

令和 3 年 5 月 28 日現在

機関番号：23903
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2020
課題番号：18K16704
研究課題名（和文）リアルタイム画像イメージングによる前立腺癌局在診断を応用した臓器温存標的療法

研究課題名（英文）Organ Preservation Targeted Therapy of Prostate Cancer Based on Localization Diagnosis by Real-Time Imaging

研究代表者
永井 隆（Nagai, Takashi）
名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・臨床研究医

研究者番号：20813447
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）：前立腺癌に対する臓器温存療法確立のために、正確な画像診断技術および穿刺技術の確立を試みた。MRI画像および経直腸的超音波（TRUS）を融合させた前立腺生検（MRI-TRUS前立腺生検）を応用するために、検査成績を解析した。また、穿刺技術の再現性や正確性を検証するため、前立腺生検における監視療法による温熱療法への応用が期待できる。そして前立腺癌患者における治療選択肢の一つとしての前立腺癌局所注入温熱療法確立の基盤になるといえる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、臨床データの解析から、MRI-TRUS前立腺生検は再現性があり、正確な穿刺技術に応用可能であることがわかった。これらの結果からMRI-TRUS前立腺生検の穿刺技術は局在診断から局所注入まで高い精度で行うことが期待される。さらに本研究で検証したMRI-TRUS前立腺生検の穿刺技術を用いることで、前立腺癌局所注入療法による温熱療法への応用が期待できる。そして前立腺癌患者における治療選択肢の一つとしての前立腺癌局所注入温熱療法確立の基盤になるといえる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we attempted to establish accurate imaging and puncture techniques for organ-preservation therapy of prostate cancer, and analyzed the test results for the application of MRI-TRUS prostate biopsy, which combines MRI imaging and transrectal ultrasound (TRUS). We also analyzed the test results of surveillance therapy in prostate biopsy to verify the reproducibility and accuracy of the puncture technique. In addition, we conducted basic experiments of hyperthermia using iron oxide containing nanoparticles.

研究分野：泌尿器

キーワード：前立腺癌 局所療法 局在診断

1. 研究開始当初の背景

近年、多発の病巣をもつ前立腺癌の予後を規定するのは、最も容量が大きく、最も悪性度が高い病巣であることが判明した。癌制御と患者の臓器機能温存を目的とした、「標的療法」という概念が提唱された。これは、前立腺全体を治療の対象とするのではなく、より正確な画像診断を行うことで前立腺内の癌病巣を含む前立腺の一部のみを対象に、焼却術などの外科的介入で、治療すべき病巣をなくす試みである。私達もこれまで、前立腺全摘除術や放射線療法によって起こりうる、尿失禁や勃起障害といった臓器機能障害を克服するため、磁性ナノ粒子を用いた局所温熱療法の研究を行い、成果を報告してきた。これは、磁性ナノ粒子という酸化鉄を含有するナノ粒子が交流磁場下に発熱する特性を利用したもので、前立腺癌病巣内に磁性ナノ粒子を取り込ませ、交流磁場照射を行うことで癌病巣のみの温度上昇をもたらす治療する方法である。前立腺癌病巣内のみを対象とすることで、外科的治療よりも低侵襲で、繰り返し病巣のみを殺傷することが可能な局所療法として報告してきた。

局所標的療法の実現には、正確な画像診断が不可欠である。最近、診断に最も有用である MRI において癌診断技術が大幅に向上し、より正確な癌病巣の局在診断が可能となってきた。その上、画像機器ソフトの開発によって、ベッドサイドで使用できる経直腸超音波 (TRUS) 画像に MRI 画像を融合し、リアルタイムで使用可能な 3 次元イメージング法が発明された。前立腺生検および穿刺技術の進化により、磁性ナノ粒子を用いた局所温熱療法への基盤が整ってきている。

2. 研究の目的

本研究では、私達が行ってきた磁性ナノ粒子を用いた癌局所療法の成果を応用し、MRI-TRUS 融合画像技術によって得られたイメージング画像を駆使し、新たな標的療法を樹立することを目的とする。本計画によって、前立腺癌に対し、QOL を温存できる低侵襲の新治療として、臓器温存標的方法が可能かどうかを検証する。

3. 研究の方法

(1) MRI-TRUS 同期前立腺生検の臨床成績の検証

MRI-TRUS 同期生検における navigation システムの違いによる成績解析

対象は 2017 年 4 月から 2018 年 7 月に名古屋市立大学病院で MRI-TRUS 前立腺生検を施行した症例 171 例。系統的な生検 12 針および、生検前に撮像した multiparametric MRI にて、放射線診断専門医に指摘された PI-RADS version2 に基づき、カテゴリ 3 以上を示した病変を標的的生検とした。2 種類の MRI-TRUS 前立腺生検 navigation システムの検査成績を比較した。名古屋市立大学病院では RVS (Realtime virtual sonography) 生検および BioJet 生検の 2 種類の navigation システムを行っており、後方視的に解析を行った。

BioJet 生検における Single-arm 解析

対象は 2017 年 4 月から 2019 年 11 月に名古屋市立大学病院で BioJet 生検を施行した症例 280 例。前立腺移行域および辺縁域、また PIRADS スコアに基づき、癌診断率やコア毎の生検成績を検証した。

(2) MRI 同期前立腺生検による監視療法の検査成績の検証

MRI-TRUS 融合前立腺生検における穿刺技術の再現性・正確性の検討が必要である。そこで、監視療法 (AS: active surveillance) という治療戦略を行っている前立腺癌患者における、当院の検査成績を検証した。AS は、前立腺癌の過剰治療や局所治療による合併症を予防する概念である。AS の導入基準や 継続するプロトコルは画一されたものではなく、mpMRI や MRI-TRUS 前立腺生検の役割は明らかではない。我々は 2015 年より AS のプロトコルを導入しており、2017 年より AS のプロトコルに mpMRI および MRI-TRUS 融合生検を含めており、後方視的に検査成績を解析した。

(3) 酸化鉄を含有したナノ粒子の温熱療法実験

酸化鉄含有ナノ粒子は酸化鉄結合カーボンナノホーンを用いた。磁性ナノ粒子を用いた温熱療法確立のために、交流磁場照射ファントムの作成を行い、そのうえで in vitro 実験を行った。温熱療法は mild hyperthermia に定義される 41 度以上の加温を目標とし、ウォーターバスを用いて交流磁場照射ファントムやフラスコ周囲の外部温度調整を行うことで、温熱療法環境を in vitro に再現した。温度測定は光ファイバー温度計 (FL-2400, 安立計器) を用いて測定した。交流磁場照射は水平コイル (トランジスタインバータ、第一高周波) を用いて行った。交流磁場照射によるナノ粒子の発熱につき検証した。

4. 研究成果

(1) MRI-TRUS 同期前立腺生検の臨床成績の検証

MRI-TRUS 同期生検における navigation システムの違いによる成績解析

対象は RVS 生検 65 例、BioJet 生検 106 例。背景での患者年齢(中央値 70 歳 vs 69 歳)、生検前 PSA 値(中央値 7.1ng/ml vs 7.4ng/ml)、前立腺体積(中央値 33.6ml/ vs 34.5ml)、PI-RADS score に有意差を認めなかった。系統的生検、標的生検を合わせたの癌検出率は RVS 生検では 58.5%、Biojet 生検で 61.9%と有意差を認めなかった。また、標的生検におけるコア毎での解析では辺縁域での検査成績では有意差を認めなかったものの、移行域では BioJet 生検が RVS よりも高い診断率を示した。中でも癌診断率が最も低いと考えられ前立腺移行域かつ PIRADS3 で顕著であった (図 1)。

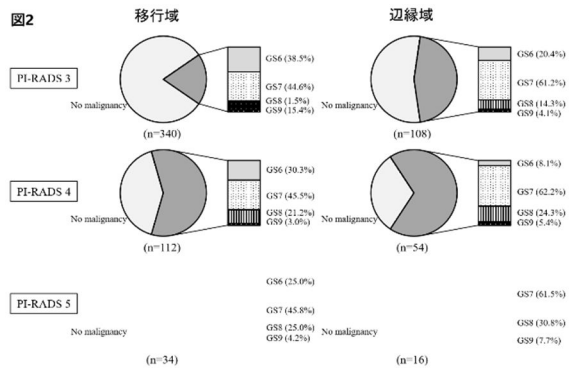
図1

移行域 PI-RADS	RVS group (n=92)		BioJet Group (n=203)		P-value
	MRI 陽性部位	癌陽性コア n, (%)	MRI 陽性部位	癌陽性コア n, (%)	
3	61	3 (4.9)	140	29 (20.7)	0.005
4	29	11 (37.9)	44	28 (63.6)	0.054
5	2	2 (100)	19	14 (73.7)	1
Total	92	16 (17.4)	203	71 (35.0)	0.0023

BioJet 生検における Single-arm 解析

対象年齢中央値は 68 歳、生検前 PSA 値は 7.0ng/ml であった。mpMRI における癌が疑われた部位の総数は 329 であった。癌診断率は 61.4%で、clinically significant prostate cancer (csPCa) の診断率は 49.6%であった。コア毎の解析では、標的生検は系統的生検よりも有意に高い診断率であった (38.3% vs 9.2%, p<0.0001)。また、PI-RADS スコア上昇に応じて移行域および辺縁域で、癌診断率および csPCa 診断率の上昇がみられた (図 2)。

図2



(2) MRI 同期前立腺生検による監視療法の検査成績の検証

対象は 2015 年 1 月から 2019 年 12 月に当院で前立腺生検を施行した 1239 例のうち、病理検査にて前立腺癌を認め、AS の方針となった 81 例。初回生検の方法として系統的な前立腺生検は 48 例、MRI-TRUS 生検を施行した症例は 33 例であった。フォロー期間中の死亡症例は 1 例(他因死)であった。AS を継続できた症例は 42% (34 例)、病期進行が 40.7% (33 例)、生検拒否・積極治療希望による脱落は 14.8% (12 例)であった。また PSA 正常化かつ MRI で所見なく AS プロトコルから外れた症例は 2.5% (2 例)であった。当院ではプロトコルに mpMRI および MRI-TRUS 生検を含めた AS を行っているが、癌死症例はなく継続できた。MRI-TRUS 融合生検は再現性があり、正確な穿刺技術に応用可能であり、将来の穿刺技術を用いた前立腺癌局所注入温熱療法に応用が期待できることがわかった。

(3) 酸化鉄を含有したナノ粒子の温熱療法実験

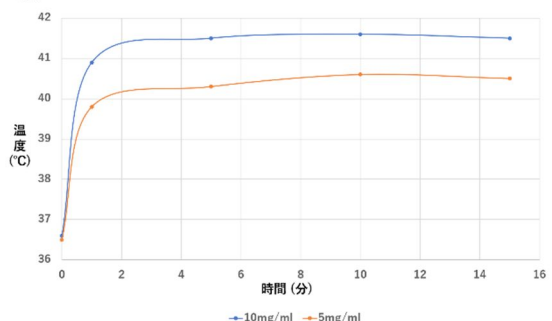
まず、温熱療法の環境を再現するために in vitro 研究を可能とする交流磁場照射ファントムを作成した (図 3)。これはジャケット付ビーカー、温度調整可能なウォーターバス、灌流システムを用いることで周囲の温度を一定温に保つものである。これにより、外気の影響を受けず、ビーカー内における温度測定をより正確に行うものである。また、ジャケット付きビーカー付近には金属を含まないため、交流磁場下に発熱もしない。ジャケット付きビーカー内にアガロースゲルを満ち、中に磁性ナノ粒子を含むエッペンチューブを配置する。これを用い、交流磁場照射によるナノ粒子の温度上昇につき検証することとした。

図3



酸化鉄含有ナノ粒子の濃度ごとの加温経過を示す (図 4)。酸化鉄結合カーボンナノホーンは 10mg/mL の濃度で、41 度以上の温度上昇を維持できた。5mg/mL では 41 度に到達できなかった。いずれも経時的に温度上昇を認めず、プラトーに達してからは温度上昇を認めなかった。また、濃度依存性にプラトーに達する温度があり、より高い温度に設定するには、濃度もしくは注入量を増やすことで鉄濃度を上昇させることが肝要であることが示された。

図4



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 2件）

1. 著者名 Takashi Nagai, Taku Naiki, Shuzo Hamamoto, Toshiki Etani, Aya Naiki-Ito, Motoo Nakagawa, Keitaro Iida, Shoichiro Iwatsuki, Kazumi Taguchi, Tetsuji Maruyama, Noriyasu Kawai, Satoru Takahashi, Takahiro Yasui	4. 巻 オンライン
2. 論文標題 Comparison of real-time virtual sonography navigation versus BioJet navigation on magnetic resonance imaging guided prostate needle biopsy: a single institutional analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Endourology	6. 最初と最後の頁 オンライン
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/end.2020.0042	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 Nagai T, Naiki T, Iida K, Etani T, Ando R, Hamamoto S, Sugiyama Y, Akita H, Kubota H, Hashimoto Y, Kawai N, Yasui T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Early abiraterone acetate treatment is beneficial in Japanese castration-resistant prostate cancer after failure of primary combined androgen blockade.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Prostate Int.	6. 最初と最後の頁 18, 23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pnrl.2017.07.001. Epub 2017 Aug 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 Nagai T, Okamura T, Yanase T, Chaya R, Kobayashi D, Akita H, Moritoki Y, Yasui T	4. 巻 -
2. 論文標題 Examination of diagnostic accuracy of urovysion fluorescence in situ hybridization for bladder cancer in a single community of Japanese hospital patient	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Pac J Cancer Prev.	6. 最初と最後の頁 -
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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 永井 隆、内木 拓、濱本 周造、飯田 啓太郎、恵谷 俊紀、安藤 亮介、丸山 哲史、河合 憲康、小林 大地、秋田 英俊、岡村 武彦、安井 孝周
2. 発表標題 BiojetシステムおよびRealtime Virtual Sonographyガイド下MRI-TRUS融合前立腺生検の癌検出率の検討
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagai Takashi, Naiki Taku, Hamamoto Shuzo, Iida Keitaro, Ando Ryosuke, Etani Toshiki, Kawai Noriyasu, Chaya Ryosuke, Moritoki Yoshinobu, Kobayashi Daichi, Akita Hidetoshi, Okamura Takehiko, Taguchi Kazumi, Maruyama Tetsuji, Yasui Takahiro
2. 発表標題 Comparing real-time virtual sonography system and biojet fusion system biopsy to transperineal MRI-TRUS fusion prostate biopsy
3. 学会等名 17th Urological Association of Asia Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河合 憲康、堤内 要、今栄 東洋子、野崎 哲史、飯田 啓太郎、恵谷 俊紀、内木 拓、安藤 亮介、安井 孝周
2. 発表標題 ゲムシタピン内包型マグネタイト結合単層カーボナノホーンを用いた磁場照射による尿路上皮癌に対する温熱化学療法の開発
3. 学会等名 日本ハイパーサーミア学会第36回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井 隆、内木 拓、瀧本 周造、茶谷 亮輔、飯田 啓太郎、守時 良演、恵谷 俊紀、田口 和己、小林 大地、安藤 亮介、秋田 英俊、岡村 武彦、河合 憲康、丸山 哲史、安井 孝周
2. 発表標題 BioJet生検はRVS生検よりも前立腺移行域において癌検出率が高い
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019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
---------	---------