

# 委託研究「新規低酸素PETで実現する難治がんへの新しい放射線療法の確立： 基礎的検討から臨床研究への展開」

## 研究テーマ：放射性同位元素の医学・工学等への応用 研究成果報告概要

### 研究開発の概要

（研究実施期間） 令和2年度～令和4年度

#### （目的）

$^{18}\text{F}$ -FRP170-PET/CTによる低酸素イメージングを有効活用することによって、低酸素増感剤の最有力候補であるTH-302を放射線療法に併用することの有用性を示す。また、臨床研究の実施に向けた前臨床段階の基礎的データの収集を行ったのち、 $^{18}\text{F}$ -FRP170-PETのヒト臨床研究について検討を加える。

#### （必要性）

悪性腫瘍は、日本人の死因の第1を占める。昨今の放射線治療の高精度化、新しい粒子線治療の適応が拡大され、より高度な放射線治療が展開されている。しかし、これと相反して、その治療効果はさほど向上していない。この原因である低酸素がん細胞をいかに制御するかが今後の放射線治療の効果の向上に大きく影響する。一度臨床試験で適格患者判別困難なために失敗してしまった放射線増感剤TH-302を、低酸素PETを有効活用することで改めて臨床応用段階に移行させることが可能となりうる。そのための基盤として、青森県量子科学センターの動物用PETを用いた研究環境の整備と検討が必須である。

#### （新規性）

脳腫瘍に対する $^{18}\text{F}$ -FRP170-PET/CTの有用性については明らかとなっているが、固形に対する $^{18}\text{F}$ -FRP170-PET/CTの有用性についてはまだ十分に検証されていない。これに加えて、 $^{18}\text{F}$ -FRP170-PET/CTを用いることで新規の低酸素増感剤を有効な患者の選別を行うことの妥当性の検討はまだなされていない。

#### （独創性）

$^{18}\text{F}$ -FRP170-PET/CTを用いることで新規の低酸素増感剤を有効な患者の判別を行うこと。

#### （有用性）

実臨床で放射線治療が無効な患者を $^{18}\text{F}$ -FRP170-PET/CTによって事前に判別し、低酸素増感剤の投与が可能となれば、患者の予後や放射線治療効果の向上や患者予後の延長が期待できる。すでに臨床試験において低酸素増感剤のTH-302の有用性は明らかとなっており、 $^{18}\text{F}$ -FRP170-PET/CTによる判別が可能であると証明できさえすれば、すぐにでも臨床上での目覚ましい成果が期待される研究であり、本課題は極めて有用である。

## 研究成果

- 小動物PET/MRI装置のクロスキャリブレーションファクターは $8.315 \times 10^4$ と算出された。
- ヒト舌扁平上皮癌細胞株SASを移植したBALB/c nu/nuマウスにおいて、60分後および120分後の腫瘍のSUVmaxはそれぞれ $2.4 \pm 0.1$ ,  $2.3 \pm 0.1$ と、有意差は認めなかった。
- 心内腔の血中のSUVmeanは60分で $1.3 \pm 0.4$ , 120分で $0.6 \pm 0.03$ と120分でwash outされる傾向を認めた ( $p = 0.08$ )。このため、 $^{18}\text{F}$ -FRP170の集積の評価はBackgroundがwash outされる2時間での評価が妥当であることが示された。

Mouse No.	BW (g)	Tumor diameter (mm)			Tumor volume (mm <sup>3</sup> )	<sup>18</sup> F dose (MBq)
		Vertical	Horizontal	Longitudinal		
1	21.4	11.5	5.92	11.3	403	5.695
2	20.6	7.14	6.31	10.9	257	5.989
3	21.7	7.65	6.97	7.6	212	4.967

表 1. マウスの腫瘍サイズと投与された $^{18}\text{F}$ の放射能

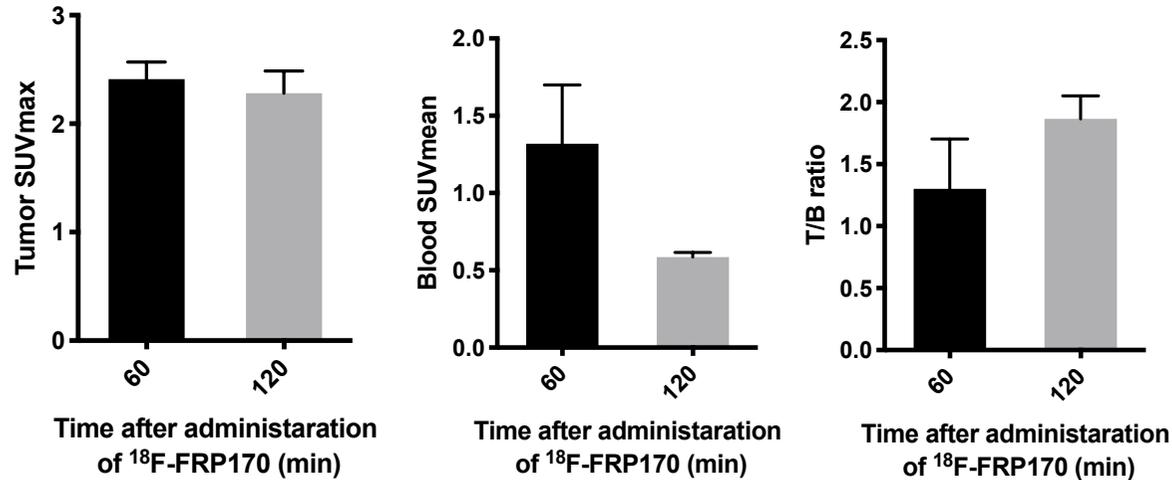


図 2. 腫瘍(A)、心内腔血液(B)のSUV値と、これらより算出されたT/B値

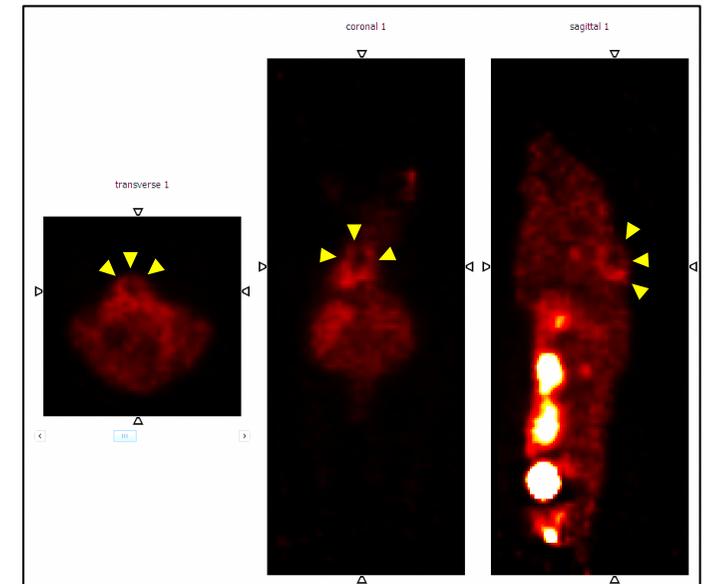


図 1. 120分での $^{18}\text{F}$ -FRP170のPET集積像

## 研究成果

- SAS細胞の spheroidを用いて、固形腫瘍中において低酸素分画が生じることが確認された。
- $^{18}\text{F}$ -FRP170-PETの陽性集積と低酸素分画を反映するpimonidazole陽性領域の分布は類似性を示した。
- $^{18}\text{F}$ -FRP170-PETは固形腫瘍の低酸素分画に正しく集積することが示唆された。

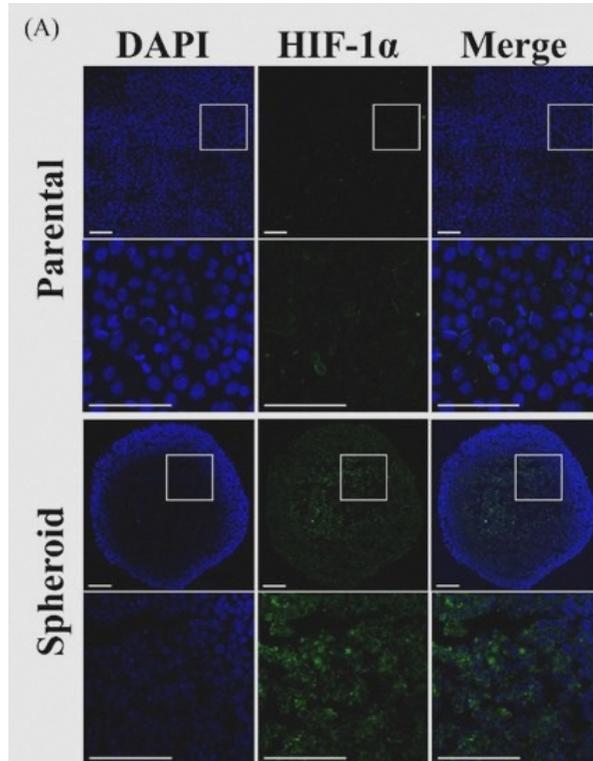


図 3. 通常培養株(Parental)と腫瘍細胞塊(Spheroid)での低酸素分画の有無と、その腫瘍中心性局在

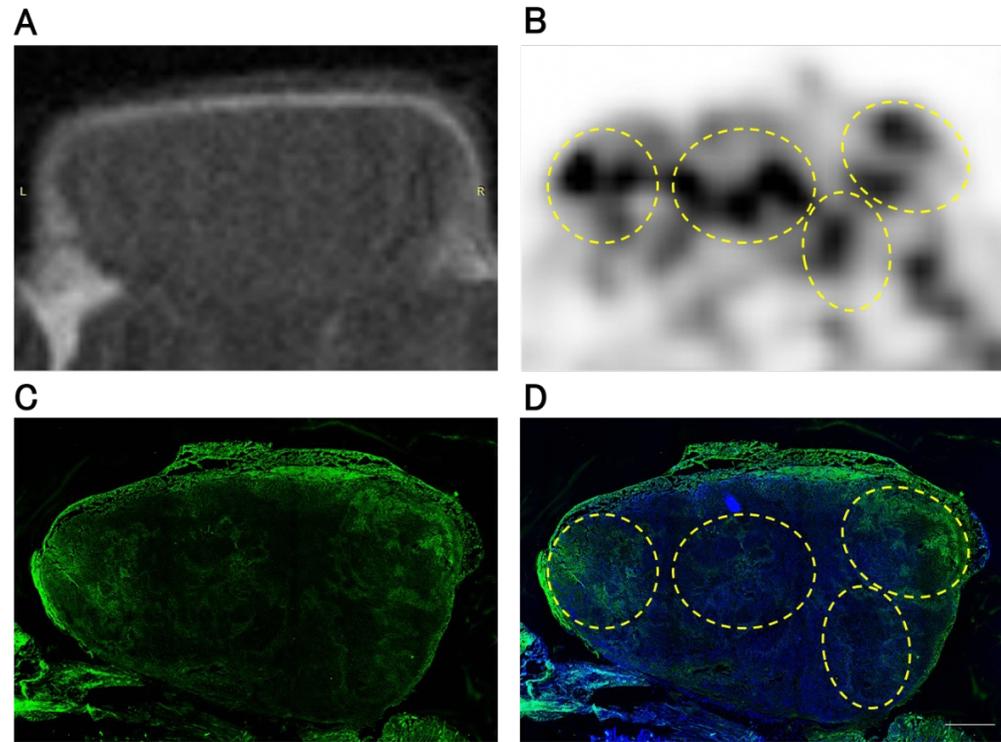


図 4. MRI T1強調 (A)及びPET (B)水平段とPimonidazole (C)及びDAPI/Pimonidazole (D) の蛍光免疫染色像

## 研究成果

- SAS細胞の spheroidを参考にした検討から、照射と低酸素増感剤を併用することによって低酸素領域への殺細胞効果を生じるとともに、放射線治療によって誘導されてしまう放射線抵抗性幹細胞を減らす効果があることが示された。

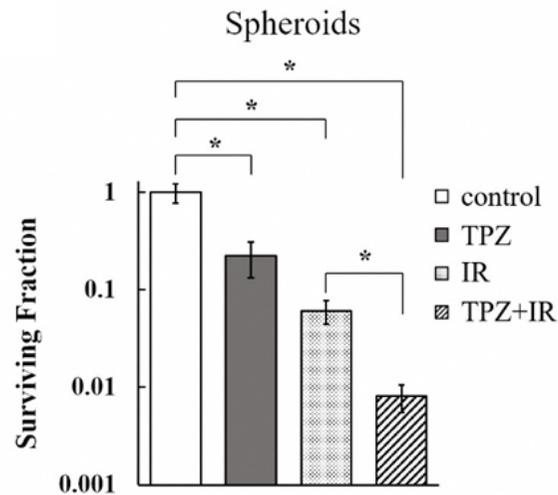
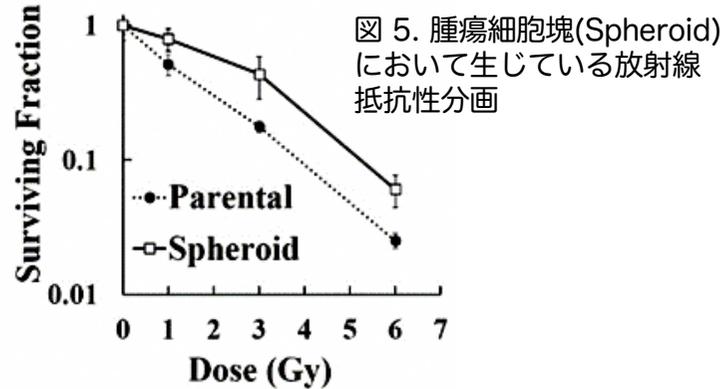


図 6. 放射線増感剤によってスフェロイド構成細胞の放射線抵抗性が減弱する

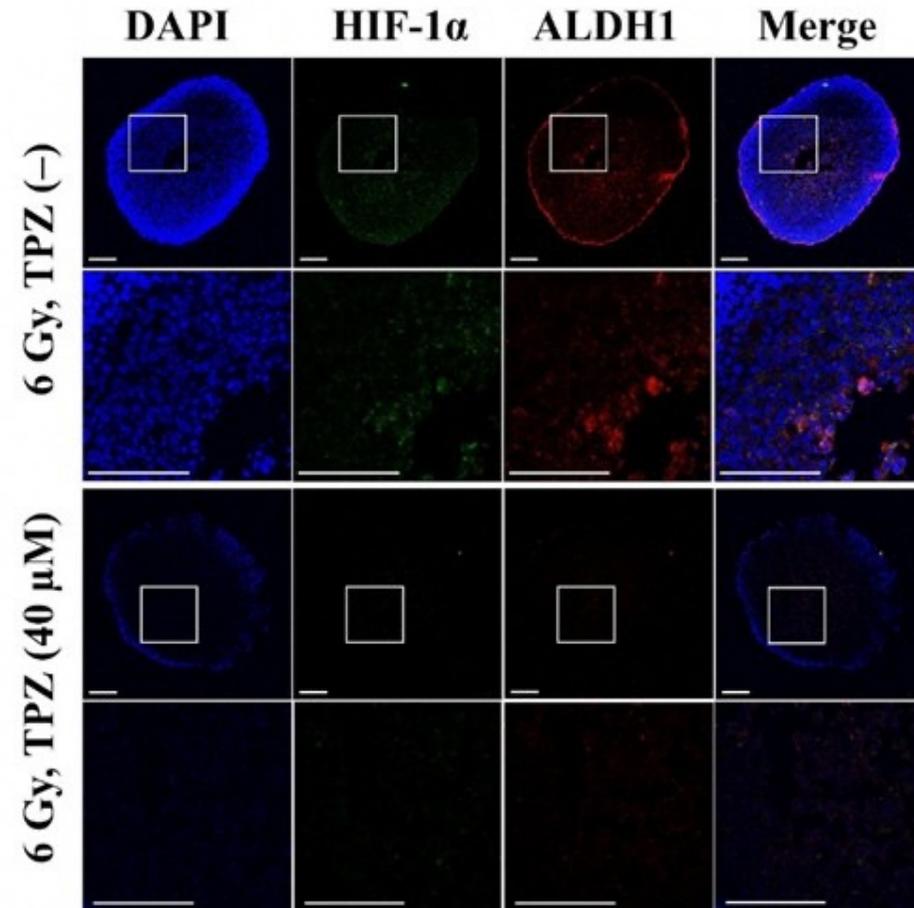


図 7. 放射線照射によるALDH1陽性細胞の誘導と、TPZ併用によるその阻害効果

## 研究発表

なし

## 研究会等の開催

なし

## 発表論文

Ichise K, Hirose K, Sato M, et al. Complementary killing effect of tirapazamine in combination with radiation therapy on cells with high aldehyde dehydrogenase activity in SAS cell line. International Journal of Radiation Research, 2002; 20:269-276.

## 青森県内への波及効果

本研究結果によって、 $^{18}\text{F}$ -FRP170-PETでの集積をもとにした低酸素増感剤TH-302を用いるのに適格な患者の判別が可能であることを支持する結果を得ることができた。本研究をもとにして、今後展開が想定される、頭頸部がんに対するTH-302を併用した高精度放射線治療の臨床試験では、弘前大学や青森県立中央病院での高精度照射と青森県量子科学センターの $^{18}\text{F}$ -FRP170-PETを活用する体制をとり、県内の適格患者への成果還元が期待される。