

分子イメージングを用いたがん治療の新しい展開

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2012-12-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岡沢, 秀彦, 清野, 泰, 森, 哲也, 木村, 浩彦, 菊田, 健一郎, 藤枝, 重治, 吉田, 好雄, 大山, 伸行, 藤林, 泰久, 佐賀, 恒夫, 山本, 和高 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/6974

福井大学平成22年度重点研究 「プロジェクト研究支援経費」
分子イメージングを用いたがん治療の新しい展開

研究代表者： 岡沢 秀彦（高エネルギー医学研究センター・センター長/教授）

共同研究者： 清野 泰（高エネルギー医学研究センター・准教授）、

森 哲也、吉井 幸恵（同・助教）、

木村 浩彦、菊田 健一郎、藤枝 重治（医学部・教授）、

吉田 好雄（同・准教授）、大山 伸行（同・講師）、

藤林 泰久、佐賀 恒夫（放射線医学総合研究所）、

山本 和高（福井県立陽子線がん治療センター）

概 要	PET/CT の出現や様々な治療装置・治療法の開発により、近年がん診療は大きく変化しつつある。がん治療は早期発見・早期治療が重要とされ、早期に外科的切除することが完治のための最善の方策であるとされてきたが、放射線治療や抗がん剤の進歩により、がん治療の選択肢はこれまでになく広がりを見せている。ブドウ糖代謝を反映する FDG-PET は、がんの早期発見に役立つ有力な検査法として近年速やかに普及しているが、治療法選択や治療効果判定には、がんの特異性を的確に反映する分子プローブによる診断が最適である。ホルモン療法や分子標的薬剤の開発、高精度放射線治療(IMRT)を適切に応用するため、腫瘍の特異性を的確に反映する薬剤の開発及び臨床応用が期待されている。本研究では、こうした腫瘍特異性の高い新たな分子プローブ開発と分子イメージング法の臨床応用を目指した。
関連キーワード	分子イメージング、PET、がん治療、低酸素、受容体

研究の背景および目的

腫瘍の形態や広がりにより悪性度の予測と病期の判定を行ってきたこれまでの画像診断と異なり、がん特異的な腫瘍活性や発現蛋白により悪性度や予後を判定することは、効果的かつ適切な治療法の選択に重要である。本研究では、細胞増殖能・低酸素・受容体活性など様々な腫瘍活性を分子イメージング的手法で画像化し、PET 診断をがんの治療法選択やその効果判定のために積極的に取り入れ、戦略的がん治療を展開する。既存の PET 薬剤を導入して臨床応用するのみでなく、新たな分子プローブの開発も目指した。また、本学医学部附属病院に導入される強度変調型放射線治療(IMRT)用装置を利用した精度の高い放射線治療や、県立病院に導入予定の陽子線治療装置を利用した最先端の統合的治療計画への応用を目標とした。

我々はこれまで、21 世紀 COE プロジェクト「生体画像医学の統合研究プログラム」、リーディングプロジェ

クト「光技術を融合した生体機能計測技術の研究開発」等の大型助成金による研究課題のほか、多くの研究プロジェクトにおいて、PET を用いた腫瘍イメージングに関する多くの研究成果を上げてきた。[C-11]酢酸や[F-18]フルオロエストラジオール(FES)および、本センターが独自に開発した低酸素イメージング薬剤である Cu-ATSM 等各種 PET 薬剤を用いて基礎から臨床に至る幅広い業績を上げてきた。これらの薬剤を応用した前立腺がん、子宮がん、肺がん、頭頸部がん等の悪性腫瘍を対象とした申請者らの研究は、臨床診断としての有用性が認められ、国際的にも高く評価された。

PET によるがん特異的機能画像を用いて悪性度評価や適切な治療計画を実施することで、大きさや広がりによる画一的な治療を避け、個々の患者ごとにがんの状態に合わせたテーラーメイド型の効果的治療を行うことが可能であり、臨床的意義は極めて高い。

研究の内容および成果

(1) 低酸素イメージングのがん治療計画への応用

低酸素イメージングは、がんの治療抵抗部位描出のための手段として臨床応用が期待されている。従来使われてきたニトロイミダゾール系分子プローブに対し、我々は低酸素プローブとして独自に開発した Cu-ATSM を長年検討してきたが、新たな基礎検討により、Cu-ATSM 集積とがん幹細胞

発現との関連が明らかとなり、低酸素治療抵抗性が、がん幹細胞の存在とも関与している可能性が示唆された(文献 1)(図 1)。腫瘍内低酸素部位を考慮した IMRT 導入や低酸素プローブを用いた内照射療法の開発等(文献 2)、本研究の更なる展開が期待される。本研究の臨床応用を目的とした多施設共同研究課題「難治性がん治療に向けた機能画像

法の開発」研究は、H22 年度から開始された JST 委託研究「分子イメージング研究戦略推進プログラム(J-AMP)」のがん臨床研究課題として採択された。

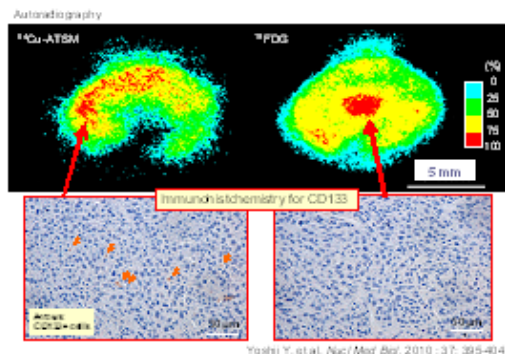


図 1. Cu-ATSM 高集積域(低酸素領域)とがん幹細胞(= CD133+, 左下図↓)の高存在域が一致していることを示している。

(2) 受容体イメージングのホルモン依存性腫瘍への応用

受容体活性とエネルギー代謝の比較により、これらの指標が悪性度と非常に良く相関していることが明らかとなり、悪性度と予後の診断精度が向上した。2009 年度に報告された本研究は、2010 年米国核医学会(Salt Lake City)で優秀臨床論文賞として表彰された。今年度は、子宮内膜がんを対象とした ^{18}F -fluoroestradiol(FES)受容体イメージングを継続し、免疫染色による病理組織でエストロゲン受容体密度と FES 集積の相関を明らかにし

(文献 3)、治療法選択と長期予後に ^{18}F -FES 集積が大きく関与していることを示した。本研究プロジェクトは更に、子宮筋層の腫瘍性疾患である子宮筋腫と子宮肉腫の鑑別への応用を検討中であり、次年度はこの検討に関する報告を予定している。

(3) 異なる代謝機序の PET 薬剤による戦略的がん診療

当センターでは従来より泌尿器科との共同研究として ^{11}C -酢酸 PET による細胞膜脂質代謝画像による腫瘍診断を検討してきたが、これに加えて昨年度から、核酸代謝を反映する ^{18}F -fluorothymidine (FLT)-PET による細胞増殖能イメージングが可能となり、がんの種類や目的に応じて使い分けている。腫瘍の存在診断及び staging には感度の高い FDG が有効であり、治療効果の早期判定には FLT が有効であるなど、目的に応じた使い分けにより、腫瘍の性質に応じたテーラーメイド型の治療が可能となる。今年度は FDG-PET と各種代謝画像を比較しながら効果的な治療法選択・効果判定を目指した。 ^{18}F -FLT PET と病態との相関に関しては、現在まだ検討中であるが、肺がんなどの治療効果を早期に判定可能であるなど、臨床的有用性が示されている。また、新規 PET プローブとして 2-deoxy-2- ^{18}F fluoroacetamido-D-glucopyranose (^{18}F -FAG)の合成が可能となった。本プローブは感染症と、腫瘍その他による炎症性病変との鑑別に有用性が認められており、臨床応用が期待されている。

本助成による主な発表論文等、特記事項および競争的資金・研究助成への申請・獲得状況

「主な発表論文等」

- 1) Yoshii Y, et al. Copper-64-diacetyl-bis (N^4 -methylthiosemicarbazone) accumulates in rich regions of CD133⁺ highly tumorigenic cells in mouse colon carcinoma. *Nucl Med Biol.* 2010; 37: 395-404.
- 2) Yoshii Y, et al. Internal radiotherapy with copper-64-diacetyl-bis (N^4 -methylthiosemicarbazone) reduces CD133⁺ highly tumorigenic cells and metastatic ability of mouse colon carcinoma. *Nucl Med Biol.* 2011 ; 38: 151-157.
- 3) Tsujikawa T et al. Functional estrogen receptor α imaging in endometrial carcinoma using $^{16}\alpha$ - ^{18}F fluoro-17 β - estradiol PET. *Eur J Nucl Med Mol Img.* 2011; 38(1): 37-45.
- 4) Kobayashi M et al. Comparison of the transcellular transport of FDG and D-glucose by the kidney epithelial cell line, LLC-PK1 *Nucl Med Commun.* 2010; 2010, 31(2): 141-146.
- 5) Umeda Y, Predictive value of dual-time-point

^{18}F -FDG PET imaging for patients with pulmonary sarcoidosis. *Respirology* 2011; 31: (in press).

- 6) Martinez ME, New Radiosynthesis of 2-deoxy-2- ^{18}F fluoroacetamido-D-glucopyranose and its evaluation as a bacterial infections imaging agent. *Nucl Med Biol.* 2011 ; 38: (in press).

「特記事項」

- 吉井幸恵: 第 5 回日本分子イメージング学会大会 長賞受賞
- 辻川哲也 他: Society of Nuclear Medicine(米国核医学会) *J Nucl Med* 2009 優秀臨床論文賞

「競争的資金・研究助成への申請・獲得状況」

- 「分子イメージング研究戦略推進プログラム」(文部科学省 JST; H22-H26): 臨床研究課題「難治性がん治療に向けた機能画像法の開発」(代表機関福井大学による 4 施設共同研究)
- H24 年度特別経費プロジェクト事業「分子イメージングに基づく先進的がん診療研究教育拠点の構築」概算要求申請