

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15637

研究課題名（和文）抗癌剤分布を可視化するchemoCESTの開発と頭頸部悪性腫瘍への応用

研究課題名（英文）Feasibility of chemoCEST imaging for detection of anticancer drug

研究代表者

内匠 浩二（Takumi, Koji）

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教

研究者番号：50535820

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）：ファントム実験を用いて抗がん剤を指摘するためのchemoCESTイメージングの最適な撮像条件を検討し、使用する飽和パルスの強度と長さの最適化を行った。また、ジェムザールの抗がん剤を用いて、濃度ごとのCEST効果を確認した。その他のアミノ基（-NH₂）やヒドロキシル基（-OH）を持つ抗がん剤でも同様にCEST効果が確認された。3Tの臨床MRI装置を用いて、抗がん剤を同定することが可能であ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

抗がん剤の適切な投与法の確立にはその生体内での分布の評価が求められるが、その投与された薬剤を同定することは困難である。今回の研究により臨床に使用される3T MRI機器を用いて、抗がん剤を同定することの可能性が示唆された。本撮像法の確立は、低侵襲かつ安価に抗癌剤の体内分布を繰り返し評価できる点で、臨床的に有用であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We optimized the scan parameters of chemoCEST through in vitro phantom experiments and optimal strength and duration of the saturation pulse for chemoCEST were determined. The CEST effect for each concentration of Gemcitabine anticancer drug was investigated. Our study revealed that chemoCEST imaging is feasible for identifying anticancer drugs using a 3T clinical MRI device.

研究分野：放射線医学

キーワード：CEST 抗がん剤 MRI

1. 研究開始当初の背景

抗癌剤を用いた化学療法は全身の悪性腫瘍に対する標準的治療法の一つであり、特に進行癌症例においては重要な治療法である。経静脈的に投与された抗癌剤は、標的となる腫瘍性病変も含めて全身に分布するが、投与した薬剤が病変に適切な濃度や分布で到達しているかについての評価は困難なことが多い。近年は高価な薬剤も多数開発されており、適切な投与法の確立や効果・副作用の個人差などその安全な使用には解決すべき問題も多く、特に患者適合性と治療効果の判定は重要である。放射性同位元素で標識したプロドラッグを用いて投与した抗癌剤を画像化し評価する方法も報告されているが煩雑かつ高価であり、臨床症例への応用は容易ではない。Chemical exchange saturation transfer (CEST) イメージングは近年提唱された MRI の新たな分子イメージング法であり、組織に含まれるアミド基 (-NH)、ヒドロキシル基 (-OH) などとバルク水の間で生じるプロトンの化学交換に基づいた画像法である。一般的に使用されている多くの抗癌剤にはアミンやアミド基 (-NH)、ヒドロキシル基 (-OH) が存在しているため、特別な標識を行わなくても CEST イメージングを用いることで検出することができる可能性があり、その撮像法の確立は低侵襲かつ安価に抗癌剤の体内分布を繰り返し評価できる点で、臨床的に有用であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、抗癌剤分布を画像化する最適な CEST イメージング (chemoCEST) の撮像法・評価法を開発・確立することである。

3. 研究の方法

(1) ファントムの作成を行う。全身の悪性腫瘍に使用されている様々な種類・濃度の抗癌剤、特に本検討ではアミドやアミン基、ヒドロキシル基を含む抗癌剤を中心にファントムを作成し chemoCEST の最適な撮像法の検討を行う。CEST 効果は pH や温度の影響を受けるため、可能な限り生体に近い pH や温度に調節を行う。

(2) 次に飽和パルスの最適化を行う。CEST 効果は飽和パルスの強度ならびに長さの影響を受ける。理論上は飽和パルスが長いほどプロトンの交換が十分に行われるため、CEST 効果は大きくなるが、背景の MT 効果ならびにバルク水の直接飽和も大きくなり CEST 効果が小さくなることもある。chemoCEST でもそれぞれの抗癌剤において飽和パルスの強度ならびに長さが CEST 効果に影響することが予想される。本研究において、最適な飽和パルスを開発することは重要であり、最適な飽和パルスのデザインを行う。

(3) 解析法の開発と評価法の確立

CEST 効果は、それぞれの抗癌剤によって異なることが予想される。飽和パルスの周波数を連続的に変化させることで得られるバルク水の信号抑制曲線である Z スペクトルを用いて評価を行い、最も CEST 効果の大きくなる共鳴周波数 (ppm) を決定し、抗癌剤の評価に適した周波数における信号強度の非対称性により評価する。

CEST 効果は設定した周波数における信号強度の差 (MTR_{asym}) として定量化する。

$$\text{MTR}_{\text{asym}} (\text{ppm}) = (S_{-} - S_{+}) / S_0 \times 100 (\%)$$

また、それぞれのピクセルの MTR_{asym} を画像化するソフト (ImageJ plugin にて作成) を用いて MTR_{asym} マップを作成し、病変の chemoCEST 効果を計測・評価する。

(4) 複数の抗癌剤に対する CEST 効果を確認する。上記の結果で得られた臨床器で検出に十分な濃度の抗癌剤サンプルを作成し、最も効果的な飽和パルスを用いて chemoCEST 撮像を行う。

(5) 最後に臨床症例における CEST 撮像の検証を行う。頭頸部構造、臓器を対象に、適切な信号強度の画像と再現性が得られるかどうかを検証する。生体においては、B₀ 不均一によるアーチファクトの影響も予想され、適切な撮像断面の決定や安定した CEST 画像を得るのに適した撮像法の開発、検証も行う。通常用いられる APT 画像での画像も評価する。

4. 研究成果

(1) ファントムを用いた飽和パルスの変化に伴う chemoCEST 信号の変化に関する検討
100mmol のジェムザール溶液から成るファントムを作成し、2D turbo spin-echo (TSE) 法のシーケンスによる CEST イメージングを行い、MTR_{asym} の変化を検討した。飽和パルスの長さを 0.5、1.0、2.0、3.0 秒の 4 段階に (強度は 2.5 μT)、強度は 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 μT の 5 段階 (長さは 3.0 秒) に変化させ測定した (Fig. 1A, B)。飽和パルス時間は 2.0 もしくは 3.0 秒、強度は 2.0 もしくは 2.5 μT が良好な CEST 効果を得るために適切な設定と思われた。

また、ジェムザール内のアミン基同定には 2.0ppm 付近での計測が適当と思われた。

(2) 同定可能な抗がん剤濃度の検討

1 から 100mmol のジェムザール溶液から成るファントム (Fig. 2A) を作成した。2.0ppm での MTR_{asym} の値を比較した。10mmol 未満の濃度では同定が困難であることが予想された (Fig. 2B)。

(3) 各種抗がん剤における CEST 効果の確認

メソトレキセート、フルダラビン、シタラビンをういてそれぞれ 50mM の濃度のファントムを作成し、chemoCEST による MTR_{asym} を計測した。いずれもアミン基やヒドロキシル基によると思われる CEST 効果が確認された (Fig.3)

(4) 臨床症例での CEST 画像 (APT 画像) の応用

今回の chemoCEST の結果では臨床症例での体内抗癌剤濃度における抗癌剤の指摘は困難であることが予想されたため、さらに高磁場 MRI での今後の臨床応用に向けて、頭頸部のような磁化率アーチファクトの多い構造でも生体内での CEST 画像が得られることを確認するために、頭頸部腫瘍における良悪性の鑑別を CEST 画像の 1 つである APT 画像を用いて行った。悪性病変は良性病変と比較して高い APT 値を呈することが明らかとなった (Fig.4A、B)。chemoCEST に関しては、今後さらなる高磁場での検討、臨床応用が期待される。

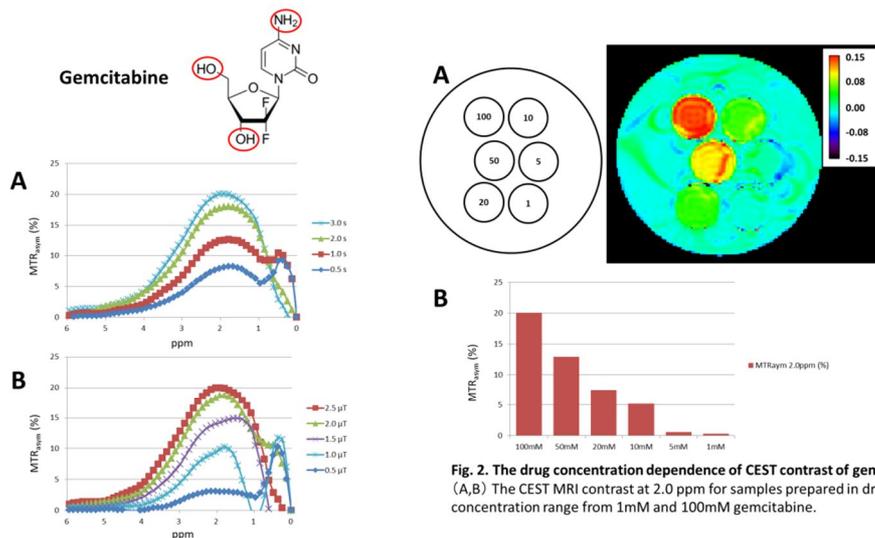


Fig. 2. The drug concentration dependence of CEST contrast of gemcitabine. (A,B) The CEST MRI contrast at 2.0 ppm for samples prepared in drug concentration range from 1mM and 100mM gemcitabine.

Fig 1. The pulse dependence of CEST contrast of gemcitabine. (A) The MTR_{asym} plots of 100 mM gemcitabine in the saturation pulse duration range from 0.5 to 3.0 sec; (B) The MTR_{asym} plots in the saturation pulse strength range from 0.5 to 2.5 μ T.

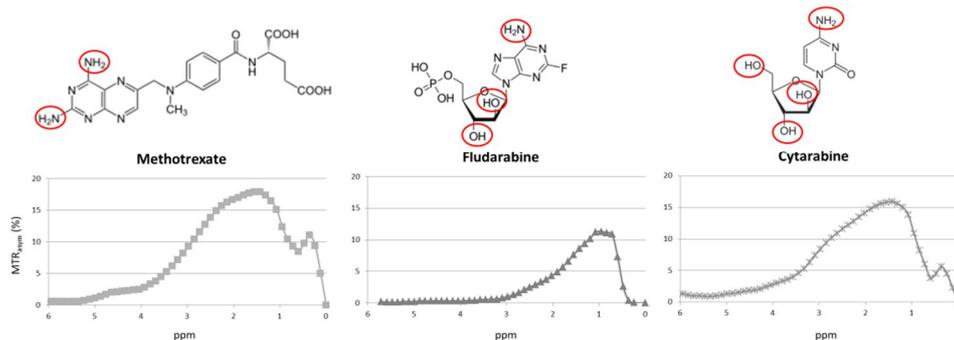


Fig 3. The CEST contrast (MTR_{asym}) of anticancer drugs at a concentration of 50 mM.

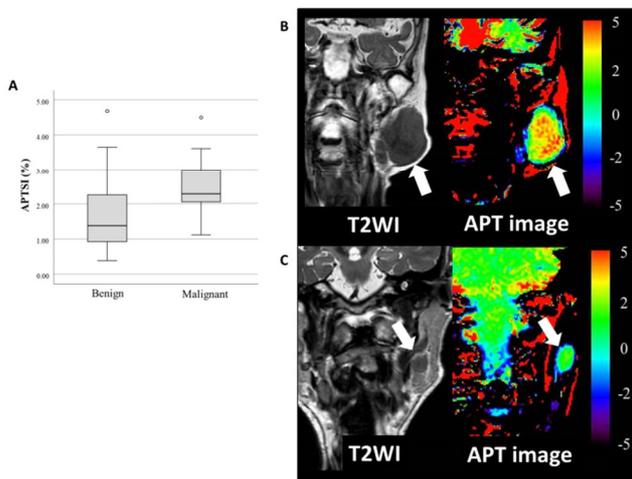


Fig 4. (A) Box-and-whisker plots of amide proton transfer weighted signal intensity (APTSI) value of benign and malignant head and neck lesions. The APTS value of malignant lesions is significantly higher than that of benign lesions. (B) Diffuse large B cell lymphoma in the left parotid gland (C) IgG4 related lymphadenopathy in the left parotid gland.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takumi K, Nagano H, Kikuno H, Kumagae Y, Fukukura Y, Yoshiura T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Differentiating malignant from benign salivary gland lesions: a multiparametric non-contrast MR imaging approach	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 2780
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-82455-2	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 Takumi K, Hakamada H, Nagano H, Fukukura Y, Kumagae Y, Sakai O, Yoshiura T.	4. 巻 39
2. 論文標題 Usefulness of dual-layer spectral CT in follow-up examinations: diagnosing recurrent squamous cell carcinomas in the head and neck.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese journal of radiology	6. 最初と最後の頁 324-332
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11604-020-01071-8	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 Takumi K, Nagano H, Nakanosono R, Kumagae Y, Fukukura Y, Yoshiura T.	4. 巻 62
2. 論文標題 Combined signal averaging and compressed sensing: impact on quality of contrast-enhanced fat-suppressed 3D turbo field-echo imaging for pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1293-1299
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00234-020-02480-2	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 Koji Takumi, Hiroto Hakamada, Hiroaki Nagano, Yoshihiko Fukukura, Keupp J, Takashi Yoshiura
2. 発表標題 Amide Proton Transfer Imaging in the Head and Neck: A Feasibility Study for Differentiating Malignant from Benign Lesions
3. 学会等名 RSNA（北米放射線学会）（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
---------	---------