

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07296

研究課題名（和文）「PETを用いた難治性・再発性腫瘍のホウ素濃度評価：BNCTの実用化促進」

研究課題名（英文）Evaluation of Boron Concentration in Refractory and Recurrent Tumors Using PET: Promotion of BNCT for Practical Use

研究代表者

磯橋 佳也子 (Isohashi, Kayako)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任講師（常勤）

研究者番号：50598604

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)では腫瘍細胞に¹⁰Bを輸送する担体として、フェニルアラニン(PA)を¹⁰Bで標識したボロノフェニルアラニン(BPA)を用いる。このBPAを放射性核種¹⁸Fで標識した化合物(FBPA)を用いてPET撮像を行えば、¹⁰Bの体内分布が可視化できる。本研究では、腫瘍患者の血液中の¹⁰B濃度とPET画像上の血液プールの¹⁰B濃度の関係を調べた。使用するPET-CT装置の分解能の影響により若干の過小もしくは過大評価はあるが、PET画像から血液中の¹⁰B濃度の推定は可能である。また、一部を除く多くの腫瘍で¹⁸F-FBPA PETの集積は可視化でき、腫瘍と炎症の鑑別に役立つ。

研究成果の学術的意義や社会的意義

¹⁸F-FBPA PETはBNCTの適切な患者選択と正確な治療計画を可能にする。BNCTにおける正確な線量予測と有効性評価には、腫瘍内のホウ素濃度の予測が必要である。¹⁸F-FBPA PETの使用はBNCTの発展のために重要である。一部偽陰性・偽陽性の症例もあったが、¹⁸F-FBPA PETは多くの腫瘍で集積が可視化でき、さらに悪性腫瘍と良性病変の鑑別に有用な情報を与える。BNCTは再発/難治性腫瘍に対する放射線治療の1つであるが、¹⁸F-FBPA PET/CT診断により放射線治療後変化を含む炎症疾患と悪性腫瘍の区別が可能であり、確定診断のための侵襲的生検や切除の必要性を減らせる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In boron neutron capture therapy (BNCT), the concentration of boron (¹⁰B) in tumor tissue can predict the therapeutic effect. In BNCT, boronophenylalanine (BPA), a phenylalanine (PA) labeled with ¹⁰B, can be used as a carrier to carry ¹⁰B to tumor cells. In BNCT, BPA can be used as a carrier to carry ¹⁰B to PET imaging using a compound of this BPA labeled with the radionuclide ¹⁸F (FBPA) can visualize the distribution of ¹⁰B in the body. In this study, we investigated the relationship between the concentration of ¹⁰B in the blood of tumor patients and the concentration of ¹⁰B in the blood pool on PET images. The results showed that it is possible to estimate the ¹⁰B concentration in the blood from PET images, although there is a slight underestimation or overestimation depending on the PET-CT system used. We also found that ¹⁸F-FBPA PET accumulation could be visualized in many tumors, with some exceptions, and was useful in differentiating tumor from inflammation.

研究分野：PET

キーワード：PET BNCT FBPA ホウ素濃度

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 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、熱(外)中性子線とがん組織に取り込まれたホウ素(^{10}B)との核反応により、細胞レベルでがん細胞を内部から破壊する放射線治療である。核反応により発生する線は $4\mu\text{m}$ 、 ^7Li によるリチウム線は $7\mu\text{m}$ と飛程が短く、周辺の正常細胞への損傷を少なく、がん細胞のみを選択的に破壊する。外照射治療と異なり、同一個所でも繰り返し治療が可能である。浸潤性が高く進行も速い悪性脳腫瘍、すでに線量上限までの放射線治療を受けている脳腫瘍や頭頸部がん、転移しやすい皮膚悪性黒色腫など、難治性・再発性の腫瘍に対する治療法として注目されている。従来は中性子の発生源を原子炉に求めていたが、近年、世界初の病院設置可能な加速器中性子照射システムが開発され、本格的に臨床応用可能となり、飛躍の時期を迎えている。

BNCTでは腫瘍組織内の ^{10}B 濃度が治療効果を決定する。BNCTでは腫瘍細胞に ^{10}B を輸送する担体としてフェニルアラニン(PA)を ^{10}B で標識したボロノフェニルアラニン(BPA)が主として用いられる。しかしながら、BPAは画像化できないため、BPAを放射性核種 ^{18}F で標識した化合物(FBPA)を用いてBNCTを行う前にPET撮像を行い、 ^{10}B の体内分布を可視化し、BNCTの治療効果予測や適応決定が行われる。従来、BNCTを行う時は、腫瘍患者に約1~2時間かけてBPAの点滴を行い、がん細胞に ^{10}B を取り込ませておいて、中性子を照射する直前・中・直後に採血し、高周波誘導結合プラズマ発光分光分析法(ICP-AES)にて血液中の ^{10}B 濃度を測定する。血液中の ^{10}B 濃度の定量値と治療前のFBPA-PETから得た正常腫瘍比(T/N比)や腫瘍血液比(T/B比)を用いて、腫瘍組織内の ^{10}B 濃度が見積もられ、照射線量の推定や照射時間が決定される。しかしながら、PETから得るT/N比やT/B比はFBPAの取り込みの強さを表す簡易的な指標であり、絶対値ではない。本研究では、腫瘍患者から採取可能な資料である血液に着目し、血液中の ^{10}B 濃度の実測値とPET画像から算出される血液プールの ^{10}B 濃度の推定値が合致しているか否かについて確かめ、補正が必要か否か、補正が必要な場合はその方法について検証する。これらのデータを基に腫瘍組織並びに照射範囲に含まれる正常臓器の正確な ^{10}B 濃度の定量値を推定する方法を確立する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、血液中の ^{10}B 濃度の定量値とFBPA-PET画像から算出される血液プールの ^{10}B 濃度値を比較検証し、PET技術を応用した腫瘍組織並びに周囲正常組織の高精度定量 ^{10}B 濃度の推定法を確立することである。この方法が確立すれば、BNCTの適応がより適格に判定され、さらにBNCTを施行する時の照射線量や照射時間の算出において正確な ^{10}B 濃度の情報が提供できる。BNCTの治療効果の向上ならびに副作用の軽減につながり、患者の予後改善が期待できる。今後、病院設置可能な加速器中性子照射システムの普及に伴い、BNCTが適応される腫瘍患者は増加し、BNCTの対象疾患も拡大されるものと思われ、本研究は日本が先導するBNCTの推進に貢献する。

3. 研究の方法

- (1) 医学部大学附属病院臨床研究倫理審査委員会に臨床研究の審査を申請する。FBPA は病院短寿命放射性薬剤安全管理委員会の承認を受けており、所定の製造法、品質管理に基づいて被験者に投与することが許可されている。
- (2) 被験者の同意の下、臨床FBPA-PET検査を施行する。
- (3) FBPAの投薬前(バックグランド用)とFBPA投与後のPET撮像時に、腫瘍患者から血液を2mlずつ採取する。十分な減衰後に、ICP-AESを用いて、血液中の¹⁰B濃度を測定する。
- (4) FBPA-PETの画像上の血液プール(左室内腔)に関心領域を設定し、PET画像から算出される¹⁰B濃度の推定値を求める。
- (5) (3)と(4)を照合し、血液中の¹⁰B濃度の測定値とPET画像から算出される推定値について比較検証する。補正が必要か否かを明らかにし、必要な場合は補正の方法を開発する。
- (6) FBPA-PET撮像後にBNCTの適応ありと判定された腫瘍患者において、BNCT施行時の血液中の¹⁰B濃度の値と上記の(3)(4)の値を照合し、これらの関係を明らかにする。
- (7) 上記を基に、BNCT治療時の腫瘍組織や正常組織の高精度定量¹⁰B濃度の推定法を確立する。
- (8) FBPA PET/CTの悪性腫瘍に対する診断能を評価するために、悪性腫瘍および良性病変を有する患者のFBPAおよびFDG PET/CTの画像所見と病理診断を比較する。

4. 研究成果

PET上の血液プールのSUVの平均値は 1.2 ± 0.2 であり、BNCT時の血中¹⁰B濃度のSUVの平均値は 1.3 ± 0.2 であった。PET上の血液プールのSUV値とBNCT時の血中¹⁰B濃度のSUV値には有意な相関は見られなかった($P = 0.708$)。実測した血液中の放射能濃度を用いて補正した血液プールのSUV値とBNCT時の血中¹⁰B濃度のSUV値との間に有意な相関は見られなかったが、関係性がみられた($P = 0.079$)。しかしながら、FBPA PETの血液プールのSUV値から、BNCT時のFBPA治療用量投与後の血中¹⁰B濃度を精度よく推定するには現行の手法では限界があることが判明した。これらの成果は第17回日本中性子捕捉療法学会や第19回国際中性捕捉療法学会で発表、報告した。

また、平行して、腫瘍患者で同意を得られた患者さんに対してFBPA PET検査を施行し、病理組織診断結果と比較して検討した。偽陰性・偽陽性の症例もあったが、FBPA PETは多くの腫瘍で集積が可視化でき、さらに悪性腫瘍と良性病変の鑑別に有用な情報を与えることがわかった。この成果は、米国核医学学会(SNM 2022)で発表し、論文発表(EJHI 2023)を行った。FBPA PET/CT診断により放射線治療後変化を含む炎症疾患と悪性腫瘍の区別が可能であり、臨床の場において、確定診断のための侵襲的生検や切除の必要性を減らせる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hu Naonori, Tanaka Hiroki, Kakino Ryo, Yoshikawa Syuushi, Miyao Mamoru, Akita Kazuhiko, Isohashi Kayako, Aihara Teruhito, Nihei Keiji, Ono Koji	4. 巻 16
2. 論文標題 Evaluation of a treatment planning system developed for clinical boron neutron capture therapy and validation against an independent Monte Carlo dose calculation system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 243
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13014-021-01968-2.	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 Nakata J, Isohashi K, Oka Y, Nakajima H, Morimoto S, Fujiki F, Oji Y, Tsuboi A, Kumanogoh A, Hashimoto N, Hatazawa J, Sugiyama H	4. 巻 11
2. 論文標題 Imaging Assessment of Tumor Response in the Era of Immunotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics (Basel).	6. 最初と最後の頁 1041
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics11061041.	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 Kato H, Okuno T, Isohashi K, Koda T, Shimizu M, Mochizuki H, Nakatsuji Y, Hatazawa J	4. 巻 41
2. 論文標題 Astrocyte metabolism in multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cereb Blood Flow Metab.	6. 最初と最後の頁 369-379
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0271678X20911469.	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 Victor Romanov, Kayako Isohashi, Galal Alobthani, Rouaa Beshr, Genki Horitsugi, Yasukazu Kanai, Sadahiro Naka, Tadashi Watabe, Eku Shimosegawa, Jun Hatazawa	4. 巻 34
2. 論文標題 Evaluation of the total distribution volume of 18 F-FBPA in normal tissues of healthy volunteers by non-compartmental kinetic modeling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 155-162
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-019-01427-9	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 Jun Nakata, Kayako Isohashi, Soyoko Morimoto, Ryota Itou, Takashi Kamiya, Ai Matsuura, Hiroko Nakajima, Fumihiro Fujiki, Sumiyuki Nishida, Yoshiko Hasii, Kana Hasegawa, Shinichi Nakatsuka, Naoki Hosen, Akihiro Tsuboi, Yoshihiro Oka, Atsushi Kumanogoh, Masaru Shibano, Satoru Munakata, Yusuke Oji, Jun Hatazawa, Haruo Sugiyama	4. 巻 99
2. 論文標題 Enhanced immune reaction resulting from co-vaccination of WT1 helper peptide assessed on PET-CT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e22417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000022417.	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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 磯橋佳也子、金井泰和、栗飯原輝人、小森剛、二瓶圭二、畑澤順、小野公二
2. 発表標題 F-18 FBPA PET/CTを用いた腫瘍と他病変における画像診断能の検証
3. 学会等名 第61回日本核医学学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯橋佳也子、栗飯原輝人、金井泰和、呼尚徳、二瓶圭二、畑澤順、小野公二
2. 発表標題 FBPA-PETの血液プールとBNCTのBPA治療用量投与後の血中ホウ素濃度との比較検証
3. 学会等名 第17回日本中性子捕捉療法学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯橋佳也子、栗飯原輝人、金井泰和、小森剛、二瓶圭二、小野公二
2. 発表標題 悪性腫瘍を鑑別する閾値SUV値の探索： F-18 FDG PET/CT vs. F-18 FBPA PET/CT
3. 学会等名 第29回 北摂四医師会医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 礒橋佳也子
2. 発表標題 18F-FDG PET-CTの運用と実際ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) のご紹介
3. 学会等名 FDG-PET WEBセミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 礒橋佳也子
2. 発表標題 BNCTにおける18F-FBPA PETの重要性
3. 学会等名 獣医学BNCT推進プロジェクト ホウ素中性子捕捉療法の獣医学分野への適応拡大に向けて (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kayako Isohashi, Naonori Ko, Yasukazu Kanai, Teruhito Aihara, Keiji Nihei, Koji Ono
2. 発表標題 Comparison of SUV in blood pools using FBPA PET and blood boron concentrations in BNCT
3. 学会等名 19th INTERNATIONAL CONGRESS ON NEUTRON CAPTURE THERAPY (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 礒橋佳也子
2. 発表標題 FBPA PETを用いたBNCT時の血液と腫瘍のホウ素濃度の推定
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 礒橋佳也子
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)とFBPA-PET診断について
3. 学会等名 大阪大学市民公開講座(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 礒橋佳也子
2. 発表標題 FBPA PETを用いたBNCT時の血液と腫瘍のホウ素濃度の推定
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 礒橋佳也子
2. 発表標題 血液腫瘍モデルを用いたPET-CT評価
3. 学会等名 第59回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kayako Isohashi, Koji Ono
2. 発表標題 PET for BNCT
3. 学会等名 IAEA Workshop on BNCT(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 礒橋佳也子
2. 発表標題 BPAとBNCTと18F-FBPA PETについて
3. 学会等名 AMED革新的がん医療実用化研究 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) への適用を指向した18F-FBPA PET診断技術の開発研究) のキックオフミーティングの講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kayako Isohashi
2. 発表標題 Estimation of boron (10B) concentration in blood and tumor using FBPA PET in boron neutron capture therapy (BNCT)
3. 学会等名 日本核医学学会
4. 発表年 2018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
研究分担者	畑澤 順 (Hatazawa Jun) (70198745)	大阪大学・核物理研究センター・特任教授 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------