

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861099

研究課題名(和文) 悪性腫瘍の放射線治療効率を高める新たなPET画像診断法の開発

研究課題名(英文) Development of PET imaging modality for increasing the radiation treatment efficiency of the malignant tumor

研究代表者

磯橋 佳也子 (ISOHASHI, KAYAKO)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教(常勤)

研究者番号：50598604

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：悪性腫瘍は不均一であり、放射線の感受性が高い部位と低い部位が混在している。放射線治療効率を高めるためには、腫瘍細胞の局在診断や放射線治療効果が期待できる部位を推定することが求められる。本研究ではポジトロン断層撮像法(PET-CT)を用いて、小動物とヒトの頭頸部悪性腫瘍や脳腫瘍において代謝画像を評価し、形態画像や病理組織との比較を行った。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-CT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 tumor is non-uniform. Within malignant tumor, sensitive sites and low portions of the radiation are mixed. In order to increase the radiation therapy efficiency, localization and radiation therapy effect of tumor cells is required to estimate the site can be expected. In this study, metabolism images with PET-CT and morphological images with CT/MRI in the malignant head and neck tumor of the human and the small animal were compared and evaluated. These images were also compared with the pathological tissue and subsequent clinical course. We aim to establish a image evaluation system for the selection of high PET-CT diagnosis and treatment methods of further precision.

研究分野：腫瘍診断学

キーワード：PET 放射線治療 悪性腫瘍

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍の内部は不均一であり、放射線感受性の高い部位と低い部位が混在している。腫瘍内の放射線の感受性が高い部位と低い部位を同定して、感受性が低い部位に放射線をより集中して照射することにより治療効果を高めることが期待できる。

2. 研究の目的

本研究ではポジトロン断層撮像法(PET-CT)を用いて、小動物とヒトの頭頸部悪性腫瘍や脳腫瘍において代謝画像を評価し、形態画像や病理組織との比較を行う。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-CT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)装置の調整や整備を行う。
- ②ヒトの下咽頭癌細胞株(Fadu)を培養して、ヌードマウスの左大腿部皮下に移植し、腫瘍移植モデルを作成する。
- ③腫瘍直径が15mmの時点(腫瘍移植2~3週後)で、一晩絶食下の条件での治療前PET-CT評価を行う。
- ⑤Gammacellを用いて放射線外照射(対向2門)を施行する。
- ⑥放射線治療3週後に治療前と同条件下で治療後PET-CT評価を行う。
- ⑦治療前後の画像結果を比較し、代謝変化、形態変化を評価する。
- ⑧マクロおよびミクロ病理標本と画像結果と比較する。

(2) 臨床研究

- ①腫瘍患者の治療前後のPET/PET-CT評価のデータ蓄積並びに予後予測を行う。従来法のCT/MRIの形態学的画像診断結果と対比し、PET-CT診断能を評価する。
- ②放射線治療後に再発または残存病変が疑われる症例において、追加外照射や中性子補足療法などの適応決定に向け

た新たなPET診断法の開発をめざす。

4. 研究成果

(1) 基礎研究

- ①ヒトの下咽頭癌細胞株(Fadu) (図1)を培養し、ヌードマウス(雄、7週齢)の右大腿部皮下に移植した。移植後2-3週間後に腫瘍移植モデルが作成された(図2)。

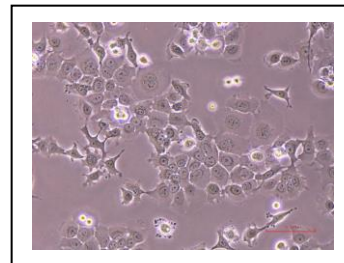
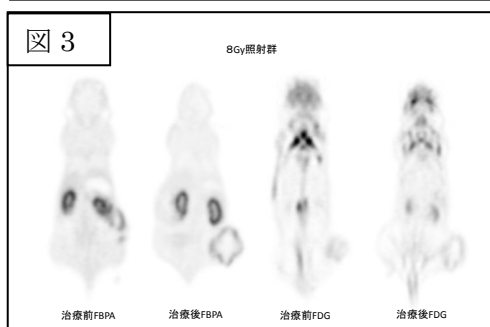
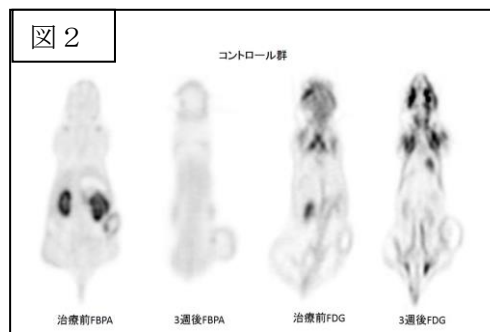


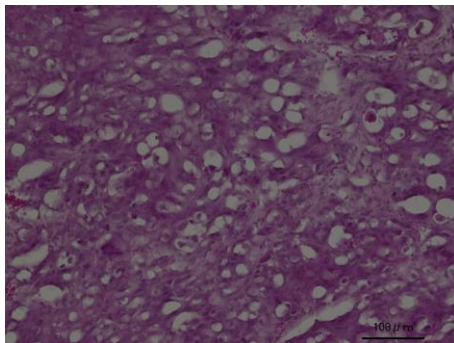
図1 ヒト下咽頭癌細胞(Fadu)

- ②腫瘍直径が15mmの時点(腫瘍移植2~3週後)で、一晩絶食下の条件でPET-CTにて治療前評価を行った。PETでは辺縁優位の腫瘍細胞部にFDG, FBPAともに異常集積が確認され、中心部の壊死巣は集積欠損を示した(図2)。

- ③ Gammacellを用いて放射線外照射(対向2門)を8Gy施行した。放射線照射3週後に治療後のPET評価を行った。辺縁優位の残存腫瘍細胞部にFDG, FBPAともに異常集積が確認され、中心部の壊死や放射線壊死部は集積欠損を示した(図3)。



- ④これら画像と病理標本(HE 染色)を比較した。8Gy 群では放射線の治療効果が中心部に確認できた。集積が認められる部に残存腫瘍細胞を確認した(図4)。



治療3週後の時点では、糖代謝(FDG)とアミノ酸代謝(FBPA)のPET画像評価に顕著な差は観察できなかった。

(2)臨床研究

- ①腫瘍患者において、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。この結果は論文報告した。

- ②放射線治療後に再発または残存病変が疑われる臨床症例において、FDGとFBPAを用いたPET画像評価を行った。治療後の放射線壊死などの炎症病変において糖代謝が亢進しているため、FDG PET/CTの診断能に限界があるが、アミノ酸代謝も軽度ながら亢進しており、FBPA PET/CT診断能にも限界がある傾向を認めた。症例データを蓄積して、今後検討していく。

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 Kayako Isohashi; Mitsuaki Tatsumi; Hiroki Kato; Kentaro Fukushima; Tetsuo Maeda; Tadashi Watabe; Eku Shimosegawa; Yuzuru Kanakura; Jun Hatazawa. Prognostic Value of FDG-PET, Based on the Revised Response Criteria, in Patients with Malignant Lymphoma: A Comparison with CT/MRI Evaluations, Based on the International Working Group/Cotswolds Meeting Criteria. Asia Oceania J Nucl Med Biol. 2015; 3(2): 91-8. 査読有

- ② Watabe T¹, Naka S², Ikeda H³, Horitsugi G³, Kanai Y¹, Isohashi K⁴, Ishibashi M³, Kato H⁴, Shimosegawa E⁴, Watabe H¹, Hatazawa J⁵. Distribution of intravenously administered acetylcholinesterase inhibitor and acetylcholinesterase activity in the adrenal gland: 11C-donepezil PET study in the normal rat. PLoS One. 2014 Sep 16;9(9):e107427. 査読有

[学会発表](計 7 件)

- ① 磯橋佳也子、原発性肺癌または縦隔嚢胞性腫瘍における胸部リンパ節域の評価、第53回日本核医学会学術総会、2013年11月8日、福岡(福岡)
- ② 磯橋佳也子、悪性リンパ腫の分子標的治療薬の効果判定の評価、第53回日本核医学会学術総会、2013年11月8日、福岡(福岡)
- ③ 磯橋佳也子、F-18 FBPA PET: 腫瘍特異的イメージングの現状と問題点、第8回横断的腫瘍フォーラム、2015年7月大阪

- ④ Isohashi K, Kato H, Horitsugi G, Naka S, Kanai Y, Mochida I, Watabe T, Tatsumi M, Shimosegawa E, Hatazawa J. Comparison of the T / B ratio in healthy volunteers and tumor patients. 第12回日本中性子補足療法学会学術大会 2015年9月 神戸
- ⑤ Isohashi K, Shimosegawa E, Kato H, Horitsugi G, Naka S, Kanai Y, Mochida I, Watabe T, Tatsumi M, Hatazawa J. Dynamic whole body distribution of FBPA in humans studied with 3D PET/CT. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM' 15). October 10-14, 2015, Hamburg, Germany. (poster)
- ⑥ 礒橋佳也子、下瀬川恵久、加藤弘樹、堀次元気、仲定宏、金井泰和、持田郁子、渡部直史、巽光朗、畑澤順:FBPA-PETの全身動態分布。2015年11月 東京
- ⑦ 礒橋佳也子、伊藤正敏、馬場 護、熊谷和明、伊藤繁記、佐藤弘樹、山本誠一、畑澤順、乳房専用装置 PEMGRAPH の使用経験 2015年11月 東京

[図書] (計 1 件)

- ① 臨床医のためのPET/CTによる悪性腫瘍の画像診断 南江堂、2015年1月出版

6. 研究組織

(1) 研究代表者

礒橋 佳也子 (ISOHASHI KAYAKO)

大阪大学大学院医学系研究科

特任助教(常勤)

研究者番号 : 50598604

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし