

令和元年6月13日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10293

研究課題名(和文) マルチパラメトリック拡散光イメージングを用いたがん薬物治療の超早期治療効果予測

研究課題名(英文) Early prediction of tumor response in cancer patients using multiparametric diffuse optical spectroscopic imaging

研究代表者

上田 重人 (UEDA, SHIGETO)

埼玉医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：20646947

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は乳癌の術前化学療法において、時間分解拡散光スペクトロスコピーイメージング装置(TRS)を用いて、治療前、1-3サイクル後に腫瘍ヘモグロビン濃度(tHb,  $\mu\text{M}$ )を計測し、その減少率が大きい治療反応群は非反応群と比較して、病理学的完全奏効率が高かった。ブロードバンドなセンシング技術を採用することで、マルチパラメトリックな組織代謝パラメータの測定装置(以下 TRS-21-6W)の開発をした。TRS-21-6Wによる乳がん病変部と正常組織を比較したところ、腫瘍では正常組織に比べてtHbや水分量(Water, %)が多く、脂肪量(Lipid, %)が低いなど特徴を有した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1) MRIやFDG-PETは造影剤の使用や費用の面から実地医療では使用回数に制限がある。この点、拡散光イメージングは近赤外光を体表面に照射するだけで画像構築ができるため、侵襲が少なく、患者さんに何回でも測定できるという利点がある。

2) ヘモグロビン濃度のほかに、酸素飽和度・水・脂肪濃度、散乱強度を加えたマルチパラメトリック拡散光イメージングの構築が可能となり、本邦初の試みである。

研究成果の概要(英文)：This study reports data from three clinical studies using the time-resolved diffuse optical spectroscopy (TRS) system among breast cancer patients. The parameters of oxy-hemoglobin (O<sub>2</sub>Hb), deoxy-hemoglobin (HHb), total hemoglobin (tHb), and oxygen saturation (S<sub>O<sub>2</sub></sub>) were evaluated using TRS and its efficacy was tested in three trials. In trial, we used TRS to monitor tumor hemodynamic response to neoadjuvant chemotherapy (n = 100) and found that pathological complete response (pCR) tumors had significantly lower tumor tHb than non-pCR tumors; We also developed measurement system (TRS-6W) of tissue water and lipid of tissue. In conclusion, our results show that hemodynamic and physiological monitoring of tumors by TRS could pair the unique features of tumor physiology to drug therapy and contribute to patient-tailored medicine. We recently established a platform for performing TRS in patients with breast cancer.

研究分野：乳がん薬物療法

キーワード：ヘモグロビン 水 脂肪 酸素飽和度 拡散光スペクトロスコピー 乳がん

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

#### 1. 研究開始当初の背景

個別化治療のために抗がん剤や分子標的療法の薬剤感受性を予測するアプローチとして、近年、生体機能イメージングを用いてがんの生物学的特性を測定し、治療効果を予測する手法が注目されている。我々は、浜松ホトニクス中央研究所と協力して、拡散光スペクトロスコピーを用いて近赤外光を体表組織に当てることで、低侵襲に生体機能パラメータの計測する技術を開発している。

#### 2. 研究の目的

拡散光スペクトロスコピーを用いて、乳がん組織を画像化し、乳がん化学療法前および早期（投与数日後、1-2 サイクル終了後）に、腫瘍ヘモグロビン量、組織酸素飽和濃度、水濃度、脂肪濃度、散乱強度の5項目のマルチパラメータを同時測定し、早期治療効果予測に有効かどうかを乳がん患者さんの乳房組織を測定し、検証する。この装置を実用化し、治療のオーダーメイド化を目指す。

#### 3. 研究の方法

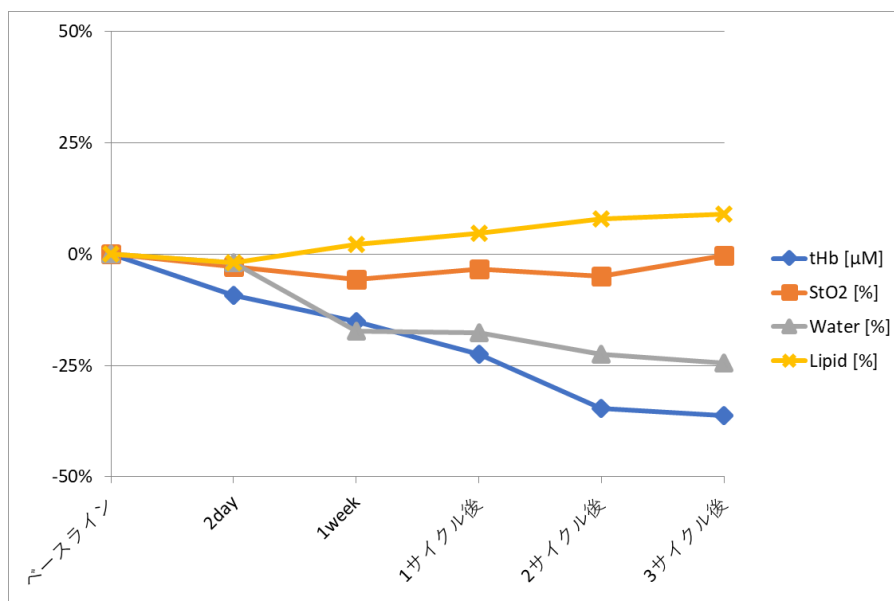
拡散光スペクトロスコピー（以下 TRS）の性能評価と同時に術前化学療法の早期治療効果モニターリングを行い、病理学的治療効果について FDG-PET との診断能を比較する。さらにマルチパラメータ（tHb・酸素飽和度・水・脂肪・散乱強度）と PET など既存画像とのデータを比較検証する。

#### 4. 研究成果

我々は乳癌の術前化学療法において、時間分解拡散光スペクトロスコピーイメージング装置 (TRS)を用いて、治療前、1-3 サイクル後に腫瘍ヘモグロビン濃度(tHb,  $\mu\text{M}$ )を計測し、その減少率が大きい治療反応群は非反応群と比較して、病理学的完全奏効率が高かった。ブロードバンドなセンシング技術を採用することで光の波長を広げ、マルチパラメトリックな組織代謝パラメータの測定装置(以下 TRS-21-6W)の開発をした。TRS-21-6W による乳がん病変部と正常組織を比較したところ、腫瘍では正常組織に比べて tHb や水分量 (Water,%)が多く、脂肪量 (Lipid,%)が低いなど特徴を有した。我々は乳癌の術前化学療法の臨床研究において、時間分解拡散光スペクトロスコピーイメージング装置(TRS)を用いて、治療前、1-3 サイクル後に腫瘍ヘモグロビン濃度(tHb,  $\mu\text{M}$ )を計測し、その減少率が大きい治療反応群は非反応群と比較して、病理学的完全奏効率が高いことを報告した (JNM2016)。近年、腫瘍では正常組織に比べて水分量 (Water,%)が多く、脂肪量(Lipid,%)が低いなど特徴を有し、Water と Lipid は腫瘍間質の浮腫、脂肪代謝を計測する上で重要な指標になる可能性があるとして報告されている。今回、ブロードバンドなセンシング技術を採用して光の波長を広げ、マルチパラメトリックな組織代謝パラメータの測定装置(以下 TRS-21-6W)を開発し、パイロット研究を実施した。(方法)原発性乳癌患者 10 名を登録した。腫瘍直上と正常乳腺の組織代

謝パラメータを測定し、術前化学療法の開始前および早期(投与数日後、1-3 サイクル終了後)に、腫瘍 tHb、組織酸素飽和濃度(StO<sub>2</sub>,%)、Water、Lipid の 4 項目のマルチパラメータを同時測定した。統計解析は t-検定で行った。(結果)解析可能な症例は 7 例であった。治療前の腫瘍直上と対側正常乳房の値は、tHb (平均 28.5 μM±62.1 vs. 18.0 μM±39.5, p =0.01), StO<sub>2</sub> (平均 76.5%±30.3 vs. 82.4%±8.3, p =0.02), Water (平均 30.3%±81.3 vs. 16.4%±21.6, p = 0.003), Lipid (平均 55.0%±30.5 vs. 66.2%±19.7, p = 0.001)であった。治療開始後 2day,1week,および 1-3 サイクル後のパラメータ変動を Figure に示した。(結語)化学療法後、腫瘍 tHb と Water は低下する一方、Lipid は上昇する傾向にあった。TRS-21-6W を用いた光学的生体機能の多面的計測により腫瘍の微小環境や薬物の治療効果の特性を数値化・可視化できるものと考ええる。

(乳癌化学療法前、治療中の組織ヘモグロビン、酸素飽和度、水、脂肪パラメータの変化)



## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

1 . Ueda S and Saeki T, Early Therapeutic Prediction Based on Tumor Hemodynamic Response Imaging: Clinical Studies in Breast Cancer with Time-Resolved Diffuse Optical Spectroscopy, Applied sciences, 9(1), 3, 1-13, 2018 (査読あり)

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. 2017 Jul 5. (査読あり)

[学会発表](計 4 件)

1. 上田重人等、ベバシズマブによる腫瘍低酸素の誘導と治療効果との関連についての核医学的考察 第 117 回日本外科学会学術集会 PS-239 ポスターセッション、2017 年
2. 上田重人等、ベバシズマブによる急性低酸素の誘導とがん進展に関する核医学的・分子生物学的考察 第 55 回日本癌治療学会学術集会 O-16-2 乳癌基礎：口演（優秀演題賞受賞）2017 年
3. 上田重人等、初回導入ホルモン療法による治療層別化への機能イメージングの臨床応用：FDG-PET と拡散光イメージング、第 26 回日本乳癌学会学術総会、口演、2018 年
4. S Ueda, H Takeuchi, T Shigekawa, T Yamane, I Kuji, A Osaki, T Saeki, Eribulin induces vascular remodeling and reoxygenation in advanced breast cancer patients: a comparison to bevacizumab; San Antonio Breast Cancer Symposium, P4-02-04, Dec 2017 (Poster presentation)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔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：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：上田 之雄(浜松ホトニクス中央研究所)、山下 豊(浜松ホトニクス中央研究所)

ローマ字氏名：(Yukio, Ueda), (Yutaka, Yamashita)

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。