

令和 2 年 4 月 28 日現在

機関番号：23903  
研究種目：若手研究(B)  
研究期間：2016～2019  
課題番号：16K21279  
研究課題名(和文) 新しいMRI 手法を用いた腫瘍内低酸素イメージングの開発

研究課題名(英文) Hypoxia imaging using new MRI technology

## 研究代表者

村井 太郎 (Murai, Taro)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教

研究者番号：00747602

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：いくつかの条件でトライアルを行ったが、本研究の目的である通常の水素スピンを用いたMRIでは放射線治療で問題になる15mmHgレベルの低酸素環境を測定することは難しかった。これはマウスに移植した腫瘍では病変が小さくボクセルサイズの関係から検出が難しかったことも理由として考えられる。しかし、本検討の最終目的は、臨床における放射線抵抗性の克服である。そこで、本助成金を用い、いくつかの放射線増感剤(局注型放射線増感剤やHSP阻害剤)の生物学的検証を行った。さらに局注型増感剤を用いた臨床試験についても論文化した。MRIを用いた研究としては、拡散強調画像を用いた骨悪性腫瘍の検討についても論文化した。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

いくつかの条件でトライアルを行ったが、本研究の目的である通常の水素スピンを用いたMRIでは放射線治療で問題になる15mmHgレベルの低酸素環境を測定することは難しかった。これはマウスに移植した腫瘍では病変が小さくボクセルサイズの関係から検出が難しかったことも理由として考えられる。しかし、本検討の最終目的は、臨床における放射線抵抗性の克服である。そこで、本助成金を用い、いくつかの放射線増感剤(局注型放射線増感剤やHSP阻害剤)の生物学的検証を行った。さらに局注型増感剤を用いた臨床試験についても論文化した。MRIを用いた研究としては、拡散強調画像を用いた骨悪性腫瘍の検討についても論文化した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we tried to utilize H-MRI for hypoxic area detection in murine tumors. The hypoxic area was less than 15 mmHg of oxygen partial pressure. For the low partial pressure induces resistance to irradiation. Despite of many trials, we found that some hurdles remained. One of those was tumor size. Tumors transplanted in mice were too small to detect in our MRI. Therefore, we changed strategy to overcome radio-resistance in radiotherapy in clinical practice. We analyzed some radiosensitizers to reduce hypoxic effects on tumors in biological and clinical settings. This grant was used for these studies.

研究分野：放射線医学分野

キーワード：低酸素イメージング

## 1 . 研究開始当初の背景

腫瘍内の低酸素環境は、生物学的に放射線治療の治療効果を低下させる重要な因子である。したがって、低酸素環境の簡便な測定、評価方法が確立すれば、実臨床に及ぼすインパクトは極めて大きいものと考えられた。

## 2 . 研究の目的

本研究の目的は、酸素分圧を鋭敏に測定できる、新しい **MRI** 手法、**Tissue oxygenation level dependent(TOLD)** 画像と **Blood oxygenation level dependent (BOLD)**画像を応用し、腫瘍内の低酸素環境の動態的評価と、酸素分圧の定量測定が可能な生体低酸素イメージングを開発するとともに、実際の担がん患者において応用可能であることを実証することである。**TOLD**、**BOLD** 画像は、放射線被ばくもなく、簡便な方法であるため、核医学的な方法などと比較しても、臨床的な応用範囲は広く、実臨床に与える影響は大きいものと考えられた。

## 3 . 研究の方法

- 1) まず、ファントムを用いた BOLD 画像/TOLD 画像の検討を行った。試験管に生理食塩水、ヘモグロビン溶液を入れ、酸素分圧を変えて複数のファントムを作成する。これらのファントムを用いて、BOLD/TOLD 画像のコイルや FOV など最適な撮像条件についても検討したが、当初予定していた 15mmHg を検出するファントムの作成はむづかしかった。
- 2) このため、担がんマウスを用い BOLD/TOLD 画像と腫瘍内の低酸素環境、その生物学的意義について実験を行った。しかしながら、いくつかの条件でトライアルを行ったが、本研究の目的である通常の水素スピンを用いた MRI では放射線治療で問題になる 15mmHg レベルの低酸素環境を測定することは難しかった。これはマウスに移植した腫瘍では病変が小さくボクセルサイズの関係から検出が難しかったことも理由として考えられる。
- 3) しかし、本検討の最終目的は、臨床における放射線抵抗性の克服である。そこで、本助成金を用い、いくつかの放射線増感剤(局注型放射線増感剤や HSP 阻害剤)の生物学的検証を行った。さらに局注型増感剤を用いた臨床試験についても論文化した。MRI を用いた研究としては、拡散強調画像を用いた骨悪性腫瘍の検討についても論文化した。

## 4 . 研究成果

- 1, Manabe Y, Shibamoto Y, Murai T, et al. Intensity-modulated radiation therapy for multiple targets with tomotherapy using multiple sets of static ports from different angles. *J Appl Clin Med Phys*. 2020 Apr 6.
2. Ishikura S, Kondo T, Murai T, et al. Definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus: outcomes for borderline-resectable disease. *J Radiat Res*. 2020 Apr 6
3. Murai T, Tamura T, Nakabayashi T, et al. Clinical Evaluation of Onrad, A New Low-cost Version of TomoTherapy that Uses Only Static Beams. *Kurume Med J*. 2020 Jan 23;65(4):129-136.
4. Murai T, Matsuo M, Tanaka H, et al. Efficacy of herbal medicine TJ-14 for acute radiation-induced enteritis: a multi-institutional prospective Phase II trial. *J Radiat Res*. 2020 Jan 23;61(1):140-145.
5. Takaoka T, Shibamoto Y, Murai T, et al. Helical tomotherapy for chemo-refractory

multiple liver metastases. *Cancer Med.* 2019 Dec;8(18):7594-7602.

6. Inoue M, Murai T, Iwata H, et al. Factors affecting the accuracy of respiratory tracking of the image-guided robotic radiosurgery system. *Jpn J Radiol.* 2019 Oct;37(10):727-734.

7. Akamatsu H, Murai T, et al. Organ-preserving approach via radiotherapy for small cell carcinoma of the bladder: an analysis based on the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG) survey. *J Radiat Res.* 2019 Jul 1;60(4):509-516.

8. Takemoto S, Murai T, Ishikura S, et al. Long-term results of intensity-modulated radiotherapy with three dose-fractionation regimens for localized prostate cancer. *J Radiat Res.* 2019 Mar 1;60(2):221-227.

9. Nakashima M, Sugie C, Murai T, et al. Biological Effects of Continuous Low-Dose-Rate Irradiation in Silkworms and Mice: Growth Promotion and Tumor Transplantability. *Dose Response.* 2018 Nov 19;16(4):1559325818811753.

10. Shibamoto Y, Murai T, et al. Definitive Radiotherapy With SBRT or IMRT Boost for Breast Cancer: Excellent Local Control and Cosmetic Outcome. *Technol Cancer Res Treat.* 2018 Jan 1;17:1533033818799355.

11. Manabe Y, Shibamoto Y, Murai T, et al. Definitive radiotherapy for hilar and/or mediastinal lymph node metastases after stereotactic body radiotherapy or surgery for stage I non-small cell lung cancer: 5-year results. *Jpn J Radiol.* 2018 Dec;36(12):719-725.

12. Urano M, Denewar FA, Murai T, et al. Internal mammary lymph node metastases in breast cancer: what should radiologists know? *Jpn J Radiol.* 2018 Nov;36(11):629-640.

13. Ogawa M, Kan H, Murai T, et al. Differentiation between malignant and benign musculoskeletal tumors using diffusion kurtosis imaging. *Skeletal Radiol.* 2019 Feb;48(2):285-292.

14. Manabe Y, Murai T, et al. CyberKnife Stereotactic Radiosurgery and Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy As First-line Treatments for Imaging-diagnosed Intracranial Meningiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017 Dec 15;57(12):627-633.

15. Miyakawa A, Shibamoto Y, Murai T, et al. Stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer using higher doses for larger tumors: results of the second study. *Radiat Oncol.* 2017 Sep 11;12(1):152.

16. Takaoka T, Shibamoto Y, Murai T, et al. Biological effects of hydrogen peroxide

administered intratumorally with or without irradiation in murine tumors. *Cancer Sci.* 2017 Sep;108(9):1787-1792.

17. Iwata H, Ishikura S, Murai T, et al. A phase I/II study on stereotactic body radiotherapy with real-time tumor tracking using CyberKnife based on the Monte Carlo algorithm for lung tumors. *Int J Clin Oncol.* 2017 Aug;22(4):706-714.

18. Murai T, Hattori Y, et al. Comparison of multileaf collimator and conventional circular collimator systems in Cyberknife stereotactic radiotherapy. *J Radiat Res.* 2017 Sep 1;58(5):693-700.

19. Murai T, Kamata SE, Sato K, et al. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Auditory Canal or Middle Ear Cancer. *Cancer Control.* 2016 Jul;23(3):311-6.

20. Murai T, Hayashi A, Manabe Y, et al. Efficacy of stereotactic radiotherapy for brain metastases using dynamic jaws technology in the helical tomotherapy system. *Br J Radiol.* 2016 Oct;89(1066):20160374.

21. Yanagi T, Shibamoto Y, Murai T, et al. Definitive Radiotherapy Following Induction Chemotherapy for Hypopharyngeal Cancer: Selecting Candidates for Organ-Preserving Treatment Based on the Response to Induction Chemotherapy. *Kurume Med J.* 2016;62(1-2):1-8.

22. Hattori Y, Murai T, Iwata H, et al. Chemoradiotherapy for localized extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, using a shrinking-field radiation strategy: multi-institutional experience. *Jpn J Radiol.* 2016 Apr;34(4):292-9.

23. Ohta K, Shimohira M, Murai T, et al. Percutaneous fiducial marker placement prior to stereotactic body radiotherapy for malignant liver tumors: an initial experience. *J Radiat Res.* 2016 Mar;57(2):174-7.

24. Murai T, Sato K, Iwabuchi M, et al. Re-irradiation of recurrent anaplastic ependymoma using radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy. *Jpn J Radiol.* 2016 Mar;34(3):211-8.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Takemoto Shinya, Shibamoto Yuta, Sugie Chikao, Manabe Yoshihiko, Yanagi Takeshi, Iwata Hiromitsu, Murai Taro, Ishikura Satoshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Long-term results of intensity-modulated radiotherapy with three dose-fractionation regimens for localized prostate cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 221 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/jrr/rry089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakashima Masahiro, Sugie Chikao, Wang Zhen, Kondo Takuhito, Manabe Yoshihiko, Murai Taro, Shibamoto Yuta	4. 巻 16
2. 論文標題 Biological Effects of Continuous Low-Dose-Rate Irradiation in Silkworms and Mice: Growth Promotion and Tumor Transplantability	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dose-Response	6. 最初と最後の頁 1 ~ 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1559325818811753	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Manabe Yoshihiko, Shibamoto Yuta, Baba Fumiya, Yanagi Takeshi, Iwata Hiromitsu, Miyakawa Akifumi, Murai Taro, Okuda Katsuhiko	4. 巻 36
2. 論文標題 Definitive radiotherapy for hilar and/or mediastinal lymph node metastases after stereotactic body radiotherapy or surgery for stage I non-small cell lung cancer: 5-year results	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 719 ~ 725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-018-0776-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Urano Misugi, Denewar Fatmaelzahraa Abdelfattah, Murai Taro, Mizutani Masaru, Kitase Masanori, Ohashi Kazuya, Shiraki Norio, Shibamoto Yuta	4. 巻 36
2. 論文標題 Internal mammary lymph node metastases in breast cancer: what should radiologists know?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 629 ~ 640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-018-0773-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Masaki, Kan Hirohito, Arai Nobuyuki, Murai Taro, Manabe Yoshihiko, Sawada Yusuke, Shibamoto Yuta	4. 巻 48
2. 論文標題 Differentiation between malignant and benign musculoskeletal tumors using diffusion kurtosis imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Skeletal Radiology	6. 最初と最後の頁 285 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00256-018-2946-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taro Murai, Masayuki Matsuo, Hidekazu Tanaka, Yoshihiko Manabe, Taiki Takaoka, Kae Hachiya, Takahiro Yamaguchi, Shinya Otsuka, Yuta Shibamoto	4. 巻 in press
2. 論文標題 Efficacy of herbal medicine, TJ-14 for acute radiation-induced enteritis: A multi-institutional prospective phase II trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shibamoto Yuta, Murai Taro, Suzuki Kazushi, Hashizume Chisa, Ohta Kengo, Yamada Yuki, Niwa Masanari, Torii Akira, Shimohira Masashi	4. 巻 17
2. 論文標題 Definitive Radiotherapy With SBRT or IMRT Boost for Breast Cancer: Excellent Local Control and Cosmetic Outcome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Technology in Cancer Research & Treatment	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1533033818799355	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Manabe Y, Murai T, Ogino H, Tamura T, Iwabuchi M, Mori Y, Iwata H, Suzuki H, Shibamoto Y.	4. 巻 57(12)
2. 論文標題 CyberKnife Stereotactic Radiosurgery and Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy As First-line Treatments for Imaging-diagnosed Intracranial Meningiomas.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurol Med Chir (Tokyo)	6. 最初と最後の頁 627-633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2017-0115.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyakawa A, Shibamoto Y, Baba F, Manabe Y, Murai T, Sugie C, Yanagi T, Takaoka T.	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer using higher doses for larger tumors: results of the second study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Radiat Oncol.	6. 最初と最後の頁 152-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13014-017-0888	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takaoka T, Shibamoto Y, Matsuo M, Sugie C, Murai T, Ogawa Y, Miyakawa A, Manabe Y, Kondo T, Nakajima K, Okazaki D, Tsuchiya T.	4. 巻 08(9)
2. 論文標題 Biological effects of hydrogen peroxide administered intratumorally with or without irradiation in murine tumors.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1787-1792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13302.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murai T, Hattori Y, Sugie C, Iwata H, Iwabuchi M, Shibamoto Y.	4. 巻 58(5)
2. 論文標題 Comparison of multileaf collimator and conventional circular collimator systems in Cyberknife stereotactic radiotherapy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Radiat Res	6. 最初と最後の頁 693-700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrw130.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwata H, Ishikura S, Murai T, Iwabuchi M, Inoue M, Tatewaki K, Ohta S, Yokota N, Shibamoto Y.	4. 巻 22(4)
2. 論文標題 A phase I/II study on stereotactic body radiotherapy with real-time tumor tracking using CyberKnife based on the Monte Carlo algorithm for lung tumors.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 706-714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-017-1123-0	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murai T, Kamata SE, Sato K, Miura K, Inoue M, Yokota N, Ohta S, Iwabuchi M, Iwata H, Shibamoto Y.	4. 巻 23
2. 論文標題 Hypofractionated stereotactic radiotherapy for auditory canal or middle ear cancer	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cancer Control	6. 最初と最後の頁 311-316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hattori Y, Murai T, Iwata H, Uchiyama K, Mimura M, Kato E, Murata R, Shibamoto Y.	4. 巻 34
2. 論文標題 Chemoradiotherapy for localized extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, using a shrinking-field radiation strategy: multi-institutional experience	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 292-299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-016-0524-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murai T, Sato K, Iwabuchi M, Manabe Y, Ogino H, Iwata H, Tatewaki K, Yokota N, Ohta S, Shibamoto Y	4. 巻 34
2. 論文標題 Re-irradiation of recurrent anaplastic ependymoma using radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 211-218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-015-0511-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murai T, Hattori Y, Sugie C, Iwata H, Iwabuchi M, Shibamoto Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison of multileaf collimator and conventional circular collimator systems in Cyberknife stereotactic radiotherapy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrw130.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Murai T, Hayashi A, Manabe Y, Sugie C, Takaoka T, Yanagi T, Oguri T, Matsuo M, Mori Y, Shibamoto Y.	4. 巻 89
2. 論文標題 Efficacy of stereotactic radiotherapy for brain metastases using dynamic jaws technology in the helical tomotherapy system	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 British Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 1066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjr.20160374	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 村井太郎、井上光弘、田口純一、大川浩平、廣田佳史、稲田耕作、岩渕学緒、帯刀光史、太田誠志、芝本雄大	4. 巻 62
2. 論文標題 前立腺癌に対するサイバーナイフ超寡分割照射のための直腸バルーンカテーテルの初期検討	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床放射線	6. 最初と最後の頁 311-316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 T. Murai, R. Muramatsu, C. Omachi, H. Iwata, K. Nakajima, T. Toshito, K. Hayashi, H. Ogino, Y. Shibamoto, J.E. Mizoe
2. 発表標題 Lung density changes after proton therapy for lung tumors: Can dose constraints for photon therapy be applied to proton therapy?
3. 学会等名 2017 ASTRO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----