

令和元年6月5日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09970

研究課題名(和文) 低酸素PETによる膵癌の治療ストラテジー構築

研究課題名(英文) Establishment of therapeutic strategy for pancreatic cancer by hypoxic PET

研究代表者

山根 登茂彦 (Yamane, Tomohiko)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20526660

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：まず膵臓癌患者についてFMISO-PET/CTを行うプロトコルの確立を試み、FMISO 7.4MBq/kgを静注し150分後よりPET/CTで撮像するプロトコルで妥当であることが示された。次に手術予定の膵臓癌症例に対しFMISO-PET/CTを行い、以下の結果を得た：(1)手術適応外症例の方がFMISO集積は高い傾向があったが有意差はなかった。(2)手術標本でHIF-1発現が強いとFMISO集積は高い傾向があったが有意差はなかった。(3)FMISOの高集積が見られた群は見られなかった群に対し、無再発生存および全生存が有意に短かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポジトロン断層・コンピュータ断層複合撮影(PET/CT)を用いることで、腫瘍の代謝や機能情報を得ることができる。本研究は組織低酸素を評価できるとされる[18F]fluoromisonidazole (FMISO)と呼ばれる放射性医薬品を用い膵臓癌の低酸素を非侵襲的に評価し、これが予後に関連するか否かについて検討を行った。手術が予定された膵臓癌の症例に対してFMISO-PET/CTを行い、検討を加えた。FMISOの高集積が見られた膵臓癌は再発しやすく、また早期に死亡する傾向が得られた。FMISO-PET/CTは、治療方針の決定など、膵臓癌のマネジメントにおいて重要な判断ができる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：At first, we tried to establish a protocol of [18F]FMISO-PET / CT for pancreatic cancer patients and showed that it is appropriate to acquire PET/CT images 150 minutes after intravenous injection of 7.4MBq/kg [18F]FMISO. Then, [18F]FMISO-PET/CT was performed for patients with pancreatic cancer scheduled for surgery. The following results were obtained: (1) [18F]FMISO uptake tended to be higher in patients who did not apply surgery, but no significant difference was found. (2) Cases with strong HIF-1 expression in surgical specimens tended to have high [18F]FMISO accumulation, but there was no significant difference. (3) The group of pancreatic cancer with high accumulation of [18F] FMISO have significantly shorter recurrence-free survival and overall survival than the group without.

研究分野：放射線医学・核医学

キーワード：低酸素 膵臓癌 F-18 FMISO PET/CT

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌治療の現状

進行膵癌の治療成績は他の癌腫に後塵を拝する状況にある。化学療法や放射線治療など、各々の治療で一定の効果が報告されることはしばしばあるが、予後に与える影響は限られている。その一つの原因として、種々の治療が有機的なストラテジーを構築できていないことが考えられる。治療法の選択や組み合わせ、適切な治療時期の判断を明確なエビデンスに基づき行うことができれば、患者の腫瘍環境に合わせたテーラーメイド医療が実現されるものと考えられる。

腫瘍の低酸素環境

腫瘍内の微小環境を判断する上で、「低酸素」の重要性が注目されている (Semenza GL, *Nature Rev Cancer* 3,721-32,2003)。悪性腫瘍の進行過程で腫瘍内部に生じる「低酸素環境」は、放射線治療や薬物療法に抵抗性を示すことが古くから知られている。近年、分子生物学的なアプローチからさまざまな低酸素の機構が解明されつつあり、それを利用した治療薬も開発段階にある (Rischin D, et al. *J Clin Oncol* 28,2989-95,2010)。

この低酸素に関する分子生物学的な知見が臨床応用されるためには、臨床的にも正確に低酸素が評価できることが必須である。近年、より低侵襲に生体内の低酸素を反映する方法として、低酸素トレーサを利用した positron emission tomography (PET) 検査が有望と考えられている。

低酸素 PET の現状

PET は臨床で広く使用される ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) 以外にもさまざまなトレーサが開発されており、代謝やレセプター発現等を評価することができる。低酸素領域を評価できるトレーサの開発も行われており、 ^{18}F -fluoromisonidazole (FMISO) はその代表的な薬剤である。

FMISO-PET を用いた臨床研究は主に脳腫瘍や頭頸部癌で行われており、主に放射線治療の効果予測の有用性が報告されている。本研究代表者らが行った頭頸部癌に対する放射線化学療法を対象とした研究 (Yamane T, *Mol Imaging Biol* 13,227-31,2011; Kikuchi M, *Ann Nucl Med* 25,625-33,2011) は、FMISO-PET が予後因子としての有用であることを報告しており、主要な総説でも評価されている (Michael R, *Nature Rev Clin Oncol* 9,674-87,2012)。

一方で、低酸素トレーサを用いた研究は、腹部臓器については十分検討されていない。一つの理由として、呼吸性移動や周囲臓器の影響により、従来の PET 装置で腹部臓器を評価するには限界があったためと考えられる。近年は computed tomography (CT) や magnetic resonance imaging (MRI) との融合や呼吸同期の開発などさまざまな技術革新があり、膵臓など従来は困難であった臓器の低酸素領域が PET で評価できる可能性が高まっている。

今後の膵癌治療戦略における低酸素 PET の役割

腫瘍の悪性度には低酸素が大きく関与しており、治療戦略に与える影響は無視できない。膵臓癌の低酸素領域を非侵襲的に測定する技術を確立することで、低酸素バイオマーカーとして治療ストラテジー構築の重要な指標となることが期待される。低酸素トレーサを利用した PET は、臨床的観点に最も近い低酸素測定法であり、膵癌の治療成績向上、テーラーメイド医療の実現のため、早急な技術確立、臨床応用が臨まれる。

2. 研究の目的

- (1) 膵臓癌に対する低酸素トレーサを用いた PET 検査の撮像プロトコルを確立すること。
- (2) 低酸素トレーサの集積部位と病理学的に評価される低酸素部位との一致・関連を検証すること。
- (3) 低酸素トレーサの集積が化学療法・放射線治療の効果に応じて変化し、治療効果を反映していることを検証すること。
- (4) 膵臓癌の治療ストラテジーに低酸素トレーサを用いた PET 検査を加えることで適切な治療効果の予測・判定を行い、予後の改善に貢献できる可能性について検証すること。

3. 研究の方法

まず FMISO-PET/CT の臨床例に対し、7.4MBq/kg を静注し 150 分後より PET/CT で撮像するプロトコルを開始し、妥当性を検討した。

手術予定の膵癌症例に対して FMISO-PET/CT を行い、適応外症例との集積の違い、組織像における hypoxic inducible factor (HIF) 1- 発現の違い、その後に行われた治療 (化学療法・放射線治療) および経過観察を含めた無再発生存率および全生存率との関連を検討した。

4 . 研究成果

- (1) FMISO-PET/CT を行うプロトコルの確立を試み、FMISO 7.4MBq/kg を静注し 150 分後より PET/CT で撮像するプロトコルで妥当であることが示された。
- (2) 手術適応外症例の方が FMISO 集積は高い傾向があったが有意差はなかった。
- (3) 手術標本で HIF-1 発現が強いと FMISO 集積が高い傾向があったが有意差はなかった。
- (4) FMISO の高集積が見られた群は見られなかった群に対し、無再発生存および全生存が有意に短かった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 1 件）

1. Yamane T, Aikawa M, Yasuda M, Fukushima K, Seto A, Okamoto K, Koyama I, Kuji I. [¹⁸F]FMISO PET/CT as a preoperative prognostic factor in patients with pancreatic cancer. EJNMMI Research 2019 9:39 査読あり
(ア) <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0507-8>

〔学会発表〕（計 3 件）

1. Yamane T, Fukushima K, Seto A, Kuji I. Tumor hypoxia evaluated by [F-18]FMISO PET/CT as a preoperative prognostic factor in patients with pancreatic cancer. Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, 2019
2. Yamane T, Aikawa M, Yasuda M, Seto A, Kuji I. ¹⁸F-FMISO PET/CT as a preoperative prognostic factor in patients with pancreas cancer. 30th annual congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2017
3. 山根登茂彦、瀬戸陽、久慈一英、合川公康、安田政実. 膵臓癌術前評価における ¹⁸F-FMISO PET/CT 第 50 回埼玉核医学研究会, 2017

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：久慈 一英

ローマ字氏名：(KIJI, ichiei)

所属研究機関名：埼玉医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8 桁）：90283142

研究分担者氏名：合川 公康

ローマ字氏名：(AIKAWA, masayasu)

所属研究機関名：埼玉医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：20438823

研究分担者氏名：良沢 昭銘

ローマ字氏名：(RYOZAWA, shoumei)

所属研究機関名：埼玉医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：60363123

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。