

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：32409

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25830105

研究課題名(和文)がん薬物療法の超早期の治療効果予測における拡散光イメージングの有用性について

研究課題名(英文)Diffuse optical spectroscopic imaging of early prediction of cancer response to chemotherapy

研究代表者

上田 重人 (UEDA, SHIGETO)

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号：20646947

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々はDiffuse optical spectroscopic imaging (以下DOSI)の装置を浜松ホトニクス中央研究所の支援で乳房のヘモグロビン濃度や酸素飽和度をマッピングするシステムを開発し臨床研究に取り組んだ。原発性乳がんの組織ヘモグロビン濃度はがんの組織学的悪性度と相関し、代謝の高い乳がんほどヘモグロビン濃度が高いことを示した。また術前化学療法における早期治療効果を観察し、組織ヘモグロビン濃度の抗がん剤投与前の変化値を求め、変化の高い乳がんほど病理学的完全奏効率が高いことを示した。DOSIによる腫瘍のヘモグロビン濃度の計測はがんの予後予測や治療効果予測に役立つことを証明した。

研究成果の概要(英文)：Diffuse optical spectroscopic imaging (DOSI) techniques for measuring tissue total hemoglobin (tHb) concentration and oxygen saturation (S_{O2}) have been recently accepted as a way to assess tumor vascularity and oxygenation. First, we evaluated the usefulness of time-resolved DOSI (TRS, Hamamatsu K.K, Hamamatsu, Japan) for functional imaging of primary breast cancer. Tumors showed unique features of higher rtHb (the relative value of tumor tHb normalized by normal breast tHb) with a wider range of S_{O2} than normal breast tissue. There was a significant correlation of rtHb with tumor aggressiveness. Second, we conducted a clinical study with neoadjuvant chemotherapy monitored by DOSI and revealed DOSI could predict a pathological complete response (pCR) at the early time points. We believe DOSI for determination of tumor tHb and S_{O2} could be useful for prediction of patient prognosis and potential response to treatment.

研究分野：癌

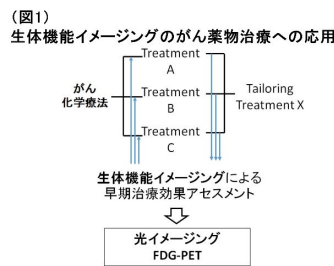
キーワード：拡散光スペクトロスコピー 乳癌 薬物療法

1. 研究開始当初の背景

近年、局所進行乳がんのみならず、早期乳がんにおいてもまず抗がん剤の治療効果を観察するために化学療法を施行することが一般的になった。しかし、どのような患者群に治療効果が高いのか、予測するためのバイオマーカーの探索は分子生物学的な手法でも十分に明らかにならない事が多く、新たな手法によるバイオマーカーの開発が必要である。

こうした中、生体機能イメージングは従来のように腫瘍の縮小だけではなく、代謝の変化、血流の変化を数時間～数日以内の超早期に抗がん剤による腫瘍の代謝の変化を捉えることで、いち早く治療効果を予測することのできるイ

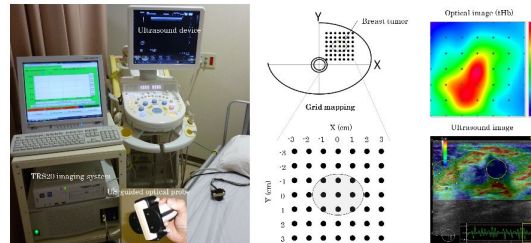
メージング・バイオマーカーとして期待されている (図1)。



そこで可視光や近赤外光を利用した拡散光分光鏡による生体機能イメージング法 (Diffuse Optic Spectroscopic imaging; 以下 DOSI) に注目した。この画像装置は造影剤を使用することなく、極めて低侵襲であり、ベッドサイドで何度でも測定ができるというメリットがある。DOSI を用いると、近赤外光を乳房体表面に照射するだけで担癌乳房の組織ヘモグロビン濃度(Hb)を定量化し、その分布を画像化することができる。Hb は血管のボリュームを反映するため、腫瘍においては血管新生の程度と相関すると考えられ、抗がん剤投与前後の腫瘍 Hb の早期変化はその後の治療効果を予測するバイオマーカーとなると期待されている。米国では、米国放射線医学イメージングネットワーク (ACRIN) を中心に、乳癌薬物療法における拡散光分光鏡の有用性を検討す

る臨床研究に取り組んでいる。本邦では我々が TRS10/20 (Hamamatsu Photonics K.K.) を導入して、独自の乳房計測用 DOSI システムを開発した (図2)。

図2 乳房計測用DOSIシステムと計測方法



2. 研究の目的

DOSI は、前述のとおり、2種類のヘモグロビン分子、つまり O_2Hb と HHb がもつ特徴的な波長を計測することである。 O_2Hb は動脈の中を流れる血液の中に豊富に存在し、全身を循環し、末梢組織の細胞に酸素を届けることという重要な役割を担っている。細胞の呼吸代謝に酸素が使われると、 HHb となって静脈に還流する。この循環がうまく回ると組織 Hb 濃度は均一に保たれているが、末梢組織に炎症や腫瘍が発生すると、血管新生や還流異常が起こり、 O_2Hb や HHb の濃度は上昇する。これは病理学用語では充血と鬱血とそれぞれ換言することができる。血管新生 (O_2Hb) に対して還流異常 (HHb) が上回り、さらに細胞の酸素需要が高まると、組織は低酸素に陥り、 SO_2 は低下する。腫瘍 Hb とは腫瘍そのものを描出しているのではなく、全身の血液循環の中の異常な場を見ていると解釈できる。今回の研究ではこの測定値が臨床応用できるか検討した。

3. 研究の方法

(研究1) 当科では2012年7月から2013年8月まで原発性乳がん患者118例を登録し、患側乳房の病変部と健側乳房の Hb や SO_2 の平均値を比較した。

(研究2)

化学療法の適応となる原発性乳癌患者100例を登録し術前化学療法を施行した。DOSI を用いて乳がん組織 tHb の平均値を、抗がん剤投与前、1サイクル後(3週間後)、2サイクル後(6週間後)の3回計測し、治療前からの変

化値を求め、病理学的完全奏効群 (pCR, ypT0/is) の予測能を分析した。同時に 18F-FDG- PET/CT を治療前と 2 サイクル後に施行し、腫瘍グルコース取り込み能 (SUVmax) の変化値による pCR 予測能について DOSI と比較した。

(研究 3)

Bevacizumab と Paclitaxel の標準療法を用いて、局所進行乳がんに対して初回導入化学療法を実施した。この臨床研究では初回投与のみ Bevacizumab を単剤で使用し、その前後数時間～6 日目までの短期間の治療反応性について DOSI を用いて計測した。さらに Bevacizumab と Paclitaxel 投与前と投与後 2 サイクル (約 50 日後) に造影 MRI, FDG-PET, FMISO-PET (低酸素 PET) をペアで施行し、臨床的な治療効果を客観的に評価した。

4. 研究成果

(研究 1) 図 3 は O_2 Hb、HHb、tHb、 SO_2 の値を両群間で比較したものである。Hb はいずれも健側乳房と比較して患側乳房で高いことが分かる。tHb は血管のボリュームを反映していると考えられ、腫瘍においては血管新生の程度を示しているものと解釈される。一方、 SO_2 は患側乳房で若干高いものの、その分布は健側乳房とほぼ同程度である。がんは代謝活性が高いため、がんの周囲の血管新生の誘導が盛んになり、組織へ酸素が供給されるため、多くのがんでは SO_2 は周辺組織と同等、またはそれ以上に維持していると解釈される。一方で SO_2 が著しく低い腫瘍もみられ、こうしたがんは慢性的な低酸素状態にあると考えられる。正常組織 tHb に対する腫瘍 tHb の相対値 (relative tHb = 腫瘍 tHb / 正常組織 tHb: 以下 rtHb) は腫瘍の血管新生の程度を示すバイオマーカーとなることが知られている。我々は rtHb のもつ生物学的な意義について検討するため、腫瘍の病理学的因子と rtHb の相関を調べた。その結果、rtHb は年齢や乳がんのサブタイプと相関しない一方で、腫瘍の大きさや組織学的悪性度、脈管侵襲などと相関し、悪性度が高い腫瘍ほど rtHb が高い傾向が示された。

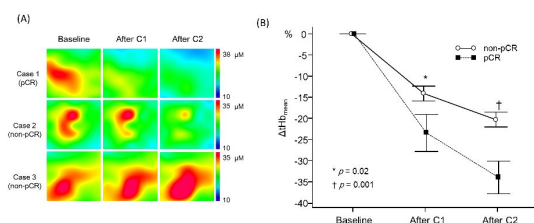
図3. 乳癌と正常乳房のヘモグロビン濃度の比較

	Breast tumor		Normal breast		t-test
	mean	SD	mean	SD	
HbO ₂	22.4	14	14.9	11.2	<0.0001
HHb	9.4	4.8	6.5	3.8	<0.0001
tHb	31.8	18.7	21.5	14.8	<0.0001
SO ₂	68.8	5.2	66.4	8.2	0.01

(研究 2)

治療前と 1 サイクル後、2 サイクル後の腫瘍 tHb マップは pCR 群とそうでない群 (non-pCR 群) で特徴的な違いが見られた。pCR になる腫瘍は 1 サイクル後から劇的に tHb が低下する症例が多いが、non-pCR 群の腫瘍は症例によって様々な変化が見られた。図 4A に上段 Case1 に pCR 症例を、Case2 と Case3 に non-pCR であった症例を提示した。その為、図 4B に見られるように、治療前後の tHb の変化値は pCR 群で non-pCR 群よりも有意に減少率が高い傾向にあった。

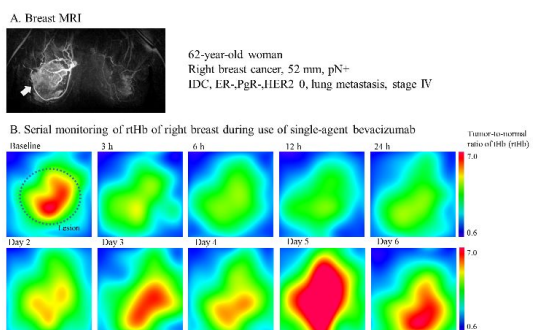
図4 抗がん剤投与後の腫瘍ヘモグロビン濃度のモニターリング



(研究 3)

単剤 Bevacizumab (10mg/kg) 投与後数時間～数日で、腫瘍組織の tHb が著明に減少する現象を観察した。図 5 は 62 歳の乳癌で肺転移を伴っていた症例である。右原発乳癌の腫瘍に対し、治療前と 3 時間後、6 時間後、12 時間後、24 時間後、その後 1 日おきに腫瘍 tHb を計測したところ、この抑制効果は投与後 3 日まで続き、1 週間後にはもとのレベルまで戻った。現在、23 症例登録し、目標症例 30 例をめざし研究を継続している。

図5. Bevacizumab投与後の腫瘍ヘモグロビン濃度の変化



(結論)

DOSI を用いた乳がんイメージングは当初、乳がんの早期診断に期待されていた。しかし、従来の画像診断装置を上回る結果は得られて

いない。一方、Hb や SO₂ はがんの悪性度や薬物療法の治療効果との強い相関があることが示唆され、バイオマーカーとしての意義が強調されている。ターゲット領域の tHb や SO₂ は生物学的に意味のある数値ということになるため、今後はよりベッドサイドで簡便に使用できる小型な装置の開発と共に、生体機能を示す光のバイオマーカーとして生物学的な意義を理解し、化学療法の治療効果モニタリングや予後予測ツールとしての有用性を検証したい。

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. Ueda S, Saeki T, Takeuchi H, Shigekawa T, Yamane T, Kuji I, Osaki A. In vivo imaging of eribulin-induced reoxygenation in advanced breast cancer patients: a comparison to bevacizumab. Br J Cancer. 2016 May 24;114(11):1212-8. 10.1038/bjc.2016.122. Epub 2016 May 3(査読有)

2. Ueda S, Yoshizawa N, Shigekawa T, Takeuchi H, Ogura H, Osaki A, Saeki T, Ueda Y, Yamane T, Kuji I, Sakahara H. Near-infrared diffuse optical imaging for early prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: a comparative study using FDG-PET/CT. J Nucl Med. 2016 Mar 3. (査読有)

3. 上田重人 拡散光スペクトロスコピーを用いた腫瘍血管と低酸素を標的とした乳がん機能的イメージングの臨床応用、乳癌の臨床、第31巻、第1号、2016年(査読無)

[学会発表](計2件)

上田重人等 近赤外光イメージングによる術前化学療法の早期治療効果をFDG-PET/CTと比較する臨床研究、日本癌治療学会総会、2016年10月28日、京都国際会館(京都府京都市)

上田重人等 近赤外光スペクトロスコピーを用いた腫瘍血管と低酸素を標的としたが

ん生体機能イメージングの臨床応用、日本乳癌学会総会、2016年7月4日東京国際フォーラム(東京都千代田区)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)(*現在、出願準備中)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

上田重人 (UEDA SHIGETO)
埼玉医科大学・医学部・講師
研究者番号：20646947

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：