

平成22年5月10日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17016002

研究課題名（和文） 4次元定位放射線治療の基礎

研究課題名（英文） Basic Research for four-dimensional stereotactic radiotherapy

研究代表者

白土 博樹 (SHIRATO HIROKI)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：20187537

研究成果の概要（和文）：

2対のシンチレータ BGO と位置検出型光電子増倍管とコリメータにて4次元(時空間)定位を可能とするポジトロン・エミッション位置決め装置 FPEL を開発し、ポジトロンエミッターの量がある値を超えると0.1mmの精度で5mm直径の45MeV電子線ビームの自動的照射が行われる制御が可能で、4次元定位電子線自動照射実験装置を完成した。同装置にて、ヒトの呼吸運動を擬して周期的に動く小動物を利用し、この小動物に植えた腫瘍に対する45MeV電子線ビームの4次元定位放射線治療を行い、金マーカーなしで、腫瘍近傍のポジトロン・エミッターからの信号だけで、腫瘍を制御することに成功し、4次元定位放射線治療の基礎が整った。

研究成果の概要（英文）：

We developed a four-dimensional (4-D, space and time) focal positron emission localizer, FPEL, using two sets of BGO scintillators, photo-electric multiplier, and collimators. A narrow (5-mm in diameter) 45-MeV electron beam was controlled to irradiate a target with an accuracy of 0.1 mm in 4D coordinates automatically if the amount of positron emitters at the target exceeds the threshold. A mouse model was established to irradiate the tumor in which FDG is accumulated. Using the FPEL, 45-MeV electron beam hit the tumor in mice which move in front of the beam exit with the amplitude resembling human respiration. Tumor without fiducial gold marker disappeared within a week after the irradiation. Basis for 4D stereotactic radiotherapy was established successfully.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	9,000,000	0	9,000,000
2006年度	9,300,000	0	9,300,000
2007年度	9,300,000	0	9,300,000
2008年度	9,300,000	0	9,300,000
2009年度	9,300,000	0	9,300,000
総計	46,200,000	0	46,200,000

研究分野：がん治療

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、核医学診断技術、動体追跡放射線治療、スポットスキャン、低酸素細胞、画像誘導放射線治療

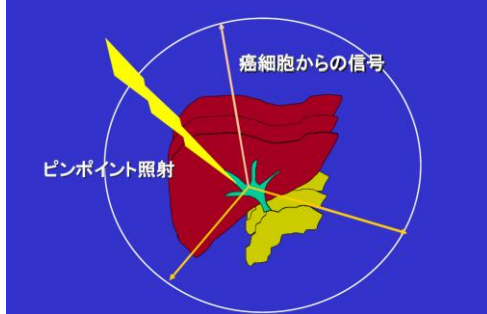
1. 研究開始当初の背景

当時、癌治療において、定位放射線治療は静止していることが多い臓器（たとえば脳）への高精度放射線治療としての地位を築いていたが、体内の動きのある臓器の癌に対する治療に関しては、その適応が始まったばかりであった。空間的な3次元精度を向上させるだけでなく、時間的な精度も向上させた「4次元放射線治療」が今後の新たな定位放射線治療の主流になるであろう、という考え方が研究代表者にとって提言されていた。特に、金マーカーを腫瘍近傍に挿入して、その動きを体外から把握する動体追跡放射線治療は、すでに肺癌などで臨床応用されていた。しかし、金マーカーを体内に刺入することの侵襲性が未来像としては改善されるべき問題として残っていた。

2. 研究の目的

動体追跡治療で必要とされる金マーカーの刺入が必須ではなく、体内の癌そのものからの信号を基に、時間的な精度も高めた4次元定位放射線治療を実現することを目的とした。

1. 呼吸性移動や腸動があっても、リアルタイムに動体迎撃
2. 非可視小病変でも、癌細胞からの信号に対して自動照射



そして、その治療を実現するための基礎として、細く整形した電子線ビームと、体内の癌の局在診断方法としてポジトロン・エミッターを利用する方法を、小動物の実験にて行うシステムを確立することを第一の目的とした。そして、画像診断不能な微小癌細胞への特異的致死線量照射を実現するための小動物を用いた基礎的検討を行うことを最終目的とした。

3. 研究の方法

(1) シンチレータ BGO と位置検出型光電子増倍管とコリメータにて作成した局所的ポジトロン・エミッション位置決め装置(以下、FPEL, Focal positron emission localizer)を開発する。

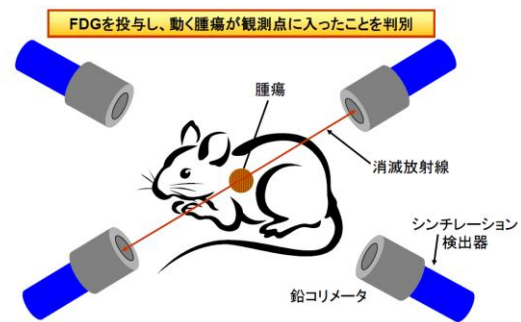
(2) 3次元での座標特定に基づいた電子線自動照射実験を行い、0.1mmの精度で5mm直径の45MeV電子線ビームの3次元的制御を可能にする。

(3) 人体での動体追跡装置のデータを利用し、腫瘍の瞬間移動時間を定量的に解析し、FPELに求められる速度を特定する。

(4) 人体でのPET画像のSUVを設定することで自動的に分子標的体積を抽出することで自動的に腫瘍体積抽出を可能にする。

(5) PET製剤であるFDGを取り込む実験腫瘍を特定し、この腫瘍に対する4次元定位放射線治療を行う。

(6) 人体に利用する場合の問題点をシミュレーションにて考察し、実現可能性を調べ



る。

4. 研究成果

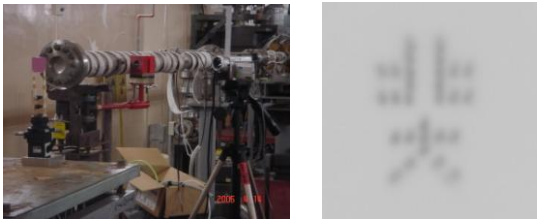
(1) シンチレータ BGO と位置検出型光電子増倍管とコリメータにて作成した2次元局所的ポジトロン・エミッション位置決め装置 FPEL を開発した。detector間の感度のばらつきを減らした信号取得を行い、ラット肝臓の位置取得に成功した、

(2) 3次元での座標特定に基づいた電子線自動照射実験を行い、0.1mmの精度で5mm直径の45MeV電子線ビームの3次元的制御を可能にした。

この精度を利用して、腫瘍細胞を96穴の

ウェルに浮遊させ、照射されたウェルだけ、浮遊液の色が変わる実験系を確立した。生細胞のミトコンドリア膜に存在する NADH の酸化還元を利用して発色させる方法 (MTS 法) を利用。20Gy 照射したウェルのみ、変色が少ない。各ウェルの変色度合いを吸光度測定し、細胞の生存率を測定した。

(3) 人体での動体追跡装置のデータを利用し、腫瘍の瞬間移動時間を定量的に解析し、FPEL に求められる速度を特定した。21 例の 60 回の治療を検討した結果、最大スピードは秒速 94mm/s であり、最大スピードが



33mm/s を超えた日が 16%(10/60) あり、それを経験した患者が 29%(6/21) 名いた。このデータをもとに、FPEL の設計を行うこととした。

(4) 人体での PET 画像の SUV を設定することで自動的に分子標的体積を抽出することで自動的に腫瘍体積抽出を可能にした。頭頸部癌や肝臓がんにて、MRI 画像と重ね合わせ、治療計画に利用可能とした。

(5) PET 製剤である FDG を取り込む実験腫瘍を特定した。核医学講座の Zhao S・玉木・久下らの他研究成果を本研究でも利用することが可能であろうという結論を得た。

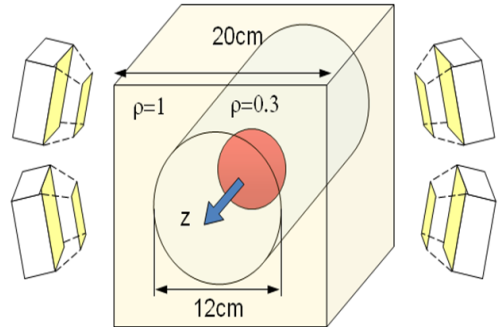
続いて、線源からの信号計測数をリアルタイムに検出する装置開発に着手し、まず 1 方向からの取得を可能とした。2 次元 FPEL から発展して、3 次元位置を把握するための FDG 計測システムの実現可能性を手計算およびモンテカルロ法にて検証した。続いて、対向する 2 方向から消滅γ線の同時計測を行うことで、腫瘍位置を同定できるか否かを、動物の代わりに放射線同位元素を肺内での呼吸性移動を想定して動かし、実験的に調べた。

この例の場合には、しきい値を 130cps 以上の計測数に設定すれば、設定位置から 5mm 以内の精度で照射可能であることがわかった。しかし、検出による誤差を減らすためには 1 対では不足であり、最低でも 2 対での計測を行うべきであることがわかった。

これに基づき、4 次元定位放射線治療を可能にする小動物用の実験装置の概念図を以

下のように決定した。

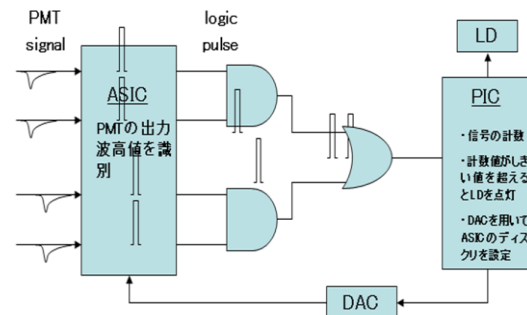
FDG を用いた実時間腫瘍変位識別システムの概念設計をまず以下のようにした。



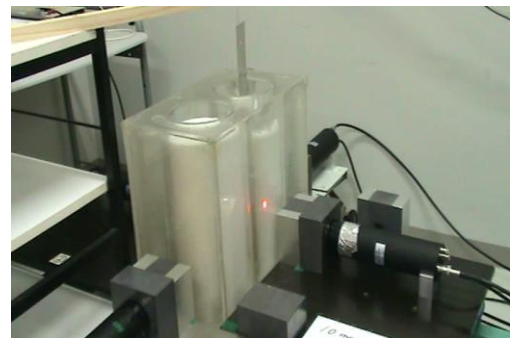
検出器: Pb 製 コリメータ+GS0 シンチレータ
 検出効率: 0.68 (実測値より決定)
 検出器間距離: 50cm (コリメータ間 40cm)
 集積放射能: 18.5kBq/cc (腫瘍部)、
 3.7kBq (正常組織部) (SUV=5 相当)

幅 2cm x 長さ 7cm の検出器を 2 対仕様した場合、SUV=5、直径 5cm の腫瘍の 6mm の位置変動が識別可能であることが判明した。

上記の計測装置を開発し、ASIC を使用した計測・制御システムを開発した。



肺ファントム中で、 ^{22}Na 線源を往復運動させ、GS0 シンチレータ 2 対と試作計測・制御システムを用いた模擬実験を行った。

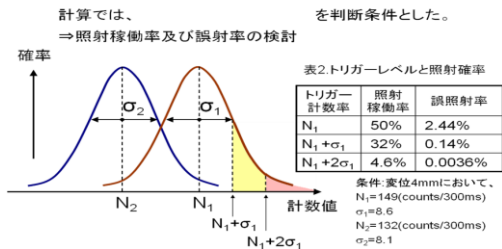


4 次元定位放射線治療では、腫瘍があらか

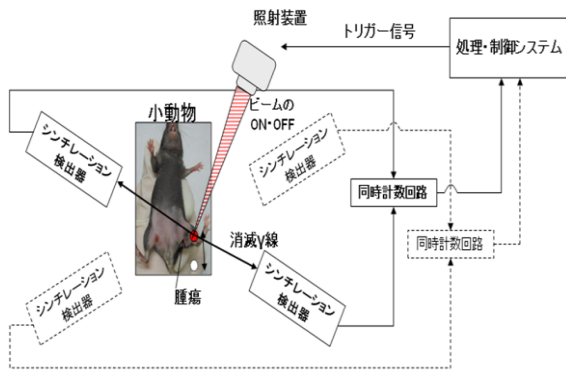
じめ計画した位置に存在する場合に、照射を許すトリガーをかけることとした。

この場合に、誤照射のリスクを最低源に抑えることと、照射稼働率との関係は、トレードオフとなることを以下のようなシミュレーションにて確認し、実照射での最適条件設定に関する検討を加えた。

トリガーしきい値の検討



(6) 周期的に動きを持って動く小動物を利用し、この小動物に植えた腫瘍に対する45MeV電子線ビームの4次元定位放射線治療を行い、金マーカーなしで、腫瘍を制御することに成功した。

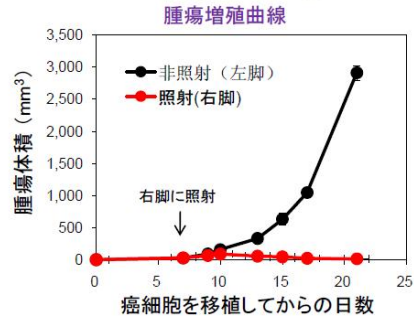


FDGを用いた動物追跡照射システムの概念図

癌細胞株をマウスの両脚付け根に植え、その近傍に ^{22}Na 線源を留置し、マウスを載せた台座は振幅5cm程度で往復運動をさせた。あらかじめ、 ^{22}Na の位置と腫瘍の位置を把握しておき、 ^{22}Na が予定した位置に入った場合に予想されるcps値をしきい値として、それを超えた瞬間に、右脚側の腫瘍に45MeV電子線を照射した。照射サイズは片足の腫瘍のみがカバーされるサイズにビームをフィルム測定にして絞っておいた。

照射終了後、照射されなかった腫瘍は増大を続けているのに対し、照射された腫瘍は消失していった(下図)。

B16(皮膚がん細胞株)

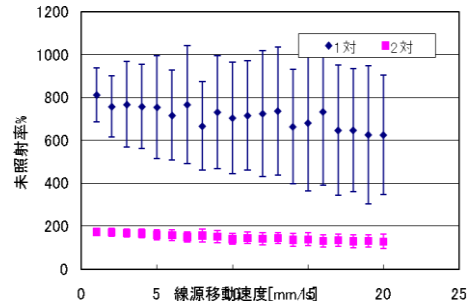


照射9日後のマウスの様子



(7) 人体への利用シミュレーション

人体に利用する場合の誤照射(未照射を含む)率を検討し、少数の検出器対では統計誤差に起因する誤照射率のばらつきが非常に大きいことを確認した。



検出器対を4-5対へ増やすことで、誤り率の絶対値が小さくなるとともに、誤り率のばらつきも十分小さくできることが示された。

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16件)

① Fujita K, Kawaguchi H, Weiland T, Tomioka S. Three-dimensional Wake Field Computations based on Scattered-field Time Domain Boundary Element Method. IEEE Transactions on Nuclear Science. 査読有. 56(4). 2009. 2341-2350

② Kudo K, Sasaki M, Ogasawara K, Terae S, Ehara S, Shirato H. Difference in the

Tracer Delay-Induced Effect among Deconvolution Algorithms in CT Perfusion Analysis: Quantitative Evaluation by using Digital Phantoms. *Radiology*. 査読有. 251(1). 2009. 241-249

③ Nishioka T, Miyai Y, Haga H, Kawabata K, Shirato H, Homma A, Shibata K, Yasuda M. Novel function of transcription factor ATF5: blockade of p53-dependent apoptosis induced by ionizing irradiation. *Cell Struct Funct*. 査読有. 34(1). 2009. 17-22

④ Inoue T, Shimizu S, Onimaru R, Takeda A, Onishi H, Nagata Y, Kimura T, Karasawa K, Arimoto T, Hareyama M, Kikuchi E, Shirato H. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer on radiologic examination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 査読有. 2009. 75(3). 683-687

⑤ Kamishima T, Tanimura K, Henmi M, Narita A, Sakamoto F, Terae S, Shirato H. Power Doppler ultrasound of rheumatoid synovitis: quantification of vascular signal and analysis of interobserver variability. *Skeletal Radiol*. 査読有. 2009. 38(5). 467-472

⑥ Seki K, Nishijima K, Sanoki K, Kuge Y, Takahashi M, Akizawa H, Tamaki N, Wiebe L, Ohkura K. New [11C]phosgene based [11C] pyrimidines for Positron emission tomography. *Heterocycles*. 査読有. 77. 2008. 1307-1321

⑦ Abo D, Terae S, Fukasawa Y, Seki H, Hasegawa Y, Sakuhara Y, Shimizu T, Shirato H. Splenic peliosis mimicking a solid tumor: findings in multimodalities. *J Comput Assist Tomogr*. 査読有. 32. 2008. 890-892

⑧ Katoh N, Onimaru R, Sakuhara Y, Abo D, Shimizu S, Taguchi H, Watanabe Y, Shinohara N, Ishikawa M, Shirato H. Real-time tumor-tracking radiotherapy for adrenal tumors. *Radiother Oncol*. 査読有. 87. 2008. 418-424

⑨ Onimaru R, Fujino M, Yamazaki K, Onodera Y, Taguchi H, Katoh N, Hommura F, Oizumi S, Nishimura M, Shirato H. Steep dose-response relationship for stage I non-small-cell lung cancer using hypofractionated high-dose irradiation by real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 査読有. 70(2). 2008. 374-381

⑩ Nishioka S, Nishioka T, Kawahara M, Tanaka S, Hiromura T, Tomita K, Shirato H. Exhale fluctuation in respiratory-gated

radiotherapy of the lung: A pitfall of respiratory gating shown in a synchronized internal/external marker recording study. *Radiother Oncol*. 査読有. 86(1). 2008. 69-76

⑪ Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Onimaru R. Organ motion in image-guided radiotherapy: lessons from real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Clin Oncol*. 査読有. 2007. 12(1). 8-16

⑫ Sakuhara Y, Shimizu T, Abo D, Hasegawa Y, Kato F, Kodama Y, Shirato H. Influence of surgical staples on radiofrequency ablation using multitined expandable electrodes. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 査読有. 30(6). 2007. 1201-1205

⑬ Taguchi H, Sakuhara Y, Hige S, Kitamura K, Osaka Y, Abo D, Uchida D, Sawada A, Kamiyama T, Shimizu T, Shirato H, Miyasaka K. Intercepting radiotherapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system for highly selected patients with hepatocellular carcinoma unresectable with other modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 査読有. 69(2). 2007. 376-380

⑭ Terae S, Yoshida D, Kudo K, Tha KK, Fujino M, Miyasaka K. Contrast-enhanced FLAIR imaging in combination with pre- and postcontrast magnetization transfer T1-weighted imaging: usefulness in the evaluation of brain metastases. *J Magn Reson Imaging*. 査読有. 2007. 25(3). 479-87

⑮ 鬼柳善明, 他. 北大 45MeV 小型電子加速器を用いた最近の研究” 加速器. 査読無. 2007. 4(2). 123-130

⑯ Shirato H, Suzuki K, Sharp GC, Fujita K, Onimaru R, Fujino M, Kato N, Osaka Y, Kinoshita R, Taguchi H, Onodera S, Miyasaka K. Speed and amplitude of lung tumor motion precisely detected in four-dimensional setup and in real-time tumor-tracking radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 査読有. 2006. 15;64(4). 1229-1236

〔学会発表〕(計1件)

① 原 裕、島崎紘巨、金子純一、高田英治、藤田文行、久保直樹、石川正純、本間 彰、古坂道弘、白土博樹. 定位放射線治療のための消滅 γ 線計測に基づく腫瘍位置同定装置の概念設計. 第 97 回 日本医学物理学会総会, 2009. 4. 16-18, 横浜, パシフィコ横浜

〔産業財産権〕

○出願状況(計2件)

名称: 動的腫瘍の放射線治療装置および動的腫瘍の放射線治療プログラム

発明者: 金子純一、他

権利者: 北海道大学、国立高等専門学校機構

種類：特許権
番号：特願2007-041373 PCT/JP2008/052944
出願年月日：2008年2月20日
国内外の別：外国
○名称：医療用画像処理システム
発明者：加藤千恵次
権利者：同上
種類：特許権
番号：P2006-242
出願年月日：2007年2月23日
国内外の別：国内

[その他]
<http://rad.med.hokudai.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白土 博樹 (SHIRATO HIROKI)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：20187537

(2) 研究分担者

金子 純一 (KANEKO JUNICHI)
北海道大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：90333624
西山 修輔 (NISHIYAMA SYUSUKE)
北海道大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号：30333628
加藤 千恵次 (KATOH CHIETSUGU)
北海道大学・大学院保健科学研究院・准教授
研究者番号：10292012
青山 英史 (AOYAMA HIDEFUMI)
北海道大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：80360915
関 興一 (SEKI KOH-ICHI)
北海道大学・アイソトープ総合センター・教授
研究者番号：60094835
鬼丸 力也 (ONIMARU RIKIYA)
北海道大学・北海道大学病院・助教
西岡 健 (NISHIOKA TAKESHI)
北海道大学・大学院保健科学研究院・教授
研究者番号：80271659
森田 浩一 (MORITA KOICHI)
北海道大学・大学院医学研究科・助手
研究者番号：20210172
伊達 広行 (DATE HIROYUKI)
北海道大学・大学院保健科学研究院・教授
研究者番号：10197600
高田 英治 (TAKADA EIJI)
富山工業高等専門学校・電気工学科・准教授
研究者番号：00270885
富岡 智 (TOMIOKA SATOSHI)
北海道大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：40237110
工藤 與亮 (KUDO KOHSUKE)

岩手医科大学・先端医療研究センター・
講師

研究者番号：10374232

(3) 連携研究者

小野寺 祐也 (ONODERA YUYA)
北海道大学・北海道大学病院・講師
研究者番号：10272064
神島 保 (KAMISHIMA TAMOTSU)
北海道大学・北海道大学病院・講師
研究者番号：10399868
鬼丸 力也 (ONIMARU RIKIYA)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号：80374461
清水 伸一 (SHIMIZU SHINICHI)
北海道大学・大学院医学研究科・特任講師
研究者番号：50463724
作原 祐介 (SAKHARA YUSUKE)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号：40374459
大山 徳子 (OYAMA NORIKO)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号：70463742
阿保 大介 (ABO DAISUKE)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号：30399844
田口 大志 (TAGUCHI HIROSHI)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号：90374454