

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了時報告書

腫瘍の代謝多様性を利用した核医学診断法
および治療階層化手法への応用

研究代表者 久慈 一英 (国際医療センター 放射線科(核医学科))

研究分担者 佐伯 俊昭*, 上田 重人*

緒言

固形腫瘍内での低酸素状態は、特異な微小環境を反映し、異常な脈管構造の出現によって、主に血流低下によって生じる酸素供給と酸素消費との間の不均衡で生じるとされる。また、低酸素環境では低酸素誘導因子(hypoxia-inducible factor-1; HIF-1)が発現し、HIF-1によって誘導された腫瘍新生血管は、腫瘍侵襲性や遠隔転移を促し、腫瘍成長のための安定した血流を供給するとされる¹⁾。結果的に低酸素状態は悪性腫瘍の進行を助長している。また、固形腫瘍内での低酸素状態は、化学放射線療法において治療抵抗性を来す主要因と考えられている。このため、癌治療において、固形腫瘍の低酸素領域を視覚化することは、癌治療効果や予後を改善する上で重要と考えられる。陽電子放出断層撮影 Positron Emission Tomography (PET) は、生体内代謝系を画像化できるが、¹⁸F-フルオロミソニダゾール (¹⁸F-fluoromisonidazole; FMISO) は、PET用低酸素イメージング薬剤である。血液放射能比では、1.2程度を越えると低酸素状態になっていると報告されている²⁻⁴⁾。

我々は、従来から報告⁵⁻⁷⁾の多い、脳腫瘍や頭頸部腫瘍でFMISOによる低酸素PET/CT検査の有用性を検討してきたが^{8,9)}。従来報告の少なかった乳癌のFMISO-PETの有用性について検討した。さらに、術前化学療法にて(¹⁸F-fluorodeoxyglucose; FDG)-PETは治療効果の判定に有用であることが示されてきたが¹⁰⁾、FDGとFMISOの両者を検討することにより、どのように低酸素状態が変化するかについて検討した。

材料と方法

*国際医療センター 乳腺腫瘍科

FMISO合成

FMISOの合成は、GrirsonらおよびTangらにより提示された方法により放射性薬剤管理基準に従った院内ガイドラインに則り製造されている^{11,12)}。概要は、院内サイクロトロンで合成されたフッ化水素(¹⁸F)水溶液に、炭酸水素カリウムとKryptofix-222を加え、十分に乾燥させた後、1-(2'-ニトロ-1'-イミダゾリシル)-2-*o*-テトラヒドロピラニル-3-*o*-オシル-プロパンジオール(NIPPT)と反応させた。反応物を1 mol/mL塩酸で加水分解し、これから液体クロマトグラフィにて[¹⁸F]フルオロミソニダゾールを分離精製した。

対象

対象は、乳癌患者のうち、術前または臨床病期2期以上の治療前化学療法前後の患者で同意の得られた患者である。75検査を実施し、17患者では化学療法開始後2サイクル後にも検査を施行した。

PET/CT検査

治療前診断時および術前科学療法施行2サイクル目でFDGおよびFMISOによるPET/CT検査を施行した。FDG-PET/CT検査は、FDGを体重あたり3.7 MBq/kg投与後、1時間後から体幹部を1ベットあたり2分で撮像した。FMISO-PET/CT検査では、FMISOを体重あたり7 MBq/kg投与後、2時間後から胸部を1ベットあたり15分かけて撮像した。その後1ベットあたり5分で頭部から上腹部まで撮像した。

FMISO 静脈採血

初期初期の治療前12例患者では、静脈血を採取し、血液放射能濃度と病変集積との関係を確認した。従来は、血液放射能と病変放射能との濃度比を定量値として評価する論文が多いため、SUV定量性の確認のためである。

定量測定

乳房原発病変に球形立体関心領域を設定し、FDG

およびFMISOのSUVmax値を得た。治療後に集積がわかりにくい時は、CT上で腫瘍該当部に球形立体関心領域を設定して測定した。集積が乏しい場合は、乳腺のバックグラウンド集積に相当すると考えられる。

結果

採血カウントを行った12例では、乳癌病変によって、FMISO集積度は血液対腫瘍カウント比では 1.22 ± 0.54 で、SUVmaxでは 1.82 ± 0.82 となり、腫瘍により差が認められた。FMISOの血液対腫瘍カウントとSUVmaxの間には良好な相関が認められた ($\rho = 0.965, P < 0.001$) (図1)。定量には、SUVmaxが利用できると考えられた。血液放射能比に相当する値は、SUVmaxで1.8程度となった。組織型との関係では、Luminal型とNon-luminal型に大きく分類した場合にFDG-SUVmaxおよびFMISO-SUVmaxともにNon-luminal型にてLuminal型よりも高い傾向があった(図2)。

治療前後に検査を施行できた17例では、FDG

集積度が、治療前は 11.4 ± 7.1 (4.5-28.0) 治療後は 6.9 ± 7.0 (1.6-26.2)であった ($p = 0.0002$)。一方FMISO集積度は、 2.2 ± 0.6 and 1.8 ± 0.7 であった ($p = 0.0015$)。反応群 (Responder) 12例と非反応群 (Non-responder) 5例となった。さらに、それぞれの集積度は、治療前ではFDG-SUVmax ($p = 0.38$) およびFMISO-SUVmax ($p = 0.52$) と差が無かったが、治療後は、FDG-SUVmax ($p = 0.012$) とFMISO-SUVmax ($p = 0.0009$) で有意に差が認められた。特に、反応群では2サイクル後にFMISO-SUVmaxが2.0未満になることで判別できることが示された(図3, 4)。治療前および2サイクル後のFDGおよびFMISO集積度の関係は大きく変わらず、FMISO集積度がFMISO-SUVmax = 1.8を越えるとFDG集積度増加度が高くなる関係が示された(図5)。

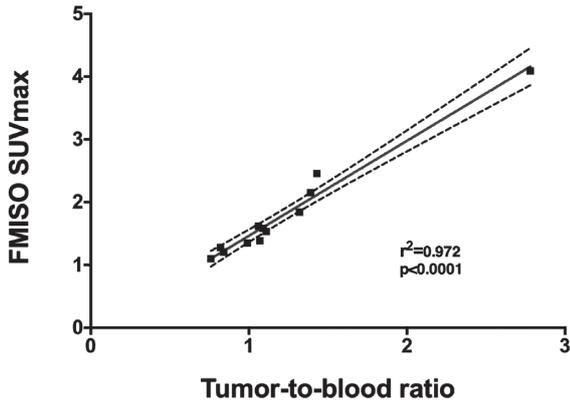


図 1.

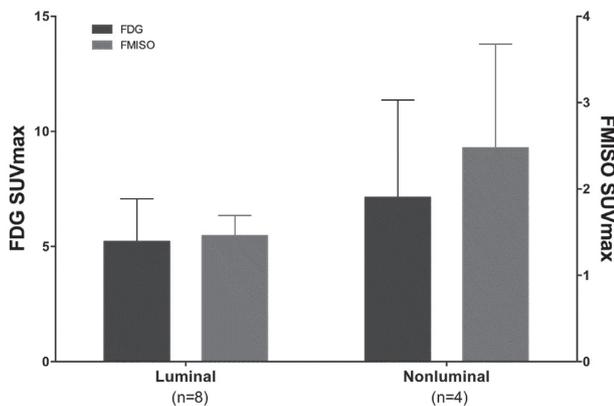


図 2.

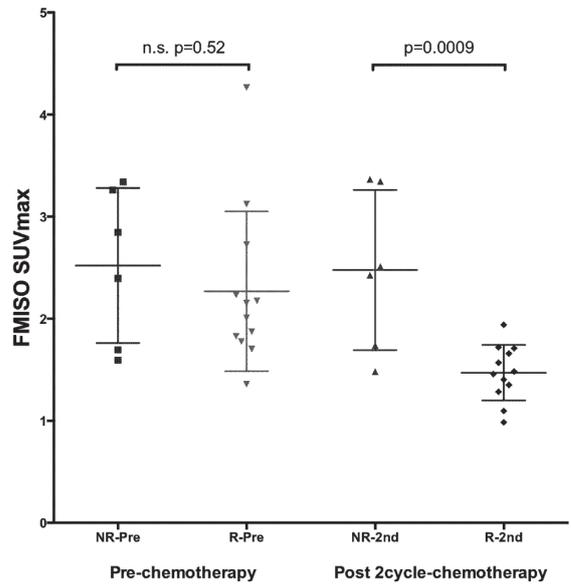


図 3.

Responder: Abraxan + EC
cT3N1M0、IIIIa、ER(-)、PgR(-)、HER2(-)

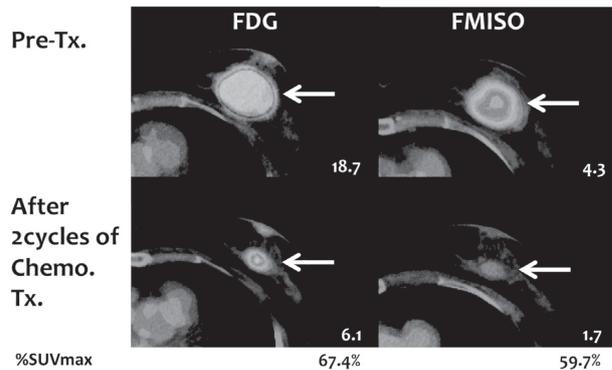


図 4.

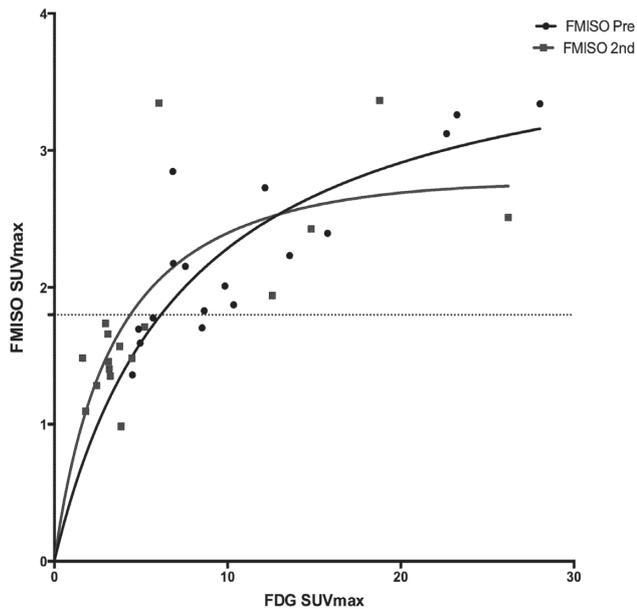


図 5.

考 察

乳癌病変において、FDGおよびFMISO集積性の多様性が確認できた。低酸素が強い腫瘍にてFDG集積が高くなることが確認された。治療後では、治療効果の高い群でFMISO集積が低下することが確認された。FMISO集積とFDG集積の関係は、直線関係では無く、FDG集積度は、FMISO集積が高い程、急速に増加する傾向を認めた。これは、低酸素状態になってから糖代謝が急に亢進することを示していると推察した。つまり、乳癌が低酸素状態になると、低酸素のない状態でのFDG集積からさらに増加することを示している。これは、低酸素状態で生じるHIF-1 α が、FDGを癌細胞内に代謝的に蓄積させるグルコース-6リン酸ヘキソキナーゼを活性化させるためと考えられる¹³⁾。逆に、治療反応群では治療開始2サイクル後にFMISO-SUVmaxが2.0未満になることが示された。我々の血液放射能濃度とFMISO-SUVの関係から低酸素状態は、SUVが1.8程度を越えると低酸素状態が生じていることになるので、FMISO-SUVmax = 2.0はほぼ低酸素状態になる境界値と考えて良いと思われる。肺癌や進行頭頸部癌で同様の報告がなされている。このため、治療効果があれば、癌細胞の糖代謝亢進が残存していても、癌組織では相対的に低酸素状態が急速に改善することが推測できる。つまり、低酸素イメージングは、治療効果を糖代謝よりも早期に反映していることが推察された。

今後は、乳腺腫瘍科で研究されている光イメージングによるヘモグロビン酸素化状態との相関を検討して、腫瘍内低酸素状態と治療効果や治療反応

予測におけるFMISO-PET検査の位置付けを検討する予定である。

文 献

- 1) Kizaka-Kondoh S, Konse-Nagasawa H. Significance of nitroimidazole compounds and hypoxia-inducible factor-1 for imaging tumor hypoxia. *Cancer Sci* 2009;100:1366-73.
- 2) Rajendran JG, Wilson DC, Conrad EU, Peterson LM, Bruckner JD, Rasey JS, et al. [¹⁸F]FMISO and [¹⁸F]FDG PET imaging in soft tissue sarcomas: correlation of hypoxia, metabolism and VEGF expression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:695-704.
- 3) Rasey JS, Koh WJ, Evans ML, Peterson LM, Lewellen TK, Graham MM, et al. Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [¹⁸F]fluoromisonidazole: a pretherapy study of 37 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:417-28.
- 4) Koh WJ, Rasey JS, Evans ML, Grierson JR, Lewellen TK, Graham MM, et al. Imaging of hypoxia in human tumors with [¹⁸F]fluoromisonidazole. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:199-212.
- 5) Gagel B, Reinartz P, Demirel C, Kaiser HJ, Zimny M, Piroth M, et al. [¹⁸F] fluoromisonidazole and [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response evaluation after chemo-/radiotherapy of non-small-cell lung cancer: a feasibility study. *BMC Cancer* 2006;6:51.
- 6) Spence AM, Muzi M, Swanson KR, O'Sullivan F, Rockhill JK, Rajendran JG, et al. Regional hypoxia in glioblastoma multiforme quantified with [¹⁸F]fluoromisonidazole positron emission tomography before radiotherapy: correlation with time to progression and survival. *Clin Cancer Res* 2008;14:2623-30.
- 7) Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, Binns D, Corry J, Porceddu S, et al. Prognostic significance of [¹⁸F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *J Clin Oncol* 2006;24:2098-104.
- 8) 久慈一英, 島野靖正, 今林悦子, 松田博史. PET/CTによる低酸素イメージング. *臨床放射線* 2011;56:1177-86.
- 9) 久慈一英. Basic Neuroscience: 脳腫瘍の低酸素イメージング. *Annual Review 神経* 2011;2011:53-9.

- 10) Ueda S, Saeki T, Shigekawa T, Omata J, Moriya T, Yamamoto J, et al. ^{18}F -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography optimizes neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer to achieve pathological complete response. *Int J Clin Oncol* 2012;17:276-82.
- 11) Tang G, Wang M, Tang X, Gan M, Luo L. Fully automated one-pot synthesis of [^{18}F]fluoromisonidazole. *Nucl Med Biol* 2005;32:553-8.
- 12) Grierson JR, Link JM, Mathis CA, Rasey JS, Krohn KA. A radiosynthesis of fluorine-18 fluoromisonidazole. *J Nucl Med* 1989;30:343-50.
- 13) Kubota K, Tada M, Yamada S, Hori K, Saito S, Iwata R, et al. Comparison of the distribution of fluorine-18 fluoromisonidazole, deoxyglucose and methionine in tumour tissue. *Eur J Nucl Med* 1999;26:750-7.

研究成果リスト

論文

- 1) Ueda S, Nakamiya N, Matsuura K, Shigekawa T, Sano H, Hirokawa E, Shimada H, Suzuki H, Oda M, Yamashita Y, Kishino O, Kuji I, Osaki A, Saeki T. Optical imaging of tumor vascularity associated with

proliferation and glucose metabolism in early breast cancer: clinical application of total hemoglobin measurements in the breast. *BMC Cancer* 2013;13:514.

学会発表

- 1) 久慈一英, 島野靖正, 上田重人, 佐伯俊明, 今林悦子, 松田博史, 瀬戸陽. F-18-fluoromisonidazole (FMISO) PET/CTによる乳癌の低酸素イメージング, 第72回日本医学放射線学会学術集会, 平成24年4月, 横浜
- 2) Kuji I, Shimano Y, Ueda S, Saeki T, Seto A, Yamane T. Changes of glucose metabolism and hypoxic status during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by using PET/CT imaging, 第73回日本医学放射線学会学術集会, 平成25年4月, 横浜
- 3) Kuji I, Ueda S, Saeki T, Shimano Y. Change of hypoxic status during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by using PET/CT imaging, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2014 Annual Meeting, 平成26年6月, バンクーバー・カナダ

特許出願

なし