

平成 30 年 5 月 8 日

海外特別研究員最終報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

採用年度 平成 29 年

受付番号 0690

氏 名

樋本 佑紀

(氏名は必ず自署すること)

海外特別研究員としての派遣期間を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。

なお、下記及び別紙記載の内容については相違ありません。

記

1. 用務地（派遣先国名）用務地：New York（国名： 米国）
2. 研究課題名（和文）※研究課題名は申請時のものと変わらないように記載すること。
進行卵巣癌の遺伝子発現、予後を予測する imaging biomarker の確立
3. 派遣期間：平成 29 年 4 月 1 日 ～ 平成 30 年 3 月 15 日
4. 受入機関名及び部局名
Department of Radiology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center
5. 所期の目的の遂行状況及び成果…書式任意 **書式任意 (A4 判相当 3 ページ以上、英語で記入也可)**
(研究・調査実施状況及びその成果の発表・関係学会への参加状況等)
(注)「6. 研究発表」以降については様式 10-別紙 1~4 に記入の上、併せて提出すること。

Memorial Sloan Kettering Cancer Center 放射線科への派遣期間中、同科 Chair の Hedvig Hricak 氏、2017 年 12 月まで同科 Body Imaging Service の Chief であった Evis Sala 氏、そして Yulia Lakhman 氏の指導の下、私は婦人科癌の画像診断に関する以下の四つの研究に主要な研究者として携わった。

1. 再発卵巣癌に対する免疫療法の治療効果予測に有用な imaging biomarker の探索

私の受け入れ先である Memorial Sloan Kettering Cancer Center では現在、ニボルマブ・イピリムマブ等の免疫チェックポイント阻害薬をはじめとする免疫療法の、各がん領域での臨床研究に非常に力をいれており、再発卵巣癌もその対象の癌腫の一つである。そのため、私の研究課題は、当初の「卵巣癌の遺伝子発現、予後を予測する imaging biomarker の探索」から、再発卵巣癌に対する免疫チェックポイント阻害薬を軸とした免疫療法の治療効果予測に有用となりうる imaging biomarker の探索に変更された。

免疫チェックポイント阻害薬は、悪性黒色腫や肺癌をはじめ、これまで根治が難しいと考えられた様々な種類の進行がんやがん再発において、一部の患者に対して驚くべき治療効果を発揮し、かつその治療効果が長期間持続する可能性があることが相次いで報告されている。しかし、免疫チェックポイント阻害薬の持つ臨床課題の一つとして、「良好な治療効果が期待される患者をいかに治療前に選別するか」が挙げられている。がん治療においては、患者の予後向上のためには最も有効性が予想される治療法を患者毎に適切に選択することが必要とされる。また免疫チェックポイント阻害薬が非常に高額な薬で医療経済を逼迫する恐れがあることもあり、良好な治療効果が予測される患者の治療前スクリーニングの方法の確立が望まれている。しかし、現時点では臨床に应用可能なスクリーニング法は未だ確立されていない。また、免疫療法に対する腫瘍の反応は、従来の化学療法や分子標的薬に対する反応と異なることが珍しくなく、治療効果判定が時に困難であることが知られている。例えば、同一患者の同一の癌腫でも、複数ある腫瘍病変のうち、一部が増大しているにもかかわらず、一部は縮小する場合 (mixed response) がある。さらには治療効果により腫瘍が縮小する前に、リンパ球細胞浸潤などにより、一時的に腫瘍

が増大する場合もある(pseudoprogression)。Pseudoprogressionは、治療不応による真の増悪と画像上だけでなく臨床上からも鑑別困難であり、治療継続の可否から、正確な治療効果判定や治療効果予測が喫緊の臨床課題となっている。

造影 CT は治療開始前評価や治療効果判定など、卵巣癌を含めた多くのがん治療で、第一選択となる画像診断モダリティであり、臨床現場で既に広く用いられている。本研究は、再発卵巣癌に対する免疫チェックポイント阻害薬を軸とした免疫療法の治療効果予測に寄与する imaging biomarker を、治療開始前造影 CT の持つデジタル情報から抽出し、上記の臨床課題の解決に役立てることを主目的としている。具体的には、同センターで再発卵巣癌を対象とした、免疫チェックポイント阻害薬を軸とした複数の免疫療法臨床試験に参加した方々を対象に、治療開始前造影 CT から、再発腫瘍の解剖学的進展範囲、全腫瘍体積、人間の眼では判別困難な腫瘍の heterogeneity を反映するとされる texture 解析を用いた定量的パラメーター、をそれぞれ抽出し、それらが良好な治療効果が期待される患者の選別に有用な imaging biomarker になりうるかを探索した。また、pseudoprogression と true progression とを鑑別する方法の探索も行った。治療効果判定に用いられた造影 CT で、解剖学的部位毎に各々の病変の経時的変化を追うことにより、true progression を示した病変と pseudoprogression を示した病変とで、治療開始前 CT での texture 解析の定量値に差が見られるかを解析した。さらに、現在用いられている CT を用いた治療効果評価方法 (RECIST、irRC、irRECIST) は、免疫治療においても全腫瘍体積の経時的変化を適切に反映できているのか、を検討した。

現在データ収集は終了し、preliminary な統計結果を得ることができ、最終的な統括を行っている段階である。Preliminary な結果としては、腫瘍の解剖学的進展範囲が広い場合、つまり治療開始前に複数の解剖学的部位に及んでいる場合、より治療効果が期待しにくいことが Cox 単変量・多変量解析で明らかになった。そして、この解剖学的進展範囲、全腫瘍体積、texture 解析の定量的パラメーターを含めての機械学習を行うことで、治療効果良好群と不良群とを識別できるモデルを作ることできる可能性が考えられた。また治療開始前の造影 CT を用いた腫瘍の texture parameter が、true progression を示した病変と pseudoprogression を示した病変とで差があり、両者の鑑別に有用となりうる可能性が示された。現在用いられている画像による治療効果判定方法に関しては、RECIST、irRC、irRECIST のいずれも、全腫瘍体積の経時的変化とよく相関することが確認できた。今後、最終的な統計結果が出次第、これらの知見を論文として投稿する予定(筆頭著者)である。

2. 進行期高悪性度漿液性卵巣癌における、primary debulking surgery (PDS)群と術前化学療法+interval debulking surgery (NACT+IDS)群との再発様式の違いの検討

高悪性度漿液性卵巣癌は、卵巣癌の中で最も頻度が高いサブタイプの癌である。他のサブタイプと比較して、FIGO 病期分類 IIIc 期以上の進行期に診断される割合が高く、最も予後不良である。プラチナ製剤を軸とした化学療法への良好な反応性を示すものの、大半の症例では経過中に再発する。進行期高悪性度漿液性卵巣癌の治療戦略として手術療法は非常に重要な役割を果たす。初回治療時の手術により、complete gross resection(CGR)、すなわち肉眼的に腫瘍残存のない状態を達成することが手術の最終目標であり、CGR の達成は最も重要な予後良好因子の一つである。従来は、手術療法を先行し (PDS)、術後に補助化学療法を追加することが標準治療であった。近年、術前化学療法を先行させた後に手術療法を行い、その後に補助化学療法を追加する、NACT+IDS が新たな治療戦略として注目されている。PDS と比較して手術の侵襲度が低いにも関わらず、それと並ぶ治療効果があるとの報告がなされ、NACT+IDS は初回治療戦略の一つとして広く用いられるようになってきている。しかし、進行期高悪性度漿液性卵巣癌において、PDS と NACT+IDS と、どちらをどのような患者群で選択するかについては未だエビデンスに乏しく、専門家間でも意見が分かれており、施設毎、個々の症例毎に初回治療法が決定されているのが現状である。上腹部や横隔膜上、消化管などに広く進展した症例では、PDS ではその高い侵襲性が問題となる。一方、NACT+IDS では、本当 PDS と同等の根治力を有するのか、術前化学療法を行うことで術後化学療法への耐性を誘発しやすいのではないかと、といった問題が懸念されている。この二つの治療法間の再発・転移様式の違いを明らかにすることは、この両者の局所的な根治力の評価に寄与すると考えられる。

また、CGR の達成は重要な予後良好因子であるが、CGR 達成後も、進行期高悪性度漿液性卵巣癌は多くの場合で再発する。しかし、少数ではあるが、長期にわたり寛解を維持する群が存在することも知られている。CGR 後に再発する群と寛解を維持する群との、臨床的差異に関する報告は未だない。もし CGR 後再発の予後因子を治療開始時に得ることができれば、CGR 後の治療戦略、経過観察の頻度などの最適化に有用である。

同がんセンター婦人科は PDS での積極的な病変の切除を軸とした進行卵巣癌治療戦略の

構築に精力的に取り組んでいる。我々は、同科と共同で、CGR を達成した進行期高悪性度漿液性卵巣癌の患者を対象に、「臨床情報及び治療開始前造影 CT の情報を用いた、CGR 後の再発リスク因子の探索」、および「PDS 群と NACT+IDS 群とで局所病変の根治性や再発のパターンに差があるかの解明」に取り組んだ。

具体的には、PDS または NACT+IDS が施行され、CGR に至った FIGO 病期 IIIIc 以上の進行期高悪性度漿液性卵巣癌患者を対象として、まず、CGR 達成後の無再発生存期間と、治療開始前造影 CT で認めた解剖学的進展範囲、年齢・臨床病期・治療法などの臨床情報との相関性を Cox 単変量・多変量解析にて検討した。また、そのうちの再発した患者群においては、それぞれの治療開始前の造影 CT・初回再発時の造影 CT を使用して、各々の病変の解剖学的部位を評価した。そして、治療前と再発時の解剖学的部位を比較し、その両者の重複のしやすさ、即ち初回再発時の CT で治療前に腫瘍がみられた解剖学的部位に再発病変を認める頻度が高いか、に PDS 群と NACT+IDS 群とで差があるかを検討した。

結果として、まず、治療前の CT での腫瘍進展範囲は、年齢、初回治療法 (PDS 群か NACT+IDS 群か) と共に、再発の独立した予後因子であることが明らかになった。この新知見は、予後良好とされる、CGR を達成した進行期高悪性度漿液性卵巣癌患者群の中でも、治療前の CT 評価により、今後無再発生存が長期に期待できる群と、再発のリスクがより高い群とに分けることができることを示し、治療戦略の個別化に貢献できる可能性が考えられた。

再発パターンの解析では、PDS 群では、NACT+IDS 群と比較して、初回治療前に腫瘍が見られた解剖学的部位には再発が起こりにくいことが明らかになった。この新知見は、初回治療法の選択が初回再発の部位に影響することを明らかにし、術前化学療法+IDS は PDS と比較して局所根治性が低い可能性が示唆された。そして、NACT+IDS においては、局所の根治性をさらに高める方法を模索することで、同部位での再発を PDS 同様、減らすことができる可能性が示唆された。

これらの結果を現在論文化しており、数カ月のうちでの雑誌への投稿を予定している(筆頭著者)。また、同内容は 2018 年度の北米放射線学会に投稿した(筆頭著者)。

3. 若年性子宮体癌の子宮筋層浸潤評価における MRI の有用性の検討

子宮体癌は婦人科癌で最も頻度の高い癌であり、40 代以降に罹患リスクが高まる。早期の子宮体癌の第一選択の治療は、子宮全摘術である。しかし、近年、食生活やライフスタイルの変化などによる、より若年で子宮体癌に罹患する患者の増加、晩婚化・出産年齢の高齢化、と関連して、高容量黄体ホルモン療法による妊孕性温存療法が注目されている。高い奏効率が報告されている一方で、ホルモン治療不応例では外科的治療が遅れてしまうという問題点があり、慎重な適応の評価を要する。妊孕性温存療法の適応として、FIGO 分類 Grade1 の低悪性度の類内膜癌であることが生検で確認され、かつ治療前評価で子宮筋層への浸潤がないと考えられることが挙げられている。一般に、MRI は子宮体癌筋層浸潤の診断能が最も高いモダリティと位置付けられている。造影剤を用いたダイナミック CT を施行すると診断能はさらに高まると報告されており、日常臨床においても広く用いられている。若年性の子宮体癌における妊孕性温存療法の適応の判断の際にも、MRI による筋層浸潤評価が推奨されている。しかし、その MRI のエビデンスは閉経後女性が大半を占める全年齢層、そして中～高悪性度の類内膜癌を含めた患者群での診断能であり、45 歳以下・低悪性度類内膜癌という妊孕性温存療法の適応となりうる限られた年齢群での MRI の診断能は、若年性子宮体癌の希少さもあり、未だ検討されておらず、同年齢群での筋層浸潤評価における MRI の妥当性のエビデンスは乏しい。また、その対象群では造影剤を用いたダイナミック撮像をすべきなのか、それとも造影剤を用いなくても同等の診断能を有するののかについてもエビデンスはない。

今回我々は、妊孕性温存療法の適応となりうる、45 歳以下・FIGO grade 1 の子宮体部類内膜癌症例における MRI の筋層浸潤診断能の検討を目的に、Memorial Sloan Kettering Cancer Center 放射線科と、京都大学医学部附属病院放射線診断科、鳥取大学医学部附属病院放射線科での retrospective な共同研究を開始した。具体的には、上記の条件を満たしかつ、治療前ダイナミック造影 MRI の撮像・その後の子宮摘出術が行われた患者を対象とした。そして、造影剤を用いない「T2 強調像+拡散強調像」、ダイナミック造影を加えた「T2 強調像+拡散強調像+ダイナミック造影」との診断能をそれぞれ、術後の病理標本での子宮筋層浸潤の有無を gold standard として、評価することを計画した。本研究により、妊孕性温存療法の患者選定において、MRI を用いて筋層浸潤を評価することの妥当性、そしてダイナミック造影を行うべきかどうか、のエビデンスを得ることができると考えられる。

現在、全施設での症例の検索は終了し、Memorial Sloan Kettering Cancer Center の症例の解析は終了した段階である。帰国後、その他二施設の症例の解析を終了し、三施設全体での

診断能の評価を行う予定である。

4. 子宮頸癌の Habitat imaging

子宮頸癌、特に FIGO 病期分類 IIB 以上の進行癌の初期治療において、放射線化学療法は重要な役割を果たす。近年、放射線治療計画の進歩は著しく、強度変調放射線治療 (IMRT) や MRI などを使ったイメージングガイド下での小線源療法 (IGBT) が行われており、MRI をはじめとした治療前画像評価の重要性が増している。また、近年、症例ごとの腫瘍間での異質性 (inter tumor heterogeneity)、一つの腫瘍の中での異質性 (intra tumor heterogeneity) といった概念が注目されており、それらの異質性と放射線や化学療法に対する腫瘍の治療抵抗性との関連性が注目されている。

その intra tumor heterogeneity の概念をイメージングに応用した、Habitat imaging と呼ばれる手法が膠芽腫の症例を対象に頭部 MRI で報告されている。この手法では、一人の患者の頭部 MRI の T2 強調像と造影後 T1 強調像を重ね合わせ、腫瘍の密度・造影効果をピクセルごとに評価し、類似した特徴を持つピクセルをクラスタリングし、一つの腫瘍を複数のクラスターに分割する。そして、その一つの腫瘍の中でそれぞれのクラスターが占める割合等から、腫瘍の悪性度を推し量る。この手法を用いると、一つの腫瘍を複数の領域に分割し、より悪性度の高い領域を把握することが可能になりうる。

我々は、同手法を子宮頸癌の放射線化学療法開始前の MRI に応用した。具体的には、治療開始前に撮像された MRI から抽出した intravoxel incoherent motion (IVIM) の perfusion fraction (f)、拡散係数 (D)、ダイナミック撮像から抽出した腫瘍の血液灌流量 (AUC)、PET-CT から得られる腫瘍の糖代謝 (SUV) を一つの腫瘍のピクセルごとに求めた。次に、その全症例の全ピクセルを K means Clustering 法を用いてクラスタリングし、各クラスターの腫瘍全体における体積比を求める。そして、その体積比の最適カットオフ値を求めて、recurrence free survival との解析を予定している。

現在、ピクセルの重ね合わせ、各ピクセルの持つ各々のパラメーター値の抽出、生存情報の取得が完了した段階である。今後、各々のピクセルの K means clustering 法を行い、その各クラスターごとの最適カットオフ値の設定および recurrence free survival を用いた生存解析を予定している。

本研究により、細胞密度や代謝能、血液灌流量に基づき、腫瘍をクラスタリングすることができれば、子宮頸癌のみならずその他の癌腫においても、放射線治療計画の上で有用な情報を提供しうる。例えば、強度変調において、低灌流かつ細胞密度・代謝能が高く、悪性度が高くかつ治療抵抗性が予想される領域には線量分布を上げ、高灌流かつ細胞密度・代謝能が低く、悪性度が低くかつ良好な治療効果が期待できる領域は線量分布を下げる、といったことが可能になりうる。