

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591392

研究課題名（和文） 分子イメージングに基づく次世代放射線療法の開発

研究課題名（英文） Development of the next generation radiation therapy based on molecular imaging

研究代表者

西村 恭昌（NISHIMURA YASUMASA）

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：00218207

研究成果の概要（和文）：

放射線抵抗性の低酸素領域に集積する 18F-ミソニダゾール(F-MISO)を用いた臨床研究を実施した。根治照射あるいは術前照射を行った 10 例を対象とした。正常筋肉における F-MISO SUVmax は、 1.26 ± 0.17 であった。これをもとに 1.60 SUV（平均 + 2SD）以上の F-MISO 腫瘍内集積を有意な低酸素領域とした。その結果、10 例中 9 例では初回検査の腫瘍内 F-MISO SUVmax が 1.60 SUV 以上で低酸素領域を認めた。また分割照射中に 2 回目の撮影の行えた 8 例すべてで、再酸素化現象が確認された。

研究成果の概要（英文）：

To visualize intratumoral hypoxic areas and their reoxygenation before and during fractionated radiation therapy (RT), 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography and computed tomography (F-MISO PET/CT) were performed. Ten patients, consisting of four head and neck cancers, four gastrointestinal cancers, one lung cancer, and one uterine cancer, were included. F-MISO PET/CT was performed twice before RT and during fractionated RT of approximately 20 Gy/10 fractions for eight of the 10 patients. F-MISO maximum standardized uptake values (SUVmax) of normal muscles and tumors were measured. The tumor-to-muscle (T/M) ratios of F-MISO SUVmax were also calculated. Mean SUVmax \pm standard deviation (SD) of normal muscles was 1.25 ± 0.17 , and SUVmax above the mean + 2 SD (≥ 1.60 SUV) was regarded as a hypoxic area. Nine of the 10 tumors had an F-MISO SUVmax of equal to or more than 1.60. All eight tumors examined twice showed a decrease in SUVmax, T/M ratio, or percentage of hypoxic volume (F-MISO ≥ 1.60) at approximately 20 Gy, indicating reoxygenation. In conclusion, accumulation of F-MISO of ≥ 1.60 SUV was regarded as an intratumoral hypoxic area in our F-MISO PET/CT system. Most human tumors (90%) in this small series had hypoxic areas before RT, although hypoxic volume was minimal (0.0-0.3%) for four of the 10 tumors. In addition, reoxygenation was observed in most tumors at two weeks of the fractionated RT.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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： 放射線治療、生物学、腫瘍、低酸素、PET

1. 研究開始当初の背景

[18F]-fluorodeoxyglucose(FDG) PET/CTによる放射線治療計画は実用化され、最新の高精度放射線治療のひとつである強度変調放射線治療(IMRT)では、標的体積内に2~3段階の線量域を作成する標的体積内同時ブースト(SIB; simultaneous integrated boost)法での治療も可能になっている。

一方、腫瘍内の低酸素状態は放射線抵抗性の大きな要因と考えられている。低酸素細胞を選択的に増感する低酸素細胞増感剤を、症例の選択を行わずに、すなわち低酸素細胞の有無を検討せずに投与しても、その効果は薄まり全体としては低酸素細胞増感剤効果が示されないこととなる。したがって、[18F]-MISOで明白な低酸素領域のある腫瘍を選択できれば、低酸素細胞増感剤の有効な症例が選択できる可能性がある。あるいは、比較的恒常的な低酸素領域に対してSIB法で高線量を照射することで放射線治療成績の向上が可能かもしれない。一方、治療前に腫瘍に低酸素細胞が認められても、それが直ちに放射線抵抗性であるとは言いきれない。これは分割照射中に良好な「再酸素化現象」が起これば、低酸素細胞の問題は解決するためである。このように腫瘍内の低酸素状態は放射線抵抗性あるいは腫瘍の悪性度の指標と考えられているが、臨床レベルでの研究は不十分である。

2. 研究の目的

本研究では[18F]-misonidazole (F-MISO)による低酸素領域などの分子イメージングによる照射前あるいは照射早期における放射線治療効果の予測、さらに低酸素領域などの放射線抵抗性部位への同時ブースト法の確立など高精度放射線治療を統合する次世代放射線治療の開発をめざす。

3. 研究の方法

本研究プロトコルの概要を以下に示す。患者適格基準：1) 病理組織検査で悪性腫瘍との診断がついている脳腫瘍、頭頸部癌、肺癌、食道癌、子宮頸癌、膀胱癌、悪性リンパ腫などの患者、2) 原発ないし再発・転移の肉眼的腫瘍体積に対する根治的放射線治療予定の患者、3) 高度先端総合医療センターでPET

検査を受けることができる患者、4) Performance status (ECOG): 0-2、5) 登録時の年齢が20歳以上80歳以下である、6) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。F-MISOの作成と投与に関しては、連携研究者である近畿大学高度先端総合医療センター・PET診断部門、細野眞教授が担当する。F-MISOを体重1kg当たり7.4MBq静脈内投与し、標準的には約3時間後の1回の撮影とする。PET検査を、照射開始前および照射開始2~3週目(20~30Gy/10~15回)の原則2回行う。検査は原則として照射体位でPET/CT装置にて撮影する。2回目の検査でもF-MISOの集積が高いとき、すなわち低酸素領域の残存が強く疑われるときは、さらに1回追加して検査することがある。放射線照射は、標準的な放射線治療を行うことし、線量分割法、併用化学療法の有無は問わない。また、放射線治療後3年間以上、局所再発の有無、遠隔転移の有無、合併症の出現などの経過観察を行う。

検討項目は以下の項目とする。

- 1) 正常筋肉に対するF-MISOの集積(SUVmax)を測定し、その分布から正常組織のF-MISOの集積上限値(mean + 2SD)を決定し、低酸素領域の閾値を決定する。
- 2) 治療前のF-MISO-PET画像とFDG-PET画像を比較し、CTで見られる肉眼腫瘍体積におけるそれぞれの画像の陽性領域の比率をもとめ、腫瘍内低酸素領域の比率(hypoxic volume)を癌腫ごとに明らかにする。
- 3) 治療前、照射中のF-MISO画像の変化、最大取り込み値を明らかにし、ヒト悪性腫瘍における照射による再酸素化現象を明らかにするとともに、いずれの画像が局所制御率および無再発生存率と関連するかを明らかにする。
- 4) 治療体位で撮影した治療前のF-MISO PET/CT画像を治療計画装置に転送し、低酸素領域には1回線量を増加するSIB法を用いた強度変調放射線治療の治療計画法を確立する。

4. 研究成果

根治照射あるいは術前照射を行った頭頸部癌、肺癌、食道癌、子宮体癌、肛門癌の合計10例を対象とした。9例では同時化学療法を併用した。腫瘍長径は16~68mmであった。全例治療前にFDG-PETを撮影した。正常筋肉

における F-MISO SUVmax の mean \pm SD は、 1.25 ± 0.17 であった。これをもとに 1.60 SUV (mean + 2SD) 以上の F-MISO 腫瘍内集積を有意な低酸素領域とした。さらに、腫瘍内 F-MISO SUVmax を筋肉の SUVmax で割った値 (T/M 比) も低酸素状態の指標とした。

その結果、10 例中 1 例では初回検査の腫瘍内 F-MISO SUVmax が 1.60 SUV 未満で低酸素領域を認めなかった。また 2 回撮影の行えた 8 例すべてで、腫瘍内 F-MISO SUVmax、腫瘍内の SUV 値 1.60 以上の体積の比率、あるいは T/M 比のいずれかが低下した。以上より、F-MISO-PET 画像で腫瘍内低酸素領域の描出が可能で、多くの未治療ヒト腫瘍に低酸素領域が認められた。また、8 腫瘍中全例において 20Gy/10 回/2 週間の分割照射によって F-MISO-PET 画像における再酸素化現象が確認された。

腫瘍内低酸素領域に対して高線量を照射する SIB 法強度変調放射線治療の治療計画も作成できた。低酸素領域は分割照射によって動的に変化するため現時点での、臨床応用はできなかったが、将来的には低酸素領域を標的とする次世代放射線治療の可能性が示された。

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 9 件)

- ① Tachibana I, Nishimura Y, Shibata T, Kanamori S, Nakamatsu K, Koike R, Nishikawa T, Ishikawa K, Tamura M, Hosono M. A Prospective clinical trial of tumor hypoxia imaging with 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography and computed tomography (F-MISO PET/CT) before and during radiation therapy. J Radiat Res (in press) (査読あり)
- ② Nishi T, Nishimura Y, Shibata T, Tamura M, Nishigaito N, Okumura M. Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer. Radiother Oncol 106:85-89, 2013 (査読あり)
- ③ Matsumoto K, Okumura M, Asai Y, Shimomura K, Tamura M, Nishimura Y. Dosimetric properties and clinical application of an a-Si EPID for dynamic IMRT quality assurance. Radiol Phys Technol 6:210-218, 2013 (査読あり)
- ④ Nishimura Y, Hiraoka M, Koike R, Nakamatsu K, Itasaka S, Kawamura M, Negoro Y, Araki N, Ishikawa H, Fujii T, Mitsuhashi N. Long-term follow-up of a randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer (KROSG0101/JROSG021). Jpn J Clin Oncol 42:807-812, 2012 (査読あり)
- ⑤ Nishimura Y, Koike R, Ogawa K, Sasamoto R, Murakami Y, Itoh Y, Negoro Y, Itasaka S, Sakayauchi T, Tamamoto T. Clinical practice and outcome of radiotherapy for esophageal cancer between 1999 and 2003: The Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) survey. Int J Clin Oncol 17:48-54, 2012 (査読あり)
- ⑥ Takeda M, Okamoto I, Nishimura Y, Nakagawa K. Nimotuzumab, a novel monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor, in the treatment of non-small cell lung cancer. Lung Cancer: Targets and Therapy 2: 59-67, 2011 (査読あり)
- ⑦ Okamoto I, Takahashi T, Okamoto H, Nakagawa K, Watanabe K, Nakamatsu K, Nishimura Y, Fukuoka M, Yamamoto N. Single-agent gefitinib with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor. Lung cancer 72:199-204, 2011 (査読あり)
- ⑧ Okubo M, Nishimura Y, Nakamatsu K, Okumura M, Shibata T, Kanamori S, Hanaoka K, Hosono M. Radiation treatment planning using positron emission and computed tomography (PET/CT) for lung and pharyngeal cancers: A multiple thresholds method for FDG activity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77:350-356, 2010 (査読あり)
- ⑨ Nishimura Y, Shibata T, Nakamatsu K, Kanamori S, Koike R, Okubo M, Nishikawa T, Tachibana I, Tamura M, Okumura M. A two-step intensity modulated radiation therapy method for nasopharyngeal cancer: the Kinki University Experience. Jpn J Clin Oncol 40:130-138, 2010 (査読あり)

〔学会発表〕(計 11 件)

① Nishimura Y. A two-step method of IMRT for head and neck cancer. Presented as an invited speaker at the Third International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique, Sapporo, Japan, Feb. 7-8, 2013.

② 西村恭昌、立花和泉、細野眞、機能画像を用いた放射線治療計画の現状と展望、第 24 回日本高精度放射線治療外部照射研究会 (シンポジスト)、2012. 2. 4、横浜

③ Nishimura Y. A two-step adaptive Intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer. Presented as an invited speaker at the JASTRO-ESTRO Workshop in the 25th annual meeting of JASTRO. Tokyo, Japan, November 23, 2012.

④ Nishimura Y, Tachibana I, Shibata T, Kanamori S, Nakamatsu K, Koike R, Nishikawa T, Ishikawa K, Tamura M, Hosono M. Tumor hypoxia and reoxygenation of human tumors imaged by 18F-misonidazole (F-MISO) positron emission tomography (PET). Presented at the 14th International Congress of Radiation Research, Warsaw, Poland, Aug 28 - Sept 1, 2011. (Abstract Book, pp124)

⑤ Tachibana I, Nishimura Y, Shibata T, Kanamori S, Nakamatsu K, Tamura M, Koike R, Nishikawa T, Ishikawa K, Hosono M. A prospective clinical trial on tumor hypoxia imaging with 18F-misonidazole (F-MISO) positron emission tomography (PET). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 81 (2), suppl. : S731-732, 2011. (Presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Miami Beach, FL, USA, Oct 2-6, 2011)

⑥ 西村恭昌、PET/CT を用いた放射線治療計画、第 41 回多摩核医学技術検討会 (特別講演)、2011. 10. 11、立川

⑦ 立花和泉、西村恭昌、柴田徹、中松清志、金森修一、小池竜太、西川龍之、石川一樹、田村昌也、細野 眞、PET/CT による放射線治療計画、第 11 回近畿放射線医学フォーラム、2011. 10. 15、大阪

⑧ 立花和泉、西村恭昌、細野 眞、18F-FMISO

PET/CT による腫瘍内低酸素領域の画像化と臨床意義、第 51 回日本核医学会学術総会 (シンポジスト)、2011. 10. 27-29、つくば

⑨ 大久保充、小泉潔、徳植公一、西村恭昌、細野 眞、高精度放射線治療における PET/CT の臨床的有効性に関する検討、第 51 回日本核医学会学術総会 (シンポジスト)、2011. 10. 27-29、つくば

⑩ 西村恭昌、立花和泉、細野眞：機能画像を用いた放射線治療計画の現状と展望、第 50 回日本核医学会学術総会 (シンポジスト)、2010. 11. 12、大宮

⑪ 立花和泉、柴田徹、中松清志、金森修一、小池竜太、西川龍之、石川一樹、西村恭昌、F-18 フルオロミゾニダゾールによる腫瘍内低酸素領域の画像化、日本放射線腫瘍学会第 23 回学術大会、2010. 11. 18-11. 20、浦安

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西村恭昌 (NISHIMURA YASUMASA)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号：00218207

(2) 研究分担者

中松清志 (NAKAMATSU KIYOSHI)
近畿大学・医学部・講師
研究者番号：80351633

立花和泉 (TACHIBANA IZUMI)
近畿大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：00510984

(3) 連携研究者

細野 眞 (HOSONO MAKOTO)
近畿大学・医学部附属病院・教授
研究者番号：00281303