

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 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：2011～2013

課題番号：23591771

研究課題名(和文) 頭頸部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) hypoxic imaging in patients with head and neck cancer using PET molecular imaging

研究代表者

安賀 文俊 (Aga, Fumitoshi)

香川大学・医学部附属病院・その他

研究者番号：30596078

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：低酸素は血管新生、転移、癌の増殖、抗癌剤の抵抗性と関係があると言われている。中でも低酸素誘導因子(HIF-1)は血管新生や転移のしやすさと関係のある因子である。頭頸部癌を含む充実性腫瘍で治療前に低酸素状態を知ることは臨床的に興味がある。今回、頭頸部癌においてF-18 FMISO PETを行い低酸素状態を確認し、また、HIF-1との関係の有無を調べた。その結果、F-18 FMISO PETによる低酸素体積とHIF-1との間に弱い相関関係を認めた。

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. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) strongly influences angiogenesis, a key element in the growth of solid tumors and formation of metastases. In solid tumors including head and neck cancer, the progression has been reported to be poor if the tumor was in a hypoxic state before treatment. In-vivo measurement of hypoxia in individual patients is of clinical interest. The purpose of the study was to evaluate tumor hypoxia using F-18 FMISO PET in relation to the expression of HIF-1 in patients with head and neck cancer. Our result had weak correlation between hypoxic volume using F-18 FMISO PET and HIF-1.

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：頭頸部癌 低酸素細胞 PET検査 F-18 FMISO 分子イメージング

1. 研究開始当初の背景

癌治療において悪性腫瘍内の低酸素細胞分画は放射線治療や化学療法に抵抗性があることが知られおり、治療前に低酸素細胞の存在を画像化・定量化できれば化学放射線療法の治療計画に応用可能となる。

このような問題解決のため、細胞内の分子レベルでの情報をイメージングする分子イメージングが最近注目されており、ポジトロン断層撮影法(PET)はその検査方法の一つである。当院ではグルコース代謝が測定できる 2-deoxy-2-[F-18]- fluoro-D-glucose (F-18 FDG)を頭頸部癌などに施行し、その治療効果判定にも応用している。また、当院では低酸素標識 PET プローブである [F-18] fluoromisonidazole (F-18 FMISO)の合成を行っている。しかし、F-18 FMISO PET の検査方法は確立されたものではなく、その評価方法も論文報告では様々な方法が用いられているのが実情である。具体的には、F-18 FMISO PET 検査は薬剤投与1時間の連続動態検査(ダイナミック撮像)とその後、2 時間、3 時間後の撮像を行い、定量性を確保するために患者の血液採取も必要になっている。さらに、その画像も比較的読影は困難で、腫瘍部分と正常組織とのコントラストも不良となり、腫瘍内の低酸素分画の判断が難しい場合も経験される。

2. 研究の目的

今回の研究目的は頭頸部癌患者に 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 を用いて、非侵襲的な解析方法を開発し、腫瘍内の低酸素細胞を陽性描画することである。そして、その PET 解析方法の最適化を図り、その有用性を頭頸部癌患者において確認することである。

3. 研究の方法

(1) 低酸素領域の陽性描画

F-18 FMISO 集積から低酸素領域を求める先行報告いくつかある。その一つは F-18 FMISO 投与後、血液サンプリングを行い、血中放射能濃度比の 1.2 倍以上を低酸素領域とするものが多い。当院でも先行研究をもとに F-18 FMISO を用いた低酸素領域の陽性描画を定量的に評価できるプログラム開発を行った。

(2) 低酸素体積算出のためのプログラム開発

PET 検査の画像評価は定量的評価が行えることである。一般的にもっともひろく用いられている評価方法は standardized uptake value (SUV)であるが、これは腫瘍内の 1 voxel を表しているに過ぎない。最近では volumetric assessment が行われることが多く、今回 F-18 FMISO 集積範囲を体積で評価

できる低酸素体積のプログラム開発を行った。

(3) 低酸素領域と免疫病理学的な関係

悪性腫瘍において低酸素環境は変異型 p53 細胞の増加など様々な生物学的変化を来すとされており、また hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) はその重要な因子であることが知られている。固形腫瘍内の低酸素細胞は、放射線・化学療法に抵抗性を示すことが報告されており、臨床的にも腫瘍内の低酸素領域を把握することは重要である。

治療前の頭頸部癌症例において、F-18 FMISO PET、F-18 FDG PET を施行し、それらの集積と免疫組織学的な HIF-1、p53 の発現との関係を比較検討した。

4. 研究成果

(1) 低酸素領域の陽性描画

低酸素領域を求める先行報告から gold standardとして血中放射能濃度比の 1.2 倍以上を低酸素領域とした。

今回開発したプログラムにより、腫瘍血液比を算出できるようになった。また、半定量的指標として腫瘍領域の最大腫瘍血液比も同時に算出できるようになった。

(2) 低酸素体積算出

上記結果をさらに進め、volumetric assessment を行った。つまり、低酸素領域であるの血液比 1.2 倍以上を示す領域の体積を求めるプログラム開発を行った(下図)。



Hypoxic volume: 11.48cm³

(3) 低酸素領域と免疫病理学的な関係

対象は、治療前の頭頸部癌 28 病変である。原発巣が 23 病変、リンパ節転移病巣が 5 病変である。

F-18 FMISO PET 検査は、F-18 FMISO を体重 1kg 当たり 3.7 MBq 静脈投与し、2 時間後に頭頸部領域を撮像した。F-18 FDG PET 検査は、5 時間前から絶食したのち FDG を体重 1kg 当たり 3.7 MBq 静脈投与し、2 時間後に体幹部領域を撮像した。

評価方法は、F-18 FMISO PET では血中の放射能カウントを測定し、腫瘍血液比 (T/B 比: tumor-to-blood ratio) を求め、T/B 比 1.2 倍以上の領域を低酸素と定義した。腫瘍集積部位に関心領域を設定し、腫瘍の最大 T/B 比 (T/Bmax) と低酸素容積を測定した。F-18 FDG PET では、腫瘍集積部位に関心領域を設定し、最大 standardized uptake value (SUVmax) と代謝亢進容積を測定した。

切除あるいは生検検体において、免疫組織学的に腫瘍部の HIF-1 と p53 の発現を測定した。PET による指標と病理組織学的な指標との関係を比較検討した。

F-18 FMISO PET では、原発巣 16 病変とリンパ節転移病変 1 病変の合計 17 病変において低酸素領域を認めた (61%)。低酸素容積と T/Bmax の間には弱い相関を認めた ($r=0.53$, $p=0.003$)。

F-18 FDG PET では、原発巣 23 病変とリンパ節転移病変 5 病変の合計 28 病変全てで集積を認めた (100%)。代謝亢進容積と SUVmax の間には弱い相関を認めた ($r=0.38$, $p=0.046$)。

F-18 FMISO PET による低酸素容積と F-18 FDG PET による代謝亢進容積の間には弱い相関を認めた ($r=0.44$, $p=0.020$)。

F-18 FMISO PET による低酸素容積と免疫組織学的な HIF-1 ($r=0.40$, $p=0.037$) 及び p53 ($r=0.47$, $p=0.012$) の間には弱い相関を認めた。F-18 FMISO PET による T/Bmax や F-18 FDG PET による指標と免疫組織学的な指標の間には相関はみられなかった。

頭頸部癌において、F-18 FMISO PET による低酸素容積と免疫組織学的な HIF-1 及び p53 の発現に弱いながらも相関が認められた。低酸素イメージング用薬剤を用いた F-18 FMISO PET は非侵襲的なバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。

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 2 件)

Yamamoto Yuka, Maeda Yukito, Kawai Nobuyuki, Kudomi Nobuyuki, Aga Fumitoshi, Ono Yuko, Nishiyama Yoshihiro, Hypoxia assessed by 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography in newly diagnosed gliomas. Nucl Med Commun、査読有、Vol 33、2012、621-625
Norikane Takashi, Yamamoto Yuka, Maeda

Yukito, Kudomi Nobuyuki, Matsunaga Toru, Haba Reiji, Iwasaki Akinori, Hoshikawa Hiroshi, Nishiyama Yoshihiro, Correlation of 18F-fluoromisonidazole PET findings with HIF-1 and p53 expressions in head and neck cancer: comparison with 18F-FDG PET. Nucl Med Commun、査読有、Vol 35、2014、30-35

[学会発表](計 4 件)

Maeda Yukito, Yamamoto Yuka, Kudomi Nobuyuki, Aga Fumitoshi, Kawai Nobuyuki, Katoh Koji, Nishiyama Yoshihiro, Simplified procedure for analyzing tumor hypoxia with F-18 fluoromisonidazole PET omitting one venous blood sampling, Society of Nuclear Medicine、2012 年 6 月 9 - 13 日、Miami Beach, Florida, USA
安賀文俊, 山本由佳, 則兼敬志, 西山佳宏, 進行頭頸部癌の放射線科学療法前後における 18F-FMISO PET による低酸素状態の評価、日本医学放射線学会、2013 年 4 月 11 日 - 14 日、横浜、
Aga Fumitoshi, Yamamoto Yuka, Norikane Takashi, Nishiyama Yoshihiro, 18F-FMISO PET for monitoring of response to chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: Twice study before and after therapy, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging、2013 年 6 月 8 - 12 日、Vancouver, BC, Canada
Yamamoto Yuka, Norikane Takashi, Aga Fumitoshi, Kudomi Nobuyuki, Nishiyama Yoshihiro, Correlation of 18F-FMISO PET findings with HIF-1 and p53 expression in head and neck squamous cell carcinoma: comparison with 18F-FDG PET, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging、2013 年 6 月 8 - 12 日、Vancouver, BC, Canada

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

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

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

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

星川 広史 (HOSHIKAWA HIROSHI)
香川大学・医学部・准教授
研究者番号：70294767

(3)研究協力者

則兼 敬志 (NORIKANE TAKASHI)
香川大学・医学部附属病院・病院助教
研究者番号：90623223