

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：2009～2012

課題番号：21591580

研究課題名（和文） 放射免疫療法における腫瘍増殖能・低酸素状態の画像化

研究課題名（英文） Imaging of proliferative ability and hypoxia of tumor in radioimmunotherapy

研究代表者

細野 眞 (HOSONO MAKOTO)

近畿大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：00281303

研究成果の概要（和文）：

イットリウム-90標識抗CD20抗体イブリツモマブ チウキセタンによって治療を受けたCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫症例において、治療前後にFDGによる糖代謝やFMISOによる低酸素のPET/CTイメージングを実施し、その変化を経時的に評価した。またIn-111標識抗CD20抗体のSPECT/CTを用いたイメージングによって抗原発現も評価した。これら糖代謝、低酸素状態、CD20の発現と、Y-90標識抗体による治療効果との関連について解析した。

研究成果の概要（英文）：

In patients with CD20 positive B-cell non-Hodgkin lymphoma who underwent yttrium-90 labeled anti-CD20 ibritumomab tiuxetan therapy, glucose metabolism by FDG and hypoxia by FMISO were evaluated with PET/CT before and after therapy, and changes were analyzed over time. Antigen expression of CD20 was also evaluated by SPECT/CT using indium-111 labeled anti-CD20 antibody. Association of glucose metabolism, hypoxia, and CD20 expression with therapeutic response was analyzed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医師薬学

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：放射免疫療法、低酸素、悪性リンパ腫、抗原抗体、陽電子断層撮影

1. 研究開始当初の背景

イットリウム-90（Y-90）標識抗CD20抗体イブリツモマブ チウキセタン療法は、治療抵抗性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する有効な治療法であり、ま

た臨床的に実用に至った初めての放射免疫療法である。病変の糖代謝、低酸素、抗原発現をイメージングによって評価し、腫瘍の性質を明らかにするとともに、効果判定や予後予測につなげることは意義が大きい

と考えられる。

2. 研究の目的

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する Y-90 標識抗 CD20 抗体イブリツモマブチウキセタン療法における、病巣の糖代謝、低酸素、抗原発現の生物学的特性について解析して、腫瘍の性質を明らかにするとともに、効果判定や予後予測における有用性を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

Y-90 標識抗 CD20 抗体イブリツモマブチウキセタンによって治療を受けた CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫症例において、治療前後に 2-deoxy-2- [18F]fluoro-D-glucose (FDG) による糖代謝や [18F] fluoromisonidazole (FMISO) による低酸素の PET/CT イメージングを実施し、その変化を経時的に評価した。また In-111 標識抗 CD20 抗体の SPECT/CT を用いたイメージングによって抗原発現も評価した。これら糖代謝、低酸素状態、CD20 の発現と、Y-90 標識抗体による治療効果との関連について解析した。PET 薬剤として FDG および FMISO を用いた。Y-90 抗体療法の前後で FDG および FMISO を用いた PET/CT を施行し、腫瘍集積を SUV として算出して定量的に解析した。また In-111 抗体イメージングを Y-90 抗体治療前に SPECT/CT を用いて実施し、腫瘍の集積量を %ID/g として表した。また比較対象のため外部放射線照射症例において FDG および FMISO を用いて PET/CT を施行し、腫瘍集積を定量した。

4. 研究成果

Y-90 標識抗体療法を受けた低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫症例において、FMISO を投与して経時的に PET で撮像し集積を評価したところ、治療前に比べて治療 2 週間後は有意に低下し、治療前に低酸素状態が存在すること、および内部放射線照射による再酸素化が起こったことが示唆された。外部照射症例においても治療後の FMISO 集積の低下が観察され、Y-90 抗体による内部照射と同様の傾向が確認できた。FDG については Y-90 標識抗体療法によって、リンパ腫病変の集積が経時的低下を来すことを定量的に確認した。さらに治療前の FDG 集積と治療効果の間には有意な関連があつて、FDG 集積が高いものは治療効果が低かった。一方治療前の In-111 抗体の集積は治療効果との有意な関連はなく、治療前の In-111 抗体集積が低くても治療効果の期待を妨げるものではないことがわかった。一方、In-111 抗体集積と FDG 集積との間に正の相関があることが示された。

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 14 件)

① Sakaguchi K, Hosono M, Otsuka M, Hanaoka K, Usami K, Uto T, Ishii K. Dynamic sequence respiratory gated perfusion pulmonary SPECT without external tracking device. Ann Nucl Med 2013;27(1):65-73. (査読有)

② 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 Radiation Research 2013 in press. (査読有)

③ Kakigi T, Hosono M, Taro Shimono T, Hiraoka T, Nishimura K. The iliac wing sign: an indicator of the presence of bone and/or soft-tissue injury of the pelvis and hips. European Journal of Radiology 2012;81:2348-2352. (査読有)

④ Ishii K, Hanaoka K, Okada M, Kumano S, Komeya Y, Tsuchiya N, Hosono M, Murakami T. Impact of CT attenuation correction by SPECT/CT in brain perfusion images. Ann Nucl Med 2012;26(3):241-247. (査読有)

⑤ Tatsumi Y, Rai S, Shimada T, Yamaguchi K, Morita Y, Kawanishi K, Miyatake J, Ashida T, Hosono M, Matsumura I. Recognition of complete response by long-term observation after treatment with 90Y-Ibritumomab tiuxetan for relapsed follicular lymphoma. Acta Med Kinki Univ 2012;36(2):87-89. (査読有)

⑥ Hanaoka K, Hosono M, Tatsumi Y, 6) Komeya Y, Tsuchiya N, Usami K, Yuzuru Y, Ishii K, Sumita M. FDG uptake in bone marrow after G-CSF administration in patients with non-Hodgkin lymphoma. Nucl Med Commun 2011;Aug; 32(8):678-683. (査読有)

⑦ Kuriu A, Shimono T, Kuwabara M, Ashikaga R, Hosono M, Murakami T. Fourth ventricular mixed germ cell tumor

demonstrating adipose tissue in a young adult. *Jpn J Radiol* 2010;28:166-168. (査読有)

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 for lung pharyngeal cancers: a multiple-threshold method for [18F]fluoro-2-deoxyglucose activity. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010;77:2:350-356. (査読有)

⑨ Okada M, Sato N, Ishii K, Matsumura K, Hosono M, Murakami T. FDG PET/CT versus CT, MR imaging, and 67Ga scintigraphy in the posttherapy evaluation of malignant lymphoma. *Radiographics* 2010;Jul-Aug;30(4):939-57. (査読有)

⑩ Hanaoka K, Hosono M, Shimono T, Usami K, Komeya Y, Tsuchiya N, Yamazoe Y, Ishii K, Tatsumi Y, Sumita M. Decreased brain FDG uptake in patients with extensive non-Hodgkin's lymphoma lesions. *Ann Nucl Med* 2010;24:707-711. (査読有)

⑪ Katsube T, Shimono T, Ashikaga R, Hosono M, Kitagaki H, Murakami T. Demonstration of cerebellar atrophy in neuroacanthocytosis of 2 siblings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:2:386-8. (査読有)

⑫ Okada M, Murakami T, Kumano S, Kuwabara M, Shimono T, Hosono M, Shiozaki H. Integrated FDG-PET/CT compared with intravenous contrast enhanced CT for evaluation of metastatic regional lymph nodes in patients with resectable early stage esophageal cancer. *Ann Nucl Med* 2009;23:1:73-80. (査読有)

⑬ Shimono T, Hosono M, Ashikaga R, Kumano S, Imaoka I, Yagyu Y, Okada M, Kuwabara M, Murakami T. Ring-shaped lateral ventricular nodules: an incidental finding on brain magnetic resonance imaging. *Neuroradiology* 2009;51:3:145-150. (査読有)

⑭ Okada M, Shimono T, Komeya Y, Ando R, Kagawa Y, Katsube T, Kuwabara M, Yagyu Y, Kumano S, Imaoka I, Tsuchiya N, Ashikaga R, Hosono M, Murakami T. Adrenal masses: the value of additional

fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) in differentiating between benign and malignant lesions. *Ann Nucl Med* 2009;23(4):349-354. (査読有)

[学会発表] (計 14 件)

① Hosono M, Hanaoka K, Ishii K, Sakaguchi K, Im S, Tsuchiya N, Komeya Y, Yagyu Y, Tatsumi Y, Matsumura I. Prediction of tumor response by Indium-111-Zevalin SPECT/CT and FDG-PET/CT in radioimmunotherapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. October 27-31, 2012. Milan, Italy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(Suppl. 2):S372 (PW074).

② Hanaoka K, Hosono M, Kurokawa T, Sakaguchi K, Yoshida S, Inoue R, Ishii K, Murakami T. Three dimensional planning of radioiodine therapy for hyperthyroidism by iodine-123 SPECT/CT. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. October 27-31, 2012. Milan, Italy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(Suppl. 2):S309 (P0021).

③ Kakigi T, Hosono M, Shimono T, Hiraoka T, Nishimura K. The iliac wing sign: The feasibility for diagnosis of bone and/or soft-tissue injury of the pelvis and hips. ECR 2011, Vienna, Austria, March 3-7, 2011.

④ 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). 53rd annual meeting of ASTRO, Miami, Florida, USA. October 2-6, 2011.

⑤ Hanaoka K, Hosono M, Yamazoe Y, Tatsumi Y, Komeya Y, Tsuchiya N, Ishii K, Usami K, Murakami T, Uto T. Indium-111-Zevalin-SPECT/CT and FDG-PET/CT as quantitative evaluation in radioimmunotherapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma (Abstract: P706). EANM' 11 annual congress of European Society of Nuclear Medicine. Birmingham, UK. October 15-19, 2011.

⑥ Hanaoka K, Hosono M, Shimosegawa E, Hatazawa J. Measurement of functional thyroid weight using I-123 SPECT/CT as planning for radioiodine therapy (Abstract: PW034). EANM' 11 annual congress of European Society of Nuclear Medicine. Birmingham, UK. October 15-19, 2011.

⑦ Hanaoka K, Hosono M, Komeya Y, Tsuchiya N, Usami k, Yamazoe Y, Ishii K, Tatsumi Y, Murakami T. FDG uptake in bone marrow after G-CSF administration in patients with non-Hodgkin lymphoma. Abstract#P502, EANM' 10, Vienna, Austria, October 9-13, 2010.

⑧ Hanaoka K, Hosono M, Yamazoe Y, Komeya Y, Tsuchiya N, Usami K, Sumita M, Tatsumi Y. Indium-111-Zevalin and FDG uptake in association with tumor response in radioimmunotherapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Abstract#P726, EANM' 10, Vienna, Austria, October 9-13, 2010.

⑨ Hanaoka K, Hosono M, Okubo M, Usami K, Okumura M, Sumita M, Nishimura Y, Murakami T. Definition of target volumes by PET/CT for radiation therapy planning using moving phantom. Abstract#TP10, EANM' 10, Vienna, Austria, October 9-13, 2010.

⑩ Hanada K, Hosono M, Hitomi Y, Tsuchiya N, Komeya Y, Tsujii N, Kitahata D, Takahashi E, Murakami T. Measurement of regional cerebral blood flow associated with cilostazol therapy in vascular dementia. 56th annual meeting of Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada. June 13-17, 2009. #1261. J Nucl Med 2009;50:Supplement 2: 240P.

⑪ Komeya Y, Hosono M, Tsuchiya N, Okada M, Kagawa Y, Hanaoka K, Usami K, Yamazoe Y, Murakami T, Itoh T. Assessment of lymph node metastasis esophageal cancer with SUV correction based on count recovery on 18F-FDG. 56th annual meeting of Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada. June 13-17, 2009. #1439. J Nucl Med 2009;50:Supplement 2: 285P.

⑫ Hanaoka K, Hosono M, Shimono T, Komeya Y, Tsuchiya N, Usami K, Yamazoe Y, Sumita M, Itoh T. Decreased brain FDG uptake in patients with FDG-avid non-Hodgkin

lymphoma lesions. 56th annual meeting of Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada. June 13-17, 2009. #1674. J Nucl Med 2009;50:Supplement 2: 344P.

⑬ Hanaoka K, Hosono M, Komeya Y, Tsuchiya N, Ohata A, Usami K, Yamazoe Y, Sumita M, Itoh T. FDG uptake in bone marrow after G-CSF administration in patients with non-Hodgkin lymphoma. 56th annual meeting of Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada. June 13-17, 2009. #1675. J Nucl Med 2009;50:Supplement 2: 344P.

⑭ Hanaoka K, Hosono M, Komeya Y, Ohata A, Usami K, Tsuchiya N, Yamazoe Y, Sumita M, Shimono T, Itoh T Characteristics of FDG biodistribution in chronic hemodialysis patients. 56th annual meeting of Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada. June 13-17, 2009. #1807. J Nucl Med 2009;50:Supplement 2: 377P.

〔図書〕 (計 16 件)

① 細野 眞 医療放射線の安全確保と有効利用に関する研究・主任研究者総括報告書 厚生労働科学研究費補助金研究報告書 (平成 23 年度) 2012 年 3 月

② 細野 眞 医療放射線の安全確保と有効利用に関する研究・主任研究者総括報告書 厚生労働科学研究費補助金研究報告書 (平成 23 年度) 2012 年 3 月

③ 細野 眞、藤村洋子、堀越亜希子、柳田幸子 中長期的に展望する医療放射線の安全規制に関する課題 厚生労働科学研究費補助金研究報告書 (平成 23 年度) 2012 年 3 月

④ 細野 眞、米矢吉宏、宇佐美公男、花岡宏平、池淵秀治、中村吉秀、中村伸貴、柳田幸子、山田崇裕、北岡麻美、小島清孝、菅野宏泰 切除不能肝癌の治療に用いられるイットリウム-90 樹脂微小球体の有効性と投与された患者の管理区域からの退出などの放射線防護対策について 厚生労働科学研究費補助金研究報告書 (平成 23 年度) 2012 年 3 月

⑤ 細野 眞、米矢吉宏、宇佐美公男、花岡宏平、池淵秀治、中村吉秀、中村伸貴、柳田幸子、山田崇裕、北岡麻美 PET-CT、PET-MRI 及び SPECT-CT 検査における放射線の安全確保に関する検討 厚生労働科学研究費補助金研究報告書 (平成 23 年度) 2012 年 3 月

⑥ 米矢吉宏、細野 眞、宇佐美公男、花岡宏平、池淵秀治、中村吉秀、中村伸貴、柳田幸子、山田崇裕、北岡麻美 核医学治療 (RI 内用療法) における放射線安全の確保に関する検討 厚生労働科学研究費補助金研究報告書 (平成 23 年度) 2012 年 3 月

⑦ 細野 眞 医療放射線の安全確保と有効利用に関する研究・主任研究者総合報告書 厚生労働科学研究費補助金研究報告書 (平成 22-23 年度) 2012 年 3 月

⑧ 細野 眞 放射性同位元素内用療法 162-165 臨床放射線腫瘍学 (編集 日本放射線腫瘍学会・日本放射線腫瘍学研究機構) 南江堂 2012 年 12 月 5 日

⑨ 細野 眞 FDG PET PET/CT 診療ガイドライン 2012 核医学 2012;49: 391-401

⑩ 御前 隆、石津浩一、石守崇好、工藤崇、中本 裕士、東 達也、細野 眞 Gamut of FDG-PET 核医学 2012;49: 357-389

⑪ 細野 眞 医療放射線の安全確保と有効利用に関する研究・主任研究者総括報告書 厚生労働科学研究費補助金研究報告書 (平成 22 年度) 2011 年 3 月

⑫ 細野 眞 藤村洋子、堀越亜希子 中長期的に展望する医療放射線の安全規制に関する課題 厚生労働科学研究費補助金研究報告書 (平成 22 年度) 2011 年 3 月

⑬ 細野 眞 PET 第 3 版今日の消化器疾患治療指針 150-153 医学書院 2010 年 3 月 15 日

⑭ 細野 眞 医療放射線の安全確保に関する研究・主任研究者総括報告書 厚生労働科学研究費補助金研究報告書 (平成 21 年度) 2010 年 3 月

⑮ 細野 眞 並木宣雄、藤村洋子、堀越亜希子 中長期的に展望する医療放射線の安全規制に関する課題 厚生労働科学研究費補助金研究報告書 (平成 21 年度) 2010 年 3 月

⑯ 宇佐美公男、細野 眞、米矢吉宏、白石美保、松本圭一、池淵秀治、中村吉秀、柳田幸子、中村伸貴、吉田浩一、福田光道 エックス線診療線量の測定とその全国実施の手法に関する課題 厚生労働科学研究費補助金研究報告書 (平成 21 年度) 2010 年 3 月

[産業財産権]
○出願状況 (計 0 件)

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
<http://positron.me>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

なし ()
研究者番号：

(3) 連携研究者

なし ()
研究者番号：