

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07751

研究課題名(和文) 難治癌に対する放射線治療における腫瘍内低酸素の動態解析と高精度放射線治療の融合

研究課題名(英文) Integration of the dynamics of tumor hypoxia and high-precision radiotherapy for refractory cancer

研究代表者

吉村 通央 (Yoshimura, Michio)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：40597936

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：当院にて放射線療法を予定されている膵がん患者を対象にしたFMISO-PETによる低酸素領域の動態解析のためのプロトコルを作成し、倫理委員会の承認を得た。その後、同時FMISO静注後の至適撮像タイミングについての検討を行い、静注後2時間と4時間後の画像を比較し、両撮像タイミングには有意な相関があることが示し、同結果は、国際誌に発表した。この結果を以て、本研究ではFMISO静注後3時間後に撮像を行うこととし、FMISO-PET検査を開始した。現在集まったデータを解析し、有意とすべきカットオフ値について検討を行っているところである。予定の25例の完遂に向けて、今後も症例集積を続けていく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線治療は癌治療において重要な治療の選択肢の一つである。しかしながら、癌の種類によって放射線治療の効果には差が認められ、最も重要な要因の一つが腫瘍内低酸素である。腫瘍内の低酸素領域の存在がしばしば放射線治療の効果を低減し、再発を来すと考えられている。FMISO-PETによる悪性腫瘍内の低酸素イメージングについて様々な研究がなされてきたが、確固たるFMISO-PETの明確な評価項目や閾値が確立しておらず、放射線治療との関連もいまだ議論の多いところである。ゆえに、腫瘍の低酸素領域の局在を同定し放射線治療との関係を検証することで、様々な戦略により治療効果を高めることが可能となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We created the protocol of the analysis of the tumor hypoxic lesions with FMISO-PET for the pancreatic cancer patients treated with neoadjuvant or definitive radiation therapy, and assessed the optimal time point after the injection of FMISO. We showed a high correlation between the FMISO quantitative values at 2-hours and 4-hours after FMISO injection, and reported this results to a peer reviewed international journal. With this result, we decided the time point as 3-hours after the FMISO injection, and started this study from November 2020. By the end of March 2021, seven patients were recruited and received FMISO-PET examination. Now we are analyzing the results and assessing the significant cut-off values, and will continue to recruit the patients to complete a total of 25 patients of this study.

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線治療 低酸素 難治癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の我が国の高齢化社会において、3人に1人は、癌で亡くなると言われ、癌の根絶は今や国民的課題である。放射線治療は、癌の三大療法の一つであり、癌治療において重要な治療の選択肢の一つである。しかしながら、癌の種類によって放射線治療の効果には差が認められ、その理由として様々な要因が指摘されているが、その中の最も重要な要因の一つが腫瘍内低酸素である。腫瘍内の低酸素領域の存在がしばしば放射線治療の効果を低減し、再発を来すと考えられている。ゆえに、腫瘍の低酸素領域の局在を同定することができれば、様々な戦略により治療効果を高めることが可能となる。

1979年、ニトロイミダゾールが低酸素細胞に特異的に集まることが報告され、その後、F-18で標識されたニトロイミダゾール(以下 FMISO と略)が低酸素領域を同定する Positron Emission Tomography (PET)に用いられるようになった。以後、FMISO-PETによる悪性腫瘍内の低酸素イメージングについて様々な研究がなされてきたが、依然として FMISO-PET の明確な評価項目や閾値が確立しておらず、実臨床で応用するまでには至っていない。ゆえに、今後の実用化にあたっては、再現性、経時的変化・FDG-PET、MRI との比較・予後予測などについて、臨床的有用性の検討が必要である。

2. 研究の目的

膵がんは、難治癌であり、手術により根治を目指す場合でも術後再発を来す症例も多い。その解決のため、当院では膵がんに対して、手術前に化学放射線療法を加え組織学的完全治癒切除(R0)率の向上を目指す臨床試験をおこなっている。腫瘍内の治療抵抗性分画である低酸素領域を同定し、高精度放射線治療のターゲットとすることで完全治癒切除率をさらに上げ、治療成績に還元することが最終的な目的である。

3. 研究の方法

臨床試験プロトコール作成

当院膵がん診療ユニットにて放射線療法の予定されている膵がん患者を対象にした FMISO-PET 検査のためのプロトコールを作成し、倫理委員会に提出する。

FMISO の腫瘍内の安定性、経時的変化の解析

低酸素領域の経時的な安定性・再現性について、撮像時間の最適化を行う。FMISO 投与後1点のみの撮像ではなく、FMISO-PET は注射後、2時間、4時間後の2点の撮像をおこない、最適な画像を得られるタイムポイントを検討する。

FMISO の腫瘍内の放射線治療による変化

放射線治療前後で、低酸素部位 FMISO の集積部位が変化する可能性がある。よって、放射線治療前と手術直前の2回 FMISO 検査を行い、放射線治療による低酸素部位の動態を解析する。

FMISO PET 結果の実臨床で使用する放射線治療計画への還元

実臨床として、放射線治療前の FMISO-PET の高 uptake 部位には、放射線治療計画作成時に、線量が不足にならないように留意する。

化学放射線治療中の FMISO uptake の変化の解析

放射線治療中の低酸素領域の動態を検証するため、放射線治療期間中にも FMISO-PET 撮像を行う。放射線治療中の低酸素領域の変化によって、治療効果を予測できる可能性がある。

FMISO-PET と FDG-PET ならびに MRI との相関性の検討

FDG-PET と FMISO-PET 画像の時間的・空間的比較を行い、再発部位との関連について検討する。FDG-PET の取り込みと FMISO PET の取り込みの局在、経時変化についての比較をする。MRI の ADC 値が、化学放射線療法後の効果を予測できるという報告があるが、FMISO-PET の取り込みと MRI ADC 値との比較に関する報告は少ないため、その比較、関連性について検討する。

Radiotherapy Planning Study

最新の強度変調放射線治療の SIB(simultaneous integrated boost)技術を使用することで、照射野内の一部にのみ高線量の放射線を照射し、照射野内の線量にグラデーションをつけることが可能である。そこで、Planning study として、FMISO-PET で描出された低酸素領域に線量増加する計画を作成し、正常臓器の線量制約について検討し、安全に線量増加治療が可能かどうかを検討する。この研究の前半では作成された計画において FMISO 高集積部位が線量低下してい

ないことを確認するのみであるが、後半では、FMISO-PET の取り込み部位に積極的に十分な線量が投与されるような治療計画を作成し、より根治性を高める治療を実臨床で進めて行くことも視野に入れる。

FMISO uptake と切除手術標本の病理学的検討

術前化学放射線治療後の手術の病理検体から、腫瘍の変化、viable な腫瘍の残存の有無を精査し、治療前の FMISO 画像と照合し、低酸素領域と治療効果の相関について解析する。また、腫瘍内の低酸素領域を、免疫染色にて確認し、FMISO-PET 画像と相関をみる。

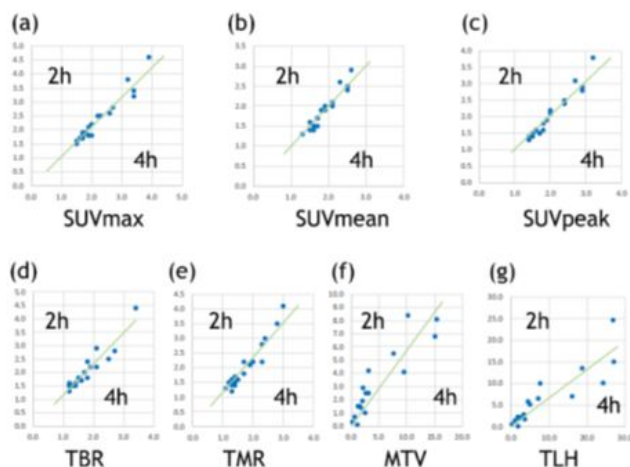
予後追跡

その後、対象患者の局所再発率、全生存率を追跡調査し、化学放射線治療前の低酸素領域ならびに治療による低酸素領域の変化と相関があるかどうかを解析、検討する。

4. 研究成果

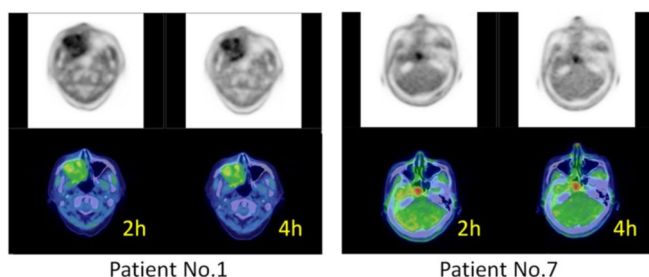
可能症例集積数、治療スケジュールなどを詳細に検討し、研究対象を膀胱がんとすることとし、当院膀胱がん診療ユニットにて術前放射線療法を予定されている膀胱がん患者を対象にした FMISO-PET による低酸素領域の動態解析のためのプロトコルを作成した。

同時に先行研究で行っていた頭頸部癌における FMISO-PET/CT 検査によるデータを解析し、FMISO 静注後の至適撮像タイミングについての検討を行った。具体的には、静注後 2 時間と 4 時間後の画像を比較し、両撮像タイミングには有意な相関があることが証明され、静注後 4 時間待つ必要はないことが示された



Scatterplots of FMISO2h vs FMISO4h 後のパラメーターの散布図。

SUV: Standardized uptake value, TBR: 腫瘍血液比, TMR: 腫瘍筋肉比, MTV: 代謝腫瘍体積, TLH: 全低酸素病変



FMISO2h and FMISO4h の冠状断画像の代表例

同結果は、Molecular Imaging and Biology 誌に発表した。

この結果を以て、本研究では静注後 4 時間待つことなく、FMISO 静注後 3 時間後に撮像を行うこととするプロトコルを完成し、倫理委員会へ申請を行った。

新型コロナ肺炎の影響もあり、倫理委員会の承認に時間を要したが、最終的に承認を取得した。また、当院のサイクロترون施設の移設にとまないと、FMISO 製剤作製工程の確認、精度検証、新研究員の教育などが必要であった。その手順を終了後、2020 年 11 月に、第 1 例目の膀胱がん患者の同意を取得し、FMISO-PET 検査を行った。その後、症例集積に努め、2020 年度内に計 7 名の膀胱がん患者から同意を得て、FMISO-PET 検査を行った。実際に FMISO の uptake が高い部位に放射

線の線量が不足延内ことを確認し、実臨床の治療計画に反映させている。
また、現在集まったデータを解析し、有意とすべきカットオフ値について検討を行っているところである。

当院のサイクロトロンに移設に伴い、FMISO-PET 検査を 2020 年秋まで施行できない状況となってしまうことに加え、新型コロナ肺炎の影響により、倫理委員会の承認に時間がかかったことと、放射線治療を受ける膵がん患者数の減少もあったため、当初の予定より進捗が遅れてしまっただが、予定の 25 例の完遂に向けて、今後も症例集積を続けていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kawamura Mitsue, Yoshimura Michio, Shimizu Yoichi, Sano Kohei, Ishimori Takayoshi, Nakamoto Yuji, Mizowaki Takashi, Hiraoka Masahiro	4. 巻 2021
2. 論文標題 Evaluation of Optimal Post-Injection Timing of Hypoxic Imaging with 18F-Fluoromisonidazole-PET/CT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Imaging and Biology	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11307-021-01580-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中本 裕士 (Nakamoto Yuji) (20360844)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	石守 崇好 (Ishimori Takayoshi) (70742211)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------