

平成 22 年 6 月 1 日現在

研究種目：若手研究(スタートアップ)

研究期間： 2008 ～ 2009

課題番号：20890186

研究課題名(和文) PET と AMS を利用したがんの早期治療効果判定法の確立

研究課題名(英文) Establishment of early therapeutic assessment method for cancer by combination of AMS and PET

研究代表者

南本 亮吾 (MINAMIMOTO RYOGO)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：40511655

研究成果の概要(和文)：

バックグラウンド値としてのC14含有量は、臓器特異性であると考えられた。また、FDGを用いた動態追跡に関しては、PETとAMSで非常に高い相関性が認められた。この結果を踏まえ、5FU投与後のC14血中濃度変化による治療効果判定を試み、対象は血液中 free DNAとした。その結果、治療開始後24時間において、free DNAおよびC14血中濃度は他群と優位な差が認められた。

研究成果の概要(英文)：

First we clarified the 14C concentration in blood and tumor as background. Second, as for FDG tracer, we showed that Accelerator mass spectrometry(AMS) analysis has an excellent correlation with biodistribution measurements using gamma counter regarded as PET measurement. Third, we evaluated the therapeutic effect by alternation of C14 concentration in blood compared to alternation of free DNA in the blood. At 24 hours post therapy, free DNA and C14 concentration in 5FU treatment group has difference compared to other groups.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,050,000	315,000	1,365,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,250,000	675,000	2,925,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：

1. 研究開始当初の背景

がん罹患患者は増加の一途を辿っており、がん死は我が国の死因の第一位である。がん診療において疾患部位の特定は重要な要素

であるが、従来のCT、MRIを用いた形態学的な評価に加え、近年PETを用いた機能的評価が可能となり、疾患部位の特定が容易になり

「がん診断」は飛躍的に進歩した。PET 検査の中で、F18-FDG (fluorodeoxyglucose) という放射性薬剤を用いた検査 (FDG-PET) が最も普及している。これはグルコースの類似体を PET 核種である F18 で標識した物質で、がん組織では糖代謝が亢進しているという生理学的性質を利用してがんを描出する方法であり、日本国内では既に「がん診断」への保険適応が認められている検査である。

FDG-PET は「がん診断」の他に、化学療法や放射線療法などによる「がん治療の効果判定」にも応用されはじめている。従来、「がん治療の効果判定」は形態的な変化によって判断されたが、治療後の形態学的な変化が明確になるまでには期間を要し、早期治療判定は困難であった。がん組織の治療後には、形態学的な変化に先んじて機能的な変化が組織内に認められるので、FDG-PET を用いた治療効果判定は、治療前後に FDG-PET 検査を行い、疾患部位における FDG の集積の差を確認することにより行われ、一般的には集積の差が大きいほど治療効果が得られたと判断される。

この FDG-PET による機能的側面からの評価方法は、従来の形態学に依存する評価方法よりも早期に「がん治療の効果判定」を行う方法として大きな期待が寄せられている。さらに「がん治療の効果判定」が治療開始後早期に行うことが可能になれば、開始した治療の妥当性が早期に確認でき、十分な治療効果が期待できない場合は治療早期に治療方針を変更しうるため、患者の身体的負担および精神的負担、経済的負担を減らすことが期待できる。

しかし、この FDG-PET による「がん治療の効果判定」には様々な問題が提起されている。まず治療直後には治療に伴う一過性の糖代謝の変化が認められる場合があり、治療後の

効果判定をおこなう時期に明確な基準がない。さらに、放射性薬物である F18-FDG の半減期は 109 分と短く、長期的に動態の変化を観察するには不向きである。そして、この検査が糖代謝に依存するがゆえに、絶えず変化を繰り返すヒトの糖代謝のために、検査の再現性における問題がある。

化学療法の治療効果判定の試みとして、治療前後で血液内の DNA の増加量を測定する方法が試みられている。これは治療により腫瘍組織のごく一部が破壊され、その破壊された細胞から DNA 漏出するという現象に基づくと考えられているが、治療に頻繁に合併する炎症組織や正常組織からも多量の DNA が血中に漏出しており、判定は容易とは言えない。しかし、微細な腫瘍破壊という現象は重要な現象であると考えられる。

ところで、AMS は考古学領域で C14 年代測定に使用されてきた質量分析方法であり、炭素原子の同位体であり β 核種である C14 を原子単位で測定することが可能な超高感度測定方法である。近年ヨーロッパ諸国では、C14 を標識した微量の薬剤をヒトに投与することで、その体内動態を確認し、新薬開発に応用するマイクロドーズという手法が試されている。これは AMS が超高感度であるがゆえに、ヒトに投与する C14 の量は被曝が問題にならないレベルで試行可能であることが利点である。また C14 の半減期は約 5700 年であり、対象とする物質の長期的な動態調査が可能である。日本国内では現在、厚生労働省の指導のもと「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイドダンス (案)」が公開され、正式な公表も近い。この AMS 測定技術やマイクロドーズにおける手法を利用することで、血中の微量な C14 製剤の量を定量することが可能である。

2. 研究の目的

がん治療で生ずるがん組織の微細な破壊に着目し、あらかじめ腫瘍に取り込ませた FDG が、抗腫瘍化学療法で生ずる微細な腫瘍組織の破壊によって血中に漏出する量を測定し、その漏出量をもとにして、破壊された腫瘍の量の予測、つまり治療効果を早期に判定する。

3. 研究の方法

(1) C14 は炭素の同位体の中でも非常に存在量が少ないが、呼吸や食物、尿および便排泄によって生体内外を循環している。そのため、バックグラウンドとして体内に含まれるため、対象とする腫瘍、血液のバックグラウンド C14 含有量を測定し、C14-FDG を投与した場合に得られる測定値に与える影響を検討する。腫瘍（細胞株:SQ5, 細胞数: 1×10^6) を移植したヌードマウス（8 週齢、動物種:BALB/c）3 匹を犠牲死させ、血液および腫瘍を採取し、AMS にて測定を行う。

(2) 腫瘍（細胞株:SQ5, 細胞数: 1×10^6) を移植したヌードマウス（8 週齢、動物種:BALB/c）計 12 匹に F18-FDG と C14-FDG を同時に投与し、F18-FDG は γ カウンターによって放射エネルギーを測定し、C14-FDG は AMS によって測定することで経時的な FDG の血液内濃度と腫瘍内濃度を測定し、それらの値の相関性を確認する他、FDG 濃度の安定性が認められる時間を確認する。腫瘍を移植しない正常の動物に C14-FDG を同時に投与し、腫瘍移植動物の実験によって得られた、FDG の安定性が認められる時間における濃度を、AMS によって測定することで確認する。

(3) (2)の結果をもとに、抗腫瘍化学療法を開始し、効果判定をするに最適な時間を判断する。腫瘍を移植した動物に、治療強度を段階的に分けて腫瘍を標的とした抗腫瘍化学療法を行い、治療強度ごとの血液内の C14

濃度の変動と腫瘍内の C14 濃度を確認する。腫瘍（細胞株:SQ5, 細胞数: 1×10^6) を移植したヌードマウス（8 週齢、動物種:BALB/c）6 匹と腫瘍を移植しないヌードマウス二匹に、4 時間の絶食後、 ^{14}C -FDG (148Bq) を投与する。抗腫瘍薬 5-FU 0.1mg をマウス 3 匹の腫瘍に局注、コントロールとして腫瘍を移植したマウス（3 匹）に 0.1cc の生理食塩水を局注、ヌードマウス（二匹）には非投与とした。投与後 4 時間、10 時間、24 時間にマウスの尾静脈から採血を行う。得られたサンプルの一部は保存し、残りは凍結後に試料測定のために IAA 社に送付した。また腫瘍崩壊の指標として、血中の free DNA の測定を追加し、C14 FDG の血中遊離量との比較を行った。

4. 研究成果

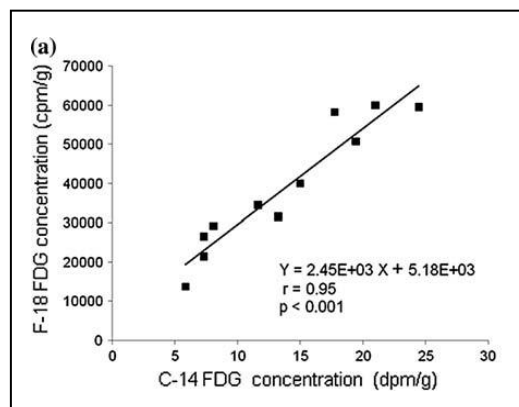
(1) バックグラウンドとしての ^{14}C 含有量としては Table.1 に示した通りであり、検体の種ごとに独自の含有量を示すことが分かった。この値を、(2) に以降では background 値として測定値より差し引いて検証を行った。

Table.1 Background ^{14}C -concentration of each sample obtained from tumor bearing mouse

Sample type	Average
Blood	1.357 ± 0.108
Tumor	1.246 ± 0.026

Minamimoto et al. Ann Nucl Med 2010 より抜粋。

(2) 血液および、腫瘍において、FDG の測定値は AMS、PET で高い相関性が認められた（相関係数：血液 0.95、腫瘍 0.99）。これは、PET による動態測定と AMS による動態測定に相補性があるということを示すものであり、これらを組み合わせた超早期および長期動態測定が可能であることを示すものである。



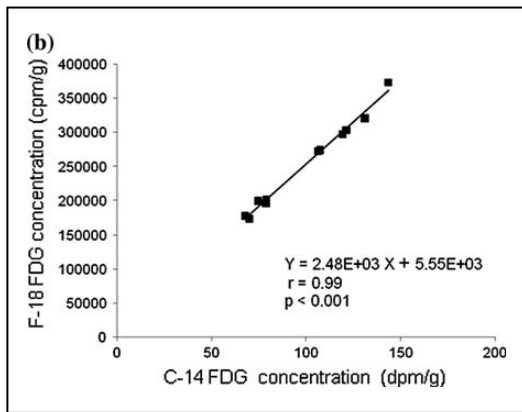


Fig. 1 Correlation between F-18 FDG (cpm/g) and C-14 FDG concentration (dpm/g) with blood (a) and tumor (b) in tumor-bearing mouse Minamimoto et al. Ann Nucl Med 2010 より抜粋。

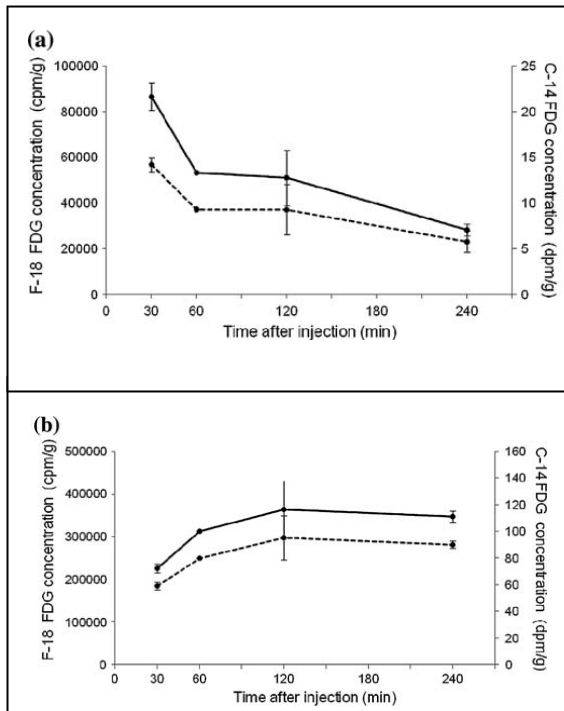
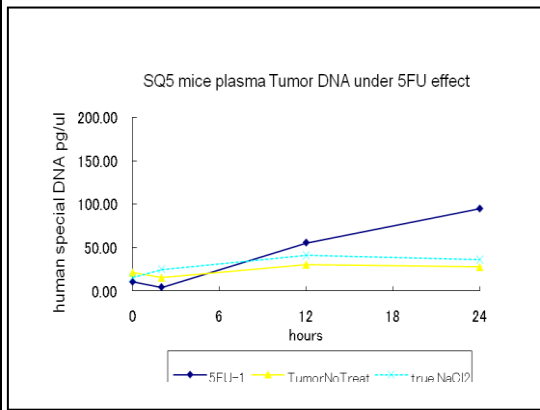
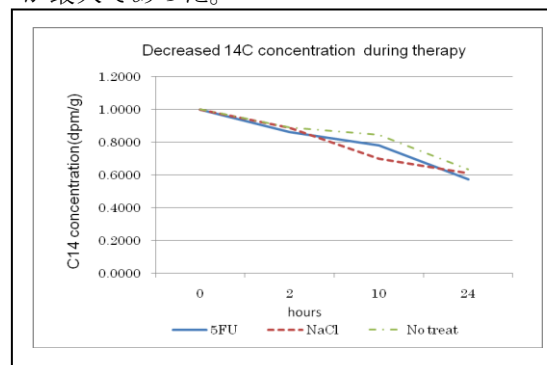


Fig. 2 The clearance profile of C-14 FDG (filled circles, solid line) and F-18 FDG (filled circles, dashed line) with blood (a) and tumor (b) in tumor-bearing mouse Minamimoto et al. Ann Nucl Med 2010 より抜粋。

(3) Free DNAは5FU投与後10時間でピークを迎え、優位に他群よりも高く、24時間後では他群との差は最大となった。



一方、C14-FDGの変化としては、治療後10時間ではNaClを投与した群の低下が優位であり、24時間後では5-FUを投与した群の変化が最大であった。



この結果に関しては、一つは腫瘍に直接投与することによる腫瘍崩壊が関与している可能性があることがあげられる。また、FDG自体は、脳にも高度に集積していることは周知であり、それらの臓器からの生理的な放出が結果に影響している可能性がある。しかしながら、24時間後では腫瘍崩壊による free DNA と 14C FDG の放出が関連している可能性があり、今後はさらに腫瘍特異性の高い製剤を用いた検証や、例数及び投与量を変化させた群間での比較が必要である。

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2件)

1. Ryogo Minamimoto · Yoshimi Hamabe · Chao Cheng · Marika Shimoda · Takashi Oka · Tomio Inoue. Correlation analysis of measurement result between accelerator mass spectrometry and gamma counter. Ann Nucl Med. 2010、査読あり、24巻、2010. 45-52。

2. Ryogo Minamimoto, Yoshimi Hamabe, Teiji Miyaoka, Chumpol Theeraladanon, Takashi Oka, Takao Matsui, Tomio Inoue. Correlation of PET and AMS analyses for early kinetics of 2-fluoro-2 deoxy-glucose (FDG) Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, section B, Beam Interaction with Materials and Atoms、査読あり、268巻、2010. 1321-1323。

〔学会発表〕(計2件)

1. Ryogo Minamimoto. Advantage of Accelerator Mass Spectrometry (AMS) for drug research. 2009 SNM annual meeting、2009年6月15日、カナダ、トロント。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計◇件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南本 亮吾 (MINAMIMOTO RYOGO)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：40511655

(2) 研究分担者 ()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：

