

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 1日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591338

研究課題名（和文） 肺癌における低酸素細胞陽性描画を目的とした PET 分子イメージング研究

研究課題名（英文） The assessment of hypoxia with PET molecular imaging in lung cancer

## 研究代表者

山本 由佳（YAMAMOTO YUKA）

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30335872

## 研究成果の概要（和文）：

アミノ酸代謝、核酸代謝、細胞膜代謝など腫瘍内の様々な状態を可視化できる技術として PET 分子イメージングが注目されており、F-18 fluoromisonidazole (F-18 FMISO) で測定できる低酸素細胞のイメージングは腫瘍内の低酸素状態を測定することが出来る。今回の研究目的は PET 検査用腫瘍分子イメージングとして注目されている低酸素細胞標識プローブの F-18 FMISO を肺癌症例に応用し、低酸素細胞のバイオマーカーとしての画像評価を実施し、また治療効果判定や効果予測が可能かどうかを調べることである。

## 研究成果の概要（英文）：

Tumor hypoxia induces aggressiveness, increases metastatic potential, and promotes tumor progression and resistance to anticancer therapy. In-vivo measurement of hypoxia in individual patients is of clinical interest. Imaging with radiolabeled imidazole derivatives offers a noninvasive assessment of tumor hypoxia. Nitroimidazoles are metabolized by intracellular nitroreductases and at low oxygen levels serve as competing electron acceptors. The metabolism of nitroimidazoles relies on active electron transport enzymes and thus does not occur in necrotic tissue. One of the most widely used PET radiotracers for hypoxia is F-18 fluoromisonidazole (F-18 FMISO), a nitroimidazole derivative. The purpose of this study was to evaluate the degree of hypoxia in lung cancer using F-18 FMISO PET and to compare the results with F-18 FDG PET.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：肺癌、分子イメージング、PET 検査、低酸素細胞、F-18 FMISO、F-18 FDG

## 1. 研究開始当初の背景

PET (Positron Emission Tomography) の薬剤に関しては2つの考え方があり、1つはより多くの腫瘍を非特異的に陽性描画させる様な薬剤開発であり、もう一つは特徴的な生物学的性質を特異的に評価するものである。PET 検査で最も良く用いられるF-18 FDG は前者に位置づけられ、癌の陽性描画に関してのスペクトルは非常に広く使いやすいものの、癌特異的ではない。一方、アミノ酸代謝、核酸代謝、細胞膜代謝など腫瘍内の様々な状態を可視化できる技術としてPET分子イメージングが注目されており、F-18 fluoromisonidazole (F-18 FMISO) で測定できる低酸素細胞のイメージングは腫瘍内の低酸素状態を測定することが出来るので、生物学的性質を特異的に評価出来るPET薬剤のもう一つの考え方に位置する。

## 2. 研究の目的

今回の研究目的は PET 検査用腫瘍分子イメージングとして注目されている低酸素細胞標識プローブの F-18 FMISO を肺癌症例に応用し、低酸素細胞のバイオマーカーとしての画像評価を実施し、また治療効果判定や効果予測が可能かどうかを検討することである。また、低酸素細胞の画像評価はいくつか報告されているが、脳腫瘍での報告が主である。脳腫瘍の場合は血中放射能と比較して1.2 倍以上の場合が低酸素領域と報告されており、私共の報告でも同じ結果が得られている。しかし、脳腫瘍以外で検討したものは少なく、解析方法もさまざまである。もう一つの研究目的は脳腫瘍以外の腫瘍に応用できるPET解析プログラムを開発することである。

## 3. 研究の方法

### (1) 肺癌での低酸素細胞描出

CTで肺癌が疑われた患者にF-18 FMISO PET 検査を実施した。

F-18 FMISO PET 検査はF-18 FMISO 投与後60分間の連続収集と2時間後、3時間後の胸部領域をそれぞれ15分ずつ撮像した。評価方法は、半定量的指標の standardized uptake value (SUV) を用い、腫瘍の最大 SUV (T) と縦隔血液プールの平均 SUV (M) を測定し、T/M 比を算出した。また、60分間の連続収集より腫瘍領域の時間放射能曲線を作成した。

### (2) 肺癌でのF-18 FMISO PET とF-18 FDG PET の比較

CTで肺癌が疑われた患者にF-18 FMISO PET

検査を実施した。同時にF-18 FDG PET 検査を施行した。

F-18 FMISO PET 検査はF-18 FMISO 投与2時間後に胸部領域を15分間撮像した。評価方法は、半定量的指標の SUV を用い、腫瘍の最大 SUV (T) と縦隔血液プールの平均 SUV (M) を測定し、T/M 比を算出した。

F-18 FDG PET 検査はF-18 FDG 投与120分後に鼠径部から頭頸部領域を撮像した。1ベットあたり2分間の収集をおこなった。評価方法は、半定量的指標の SUV を用い、腫瘍の最大 SUV を測定した。

### (3) 進行肺癌でのF-18 FMISO PET とF-18 FDG PET を用いた治療効果判定

CTで進行肺癌が疑われた患者にF-18 FMISO PET とF-18 FDG PET を施行した。また、化学放射線療法終了後にF-18 FMISO PET とF-18 FDG PET を施行し検討した。

F-18 FMISO PET 検査はF-18 FMISO 投与後2時間後に胸部領域を15分間撮像した。評価方法は、半定量的指標の SUV を用い、腫瘍の最大 SUV (T) と縦隔血液プールの平均 SUV (M) を測定し、T/M 比を算出した。

F-18 FDG PET 検査はF-18 FDG 投与後120分後に鼠径部から頭頸部領域を撮像した。1ベットあたり2分間の収集をおこなった。評価方法は、半定量的指標の SUV を用い、腫瘍の最大 SUV を測定した。

またFMISO PET、F-18 FDG PET での化学放射線療法前後での集積の変化率や予後との関連についても検討した。

### (4) 肺癌に応用できる低酸素細胞陽性描画のための解析プログラム

低酸素細胞の画像評価はいくつか報告されているが、脳腫瘍での報告が主である。脳腫瘍の場合は血中放射能と比較して1.2倍以上の場合が低酸素領域と報告されているものが多く、私共の検討でも同様な結果が得られている。しかしこれら報告では、動脈血液あるいは静脈血液など血液採取が必要である。血液採取を必要とせず、非侵襲的な評価方法が可能となる低酸素細胞陽性描画のためのPET解析プログラムの開発を行う。

## 4. 研究成果

### (1) 肺癌での低酸素細胞描出

CTで肺癌が疑われた患者5症例にF-18 FMISO PET 検査を実施した。

全例で胸部領域の60分間の連続収集から腫瘍領域の時間放射能曲線が得られた。F-18 FMISO 投与直後から腫瘍領域に淡い集積を示

した。その集積は経時的に右上がりの曲線を示し、60分後でも増加した。胸部領域の2時間後、3時間後のPET画像でも腫瘍領域は陽性描画された。半定量的指標のSUVは3時間後の結果(平均値±SD、 $2.73 \pm 0.74$ )が2時間後の結果(平均値±SD、 $2.50 \pm 0.64$ )と比べてわずかに高値を示した。T/M比の結果も同様で、3時間後の結果(平均値±SD、 $2.09 \pm 1.18$ )が2時間後の結果(平均値±SD、 $1.62 \pm 0.34$ )と比べて高値を示した。しかし、SUV、T/M比ともに、2時間後と3時間後の結果の間に有意な違いはみられなかった。放射能の時間減衰や患者状態を考えれば、F-18 FMISO投与2時間後のPET撮像が適していると判断した。

#### (2) 肺癌でのF-18 FMISO PETとF-18 FDG PETの比較

CTで肺癌が疑われた患者5症例にF-18 FMISO PET検査を実施した。また同一患者でF-18 FDG PET検査も施行し、両検査を比較した。

肺癌においてF-18 FMISO集積を全例で認めた。腫瘍のSUV(平均値±SD)は $2.50 \pm 0.64$ で、T/M比(平均値±SD)は $1.62 \pm 0.34$ であった。

F-18 FDG PET検査でも肺癌5症例全例に集積を認めた。腫瘍のSUV(平均値±SD)は $29.25 \pm 24.59$ であった。腫瘍のSUVはF-18 FDGがF-18 FMISOのそれと比べて有意に高値を示した。

縦隔・肺門リンパ節転移の評価に関してはF-18 FMISO集積はほとんど認められず、困難であった。

#### (3) 進行肺癌でのF-18 FMISO PETとF-18 FDG PETを用いた治療効果判定

今回進行肺癌5症例において、化学放射線療法前後にF-18 FMISO PETとF-18 FDG PETを施行し、両検査を比較した。

治療前F-18 FMISO PETでの腫瘍のSUV(平均値±SD)は $2.50 \pm 0.64$ で、T/M比(平均値±SD)は $1.62 \pm 0.34$ であった。化学放射線療法後のF-18 FMISO PETでの腫瘍のSUV(平均値±SD)は $1.38 \pm 0.65$ で、T/M比(平均値±SD)は $0.93 \pm 0.44$ であり、視覚的には集積亢進としてはほぼ指摘できなくなった。

治療前F-18 FDG PET検査での腫瘍のSUV(平均値±SD)は $29.25 \pm 24.59$ であった。化学放射線療法後のF-18 FDG PETでの腫瘍のSUV(平均値±SD)は $5.69 \pm 2.99$ であり、視覚的には2症例で集積亢進としてはほぼ指摘できなくなった。

F-18 FMISO PETにおけるSUV、T/M比、F-18 FDG PETにおけるSUVともに、治療前と比べ

化学放射線療法後にはいずれも有意に低下した。

化学放射線療法前後での集積の変化率は、F-18 FMISO PETにおけるSUVの変化率(平均値±SD)は $48.20 \pm 20.54$ であった。T/M比の変化率(平均値±SD)は $47.60 \pm 29.46$ であった。F-18 FDG PETにおけるSUVの変化率(平均値±SD)は $77.00 \pm 11.90$ であった。

化学放射線療法後の経過観察において、2症例が再発、3症例は再発なく生存中である。治療前のF-18 FDG SUV、治療前のF-18 FMISO T/M比は、再発なしの群に比べ、化学放射線療法後再発ありの群が高値を示した。

#### (4) 肺癌に応用できる低酸素細胞陽性描画のための解析プログラム

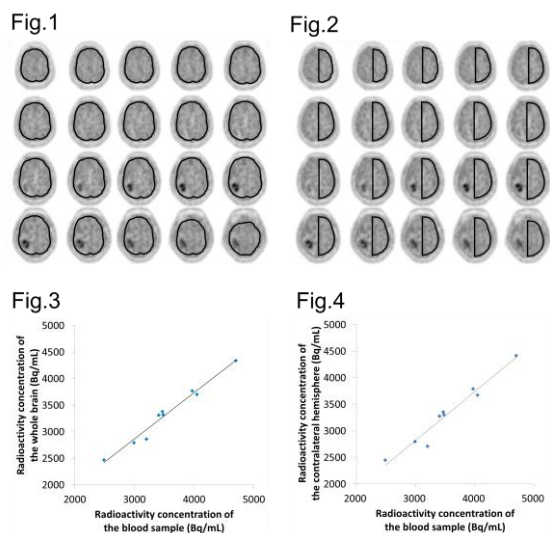
脳腫瘍の場合、血中放射能と比較して1.2倍以上の場合が低酸素領域と報告されているものが多い。血液採取を必要とせず、非侵襲的な評価方法を目指して、参照領域を用いて評価できる方法のプログラム開発を行った。

まず、脳腫瘍の患者においてF-18 FMISO PET検査を行った。F-18 FMISO投与2時間後に頭部領域を15分間撮像した。撮像終了直後に静脈血を採取して血中放射能濃度を測定した。また脳の撮像画像から、全大脳半球の放射能濃度(Fig. 1)と脳腫瘍のない対側正常大脳半球の放射能濃度(Fig. 2)を測定した。

血中放射能濃度と全大脳半球の放射能濃度との違い(平均値±SD)は $5.9 \pm 3.6\%$ であった。血中放射能濃度と全大脳半球の放射能濃度には有意な相関がみられた( $r=0.99$ ,  $p<0.001$ ) (Fig. 3)。

血中放射能濃度と対側正常大脳半球の放射能濃度との違い(平均値±SD)は $6.7 \pm 4.9\%$ であった。血中放射能濃度と対側正常大脳半球の放射能濃度には有意な相関がみられた( $r=0.98$ ,  $p<0.001$ ) (Fig. 4)。

これらの結果から、脳領域では血液採取を必要とせず、大脳半球を用いて非侵襲的に低酸素細胞を陽性描画するプログラム開発を行った。この開発した解析プログラムをもとに、肺癌における胸部領域で、血液採取を必要とせず、縦隔血液プールの放射能濃度や撮像内の正常筋肉放射能濃度を用いて非侵襲的に低酸素細胞を陽性描画するプログラムを開発するべく改良を現在行っている段階である。



## 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3件)

- ① Kawai Nobuyuki、Kudomi Nobuyuki、Yamamoto Yuka、Nishiyama Yoshihiro、他、Correlation of biological aggressiveness assessed by <sup>11</sup>C-methionine PET and hypoxic burden assessed by <sup>18</sup>F-fluoromisonidazole PET in newly diagnosed glioblastoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*、査読有、Vol 38、2011、441-450
- ② Yamamoto Yuka、Aga Fumitoshi、Kawai Nobuyuki、Kudomi Nobuyuki、Nishiyama Yoshihiro、他、Correlation of <sup>18</sup>F-FLT uptake with tumor grade and Ki-67 immunohistochemistry in patients with newly diagnosed and recurrent gliomas. *Journal of Nuclear Medicine*、査読有、Vol 53、2012、1911-1915
- ③ Yamamoto Yuka、Kawai Nobuyuki、Aga Fumitoshi、Kudomi Nobuyuki、Nishiyama Yoshihiro、他、Hypoxia assessed by <sup>18</sup>F-fluoromisonidazole positron emission tomography in newly diagnosed gliomas、*Nuclear Medicine Communications*、査読有、Vol 33、2012、621-625

[学会発表] (計3件)

- ① Aga Fumitoshi、Yamamoto Yuka、Nishiyama Yoshihiro、他、FDG PET/CT respiratory-gating for characterization of pulmonary lesions、97th scientific assembly and annual meeting Radiological Society of North America、2011年11月26日-12月2日、Chicago、Illinois、USA
- ② Aga Fumitoshi、Yamamoto Yuka、Nishiyama Yoshihiro、他、Respiratory-gated and deep inspiration breath-hold FDG PET/CT for evaluation of pulmonary and abdominal tumors、59th annual meeting Society of Nuclear Medicine、2012年6月9-13日、Miami Beach、Florida、USA
- ③ Maeda Yukito、Yamamoto Yuka、Kudomi Nobuyuki、Aga Fumitoshi、Nishiyama Yoshihiro、他、Simplified procedure for analyzing tumor hypoxia with F-18 fluoromisonidazole PET omitting one venous blood sampling、59th annual meeting Society of Nuclear Medicine、2012年6月9-13日、Miami Beach、Florida、USA

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山本 由佳 (YAMAMOTO YUKA)  
香川大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：30335872

### (2) 研究分担者

西山 佳宏 (NISHIYAMA YOSHIHIRO)  
香川大学・医学部・教授  
研究者番号：50263900

羽場 礼次 (HABA REIJI)  
香川大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号：90304584

久富 信之 (KUDOMI NOBUYUKI)  
香川大学・医学部・准教授  
研究者番号：20552045

### (3) 連携研究者

安賀 文俊 (AGA FUMITOSHI)  
香川大学・医学部附属病院・病院助教  
研究者番号：30596078