

平成 30 年 4 月 20 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26282144

研究課題名(和文) 光イメージングによる腫瘍血管・低酸素を標的とした抗癌剤反応性バイオマーカーの開発

研究課題名(英文) Search for new biomarker of anti-cancer drug effect using near-infrared diffuse optical spectroscopy targeting vasculature and hypoxia

研究代表者

阪原 晴海 (SAKAHARA, Harumi)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：10187031

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,000,000円

研究成果の概要(和文)：拡散光スペクトロスコピーで得られる光学パラメータが乳がん患者において術前化学療法の効果予測のバイオマーカーとして用いられるか評価した。拡散光イメージングで測定した総ヘモグロビン濃度の変化は病理学的完全奏功を予測し得たが、予測能はFDG-PETで測定したFDG集積の変化に劣った。光学パラメータの測定は放射線被ばくがなく、ベッドサイドで手軽に施行できるため、診断精度を上げ実用化を目指している。

研究成果の概要(英文)：Diffuse optical spectroscopy is used for evaluation of tumor blood volume quantified by tissue hemoglobin concentrations. We investigated whether early changes in tumor total hemoglobin concentration predict a pathological complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer, and we compared the predictive value of pCR between optical spectroscopy and FDG-PET. Although changes in tumor hemoglobin concentration predicted pCR to chemotherapy with moderate accuracy, the diagnostic performance of optical spectroscopy was not superior to that of metabolic response monitored by FDG-PET.

研究分野：核医学、放射線診断学

キーワード：画像診断システム 拡散光イメージング 乳がん

1. 研究開始当初の背景

近年、局所進行乳がんのみならず、早期乳がんにおいても化学療法を施行することが一般的になった。しかし、どのような患者群に対して治療効果が高いのかを予測する有用なバイオマーカーがなく、新たな手法によるバイオマーカーの開発が必要となっている。こうした中、生体機能イメージングは従来のように腫瘍の縮小だけではなく、代謝の変化、血流の変化を数時間～数日以内の超早期に抗がん剤による腫瘍の代謝の変化を捉えることで、いち早く治療効果を予測することのできるバイオマーカーとして期待されている。

例えば、 ^{18}F -fluorodeoxyglucose を用いる positron emission tomography (以下 FDG-PET) では術前化学療法の 1 - 2 サイクル目の早期の取り込みの減少率で治療後の病理学的効果を予測できるという報告が多数みられる。しかし FDG-PET の場合、放射線被ばくの問題があり、また検査費用も高額である。

そこで可視光や近赤外光を利用した拡散光スペクトロスコピーによる生体機能イメージングに注目した。この装置は極めて低侵襲であり、ベッドサイドで何度でも測定ができるというメリットがある。

米国では既に拡散光スペクトロスコピー装置を用いた術前化学療法の早期治療効果予測の実行可能性について検証する多施設臨床試験が進行中であり、国際的にも注目されている。

日本では、国産の優れた計測機器が開発されているにも関わらず、がん領域の研究はほとんど認知されておらず、基礎的・臨床的な研究の推進が急務である。

2. 研究の目的

近赤外光拡散光スペクトロスコピーを用いて測定した組織ヘモグロビン濃度、組織酸素飽和濃度などが、乳がん化学療法の超早期治療効果予測に有効かどうかを前向きな臨床研究で検証する。

血管新生阻害薬はがんの血管新生を抑えることで腫瘍の血流が低下し、組織ヘモグロビン濃度が変化することが予想される。血管新生阻害薬の効果とヘモグロビン濃度の変化の関係を明らかにする。

拡散光スペクトロスコピーを用いる乳がんのヘモグロビン濃度の測定には胸壁の筋肉の影響を受けることが知られている。胸壁の影響を定量的に評価し、胸壁の影響を考慮に入れたヘモグロビン濃度の評価法を開発する。

3. 研究の方法

浜松医科大学医学部附属病院と埼玉医科大学国際医療センターの2施設で医師主導の共同研究として行った。原発性乳がん術前化学療法の適応のある患者に対して、抗がん剤投与前、1サイクル後(3週間後)、2サイクル後(6週間後)の3回、近赤外光拡散光スペクトロスコピー装置を用いて腫瘍の光学特性を測定し、総ヘモグロビン濃度を計算した。用いた測定装置は2施設とも浜松ホトニクス社製時間分解分光システムである。化学療法のレジメンはエピルピシン、シクロフォスファミド、タキサン系薬剤などを用いる標準的化学療法とし、目標症例数は当初 50 例としたが、最終的に100例を登録した。手術で摘出した標本に対して抗がん剤の効果を経理的に評価し、病理学的完全奏功 (pCR) を主要評価項目とした。比較試験として抗がん剤投与前、2サイクル後(6週間後)の2回FDG-PETを行い、腫瘍のグルコース取り込み能(maximal standardized uptake value, SUVmax)を求めた。総ヘモグロビン濃度の変化率を指標としたpCRの予測能とSUVmaxの変化率を指標としたpCRの予測能をROC解析で比較した。

進行乳がん患者を対象に血管新生阻害薬ベバシズマブの血管リモデリングと組織酸素化のモニタリングのために拡散光スペクトロスコピーを用いてベバシズマブ投与前後で腫瘍ヘモグロビンを測定した。対象症例は28例である。

研究の過程で拡散光スペクトロスコピーを用いる乳がんのヘモグロビン濃度の測定には胸壁の筋肉の影響が強く表れることが示され、その影響を定量的に評価することを検討した。

4. 研究成果

(1) 術前化学療法の効果予測

登録した100例のうち、解析可能であったのは86症例であった。pCRに達した乳がんは16例(18%)であった。pCR群はnon-pCR群と比較して、総ヘモグロビン濃度の減少率は有意に高く、1サイクル目の減少率よりも2サイクル目の減少率のほうが高い傾向にあった。診断能についてROC解析では、1サイクル後のAUCは0.69、2サイクル後のAUCは0.75であり、FDG-PET/CTによる診断能 AUC 0.9には及ばなかった(図1)。またサブタイプ別の解析ではトリプルネガティブ乳がんにおいて最も診断能が高く、HER2タイプやルミナルタイプでは低い傾向にあった。

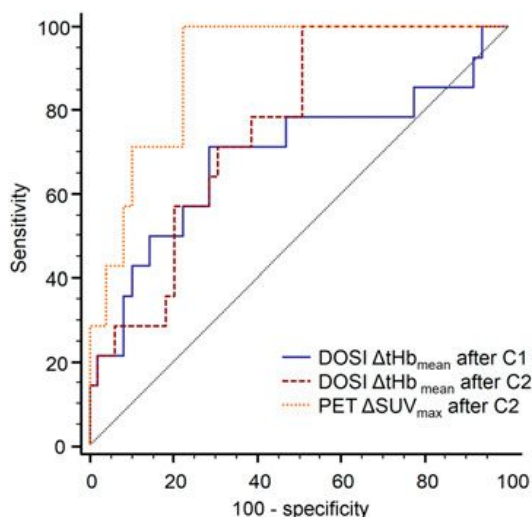


図1. 化学療法1サイクル後の総ヘモグロビン濃度の変化率、2サイクル後の総ヘモグロビン濃度、SUV_{max}の変化率による化学療法効果予測能の比較。

(2) 血管新生阻害薬ベバシズマブの血管リモデリングと組織酸素化のモニタリング

初回導入のみベバシズマブを単剤で使用し、その前後数時間~6日目までの短期間の治療反応性について拡散光イメージングを

用いて計測した。さらに治療前と治療後2サイクル後(約50日後)にDCE-MRI、FDG-PET/CTをペアで施行し、臨床的な治療効果を客観的に評価した。PETによるResponder群(N=18)は治療前SO₂が高く、またベバシズマブ投与後数日でSO₂が急速に上昇する現象が見られる一方、Nonresponder群(N=10)はSO₂が低く、治療開始後、SO₂のレベルが有意に低下する傾向が見られた(図2)。またNonresponder群では総ヘモグロビン量が高い傾向があり、これは腫瘍血管量の高低との関連が示唆された。血漿バイオマーカーではベバシズマブのNonresponder群で血管新生因子(VEGF、bFGF、TGF)がResponder群と比較して有意に上昇する傾向にあった

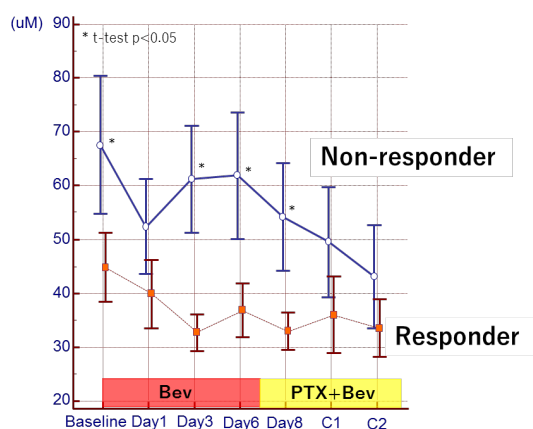


図2. 腫瘍組織の総ヘモグロビン濃度の変化。

(3) 測定値に及ぼす胸壁の影響

拡散光スペクトロスコピープローブと超音波プローブを組み合わせて取得したデータの検討から、測定される総ヘモグロビン量は、胸壁に近い範囲では胸壁が大きく影響し、皮膚胸壁間距離が小さくなるにつれて総ヘモグロビン量は大きく測定されることが分かった。また閉経前後で測定値が異なり、閉経前で高い傾向があることが分かった(図3)。さらに腫瘍部の総ヘモグロビン量は、皮膚胸壁間距離および閉経の状態を加味した検討では、全例が正常乳腺より高値を示すことが明らか

となった(図4)。測定された正常乳腺組織のヘモグロビン濃度から皮膚胸壁間距離を横軸にとった標準曲線を作成し、その深さの腫瘍のヘモグロビン濃度から差し引くことにより、胸壁の影響の少ない腫瘍のヘモグロビン濃度の指標が得られると考えている。

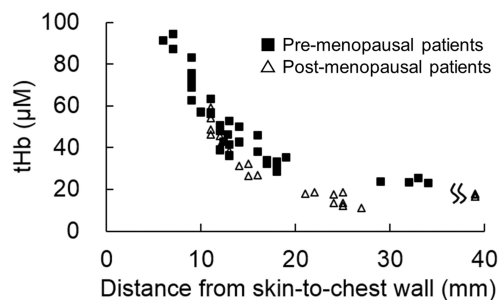


図3. 正常乳腺の皮膚胸壁間距離と総ヘモグロビン濃度の関係。

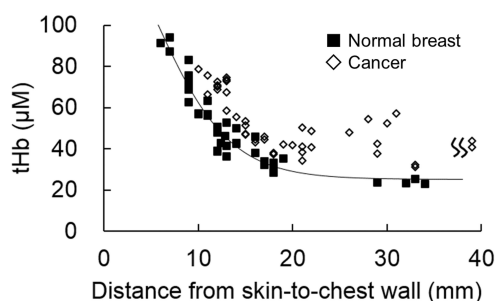


図4. 閉経前患者の皮膚胸壁間距離と正常乳腺および腫瘍の総ヘモグロビン濃度)の関係

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 5 件)

- (1) Yoshizawa N, Ueda Y, Mimura T, Ohmae E, Yoshimoto K, Wada H, Ogura H, Sakahara H: Factors affecting measurement of optic parameters by time-resolved near-infrared spectroscopy in breast cancer. J Biomed Opt 査読有 23 (2) 1-6. 2018
- (2) Ueda S, Saeki T, Osaki A, Yamane T, Kuji I: Bevacizumab Induces Acute Hypoxia and Cancer Progression in Patients with Refractory Breast Cancer: Multimodal Functional Imaging and Multiplex Cytokine Analysis. Clin Cancer Res 査読有 23 (19): 5769-5778. 2017

- (3) Yoshizawa N, Ueda Y, Nasu H, Ogura H, Ohmae E, Yoshimoto K, Takehara Y, Yamashita Y, Sakahara H: Effect of the chest wall on the measurement of hemoglobin concentrations by near-infrared time-resolved spectroscopy in normal breast and cancer. Breast Cancer 査読有 23 (6), 844-850, 2016.
- (4) Ueda S, Yoshizawa N, Shigekawa T, Takeuchi H, Ogura H, Osaki A, Saeki T, Ueda Y, Yamane T, Kuji I, Sakahara H: Near-infrared diffuse optical imaging for early prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: a comparative study using FDG-PET/CT. J Nucl Med 査読有 57 (8): 1183-1188, 2016.
- (5) Ueda S, Saeki T, Takeuchi H, Shigekawa T, Yamane T, Kuji I, Osaki I: In vivo imaging of eribulin-induced reoxygenation in advanced breast cancer patients: a comparison to bevacizumab. Br J Cancer 査読有 114 (11): 1212-1218, 2016

〔学会発表〕(計 4 件)

- (1) Yoshimoto K, Ohmae E, Yamashita D, Suzuki H, Homma S, Mimura T, Wada H, Suzuki T, Yoshizawa N, Nasu H, Ogura H, Sakahara H, Yamashita Y, Ueda Y: Development of time-resolved reflectance diffuse optical tomography for breast cancer monitoring. SPIE Photonics West 2017, January 28-February 2, 2017, San Francisco, CA, USA.
- (2) Ueda S, Yoshizawa N, Shigekawa T, Takeuchi H, Ogura H, Osaki A, Saeki T, Ueda Y, Yamane T, Kuji I, Sakahara H: Change in tumor hemoglobin concentration during neoadjuvant chemotherapy may predict pathological response in ER-negative breast cancer, but not in ER-positive breast cancer. SPIE Photonics West 2017, January 28-February 2, 2017, San Francisco, CA, USA.
- (3) Kuji I, Ueda S, Yamane T, Shimano Y, Saeki T: Correlation between intracellular hypoxia and ineffective neovascularization with increase of concentration of hemoglobin in breast cancer measured by ¹⁸F-fluoroimidazole PET/CT and diffusion optical spectroscopy. SNMMI 2015 Annual

Meeting, June 6-10, 2015, Baltimore, MD, USA.

- (4) Ogura H, Yoshizawa N, Ueda S, Hosokawa Y, Matsunuma R, Tochikubo J, Nasu H, Shigekawa T, Takeuchi H, Osaki A, Saeki T, Yoshimoto K, Ohmae E, Suzuki T, Ueda Y, Yamashita Y, Sakahara H:
Near-infrared diffuse optical imaging for early prediction to neoadjuvant chemotherapy in patients with primary breast cancer. 38th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec 08-Dec 12, 2015, San Antonio, TX, USA.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 4 件)

名称: 生体計測装置及び生体計測方法
発明者: 佳元健治, 上田之雄, 大前悦子, 三村徹也, 芳澤暢子, 那須初子, 小倉廣之, 阪原晴海
権利者: 浜松ホトニクス株式会社, 国立大学法人浜松医科大学
種類: 特許
番号: PCT/JP2017/031829
出願年月日: 2017年9月4日
国内外の別: 国外

名称: 乳房計測方法及び計測装置
発明者: 上田之雄, 矢巻悦子, 阪原晴海, 小倉廣之, 那須初子, 芳澤暢子
権利者: 浜松ホトニクス株式会社, 国立大学法人浜松医科大学
種類: 特許
米国移行日: 平成28年11月11日
米国出願番号: US 15/310508
米国出願公開日: 平成29年5月4日
米国出願公開番号: US-2017-0119292-A1
国内外の別: 国外

名称: 生体計測装置及び生体計測方法
発明者: 佳元健治, 上田之雄, 大前悦子, 三村徹也, 芳澤暢子, 那須初子, 小倉廣之, 阪原晴海
権利者: 浜松ホトニクス株式会社, 国立大学法人浜松医科大学
種類: 特許
番号: 特願 2016 - 172933
出願年月日: 2016年9月5日
国内外の別: 国内

名称: 乳房計測方法及び計測装置
発明者: 上田之雄, 矢巻悦子, 阪原晴海, 小倉廣之, 那須初子, 芳澤暢子

権利者: 国立大学法人浜松医科大学, 浜松ホトニクス株式会社

種類: 特許

番号: PCT/JP2015/062804

出願年月日: 2015年4月28日

国内外の別: 国外

取得状況(計 1 件)

名称: 乳房計測装置

発明者: 鈴木俊彦, 山下 豊, 上田之雄, 矢巻悦子, 山下大輔, 佳元健治, 阪原晴海, 小倉廣之, 那須初子

権利者: 浜松ホトニクス株式会社, 国立大学法人浜松医科大学

種類: 特許

番号: 第 5648957 号

取得年月日: 平成 26 年 11 月 21 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

光マンモグラフィー: 乳がん機能イメージングの臨床応用

<http://blog.livedoor.jp/opticbreast/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阪原 晴海 (SAKAHARA, Harumi)
浜松医科大学・医学部・教授
研究者番号: 10187031

(2) 研究分担者

小倉 廣之 (OGURA, Hiroyuki)
浜松医科大学・医学部・助教
研究者番号: 50402285

芳澤 暢子 (YOSHIZAWA, Nobuko)
浜松医科大学・医学部・助教
研究者番号: 10402314

佐伯 俊昭 (SAEKI, Toshiaki)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50201512

上田 重人 (UEDA, Shigeto)
埼玉医科大学・医学部・助教
研究者番号: 20646947

久慈 一英 (KUJI, Ichiei)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号: 90283142

(3) 連携研究者

山下 豊 (YAMASHITA, Yutaka)
浜松ホトニクス株式会社・中央研究所・研

究主幹（理事）

研究者番号： 80393982

上田之雄（UEDA, Yukio）

浜松ホトニクス株式会社・中央研究所・第

7研究室副研究室長

30393987

(4)研究協力者

なし