

研究報告書  
平成30年度：B課題

令和2年1月30日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 愛知県がんセンター病院

住 所 名古屋市千種区鹿子殿1-1

研究者氏名 松島秀



(研究課題)

腫瘍内血管内皮細胞増殖因子(VEGF)を可視化するための基礎的研究

平成31年1月24日付助成金交付のあった標記B課題について研究が終了致しました  
のでご報告いたします。

## 平成30年度がん研究助成金 研究報告書

研究課題：一般課題 B

研究課題名：腫瘍内血管内皮細胞増殖因子(VEGF)を可視化するための基礎的研究

研究施設：愛知県がんセンター病院放射線診断・IVR部

研究者：松島 秀

### 1. 研究目的

血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) を阻害する分子標的薬は、腫瘍細胞の壊死をもたらすことが特徴であり<sup>(1,2)</sup>、これまでの腫瘍サイズを用いた画像診断基準(RECIST criteria)<sup>(3)</sup>では治療効果の早期診断が困難である。我々はこれまでに、細胞密度を可視化する交差緩和率イメージング (Equivalent cross-relaxation rate image (ECRI)) を開発し<sup>(4-8)</sup>、VEGFを阻害する分子標的薬の早期治療効果判定を試みている。VEGFは分子標的薬における重要な受容体であり、腫瘍内の VEGFを可視化する検査手法を開発することは、がん化学療法に大きく貢献すると期待されている。新たな Oncology Imagingを開発することは、VEGFを阻害する分子標的薬の早期治療効果判定のみならず治療効果予測を可能とするとともに、スーパーレスピンドラーの検出等がん診療における治療法の選択・QOLの向上・テーラーメイド治療等を推進し得ることが期待される。本研究の目的は、腫瘍内の VEGFを可視化することを目指し、VEGF試薬を用いた基礎的研究により VEGFを可視化する手法を確立することである。

### 2. 研究方法

試料として 1mg の VEGF165 Human 水溶液を使用し、ECRIにより VEGFの可視化を試みた。装置は3T MRIを使用し、撮像シーケンスは3.6 μ Teslaのオフレゾナンス飽和パルスを付加した spoiled-gradient recalled acquisition in the steady stateを用いた。ECRIにおける磁化移動効果を誘起するために用いられる飽和パルス(MTパルス)のオフセットは、水の共鳴周波数を中心として±10ppmの範囲を0.5ppm間隔に設定した。ECR値は (1) 式のように定義し、ECR値を算出・画像化(ECRI)した。

$$ECR\text{ 値}(\%) = 100 \left( \frac{M_0}{M_s} - 1 \right) \cdots (1)$$

(但し、Ms、M0はオフレゾナンス飽和パルスの有無による同一計測部位における信号強度である)。

### 3. 研究結果

図1に1mg/mlの VEGF水溶液における ECR値と MTパルスのオフセット周波数の関係を示した。VEGF試薬のイミノプロトンの共鳴周波数に相当する 7ppm付近にピークが観測された。本研究において、10 μg/ml の VEGF水溶液を用いた先行研究と同様に 7ppm付近にピークが観測されたが、試薬濃度の増加に伴う ECR値の増加は確認されなかった。

図2は MTパルスのオフセット周波数 10ppm、7ppm、5ppmにおける 1mg/ml の VEGF水溶液の ECRIである。10ppmでは青色、5ppmでは青・黄緑色を呈したが、7ppmでは黄緑・赤色を呈し、VEGFを ECR値の増加として可視化した。

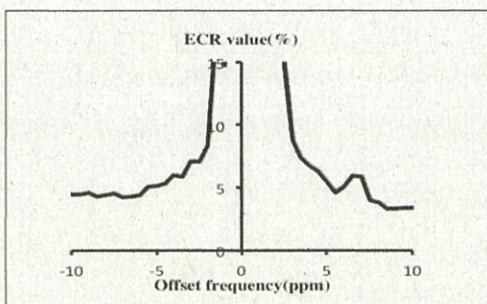


図 1. 1mg/ml の VEGF 水溶液における ECR 値と MT パルスのオフセット周波数の関係

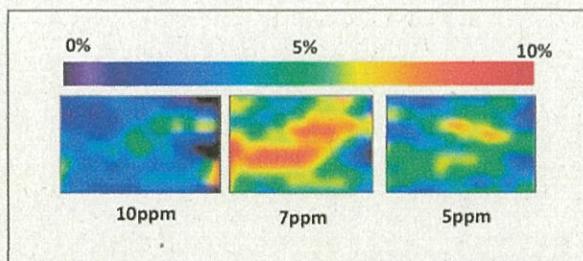


図 2. 1mg/ml の VEGF 水溶液の ECRI

#### 4. 考察

本研究は分子標的薬の早期治療効果判定や治療効果予測を可能にする Oncology Imaging を開発するために、VEGF を可視化することを目指した基礎的研究である。本研究では VEGF 試薬単体での磁化移動効果を検出するために VEGF 水溶液を研究対象とした。

VEGF 試薬が保有しているイミノプロトンの共鳴周波数に相当する 7ppm 付近に ECR 値のピークが観測され、ECRI を用いることにより VEGF を可視化することが可能であった。しかし、本研究では先行研究よりも高濃度の試薬濃度を用いたが、ECR 値は同程度であった。この結果は水溶液の状態では濃度依存性が低いことを示唆し、より磁化移動効果が大きいゲル状態における VEGF の検出が望ましいと考えられた。

生体における VEGF はレセプターと結合した状態等 VEGF 水溶液として存在する確率は低いと考えられ、VEGF 含有ハイドロゲルを用いた基礎的研究が必要であると考えられた。

#### 5. 謝辞

本研究を遂行するに当たり、研究助成のご支援を賜りました公益財団がん研究振興財団に深く感謝申し上げます。

#### 6. 文献

1. Stremitzer S, Stift J, Singh J, Starlinger P, Gruenberger B, Tamandl D, et al. Histological response, pattern of tumor destruction and clinical outcome after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab or cetuximab in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol. 2015;41(7):868- 74. doi: 10.1016/j.ejso.2015.03.223.
2. Wicherts DA, de Haas RJ, Sebagh M, Saenz Corrales E, Gorden DL, Lévi F, et al. Impact of bevacizumab on functional recovery and histology of the liver after resection of colorectal metastases. Br J Surg. 2011;98(3):399- 407. doi: 10.1002/bjs.7368.
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).

Eur J Cancer. 2009;45(2):228- 47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

4. Okuda H, Matsushima S, Sugiura H, Yamada K, Hamada S, Nishida Y, et al. Equivalent cross-relaxation rate imaging positively correlates with pathological grade and cell density of adipocytic tumors. Magn Reson Imaging. 2014;32(3):206- 10. doi:10.1016/j.mri.2013.12.004.

5. Hamada S, Matsushima S, Sugiura H, Yamada K, Nishida Y, Ishiguro N. Correlation between equivalent cross-relaxation rate and cellular density in soft tissue tumors. Skeletal Radiol. 2014;43(2):141- 7. doi: 10.1007/s00256-013-1754-9.

6. Nishiofuku H, Matsushima S, Taguchi O, Inaba Y, Yamaura H, Sato Y, et al. Cellular Imaging Using Equivalent Cross-Relaxation Rate Technique in Rabbit VX-2 Tumor Model. Cancer Inform. 2011;10:227- 32. doi: 10.4137/CIN.S7833.

7. Nishiofuku H, Matsushima S, Inaba Y, Yamaura H, Sato Y, Morishima Y, et al. Cellular density evaluation for malignant lymphoma using equivalent cross-relaxation rate imaging-initial experience. Korean J Radiol. 2010;11(3):327- 32. doi: 10.3348/kjr.2010.11.3.327.

8. Matsushima S, Nishiofuku H, Iwata H, Era S, Inaba Y, Kinoshita Y. Equivalent cross-relaxation rate imaging of axillary lymph nodes in breast cancer. J Magn Reson Imaging. 2008;27(6):1278-83. doi: 10.1002/jmri.21355.