

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16781

研究課題名（和文）免疫治療における効果予測・評価のための低酸素イメージングバイオマーカーの確立

研究課題名（英文）Establishment of hypoxia imaging biomarkers for prediction and evaluation of efficacy in immunotherapy.

研究代表者

渡邊 史郎（WATANABE, Shiro）

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：10802415

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）：低酸素イメージング剤と半導体PETを用いて、免疫治療の治療効果予測/判定に有用な非侵襲的画像診断マーカーの確立を目標として、デジタル半導体検出器を搭載した最新のフルデジタルPET/CT装置を用いて、微小な構造での定量評価について以下の基礎的検討を行った。（1）小血管（冠動脈・頸動脈）における炎症性プラークの活動性をFDG PETで定量評価し、その再現性が中等度であることを示した。また、冠動脈疾患の患者では小動脈における活動性炎症が33～50%でみられることを示した。（2）小構造における生理的集積について、従来のアナログPET/CT装置と比較して定量評価が向上していることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、半導体素子を用いたデジタルPET/CTスキャナーを用いた定量評価は、既存のアナログPET/CTスキャナーと比較して、向上していることが明らかになった。特に小構造においては、SUVの値が有意に高値となる。そのため、これまでに報告されている臨床的に有用である閾値は、デジタルPETでの評価において過大評価されることとなり、偽陽性が増えることが予想されるため、専門家による診断能の向上が期待できる。また今後の研究において、小病変の評価も可能であることがわかり、低酸素イメージングにおける定量評価にもデジタルPET/CTスキャナーが有用であることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：With the goal of establishing non-invasive imaging markers useful for predicting/assessing the therapeutic effect of immunotherapy using hypoxic imaging agents and semiconductor PET, we conducted the following basic studies on quantitative evaluation in small structures using the latest full digital PET/CT system equipped with a digital semiconductor detector. (1) We quantitatively evaluated the activity of inflammatory plaques in small vessels (coronary artery, carotid artery) using FDG PET and showed that the reproducibility was moderate. We also showed that active inflammation in small arteries is present in 33-50% of patients with coronary artery disease. (2) The quantitative evaluation of physiological accumulation in small structures was shown to be improved compared to conventional analog PET/CT systems.

研究分野：核医学

キーワード：核医学 デジタルPET FDG 定量評価

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌治療における免疫治療の発展が目覚ましく、PD-1 または PD-L1 を標的とした免疫チェックポイント阻害薬が広く普及している。しかし、こうした薬剤は極めて高額で、患者及び医療財政に与える負担を軽減するには、効果が期待される症例に絞り込み、必要にして十分な投与レジメンを確立するほかない。免疫チェックポイント阻害薬において、その治療効果を予測するバイオマーカーは確立されていない。検体の免疫染色による PD-1 発現では予後・治療効果予測として不十分であるとされている。低酸素状態にある腫瘍は PD-L1 発現上昇を含めた免疫異常があることが予想され、免疫チェックポイント阻害薬による腫瘍縮小効果が期待できる。生体内の腫瘍内低酸素の画像化には、放射性核種である F-18 で標識合成した^[18F] fluoromisonidazole (以下 FMISO) が最も利用されている。FMISO PET/CT で低酸素を評価することで、事前に免疫治療の効果を予測することが可能であると予想された。さらに、デジタル半導体検出器を搭載した最新のフルデジタル PET/CT 装置は、従来のアナログ PET/CT 装置と比較して検出精度が大幅に向上し、高い分解能・システム感度・定量性が得られるため、代謝や血流のより微小な変化をとらえることができ、病態解明への貢献が期待できる。

2. 研究の目的

最新のデジタル半導体検出器搭載 PET/CT システムを用いて、悪性腫瘍における免疫治療の治療効果予測及び治療効果判定に有用な非侵襲的画像診断マーカーを確立し、免疫治療の個別最適化を促すことを目標として、デジタル半導体検出器を搭載した最新のフルデジタル PET/CT 装置での定量評価に関する基礎的検討を行った。

3. 研究の方法

従来のアナログ PET/CT では評価が困難であった小構造における定量評価について、以下の2つの検討を行った。

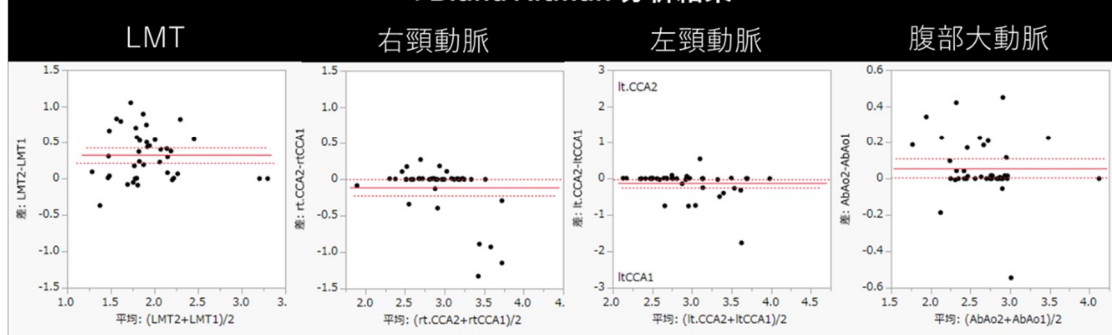
(1) 小～大動脈における炎症性プラーク評価

冠動脈疾患を疑われた症例 40 例を対象として、冠動脈 CT や冠動脈造影などの結果から、ACS (急性冠症候群) 群、SA (安定狭心症) 群、non-CAD (非冠動脈疾患) 群に分類し、それぞれの症例において、FDG PET/CT を Vereos PET/CT Scanner (Philips) を用いて撮像した。評価者 2 名 (循環器内科専門医 1 名、核医学専門医 1 名) で、左冠動脈主幹部 (LMT) 両側総頸動脈、腹部大動脈の SUVmax を測定した。評価者 2 名による評価について、級内相関係数を算出した。評価者間の系統誤差の有無について、Bland-Altman plot 分析を行なった。級内相関係数は全症例で LMT ; 0.57、右総頸動脈 ; 0.67、左総頸動脈 ; 0.71、腹部大動脈 ; 0.92 であった。LMT ではばらつきが多く、有意に誤差が存在した。

LMT の SUVmax の平均値及び標準偏差は 1.77 ± 0.45 (R1)、 2.09 ± 0.43 (R2) であり、Bland Altman 分析における評価者間の差の平均の 95% 信頼区間は 0.21 - 0.43 であった (図 1)。小血管で拍動や呼吸の影響を受ける冠動脈において、評価者間の一致率は中等度であることが明らかになった。

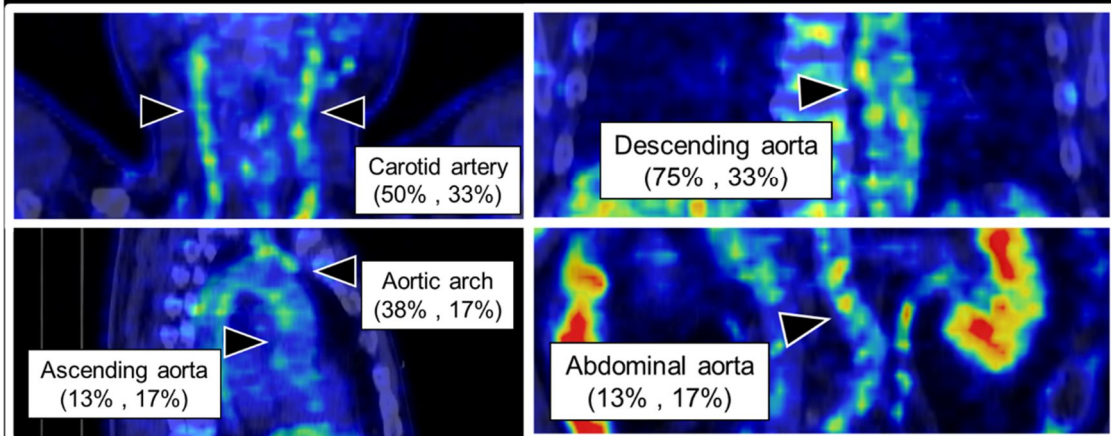
今後、これらの補正方法を確立することでさらに SiPM-PET/CT による冠動脈の炎症評価能が向上すると考えられた。

図.1 digital PET/CT スキャナーを用いた FDG PET/CT での 2 名による小血管集積評価の Bland Altman 分析結果



また non-CAD 群と比較すると、ACS および SA 群の約 33~50% に頸動脈の高集積が認められた。同様に、大動脈では患者の 75% に異常集積が観察された。

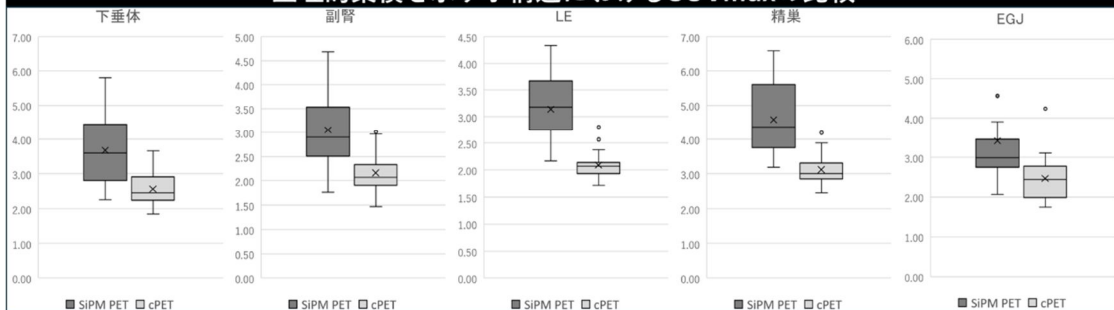
図.2 急性冠症候群および安定狭心症において、digital PET/CTスキャナーを用いたFDG PET/CTでFDG取り込みプラークが陽性であった患者の割合



(2)小構造における生理的集積の定量評価

初回の病期診断または再発疑いのために全身 FDG PET/CT を受ける頭頸部悪性腫瘍患者を対象として、デジタル PET/CT(Vereos, Philips Healthcare)とアナログ PET/CT(Gemini TF64, Philips Healthcare)の両方で PET 画像を取得した。各患者について、下垂体、食道胃接合部 (EGJ)、両側副腎、腰髄膨大部 (LE)、両側精巣上で SUVmax を測定した。評価した全ての構造においてデジタル PET で測定した SUVmax の方が有意に高値を示した (図 3)。過去のアナログ PET での報告から得られた良悪の鑑別に有用な閾値と比較すると、最大で 40%の患者で過大評価された。結果としてデジタル PET/CT では既存のアナログ PET/CT と比較すると小構造における定量評価は向上していると確認できた。

図.3 digital PET/CT スキャナーと analog PET/CTスキャナーで評価した生理的集積を示す小構造におけるSUVmaxの比較



4. 研究成果

本研究により、デジタル PET/CT は既存のアナログ PET/CT と比較して小構造における評価が向上しており、小病変における評価も可能であると判断できる。したがって、低酸素イメージングでは、FDG よりも集積が低いことが多いため、デジタル PET/CT での評価がアナログ PET/CT よりも適していることが分かった。

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 Shiro Watanabe, Kenji Hirata, Keiichi Magota, Junki Takenaka, Naoto Wakabayashi, Daiki Shinyama, Koichi Yasuda, Akihiro Homma, Kohsuke Kudo	4. 巻 38
2. 論文標題 Comparative study of physiological FDG uptake in small structures between silicon photomultiplier-based PET and conventional PET	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 131-138
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-023-01884-3	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 渡邊史郎, 平田健司, 竹中淳規, 孫田恵一, 新山大樹, 工藤與亮
2. 発表標題 SiPM-PETと従来型PETによる小構造生理的集積の比較検討
3. 学会等名 第82回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊史郎, 平田健司, 竹中淳規, 孫田恵一, 新山大樹, 工藤與亮
2. 発表標題 SiPM-PETと従来型PETによる小構造生理的集積の比較検討
3. 学会等名 第147回日本医学放射線学会北日本地方会・第92回日本核医学会北日本地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊史郎, 納谷昌直, 孫田恵一, 真鍋治, 新山大樹, 平田健司, 内山裕子, 竹中淳規, 工藤與亮
2. 発表標題 SiPM-PET/CT装置を用いた冠動脈18F-FDG集積の再現性評価
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shiro Watanabe, Masanao Naya, Kazuhiro Koyanagawa, Keiichi Magota, Osamu Manabe, Kenji Hirata, Sho Furuya, Yuko Uchiyama, Daiki Shinyama, Ronee Asad, Piotr J. Maniawski, Kudo Kohsuke
2. 発表標題 Visualization and Quantitative Evaluation of Arterial Inflammatory Plaque of Carotid, Coronary, and Aorta in Patients with Coronary Artery Disease Using a SiPM PET/CT System
3. 学会等名 2021 SNMMI Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔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

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