

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 8 月 19 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791328

研究課題名(和文)MRIの分子画像を用いた肝腫瘍に対する分子標的治療薬の早期治療効果診断

研究課題名(英文)Early prediction of tumor effect for anti-angiogenic therapy in liver metastasis on ECR images

研究代表者

西尾福 英之(Nishiofuku, Hideyuki)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：80458041

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円、(間接経費) 600,000円

研究成果の概要(和文)：目的：大腸癌肝転移に対する血管新生阻害薬(BV)の治療効果早期予測におけるECR画像の有用性について検討した。対象：大腸癌肝転移に対して化学療法を施行した9例。ECR画像を治療開始前、2w後に撮像し、腫瘍の効果判定を8w後のCTで行った。抗腫瘍効果と2w後のECR値の変化率との関係について評価した。結果：BV併用群では、2w後のECR値の変化率は、30%以上の腫瘍縮小を得た症例が30%未満の腫瘍縮小を得た症例に比べて有意に低かった($p=0.014$)。結語：ECR値の変化率はBVにおける腫瘍細胞の変化に鋭敏に反応し、治療効果を早期予測する画像マーカーとして有用であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To investigate whether ECR1 is useful for early prediction of the response to chemotherapy for hepatic colorectal metastases. Chemotherapy-naive 9 patients with hepatic colorectal metastases were enrolled. ECR1 were performed before and 2 weeks after initiating chemotherapy. The single saturation transfer pulse frequency was employed at the frequency 3.5 ppm downfield from the water resonance. The ECR value was defined as the percentage of signal loss between unsaturated and saturated images. The ECR value was compared with change in tumor size. Seven patients achieved PR, 2 patients SD. In 13 lesions of 7 PR cases, the mean ECR value before and 2 weeks after was 43.6% and 32.1%, the mean tumor size was 4.3cm and 3.9cm. In 4 lesions of 2 SD, the mean ECR value was 31.3% and 20.9%. The ECR value before initiating chemotherapy is likely to have relation to early prediction of the response.

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：核磁気共鳴画像

1. 研究開始当初の背景

分子標的薬の登場など新規治療薬の開発により、がんに対する化学療法における治療効果診断法も変化しつつある。近年、消化器癌に対して承認された分子標的薬は、腫瘍細胞の壊死をもたらすことが特徴であるが、例えば肝細胞癌においては約 70% の症例で腫瘍の縮小を認めないことから、これまでの腫瘍サイズを用いた画像診断基準 (RECIST criteria) では、腫瘍効果の早期診断が困難であり、新たな治療効果診断法の開発へ期待が高まっている (Llovet JM, et al. N Engl J Med. 2008;359:378-90)。

一方、MRI の撮像法の一つに磁化移動効果を応用した Equivalent Cross-relaxation Rate Imaging (ECRI) がある。ECRI は、水分子と生体高分子との相互作用を反映した情報を画像化し、組織・分子構造の微細な変化を検出可能な手法である。ECRI では磁化移動を誘起する飽和パルスの照射部位 (オフセット周波数) により得られる情報が異なり、臨床的には水の共鳴周波数に近いオフセット周波数を用いることで細胞成分強調画像を、遠いオフセット周波数を用いることで線維成分強調画像を得ることが可能となる。このような特性をもつ ECRI は、がん治療における微細な組織構造変化や生理学的な病態変化を検出し、早期治療効果診断を実現するために期待される手法である。

我々は、平成 20 年・21 年度に科学研究費補助金 (若手研究 (B)) を受け、細胞成分を強調した ECRI を用いて悪性リンパ腫を評価し、ECR 値が悪性リンパ腫の細胞密度と相関し、リンパ腫の subtype の違いによる微細な組織変化 (細胞密度の変化) を ECR 値の変化として検出した。さらに、分子イメージングとしての応用を目的に、VX2 移植家兔を用いた基礎実験を実施し、腫瘍内の微細な組織変化と ECR 値との関係を明らかにした。

がんに対する化学療法における組織学的変化は、形態変化が起こる前段階で細胞成分の減少、線維化、さらには腫瘍壊死として観察される。分子標的薬は、細胞増殖に関わるシグナル伝達阻害から細胞死を起こすため、その組織変化は細胞成分の変化を反映しやすい。このことから分子標的薬を用いたがん治療には、組織学的な変化を捉えることができる分子イメージング技術が重要となる。すなわち、細胞成分の減少および腫瘍壊死の増加といった微細な組織変化を評価することにより早期治療効果診断が可能となる。既述のとおり ECR 値はこのような組織・細胞の性状変化を定量的に評価し得るパラメータであり、ECRI は細

胞密度を可視化する分子画像である。従って、ECRI はがんに対する化学療法の早期治療効果診断に有用な新規診断技術であることが示唆される。本研究は、臨床用 MRI を使用した ECRI により、がんに対する化学療法における早期治療効果診断を目的とし、個別化治療を推進し得るものである。

2. 研究の目的

イメージングは、生命現象を可視化する技術であるが、その目的は形態学的現象から機能的・生物学・生理学的現象の解明へと変化し、超早期診断や個別化治療への実現化が期待されている。がん診療においては、抗がん剤としての分子標的薬の普及によりその効果判定法に変化が求められている中で、MRI は生物学・生理学的なバイオ情報を得ることができる点から、分子イメージングとしての役割が期待されている。本研究は、臨床用高磁場 MRI を用い、これまで構築してきた細胞密度を可視化するイメージング技術を固体レベルで検証し、がん診療における化学療法の早期治療効果診断とその個別化への応用を目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、臨床用高磁場 MRI を使用した ECRI により、がんに対する分子標的薬を用いた化学療法における早期治療効果診断を目的とし、個別化治療を推進するとともに、生体バイオ情報を抽出・解析・実用化するための科学の中心となるイメージングを開発するものである。さらに、ECR 値が組織構造変化を鋭敏に反映することから、治療効果・予後予測のバイオマーカーとしての有用性についても検証する。

A. 肝腫瘍 (転移性肝癌) における分子標的薬を用いた化学療法の治療効果判定を行う。臨床試験を計画し、前向きに症例集積することで ECRI の有用性について検討する。

対象として、大腸癌で治療歴のない症例を選択した。また、肝転移が存在し、それが主病変であることとした。肝腫瘍の標的病変に対して、治療開始前・治療中・治療終了後に腫瘍内の ECR 値を測定する。さらに、治療効果として、標準的に用いる造影 CT で 8 週間後評価した。ECR 値の変化率と最終治療効果との相関性を検証する。肝腫瘍において、標準的治療である分子標的薬 (ベバシズマブ、セツキシマブなど) を用いた化学療法を実施し、分子標的薬の種類による ECR 値の変化率について検討し、それに伴う血液生化学データの変化と腫瘍内 ECR 値との相関性を検証する。前向きに集積した症例のデータを統計ソフトで解析をする。内容として、

従来の RECIST criteria での治療奏効と ECR 値の変化率との関係、腫瘍マーカーと ECR 値との関係などを実施し、早期治療効果診断が可能かどうかを検証する。

肝腫瘍に対して、分子標的薬の種類による画像変化の違いを CT で確認し、さらに、ECRI でのカラーマッピングにより腫瘍細胞の性状変化について評価する。

B. 分子標的薬、さらにはナノ drug delivery system (ナノ DDS) を使用した治療効果予測の基礎研究を実施するために、まずは大腸癌肝転移モデルのラットを作成し、次に超選択的腫瘍内抗がん剤注入を実施するための技術の開発を実施する。

4. 研究成果

A.

1) 大腸癌肝転移に対する血管新生阻害薬 (Bevacizumab; BV) を用いた化学療法の早期治療効果予測における ECR 画像の有用性について、前向きに症例集積し下記項目について検討した。

対象は、2012 年 4 月から同年 12 月に大腸癌肝転移に対して初回治療として化学療法を施行した 9 例(男 4、女 5; 平均年齢 59.8 歳; BV 併用 6、併用なし 3)。測定した肝転移巣は 15 結節(平均径 5.2cm)。方法は、ECR 画像を治療開始前、開始 2 週間後に撮像し、腫瘍の効果判定を RECIST criteria により 8 週間後の CT で行った。BV を併用した症例において 8 週間後の腫瘍効果に対する ECR 値の変化率を検討し、さらに、BV を併用しなかった症例を対象群として、BV 併用の有無で 2 群に分け、腫瘍効果、2 週間後の ECR 値の変化率について検討した。

結果: BV 併用群では、2 週間後の ECR 値の変化率は、30%以上の腫瘍縮小を得た症例が 30%未満の腫瘍縮小を得た症例に比べて有意に低かった($p=0.014$)。腫瘍の奏効率は BV 併用群で 50%、併用なし群で 66.7%であり、両群に有意な差はなかったが($p=0.635$)、2 週間後の ECR 値の変化率は BV 併用群で有意に低下していた($p=0.020$)。

結語: ECR 値の変化率は BV を用いた化学療法における腫瘍細胞の変化に鋭敏に反応することが示唆され、さらに、ECR 画像は、大腸癌肝転移に対して BV を用いた治療効果を早期予測する画像マーカーとして有用であることが示唆された。

2) 分子標的薬の種類による肝腫瘍の画像上あるいは性状変化について検討した。

従来の造影 CT ではベバシズマブやセツキシマブの使用による画像の特徴的变化は同定できなかったが、ECRI のカラーマッピング像を用いることで、ベバシズマブの方で信号変化がみられた。カラーマッピング像では、赤

色が細胞密度が多く、青色になることで細胞密度の低下をしめしているが、結果として、ベバシズマブでは青色への信号変化が著明にみられ、細胞密度の低下を促していることが証明された。これは、CT では同定できないタイミング(治療開始 2 週間後)での早期評価であり、今後 ECRI が肝腫瘍における分指標的治療薬の早期画像診断モダリティとなる可能性が示唆された。

B. 現在、悪性腫瘍の治療においては、分子標的治療薬が最新の薬剤であるが、問題点として医療コストが高くつくことがあげられている。今後、医療コストを削減していくことを目的として、従来用いられてきた抗がん剤を効率よく活用する方法が開発されている。その一つとして、ナノ drug delivery system(DDS)粒子製剤が開発途上である。ナノ DDS 粒子は最先端の医療技術を用いることで従来の抗がん剤を DDS に封入することで効率よくがん細胞に到達させることができる。今回我々は、新規抗がん剤であるナノ DDS 粒子製剤の抗腫瘍効果を基礎実験レベルで明らかにし、カテーテル技術を用いて腫瘍への超選択的注入を実現するために、ラットの大腸癌肝転移モデルを作成し、血管造影技術を確立させることが不可欠である。以下にその研究結果について報告する。

検討項目: 1. RCN-9 大腸癌株を F344 ラットの肝臓に移植し、その手技の方法と腫瘍生着率。2. 肝臓内へ超選択的カテーテル挿入を行うための経皮的アプローチの方法とその手技の成功率。3. ラット肝動脈の解剖学的変異の頻度とそのパターン。結果: 1. RCN-9 大腸癌株を培養し 1×10^7 個を抽出する。次に F344 ラットを吸入麻酔下で開腹下に肝臓へ直接注入した。その腫瘍の埋め込み成功率は 90.9%(50/55)であった。2. 拡大鏡下に左頸動脈を露出させ、20G サーフローを挿入し、1.8Fr マイクロカテーテルを挿入し、腹腔動脈、上腸間膜動脈の造影を実施した。この手技の成功率は 100%であった。3. 腹腔動脈、上腸間膜動脈造影を実施し、肝動脈の変異は 10%(5/50)で認めた。またその解剖パターンは 4 パターンに分類された。

まとめ: RCN-9 大腸癌株と F344 ラットを用いた肝転移モデル作成は実験実施に有用なモデルであった。また、左頸動脈アプローチでの血管造影技術も安全に実施可能であり、今後ラット大腸癌肝転移モデルに対する新規抗がん剤(ナノ DDS 粒子)を用いた超選択的注入が可能となり、より臨床に近い研究が可能となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

1. Hideyuki Nishiofuku, Toshihiro Tanaka et al. Technical Recommendations for Intra-arterial Therapy in Rat Liver Tumor Model. RSNA. 12.1- 4. 2014. Chicago.

2. 佐藤健司、西尾福英之 .大腸癌肝転移に対すバシズマブ療法の早期治療効果予測における ECR 画像の初期経験。第 41 回日本磁気共鳴医学会。2014 年 9 月 18 日-20 日。徳島県。

3. 佐藤健司、西尾福英之 .大腸癌肝転移に対すバシズマブ療法の早期治療効果予測における ECR 画像の初期経験。第 49 回日本医学放射線学会秋季臨床大会。2014 年 10 月 12 日-14 日。名古屋。

〔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

<http://www.nara-radiology.com>

6 . 研究組織

研究代表者

西尾福 英之 (Hideyuki Nishiofuku)

奈良県立医科大学 放射線科・IVR センター

助教

研究者番号 : 80458041