

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23701083

研究課題名（和文）悪性リンパ腫の代謝特性に基づいた PET 画像診断法の開発

研究課題名（英文）The development of the PET imaging diagnostic method based on metabolism properties of the malignant lymphoma

研究代表者

磯橋 佳也子（ISOHASHI KAYAKO）

大阪大学大学院医学系研究科・助教

研究者番号：50598604

研究成果の概要(和文)：

悪性リンパ腫は寛解, 再燃を繰り返す特徴があり、開始した治療が適切か否かの判断が早い時期にできれば、治療効果不十分が予想される症例では治療方法の変更を早期にでき、予後を改善できる可能性がある。本研究では、PET-CT並びにPET-MRを用いて、小動物とヒトの悪性リンパ腫における代謝画像を評価し、形態画像との比較検討を行った。これらの基礎実験および臨床研究により、さらなる精度の高いPET診断・治療法の選択に関する画像評価システムの確立を目指す。

研究成果の概要(英文)：

Malignant lymphomas are characterized by repeated remissions and relapses. If the effect of treatment is able to be evaluated at an early stage, in the case that effect of treatment insufficiency is predicted, a regimen may be change and may improve a prognosis. In this study, metabolism images with PET and images with CT/MRI in the malignant lymphoma of the human and the small animal were compared and evaluated. We aim at the establishment of a more highly-detailed image evaluation system.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：腫瘍診断学

キーワード：悪性リンパ腫、PET、ブドウ糖代謝、治療効果、アミノ酸代謝

## 1. 研究開始当初の背景

悪性リンパ腫はリンパ系組織から発生す

る悪性腫瘍で、全身に発生する性質を持つ。

よい予後を得るには初回治療が重要であり、

治療方針を決定する病期診断がその鍵を握る。また、寛解、再燃を繰り返す特徴があり、再燃を認めた場合には予後改善のために追加治療が必要である。初回治療にも追加治療においても、いったん開始した治療が適切か否かの判断が早い時期にできれば、治療効果不十分が予想される症例では治療方法の変更を早期にでき、予後の改善につながる。治療効果判定においては、形態学的診断で評価できる腫瘍サイズの変化は観察できるまでに時間がかかるが、機能学的画像診断法で評価できる代謝の変化は比較的早い時期から出現するため、PET 診断の役割が期待されている。本研究は、PET を用いて、小動物並びにヒトの悪性リンパ腫症例において、代謝画像の解明を試みる。

## 2. 研究の目的

基礎研究および臨床研究により、悪性リンパ腫のより精度の高い PET 診断・治療法の選択に関する画像評価システムの確立を目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) 基礎研究

- ①小動物実験用PET-CT (Inveon) 並びに PET-MRI装置の調整や整備を行う。
- ②ヒトの悪性リンパ腫細胞株 (CD20陽性B細胞) を培養して、ヌードマウスの背側皮下に投与し、腫瘍移植モデルを作成する。
- ③移植腫瘍細胞においてはフローサイトメトリーでCD20抗原の発現を確かめる。
- ④腫瘍直径が15mmの時点 (腫瘍移植7週後) で、一晩絶食下の条件で、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT と造影MRIにて治療前評価を行う。
- ⑤分子標的治療薬のリツキサンを投与する。
- ⑥治療2週後に治療前と同条件下で $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CTと造影MRIにて治療後評価を行う。

⑦治療前後の画像結果を比較し、トレーサの治療前後の腫瘍集積性の変化、代謝変化、形態変化を評価する。

⑧今後、マクロおよびマイクロ病理標本と画像結果との比較検討を試みる。

### (2) 臨床研究

#### ①悪性リンパ腫患者の治療前後のFDG

PET/PET-CT診断のデータ蓄積並びに解析を行う。従来法のCT/MRIの形態学的画像診断結果と対比し、FDG PET/PET-CTの診断能や限界を調べる。

②より精度の高いPET診断の開発をめざして、FDG以外の代謝画像の健常人データベースの作成に努める。

③今後、悪性リンパ腫患者へのFDG以外の代謝画像評価の応用を目指す。

## 4. 研究成果

### (1) 基礎研究

①CD20 陽性リンパ腫細胞 (図 1) を培養し、ヌードマウス (雄、5 週齢、平均体重 21 g) の背側皮下に移植し、腫瘍移植モデルを作成した。移植細胞においてはフローサイトメトリーで CD20 抗原の発現を確かめた。

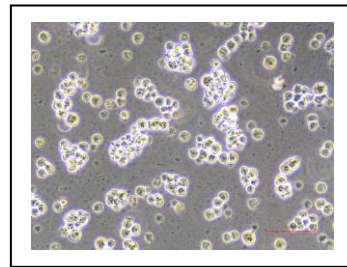


図 1 CD20 陽性リンパ腫細胞

②腫瘍直径が 15mm の時点 (腫瘍移植 7 週後) で、一晩絶食下の条件で、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT と造影 MRI にて治療前評価を行った (図 2)。PET では腫瘍の辺縁優位に FDG の異常集積が認められた。

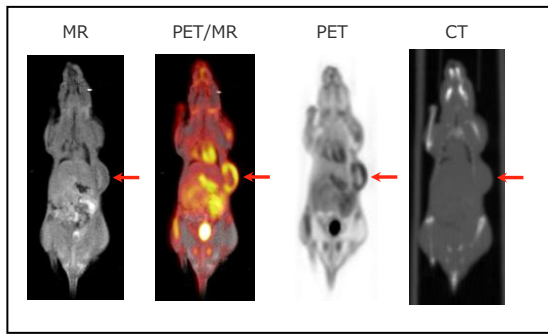


図2 治療前の腫瘍移植マウス (coronal 像)

③分子標的治療薬(リツキサン)投与2週後に治療後評価を行い、腫瘍の代謝、形態ともに治療効果が確認できた(図3)。

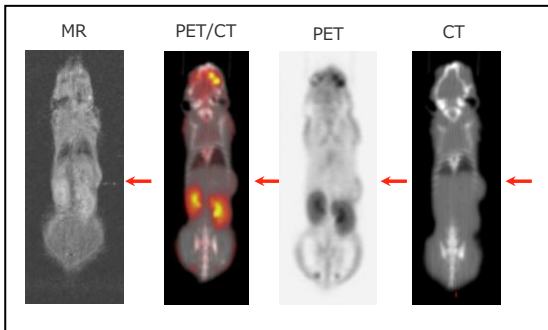


図3 治療後の腫瘍移植マウス (coronal 像)

④平均腫瘍内 SUV<sub>max</sub> は治療前 2.2 に対し治療後 0.9、腫瘍体積は治療前 742mm<sup>3</sup> に対し治療後 109mm<sup>3</sup> と低下を認めた。治療2週後の時点では、代謝、形態ともに治療効果が観察できた。

## (2) 臨床研究

①治療終了時点で、CT/MRI の形態学的画像診断結果と FDG PET/PET-CT の機能学的画像診断結果の両方で完全寛解が得られた症例は PFS(無増悪生存期間)が良く、両方が部分完解で一致した症例は PFS が悪かった。また、形態学的画像診断結果と機能学的画像診断結果が乖離しても、一方で完全寛解を得た群は PFS が良い傾向が見られた。

②アミノ酸代謝を反映するメチオニン

(MET)を用いて健常成人の MET-PET の解析を行い、健常データベースを作成した。4時間絶食の条件下で、MET 投与 20 分後が MET-PET の最適撮像開始時間である(図4)。

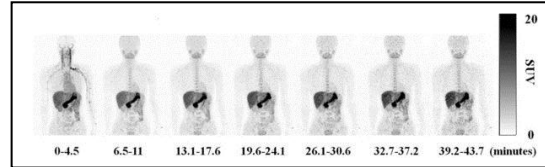


図4 MET-PET の coronal 像

## 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 Isohashi K, Shimosegawa E, Kato H, Kanai Y, Naka S, Fujino K, Watabe H, Hatazawa J: Optimization of [11C]methionine PET study: appropriate scan timing and effect of plasma amino acid concentrations on the SUV. EJNMMI Res. 3: 27, 2013 査読有

② 日本成人病(生活習慣病)学会準機関誌 磯橋佳也子 畑澤順 血液腫瘍における PET-CT の有用性 日本成人病(生活習慣病)学会準機関誌 42(6), 662-669, 2012 査読無

[学会発表] (計5件)

① Isohashi K, et al. Prognostic value of imaging diagnosis on CT/MRI with International Working Group Criteria (IWC) and FDG-PET with Revised Response Criteria (RRC) in patients with malignant lymphoma (ML). SNMMI 2013 Annual Meeting. 2013年06月10日 Vancouver (Canada) 査読あり

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：50598604

② 磯橋佳也子、悪性リンパ腫の治療効果判定と予後との関係、第52回日本核医学会学術総会、2012年10月11日、札幌（北海道）

(2) 研究分担者

なし

③ 磯橋佳也子、腫瘍患者における両側性かつ左右対称性の肺門及び縦隔リンパ節への<sup>11</sup>C-メチオニンの取り込み亢進の特徴、第51回日本核医学会学術総会、2011年10月28日、つくば（茨城）

(3) 連携研究者

なし

④ Isohashi K, et al. Appropriate Scan Timing of C-11 methionine PET for SUV evaluation in various organs determined by Dynamic whole-body 3D PET/CT. SNMMI 2011 Annual Meeting. 2011年06月7日 San Antonio, Texas (USA) 査読あり

⑤ Isohashi K, et al. Bilateral and symmetric pulmonary hilar and/or mediastinal lymphnode uptake of C-11 methionine in oncologic patients associated with pulmonary inflammation. 2011年06月7日 San Antonio, Texas (USA) 査読あり

〔図書〕（計1件）

① Masahiro Yanagawa, Noriyuki Tomiyama, Tadashi Watabe, Kayako Isohashi, Jun Hatazawa : Nuclear Oncology 「RADIONUCLIDE IMAGING IN THE ASSESSMENT OF RESPONSE TO ANTI-TUMOR TREATMENT」. Nuclear Oncology 2013年末から2014年初旬に出版予定

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

磯橋 佳也子 (ISOHASHI KAYAKO)