

令和 4 年 4 月 21 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07773

研究課題名(和文)高精度粒子線治療に向けた即時PET診断法の開発

研究課題名(英文)Development of PET-based treatment verification in particle therapy

研究代表者

寅松 千枝 (Toramatsu, Chie)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：90421825

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：PETによる粒子線治療の線量検証には生体内における洗い出し効果の補正が必須である。洗い出し効果の機序の解明のため、11Cおよび150をウサギの脳に照射しPET撮像することで入射ビームの洗い出し速度を測定した。その結果、入射11Cは11C02や11C0等を形成し血液・肺循環に組み込まれて洗い出されている事が示唆された。また、150の洗い出し速度は150で標識した水を用いた脳血流速度と一致し、H2015を形成し全身に洗い出されている可能性が示唆された。本結果により、生物学的洗い出し効果の機序の解明とモデル化に向けて有用な基礎データが得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PETを用いた線量分布検証の精度には生物学的洗い出しによる制限がある。しかしその機序が不明であるため正確なモデル化はされていない。また、主な信号は150と11Cであるが、これまで11Cの照射実験によるモデルしか提案されていなかった。本研究では核種により生物学的洗い出し機序と速度が異なることを示し、正しいモデルの構築に向けて有用なデータが得られた。本研究の成果を臨床応用に発展させることで、患者の高精度放射線治療に役立つと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In dose verification techniques of particle therapies based on PET, the causes of washout of positron emitters by physiological effects should be clarified. Therefore, we measured the biological washout rate of implanted 11C and 150 beams on rabbit brains using our original PET. The experimental data suggested that implanted 11C beam forms 11C02, 11C0...etc, and washed out due to blood perfusion and taken up into pulmonary circulation. The washout rate of implanted 150 was equivalent with cerebral blood flow (CBF) which was measured by 150-labeled water. These results suggested that implanted 150 beam may react to form H2015 and diffused out. In summary, the difference of diffusion process in the 11C and 150 beams was observed. This study provided new data to investigate the biological washout mechanism.

研究分野：放射線治療と診断

キーワード：粒子線治療 PET 生物学的洗い出し 動態解析

1. 研究開始当初の背景

粒子線治療において、PET (Positron Emission Tomography) イメージングを応用した非侵襲な生体内線量測定の実現が期待されている [1]。原理としては、入射ビームと体内の原子核との核破砕反応により、 ^{11}C や ^{15}O 等のポジトロン核種が生じるが、これを PET で検出することにより線量分布の検証が可能になる。ここで、粒子線によるエネルギー付与とポジトロン核種生成の物理過程が異なるため、両者の分布は完全には一致しない。よって、モンテカルロシミュレーション (MC) や解析的な手法によりポジトロン核種分布と線量分布を変換し比較することによって線量検証が行われている。ここで、ポジトロン核種は生体内における代謝により拡散するため、その生物学的洗い出し効果のモデルを構築し補正をすることが正確な線量検証のために必須である。しかし、生物学的洗い出し効果の機序は不明であるため正確なモデル化はできていない。

2. 研究の目的

PET による線量検証法において主な信号となるのは ^{15}O と ^{11}C である。これまでは ^{11}C の照射実験データによるモデルが提案されていた。本研究では ^{11}C ビームのほか ^{15}O ビームをウサギの脳に照射し、高い検出感度を有する PET 開発機を用いる照射測定実験を行うことで、生物学的洗い出し効果の機序の解明と正確なモデル化に向けた基礎データの収集を目指した。

3. 研究の方法

本実験では、HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba) の二次ビームラインで生成した ^{11}C および ^{15}O ビームをウサギの脳に照射した。測定には高い検出感度を有する OpenPET 試作機を用いた。ウサギの全身の in-beam PET 測定を行うため、ビームに対し垂直方向に検出器リング (直径 660 mm) とウサギを配置した。ウサギを固定するアクリルケースは麻酔器と接続し、照射は深麻酔下にて行った。 ^{11}C および ^{15}O ビームはそれぞれを 3 羽ずつ別の個体に照射し、合計 6 羽のデータを取得した。 ^{11}C ビーム照射の場合は 42 分間、 ^{15}O ビーム照射の場合は 20 分間の PET 測定を行った。取得したリストモードデータは 30 秒ずつフレーム分けし、OSEM 法 (ordered subset expectation maximization method) により画像再構成を行った。Computed Tomography (CT) 画像とフュージョンした再構成画像上の心臓・肺に VOI (Volume of Interest) を置き、その放射線強度の減衰曲線 (Time activity curve: TAC) を取得した。そして二種類の生物学的洗い出し成分 (比較的早い成分: k_m 、遅い成分: k_s を仮定した 2 コンポーネントモデル解析 [2] により、生物学的洗い出しの速度成分を導出した。また、今回、それぞれのビーム照射直後に麻酔器に用いられた炭酸ガス吸収剤 (Litholyme™) を取り出し、ゲルマニウムカウンタにより測定することでウサギの呼気のエネルギースペクトルを取得した。

4. 研究成果

得られた PET 画像において、脳に照射したイオンビームが生物学的洗い出し効果により拡散し、血液体積の高い領域にポジトロン核種の分布が集中している様子が観察された。Figure.1 にそれぞれの照射実験で得られた照射領域の生物学的減衰曲線を示す。 ^{11}C と ^{15}O ではイオンにおいて、生物学的半減期が異なることがわかる。また、2 コンポーネントモデル解析により導出した各入射ビームの減衰定数 (k_m, k_s) を Table 1 に示す。照射部位 (脳)、心臓、肺領域において、 ^{11}C ビームを照射した場合は遅い洗い出し速度成分が観察され、 ^{15}O ビームを照射した場合は早い速度成分と遅い速度成分の二成分が観察された。

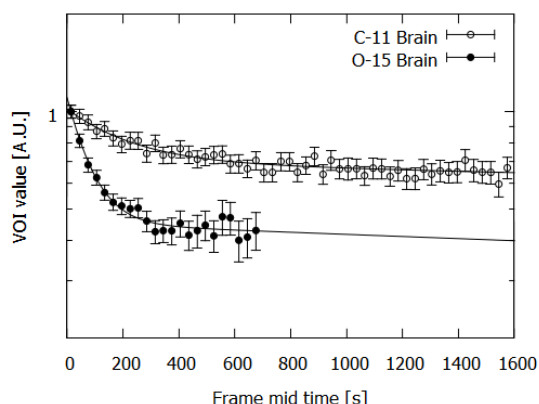


Figure 1. 生物学的減衰曲線。物理学的減衰を補正して表示。

Table 2. Biological decay constants of ^{11}C and ^{15}O beams.

VOI	Beam	Biological decay constant (min^{-1}) [fraction (%)]	
		^{11}C	^{15}O
Brain	k_m	$2.90\text{e-}1 \pm 1.01\text{e-}2$ [35.0 \pm 3.3]	$7.42\text{e-}1 \pm 6.00\text{e-}2$ [59.1 \pm 3.2]
	k_s	$4.01\text{e-}3 \pm 8.00\text{e-}4$ [63.0 \pm 4.5]	$4.50\text{e-}2 \pm 8.01\text{e-}3$ [41.9 \pm 2.1]
Heart	k_m	$3.32\text{e-}1 \pm 4.17\text{e-}2$ [31.3 \pm 3.2]	$8.27\text{e-}1 \pm 2.02\text{e-}3$ [40.5 \pm 3.6]
	k_s	$1.00\text{e-}3 \pm 8.85\text{e-}4$ [68.6 \pm 3.1]	$5.01\text{e-}3 \pm 1.03\text{e-}4$ [59.5 \pm 3.9]
Lung	k_m	$3.48\text{e-}1 \pm 8.70\text{e-}2$ [30.2 \pm 5.5]	$8.85\text{e-}1 \pm 4.03\text{e-}2$ [40.4 \pm 2.3]
	k_s	$1.14\text{e-}3 \pm 8.48\text{e-}4$ [69.8 \pm 5.2]	$4.00\text{e-}3 \pm 4.45\text{e-}4$ [59.6 \pm 5.5]
Liver	k_m	-	-
	k_s	$6.84\text{e-}3 \pm 8.87\text{e-}4$ [100.0]	$5.37\text{e-}3 \pm 2.00\text{e-}4$ [100.0]
Kidney	k_m	-	-
	k_s	$4.45\text{e-}4 \pm 2.22\text{e-}5$ [100.0]	$1.51\text{e-}4 \pm 2.35\text{e-}5$ [100.0]
Intestine	k_m	N/A ^a	-
	k_s	N/A ^a	$1.37\text{e-}5 \pm 2.00\text{e-}5$ [100.0]

^a N/A indicates not applicable

本照射実験では、ウサギの脳に照射した ^{11}C および ^{15}O ビームが全身に拡散していく様子を OpenPET 開発機にて観察した。特に ^{11}C ビームを照射した後、ポジトロン核種が血液体積の高い領域に分布する様子が見られた。また、炭素吸収剤のゲルマニウムカウンタ測定により、ウサギの呼気中から ^{11}C が検出された。これらの結果は、入射 ^{11}C ビームは $^{11}\text{CO}_2$ や ^{11}CO 等を形成し血液・肺循環に組み込まれて洗い出されている事を示唆している。 ^{15}O ビームを照射した場合には、 ^{11}C ビームを照射した場合と比較し、全身に広く拡散したポジトロン核種の分布が得られた。 ^{15}O ビームの脳領域からの洗い出し速度は ^{15}O で標識した水 (H_2O^{15}) を用いた脳血流速度[3]と一致する値であった。これらの結果より、入射 ^{15}O ビームは体内で H_2O^{15} を形成し、全身に洗い出されている可能性が示唆された。本研究により、脳に照射した ^{11}C と ^{15}O ビームでは異なる拡散の様子が観察され、生物学的洗い出し効果の機序の解明に向けて有用な基礎データが得られた。

参考文献

- [1] Nishio T and Nishio-Miyatake A 2017 Visualization of Dose Distributions for Proton. In: *Image-Based Computer-Assisted Radiation Therapy* Springer Singapore 319-354.
- [2] Mizuno H *et al* 2003 Washout measurement of radioisotope implanted by radioactive beams in the rabbit *Phys. Med. Biol.* **48**2269-2281
- [3] Ose T, Watabe H, Hayashi T, Kudomi N, Hikake M, Fukuda H, Teramoto N, Watanabe Y, Onoe H and Iida H 2012 Quantification of regional cerebral blood flow in rats using an arteriovenous shunt and micro-PET *Nucl. Med. Biol.* **39** 730-741

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Chie Toramatsu, Akram Mohammadi, Hidekatsu Wakizaka, Fumihiko Nishikido, Chie Seki, Iwao Kanno, Shinji Sato, Kumiko Karasawa, Yoshiyuki Hirano and Taiga Yamaya	4. 巻 1662
2. 論文標題 Biological washout effect in in-beam PET: animal studies.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Physics: Conference Series. Vol. 1662. No. 1	6. 最初と最後の頁 012032-012033
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1742-6596/1662/1/012032	査読の有無 無
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 該当する

1. 著者名 Chie Toramatsu, Akram Mohammadi, Hidekatsu Wakizaka, Fumihiko Nishikido, Chie Seki, Iwao Kanno, Shinji Sato, Kumiko Karasawa, Yoshiyuki Hirano and Taiga Yamaya	4. 巻 65
2. 論文標題 Biological washout modelling for in-beam PET: rabbit brain irradiation by 11C and 150 ion beams.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physics in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 105011-105022
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1361-6560/ab8532	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 該当する

1. 著者名 Chie Toramatsu, Eiji Yoshida, Hidekazu Wakizaka, Akram Mohammadi, Yoko Ikoma, Hideaki Tashima, Fumihiko Nishikido, Atsushi Kitagawa, Kumiko Karasawa, Yoshiyuki Hirano and Taiga Yamaya	4. 巻 4
2. 論文標題 Washout effect in rabbit brain: in-beam PET measurements using 10C, 11C and 150 ion beams	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedical physics & Engineering Express	6. 最初と最後の頁 035001-305011
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/2057-1976/aaade7	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6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Chie Toramatsu, Akram Mohammadi, Hidekatsu Wakizaka, Fumihiko Nishikido, Chie Seki, Iwao Kanno, Shinji Sato, Kumiko Karasawa, Yoshiyuki Hirano and Taiga Yamaya
2. 発表標題 Biological washout effect in in-beam PET: animal studies
3. 学会等名 MMND ITRO 2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Chie Toramatsu, Akram Mohammadi, Hidekatsu Wakizaka, Fumihiko Nishikido, Chie Seki, Iwao Kanno, Shinji Sato, Kumiko Karasawa, Yoshiyuki Hirano and Taiga Yamaya
2. 発表標題 Can biological washout rate be a biomarker of tumor viability in charged particle therapy? A rat in-beam PET study.
3. 学会等名 第121回日本医学物理学会学術大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Chie Toramatsu
2. 発表標題 Compartmental analysis of biological washout effect in rabbit brain:In-beam PET measurements using 150 and 11C beams
3. 学会等名 PTCOG 58th annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寅松千枝
2. 発表標題 粒子線照射時の原子核破碎反応により発生する陽電子放出核の放射性薬物 動態解析
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会 第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寅松千枝
2. 発表標題 in-beam PET measurement of washout in rabbits using 11C and 150 ion beams: Study of in vivo kinetics of induced particles
3. 学会等名 60th Annual Meeting & Exhibition of the American Association of Physicists in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寅松千枝
2. 発表標題 Study of Kinetics of Induced Particle: in-beam PET measurement of washout in rabbits using 11C and 15O ion beams
3. 学会等名 第116回日本医学物理学学会学術大会（国際学会）
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

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