, Ogawa Y, Nemoto K, Koto M, Mitsuya M, Matsufuji N, Takahashi S, Yamada S. Focal dose escalation using FDG-PET-guided intensity-modulated radiation therapy boost for postoperative local recurrent rectal cancer: a planning study with comparison of DVH and NTCP. BMC Cancer 10:127(Apr 7), 2010

③ 高井良尋. 低酸素細胞イメージング. Cancer Frontier 10:32-42, 2008

[学会発表] (計10件)

① Takai Y. [¹⁸F]FRP-170, A novel hypoxia marker for PET. SNM(米国核医学会)2008 annual meeting, (New Orleans), June14-18, 2008. (invited, continuing education)

[図書] (計5件)

① 高井良尋 がん・放射線療法 2010 放射線生物学・修飾因子 p169-174 篠原出版社 2010

② Takai Y, Mitsuya M. Development of a dual kV X-ray on-board imager for image-guided radiotherapy and tumor tracking. In: Image-Guided Radiation Therapy (IGRT): A Clinical Perspective Mundt AJ, Roeske JC (Editors); BC-Beckers, Toronto 2011 (in press)

[産業財産権]

○取得状況 (計1件)

名称: 低酸素イメージング剤 (ニトロイミダゾール誘導体)

発明者: 高井良尋、井戸達夫、辻谷典彦

権利者: 高井良尋、ポーラファーマ

種類: 日本特許

番号: 第 4116793 号

取得年月日: 2008年7月9日

国内外の別: 国内

[その他]