

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861095

研究課題名(和文) 0-15酸素PETを用いた腫瘍内酸素代謝のイメージングと定量評価

研究課題名(英文) Quantitative evaluation and imaging of intratumoral oxygen metabolism by 0-15 oxygen PET

研究代表者

渡部 直史 (Watabe, Tadashi)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・寄附講座助教

研究者番号：90648932

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ラット腫瘍モデルを用いて、腫瘍内低酸素領域をFMISO-PETを用いて同定し、0-15ガス定常吸入法による血流と酸素消費量の定量計測を行った。その結果、腫瘍内における低酸素領域では血流の有意な低下、血管の拡張を認め、酸素代謝は血流に対して維持されていることがわかった。すなわち、低酸素領域には酸素代謝の保たれた活動性の高い細胞が存在することが明らかになった。これにより、化学療法や放射線治療においては低酸素領域に効率的に血流を増やしていく必要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to evaluate the intratumoral perfusion and oxygen metabolism in hypoxic regions in the rat xenograft model. Six male Fischer rats with C6 glioma were investigated with 18F-FMISO PET and steady state inhalation method of 15O-gas PET. The tumoral blood flow (TBF), tumoral metabolic rate of oxygen (TMR02), oxygen extraction fraction (OEF), and tumoral blood volume (TBV) were measured under artificial ventilation with 15O-CO2, 15O-O2, and 15O-CO gases. Intratumoral hypoxic regions showed significantly lower TBF, higher OEF, lower TMR02, and lower TBV values than non-hypoxic regions. This study demonstrated intratumoral hypoxic regions showed decreased blood flow with an increased OEF, suggesting the need for a treatment strategy to normalize the blood flow for oxygen-avid active tumor cells in hypoxic regions.

研究分野：核医学

キーワード：腫瘍 低酸素 酸素代謝 血流

1. 研究開始当初の背景

腫瘍内の低酸素環境は化学療法や放射線治療に抵抗性を示すことから、近年、F-18 fluoromisonidazole (FMISO) を用いた腫瘍内の低酸素領域の PET イメージングの有用性が報告されている。しかし、生体下で腫瘍内の低酸素領域の酸素代謝を直接イメージングし、かつ酸素消費量を定量計測する研究は行われていない。低酸素状態となるためには血流供給 (supply) と酸素消費 (demand) のバランス不均衡が必要であり、その機序として基本的には以下の2つの状態が考えられる。

- ・血流供給の不足：酸素消費量は維持されているが、血流の供給が低下。
- ・酸素需要の増大：血流の供給は維持されているが、酸素消費量が亢進。

近年、分子標的治療薬の普及に伴い、bevacizumab などの血管新生阻害剤による治療では腫瘍内の血管の成長に必要とされる血管内皮増殖因子 (VEGF) を阻害することで、異常な血管新生を縮小させるだけでなく、血管構造を正常化することで抗癌剤を効率良く届ける相乗効果があると報告されている。また血管新生阻害剤によって血管構造が正常化される過程で低酸素環境を改善するとされている。O-15 水を用いて血流のみを評価する手法は報告されているが、酸素消費量の変化を調べた報告はない。

2. 研究の目的

本研究の目的は腫瘍内の低酸素状態が生じる機序として、血流供給量と酸素消費量の関係を明らかにすることである。

- (1) 腫瘍内の血流量と酸素消費量の分布を明らかにする。
- (2) 低酸素領域の酸素消費量・血流量を明らかにする。
- (3) 治療薬投与前後における酸素消費量・血流量の経時的变化を明らかにする。

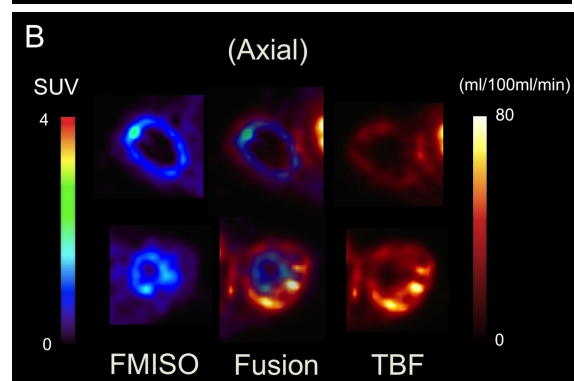
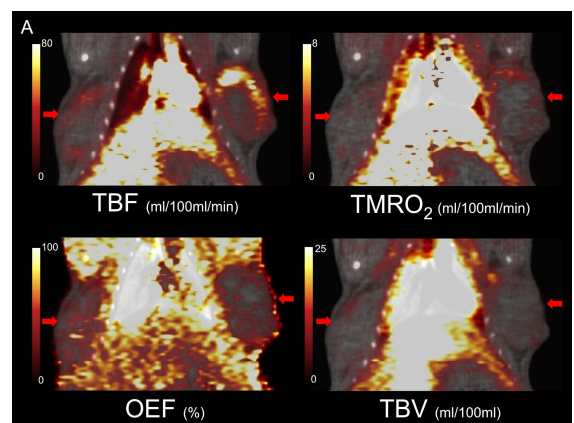
3. 研究の方法

- (1) 小動物モデルを用いて O-15 標識 O_2 、 CO_2 、 CO ガスを吸入させ、腫瘍内の酸素消費量、血流量、血液量の定量計測を行い、血流供給と酸素消費の関係を明らかにする。また血流低下時には酸素摂取率上昇が認められるのかについても調べる。
- (2) O-15 標識ガス吸入 PET に加えて低酸素領域イメージング剤 FMISO による PET 撮像を行う。FMISO にて同定された低酸素領域における酸素消費量・血流量の関係を明らかにする。
- (3) 担癌モデルに分子標的治療薬を含む抗腫瘍薬剤を投与し、1 ヶ月後までの腫瘍内の酸素消費量、血流量の経時的变化を明らかにする。

4. 研究成果

ラット腫瘍モデルを用いて、腫瘍内低酸素領域を FMISO-PET を用いて同定し、O-15 ガス定常吸入法による血流と酸素消費量の定量計測を行った (図 1)。その結果、腫瘍内における低酸素領域では血流の有意な低下、血管の拡張を認めたが、酸素代謝は血流に対して維持されていることがわかった (図 2)。すなわち、低酸素領域には酸素代謝の保たれた活動性の高い細胞が存在することが明らかになった。また PET での低酸素領域は病理組織染色所見と良く一致していた (図 3)。これにより、化学療法や放射線治療においては低酸素領域に効率的に血流を増やしていく必要性が示唆された。

The purpose of this study was to evaluate the intratumoral perfusion and oxygen metabolism in hypoxic regions in the rat xenograft model. Six male Fischer rats with C6 glioma were investigated with ^{18}F -FMISO PET and steady state inhalation method of ^{15}O -gas PET. The tumoral blood flow (TBF), tumoral metabolic rate of oxygen (TMR O_2), oxygen extraction fraction (OEF), and tumoral blood volume (TBV) were measured under artificial ventilation with ^{15}O - CO_2 , ^{15}O - O_2 , and ^{15}O - CO gases. Intratumoral hypoxic regions showed significantly lower TBF, higher OEF, lower TMR O_2 , and lower TBV values than non-hypoxic regions. This study demonstrated intratumoral hypoxic regions showed decreased blood flow with an increased OEF, suggesting the need for a treatment strategy to normalize the blood flow for oxygen-avid active tumor cells in hypoxic regions.



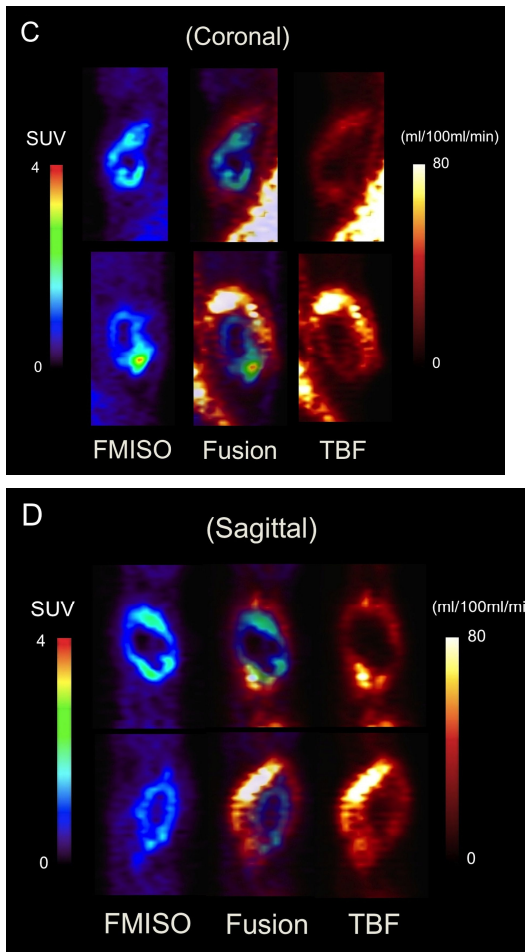


図 1 : 低酸素(FMISO)・血流(TBF)・酸素代謝(TMRO₂)・酸素摂取率(OEF)・血液量(TBV)の PET 画像

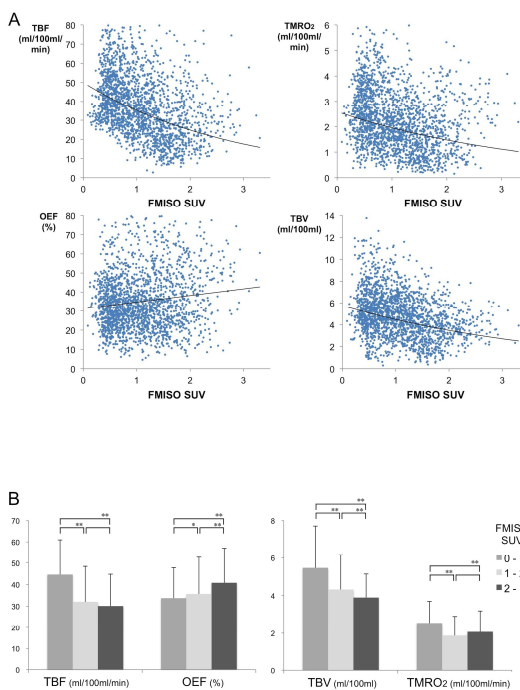


図 2 : 血流などの定量値と低酸素の関係

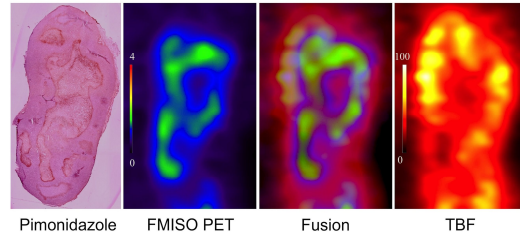


図 3 : 病理染色と PET 画像の比較

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 3 件)

1. Watabe T, Shimosegawa E, Kato H, et al. Paradoxical reduction of cerebral blood flow after acetazolamide loading: a hemodynamic and metabolic study with (15)O PET. *Neurosci Bull.* Oct 2014;30(5):845-856.
2. Watabe T, Shimosegawa E, Kato H, Isohashi K, Ishibashi M, Hatazawa J. CBF/CBV maps in normal volunteers studied with (15)O PET: a possible index of cerebral perfusion pressure. *Neurosci Bull.* Oct 2014;30(5):857-862.
3. Watabe T, et al.: Intratumoral hypoxia, blood flow, and oxygen metabolism in rat xenograft models of C6 glioma: a PET study with ¹⁸F-fluoromisonidazole and ¹⁵O-gas inhalation (投稿・査読中)

〔学会発表〕(計 4 件)

1. Watabe T, Kanai Y, Ikeda H, Horitsugi G, Matsunaga K, Kato H, Isohashi K, Abe K, Shimosegawa E, Hatazawa J. Quantitative PET imaging of intratumoral oxygen metabolism in hypoxic lesions: comparison study of ¹⁸F-FMISO and ¹⁵O-labeled gas inhalation PET. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM 2014). Oct 18-23, 2014, Gothenburg, Sweden.
2. Watabe T, Horitsugi G, Kanai Y, Ikeda H, Kato H, Hanaoka K, Naka S, Isohashi K, Shimosegawa E, Hatazawa J. Quantitative PET imaging of intratumoral oxygen metabolism by ¹⁵O-labeled gas inhalation PET. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's 61th Annual Meeting (SNMMI 2014). June 7-12, 2014, St Louis, USA.
3. 渡部直史、堀次元気、金井泰和、池田隼人、加藤弘樹、花岡宏平、仲定弘、磯橋

- 佳也子、下瀬川恵久、畑澤順、腫瘍内低酸素領域の酸素代謝の定量評価：¹⁸F-FMISO and ¹⁵O-Gas PET、第54回日本核医学会学術総会 2014年11月、大阪
4. 渡部直史、堀次元気、金井泰和、池田隼人、加藤弘樹、花岡宏平、仲定弘、磯橋佳也子、下瀬川恵久、畑澤順、¹⁵O標識ガス吸入PETによる腫瘍内酸素代謝の定量評価、第9回日本分子イメージング学会 2014年5月、大阪

〔その他〕

ホームページ等

大阪大学大学院 医学系研究科 医薬分子イメージング学寄附講座

<http://www.mi.med.osaka-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡部 直史 (WATABE, Tadashi)

大阪大学大学院医学系研究科・寄附講座助教

研究者番号：90648932