

令和元年6月17日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19239

研究課題名(和文) 中性子捕捉療法におけるMRSを用いた腫瘍内ホウ素分布の非侵襲的モニタリング

研究課題名(英文) Noninvasive monitoring of the intratumoral boron distribution using MRS in the neutron capture therapy

研究代表者

佐藤 英介 (Sato, Eisuke)

杏林大学・保健学部・学内講師

研究者番号：00439150

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)では、「腫瘍内のホウ素分布は均一である」という前提で治療計画が立案されている。しかし、実際の腫瘍内ホウ素分布は不均一であり、患者に投与される線量は正確ではない。本申請者は、非侵襲的なMR装置を用いて、腫瘍内ホウ素分布を評価する手法の確立を目指した。本研究では、ポリエチレングリコール(PEG)の分子量および濃度を調整して腫瘍ファントムを開発し、その特性(繰返し性、再現性、経時変化)を評価した。その結果、臨床で報告されている腫瘍と同等のADC値を高い精度で取得できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ホウ素中性子捕捉療法の治療効果は、腫瘍内のホウ素量とホウ素分布に依存する。ホウ素分布を高い精度で評価できない場合、がん治療に用いる放射線量が過剰もしくは過少に評価され、治療効果に影響が生じる。そのため、腫瘍内のホウ素分布を高い精度で評価する必要がある。MR装置は空間分解能が非常に高く、放射線を用いないため非侵襲的である。非侵襲的なMR装置を用いて腫瘍内ホウ素分布を高い精度で評価できれば、中性子捕捉療法の治療効果を高めることに加え、患者の被ばく低減につながる。本研究結果は、非侵襲的なMR装置を用いて腫瘍内ホウ素分布を高い精度で評価できる可能性を示唆している。

研究成果の概要(英文)：The treatment plan of the boron neutron capture therapy (BNCT) is devised on a premise that the intratumoral boron distribution is uniform. However, the intratumoral boron distribution is actually nonuniform. Therefore, the radiation dose to be given to the patients is not precise. The purpose of this study is to establish a method to evaluate boron distribution in tumors using a non-invasive MR system.

In this study, the simulated tumor phantom (PEG phantom) was developed by regulating a molecular weight and concentrations of the polyethylene glycol, and the characteristics (repeatability, reproducibility, change over time) were evaluated. As a result, the ADC values of the PEG phantom were equivalent to ADC values of various disease reported in the past. Furthermore, this study showed that we could acquire the ADC values with high precision.

研究分野：中性子捕捉療法，磁気共鳴画像

キーワード：中性子捕捉療法 非侵襲的モニタリング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) は、あらかじめ腫瘍内に取り込ませたホウ素化合物とエネルギーの低い中性子との核反応によって生じる α 線と Li 反跳核を利用した粒子線治療である。この α 線と Li 反跳核は、放射線治療で主に用いられている X 線と比べて細胞殺傷力が高く、悪性神経膠腫のような放射線抵抗性を示す悪性腫瘍に対しても高い治療効果を発揮する。また、 α 線と Li 反跳核の飛程 (到達距離) は腫瘍細胞の直径 (約 10 μm) より短いため、腫瘍細胞を細胞単位で攻撃でき、腫瘍細胞の周囲に存在する正常細胞には障害を与えずに治療できるメリットがある。そのため、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) は細胞選択的かつ高い攻撃力を有する次世代型の放射線治療として、近年では特に注目を集めているがん治療法であり、手術や化学療法、さらには一般的な X 線治療で対処できなかった予後不良の悪性腫瘍を主な対象として、国内外で臨床試験が実施されてきた。

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の治療効果は、腫瘍内に取り込まれたホウ素化合物のホウ素量とホウ素分布に大きく依存する。つまり、「ホウ素量の増強」と「ホウ素分布の均一性」が治療効果を高める手法となる。これまでの研究において、ホウ素量の定量手法は既に確立されている。一方、ホウ素分布に関しては、陽電子断層撮影 (positron emission transfer: PET) による画像が利用されている。しかし、陽電子断層撮影 (PET) の分解能は非常に低く、腫瘍内のホウ素分布をマイクロレベルで正確に反映するには至っていない。そのため、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) では、「腫瘍内のホウ素分布は均一である」という前提で治療計画が立案されているのが現状である。しかし、実際の腫瘍内構造は不均一であり、必ずしも腫瘍内のホウ素分布が均一であるとは限らない。これをマイクロな視点で考えると、腫瘍内へのホウ素の取り込みが強い領域と弱い領域とが混在している可能性があり、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の治療効果への影響が懸念される。

本申請者は、生体の情報を非侵襲かつ高分解能で取得できる磁気共鳴画像 (magnetic resonance image: MRI) の「拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI)」に着目した。拡散強調画像 (DWI) は細胞レベルの水分子の動きやすさ (拡散) を強調した画像であり、超急性期脳梗塞を高信号で検出できることから、頭部 MRI 検査では欠かせない撮像法として広く普及している。DWI では、生体内の水分子の拡散現象を定量評価する際の指標として“みかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient: ADC)”が用いられる。みかけの拡散係数 (ADC) は細胞密度の増加に伴って低下し、細胞間距離が狭くなるにつれて低下することが報告されている。これは、みかけの拡散係数 (ADC) が細胞膜構造 (細胞密度) に起因して変動することを示唆している。したがって、細胞密度の変動に関連すると推測されるみかけの拡散係数 (ADC) を高い精度で取得することにより、細胞膜輸送で腫瘍内に取り込まれるホウ素量を推定できる可能性がある。

2. 研究の目的

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の治療効果は、腫瘍内に取り込まれたホウ素量とホウ素分布に大きく依存する。そのため、腫瘍内のホウ素量およびホウ素分布を評価することは必須とされている。しかし、マイクロレベルの細胞現象を捉えるまでには至っていない。そこで、本申請者は非侵襲かつ高分解能な MRI に着目し、マイクロレベルの細胞現象 (細胞膜輸送の増減、細胞密度の変動) を MRI で捉えてホウ素量を推定するという新たな視点からアプローチする。

本研究では、マイクロレベルの細胞現象の 1 つである拡散現象に注目し、生体内における各疾患の拡散制限を模擬するファントム (疾患モデルファントム) の開発に取り組む。本研究で開発に取り組む疾患モデルファントムを足掛かりとし、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の治療効果を決定する腫瘍内のホウ素量をマイクロレベルで推定する新たな線量評価法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) PEG ファントムの作製

本研究では、ファントムの素材としてポリエチレングリコール (polyethylene glycol: PEG) を採用した。ポリエチレングリコール (PEG) の分子量は 20,000 g/mol とし、超純水を用いてポリエチレングリコール (PEG) を 7 通りの濃度 (0, 5, 10, 20, 30, 40, 50 mM) に調整した。これら 7 通りの濃度に調整したポリエチレングリコール (PEG) をプラスチックバイアル (5 mL) に封入し、ガラス瓶 (直径: 19 cm) に装填し、PEG ファントムとした。

(2) PEG 濃度と ADC 値との関係

3.0 Tesla-MR 装置に方法 3 - (1) で作製した PEG ファントムを設置し、拡散強調画像 (DWI) を 5 回連続で撮像した。得られた拡散強調画像 (DWI) から、各濃度における ADC 値 (Mean \pm SD) を取得し、PEG 濃度と ADC 値との関係 (近似式) を求めた。

(3) 疾患モデルファントムの作製

本実験では、6 種の疾患 (膵内分泌腫瘍、子宮頸癌、神経膠芽腫、前立腺癌、髄膜腫 (悪性)、網膜芽細胞腫) を対象とした疾患モデルファントムを作製した。過去の文献から各疾患の ADC 値を調査し、方法 3 - (2) で求めた近似式を用いて、各疾患の ADC 値に相当する PEG 濃度 (文献値) を算出した。方法 3 - (1) と同様に、超純水を用いてポリエチレングリコール (PEG) を算出した PEG 濃度に調整し、疾患モデルファントムを作製した。

(4) 疾患モデルファントムの ADC 値測定

3.0 Tesla-MR 装置に方法 3 - (3) で作製した疾患モデルファントムを設置し、拡散強調画像 (DWI) を 5 回連続で撮像した。得られた拡散強調画像 (DWI) から、各疾患における ADC 値 (Mean±SD) を取得し、過去の文献で報告されている各疾患の ADC 値 (文献値) と実測値との差異を求めた。

4. 研究成果

(1) PEG 濃度と ADC 値との関係

図 1 に、ポリエチレングリコール (PEG) を 7 通りの濃度 (0, 5, 10, 20, 30, 40, 50 mM) に調整して取得した ADC 値との関係を示す。PEG 濃度の増加に伴い ADC 値は低下し、PEG 濃度 30 mM 以上で ADC 値の変化は小さくなった。また、PEG 濃度 16 mM 以上で ADC 値 $1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ を下回った。

PEG 濃度と ADC 値との関係を求めた結果、近似式は $y = -2 \times 10^{-5}x^3 + 0.002x^2 + 2.0912$ (x : PEG 濃度, y : ADC 値), 相関係数は $R^2 = 0.9949$ となり、PEG 濃度と ADC 値との間に高い相関を認めた。

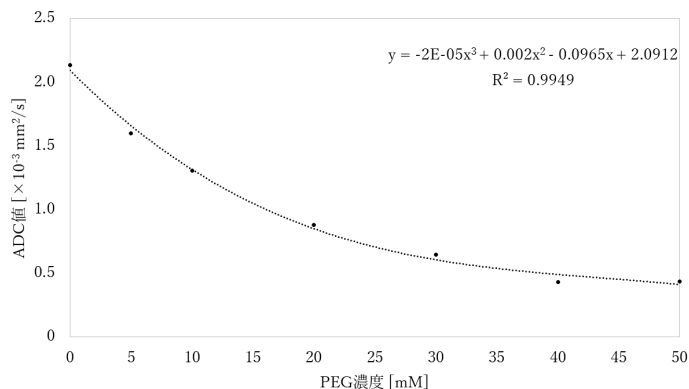


図 1 PEG 濃度と ADC 値との関係

(2) 疾患モデルファントムの ADC 値

表 1 に、文献に示されている各疾患の ADC 値 (文献値) および作製した疾患モデルファントムの ADC 値 (実測値) を示す。文献に示されている各疾患の ADC 値 (文献値) となる PEG 濃度を、結果 4 - (1) で求めた近似式で算出した結果、膵内分泌腫瘍: 3.83 mM, 子宮頸癌: 14.9 mM, 神経膠芽腫: 16.2 mM, 前立腺癌: 18.1 mM, 髄膜腫 (悪性): 21.8 mM, 網膜芽細胞腫: 39.9 mM であった。

これらの PEG 濃度になるように調整して取得した疾患モデルファントムの ADC 値 (実測値) は、膵内分泌腫瘍: $1.686 \pm 0.0032 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 子宮頸癌: $1.068 \pm 0.0074 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 神経膠芽腫: $1.028 \pm 0.0059 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 前立腺癌: $0.941 \pm 0.0065 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 髄膜腫 (悪性): $0.863 \pm 0.001 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 網膜芽細胞腫: $0.505 \pm 0.0048 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であった。

各疾患の文献値と実測値の差異を求めた結果、膵内分泌腫瘍: $0.0644 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 子宮頸癌: $0.0381 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 神経膠芽腫: $0.0576 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 前立腺癌: $0.0606 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 髄膜腫 (悪性): $0.0724 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, 網膜芽細胞腫: $0.0147 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であった。

(3) 疾患モデルファントムの有用性

本研究では、ポリエチレングリコール (PEG) を用いて、6 種の疾患 (膵内分泌腫瘍, 子宮頸癌, 神経膠芽腫, 前立腺癌, 髄膜腫 (悪性), 網膜芽細胞腫) を模擬した疾患モデルファントムの開発に取り組み、各疾患の ADC 値を高い精度で取得できることを示した。臨床において、ADC 値は正常と疾患の鑑別診断の指標として用いられている。子宮体癌や子宮頸癌における正常部位の ADC 値と腫瘍部位の ADC 値の差異は $0.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 前後であると報告されている。本研究で開発に取り組んだ疾患モデルファントムの実測値と文献値との差異は、文献で報告されている正常部位と腫瘍部位の差異に比べて極めて小さい。すなわち、臨床における正常と疾患の鑑別診断の指標において有意とされる差異に満たない。したがって、本研究成果で得られた実測値と文献値は一致していると考えられ、各疾患の ADC 値を再現できる可能性が示唆された。これは、ミクロレベルの細胞現象の 1 つである拡散現象を再現できることを意味している。本研究で開発した疾患モデルファントムは、ミクロレベルの細胞現象 (細胞膜輸送の増減, 細胞密度の変動) を MRI で捉えてホウ素量を推定する新たな線量評価法の足掛かりになると考える。

表 1 各疾患の文献値と実測値の差異

疾患	文献値	実測値	差異 (文献値-実測値)
膵内分泌腫瘍	1.75	1.69 ± 0.003	0.07
子宮頸癌	1.03	1.07 ± 0.007	-0.04
神経膠芽腫	0.97	1.03 ± 0.006	-0.06
前立腺癌	0.88	0.94 ± 0.007	-0.06
髄膜腫 (悪性)	0.79	0.86 ± 0.007	-0.07
網膜芽細胞腫	0.49	0.51 ± 0.005	-0.02

単位: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Taskaev S, Kanygin V, Byvaltsev V, Zaboronok A, Volkova O, Mechetina L, Taranin A, Kichigin A, Iarullina A, Eliseenko I, Nakai K, Sato E, Yamamoto T, Ishikawa E, Matsumura A.: Opportunities for Using an Accelerator-Based Epithermal Neutron Source for Boron Neutron Capture Therapy. Biomedical Engineering Vol.52 (2018), Issue 2, pp.73-76, 査読有.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10527-018-9785-0>

Sato E, Zaboronok A, Yamamoto T, Nakai K, Taskaev S, Volkova O, Mechetina L, Taranin A, Kanygin V, Isobe T, Mathis BJ, Matsumura A.: Radiobiological response of U251MG, CHO-K1 and V79 cell lines to accelerator-based boron neutron capture therapy. J Radiat Res. 2018 Mar 1;59(2):101-107, 査読有.

DOI: 10.1093/jrr/rrx071

Zaboronok A.A, Byvaltsev V.A, Kkanygin V.V, Iarullina A.I, Kichigin A.I, Taranin A.V, Volkova O.Yu, Mechetina L.V, TaSkaev S.Yu, Muhamadiyarov R.A, Zavyalov E.L, Nakai K, Sato E, Yamamoto T, Mathis B.J, Matsumura A.: Boron-neutron capture therapy in russia: Preclinical evaluation of efficacy and perspectives of its application in neuro-oncology. The New Armenian Medical Journal Vol.11 (2017), No 1, p.6-15, 査読有.

<https://research.nsu.ru/en/publications/boron-neutron-capture-therapy-in-russia-preclinical-evaluation-of>

〔学会発表〕(計 3 件)

Eisuke Sato, Chiaki Ogura, Kiichi Tadano, Norikazu Matsutomo, Tomoaki Yamamoto, Development of the apparent diffusion coefficient phantom expressions of various diseases, European Congress of Radiology 2019 (Vienna, AUS), 3rd Mar-27th Feb 2019

只野喜一, 伊藤良真, 野沢真吾, 中村卓斗, 市川知志, 佐藤英介, ミシン糸を用いた拡散テンソルファントムの開発, 第13回九州放射線医療技術学術大会(那覇), 2018.11.10-11

Eisuke Sato, Kanako Nakamura, Yuri Mihira, Norikazu Matsutomo, Tomoaki Yamamoto, The factors of exerting an influence on the sensitivity of the magnetic sensor for MRI, Section for Magnetic Resonance Technologists 27th Annual Meeting (Paris, FRA), 15th-18th Jun 2018

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：磯辺 智範

ローマ字氏名：(ISOBE, Tomonori)

所属研究機関名：筑波大学医学医療系

職名：教授

研究者番号（8桁）：70383643

研究協力者氏名：山本 哲哉

ローマ字氏名：(YAMAMOTO, Tetsuya)

所属研究機関名：横浜市立大学医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：30375505

研究協力者氏名：只野 喜一

ローマ字氏名：(TADANO, Kiichi)

所属研究機関名：杏林大学保健学部

職名：助教

研究者番号（8桁）：20759443

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。