

令和 6 年 5 月 25 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07608

研究課題名（和文）粒子線治療ビームの体内可視化画像を用いた治療効果判定と予後予測に関する研究

研究課題名（英文）Challenge to tumor pathology by particle beams &amp;#8211; biological washout study using in-beam PET

研究代表者

寅松 千枝（Chie, Toramatsu）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・主幹研究員

研究者番号：90421825

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：粒子線治療時に、治療ビームの原子核破砕反応により体内で発生する生成陽電子放出核種は、主に血流によって代謝されるため、その洗い出し速度は腫瘍の血行動態を示していると考えられる。放射線治療における腫瘍組織の反応は、血液灌流や酸素状態・血行動態の変化として反映されるため、洗い出し速度自体が腫瘍血行動態のバイオマーカーとなるという仮説を立て動物実験による実証を行った。腫瘍ラットモデルに対する重粒子線照射実験を行った結果、腫瘍内の血管動態に応じて、生物学的洗い出し速度の分布が捉えられることが分かった。重粒子線治療のPETモニタリングにより、腫瘍の病理状態や治療効果の判定が可能であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射線治療における腫瘍組織の反応は、血液灌流や酸素状態つまり、血行動態の変化として反映されるため、治療効果の判定にはMRIやCTによる血管造影や腫瘍内の血行動態の診断が行われる。一方、PETは粒子線治療の飛程検証法として注目されてきた。粒子線が引き起こす原子核破砕反応により、体内で発生する陽電子放出核種を可視化する原理である。

本研究成果により、生成陽電子放出核種の代謝速度は腫瘍の血行動態を示していることが示された。飛程検証のPET撮像により副次的に腫瘍血行状態も分かるようになれば、治療期間中の腫瘍病理状態をその場で検査することができ、造影剤などを用いる検査を省略できるようになるであろう。

研究成果の概要（英文）：During particle beam therapy, positron-emitting nuclides generated in the body by the nuclear fragmentation reaction of the treatment beam are mainly metabolized by the bloodstream, and the rate at which they are washed out is considered to indicate the hemodynamics of the tumor. Since the response of tumor tissue to radiation therapy is reflected in changes in blood perfusion, oxygen status, and hemodynamics, we hypothesized that the washout rate itself would be a biomarker of tumor hemodynamics, and verified this through animal experiments. As a result of conducting heavy ion beam irradiation experiments on rat tumor models, it was found that the distribution of biological washout rate could be determined depending on the vascular dynamics within the tumor. It has been suggested that PET monitoring of heavy ion radiotherapy makes it possible to determine the pathological state of tumors and treatment effects.

研究分野：医学物理学

キーワード：粒子線治療 PET 核医学 動態解析 バイオマーカー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

粒子線治療における体内飛程検証法として positron emission tomography (PET)が注目されている[1]。これは、粒子線が引き起こす原子核破砕反応により、体内で発生する  $^{11}\text{C}$  などの陽電子放出核種 (生成陽電子放出核種と呼ぶ) を可視化する。我々は、照射しながら PET 撮像が可能である OpenPET の方法を発明し、試作機開発に成功した[2、3]。

一方、生成陽電子放出核種は主に血流によって代謝 (生物学的洗い出し) されるため、その生物学的洗い出し速度は腫瘍の血行動態を示していると考えられる。放射線治療における腫瘍組織の反応は、血液灌流や酸素状態つまり、血行動態の変化として反映されるため[4]、治療効果の判定には magnetic resonance imaging (MRI)による腫瘍内の血行動態の診断が行われている[5]。

### 2. 研究の目的

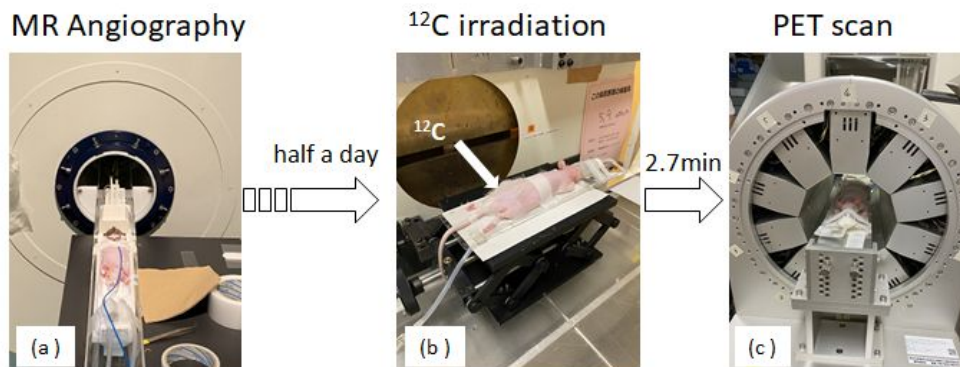
生成陽電子放出核種の生物学的洗い出し速度自体が腫瘍血行動態のバイオマーカーとなるといふ仮説を立て、動物実験による実証を行うことが本研究の目的である。飛程検証の PET 撮像により副次的に腫瘍血行状態も分かるようになれば、治療期間中の腫瘍病理状態をその場で検査することができ、造影剤などを用いる検査を省略できるようになるだろう。血行動態の異なる腫瘍ラットモデルに対して重粒子線照射実験と PET 撮像を行い、生成陽電子放出核種の動態を解析する。

### 3. 研究の方法

実験の流れを figure 1 に示す。まず、ラット (six weeks old, F344/NJcl-rnu/rnu CLEA Japan, Inc.) の左脚 (皮下組織) に、C6 グリオーマ細胞を約  $4 \times 10^6$  個移植した。2週間後、直径約 2 cm に成長した腫瘍内部の血行動態の確認のため、MR angiography (MRA)による血管描出を行った。動物用の 7 テスラ MRI (Bruker Biospin, Ettingen, Germany)装置にラットを固定し、直径 25 cm の送受信ループコイル (高島製作所) を腫瘍に設置した。造影剤 (GadoSpin<sup>TM</sup> P, viscover) を約 800  $\mu\text{l}$  静脈投与後、fast low-angle shot (FLASH)撮像法により MRA 撮像を行った。

次に、QST の heavy ion medical accelerator in Chiba (HIMAC)の生物照射室にて  $^{12}\text{C}$  ビーム照射実験を行った。ビーム条件は、最大エネルギー 290 MeV、spread-out Bragg peak (SOBP) 幅 6 cm、ビームサイズ直径 10 cmである。吸収体とコリメータを用いて、SOBP 幅とビーム径を腫瘍のサイズに合わせて調整し、腫瘍組織全体に照射した。照射直後、小動物 PET (total body small-animal PET : TBS-PET) [7]にラットを移動して、生成陽電子放出核種の PET 撮像を行った。TBS-PET は 4 層 depth of interaction (DOI)検出器を搭載し、約 1.9 mm 空間分解能と 16.7%のピーク感度をもった装置である。照射線量はおよそ 8Gy、照射後から PET 撮像開始までの時間は約 2.7 分、PET 撮像時間は 40 分である。

PET 再構成画像上において、放射能強度分布と MRA 画像を比較し、放射能強度の異なる領域に関心領域 (volume of interest : VOI) を設置した。PET データを 30 秒毎にフレーム分けし、各 VOI の強度の時間減衰曲線 (time activity curve : TAC) を取得した。



**Figure 1** Experimental scheme and setups: (a) MR angiography with 7 T MRI system; (b)  $^{12}\text{C}$  ion beam irradiation in biological experimental room in HIMAC; and (c) PET scan with TBS-PET.

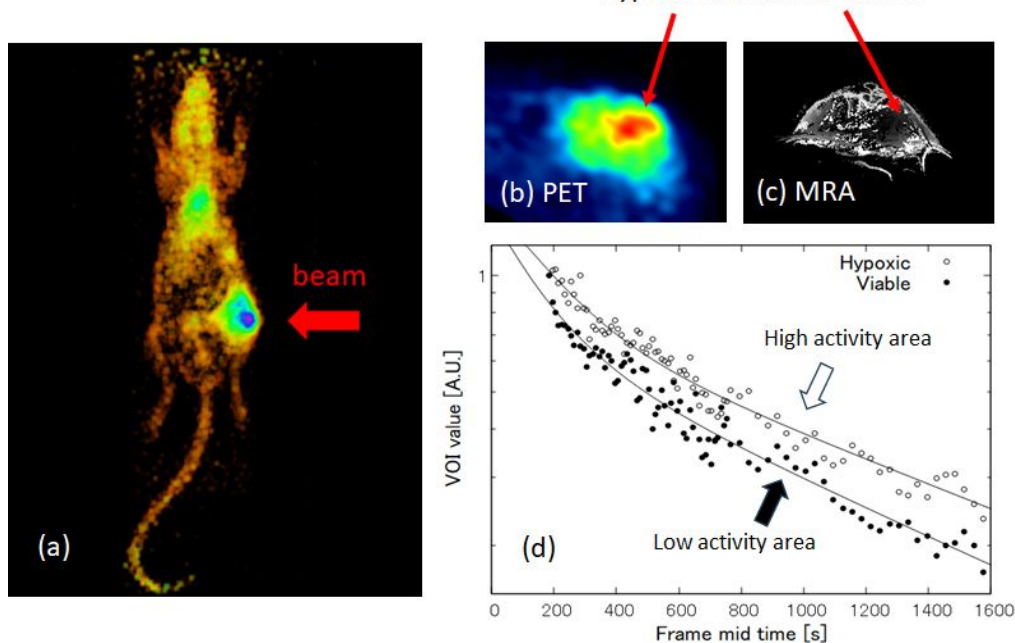
### 4. 研究成果

Figure 2 (a) に TBS-PET にて撮像した PET 再構成画像を示す (40 分間の積算画像)。 $^{12}\text{C}$  ビームが腫瘍ターゲットに正しく照射され、また、生成陽電子放出核種が生物学的洗い出し効果により拡散する様子が捉えられた。また、照射領域である腫瘍内において、不均質な放射能強度分布が得られた (figure 2 (b))。Figure 2 (c)に MR による腫瘍内血管画像を示す。壊死を起こし血管の行き渡らない領域があり、この低酸素領域と PET 画像上における放射能強度の高い領

域に一致が見られた。更に、放射能強度の高い領域とそれ以外の腫瘍領域に設置した VOI 値の TAC を figure 2 (d) に示す。比較のため PET 測定を開始した最初の VOI 値で正規化しプロットしてある。実線はフィッティング結果である。腫瘍内部において異なる洗い出し速度の分布が捉えられた。

今回の結果は、腫瘍内の放射能強度と血行動態が相関していることを示唆している。放射能強度の高い領域は、低酸素領域であり血管が行き渡っていないために血流による代謝が遅くなっていると考えられる。また、放射能強度の低い領域は増殖の盛んな領域の特徴である血管透過性高進のため、洗い出し速度が比較的早いと考えられる。今後、実験の再現性を確認する予定である。

Hypoxic area in the tumor



**Figure 2** Experimental results of the tumor model rat. (a) Reconstructed PET image acquired by TBS-PET. The red arrow indicates the  $^{12}\text{C}$  ion beam incident direction. (b) Enlarged PET image of the tumor (axial image). (c) The tumor blood vessel image (axial image) acquired by MR angiography. (d) Time-activity decay curves of the dynamic PET experiment.

本研究のまとめとして、担癌ラットモデルに対して、重粒子線照射により体内で発生する陽電子放出核種の高感度 PET 撮像を行った。その結果、腫瘍内の血管動態に応じて、生物学的洗い出し速度の分布が捉えられることが分かった。重粒子線治療において PET によるビームモニタリングを行うことで、腫瘍内の内部構造の変化、つまり病理状態や治療効果の判定が可能であることが示唆された。

- [1] K. Parodi, *et al.*, "Patient study on in-vivo verification of beam delivery and range using PET/CT imaging after proton therapy," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 68 920–923, 2007.
- [2] T. Yamaya, *et al.*, "A proposal of an open PET geometry." *Phys. Med. Biol.*, 53, pp. 757-773, 2008.
- [3] T. Tashima, *et al.*, "Development of a multi-use human-scale single-ring OpenPET system." *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, VOL. 5, NO. 6, 807-81, 2021.
- [4] G. Quido, *et al.*, "Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of radiation therapy-induced microcirculation changes in rectal cancer." *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 63 1309–15, 2005.
- [5] M. A. Zahra, *et al.*, "Dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of tumor response to radiotherapy". *Lancet Oncol.* 8 63–74, 2007.
- [6] C. Toramatsu, *et al.*, "Measurement of biological washout rates depending on tumor vascular status in  $^{15}\text{O}$ -beam rat-PET." *Phys. Med. Biol.* 67 125006105011, 2022.
- [7] H. G. Kang, *et al.*, "A total-body small animal PET scanner with a 4-layer DOI detector." *SNMMI.*, 62, (Supplement 1) 1148, 2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 0件）

1. 著者名 Toramatsu Chie, Mohammadi Akram, Wakizaka Hidekatsu, Nitta Nobuhiro, Ikoma Yoko, Seki Chie, Kanno Iwao, Yamaya Taiga	4. 巻 68
2. 論文標題 Tumour status prediction by means of carbon-ion beam irradiation: comparison of washout rates between in-beam PET and DCE-MRI in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physics in Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 195005 ~ 195005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6560/acf438	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 Toramatsu Chie, Mohammadi Akram, Wakizaka Hidekatsu, Sudo Hitomi, Nitta Nobuhiro, Seki Chie, Kanno Iwao, Takahashi Miwako, Karasawa Kumiko, Hirano Yoshiyuki, Yamaya Taiga	4. 巻 67
2. 論文標題 Measurement of biological washout rates depending on tumor vascular status in 150 in-beam rat-PET	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physics in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 125006 ~ 125006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6560/ac72f3	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

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 3件／うち国際学会 9件）

1. 発表者名 Yamaya Taiga, Tashima Hideaki, Toramatsu Chie, Akram Mohammadi, Iwao Yuma, Akamatsu Go, Hangyu Kang, Tajiri Minoru, Mizuno Hideyuki, Koto Masashi
2. 発表標題 OpenPET: a novel PET prototype for range verification ready for clinical test in HIMAC
3. 学会等名 PTCOG-A0 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tashima Hideaki, Toramatsu Chie, Akram Mohammadi, Iwao Yuma, Inadama Naoko, Hangyu Kang, Akamatsu Go, Tajiri Minoru, Mizuno Hideyuki, Koto Masashi, Yamaya Taiga
2. 発表標題 Bench-to-Clinical Transfer of OpenPET: First In-Beam Test in a HIMAC Treatment Room
3. 学会等名 IEEE NSS MIC RTSD, IEEE NPSS (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Akram Mohammadi, Tashima Hideaki, Takyu Sodai, Iwao Yuma, Toramatsu Chie, Nishikido Fumihiko, Katia Parodi, Yamaya Taiga
2. 発表標題 Dose estimation from in-beam PET imaging of 11C and 15O beams
3. 学会等名 IEEE NSS MIC RTSD, IEEE NPSS (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 寅松 千枝
2. 発表標題 重粒子線治療の臨床応用に向けたOpenPET開発機のコミッショニング
3. 学会等名 第126回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Toramatsu Chie
2. 発表標題 In situ tumour response PET imaging without radiopharmaceuticals in particle therapy: a feasibility study in rats
3. 学会等名 European Association of Nuclear Medicine (EANM) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田島 英朗, 寅松 千枝, Mohammadi Akram, 岩男 悠真, 赤松 剛, 稲玉 直子, Kang Han Gyu, 田尻 稔, 水野 秀之, 小藤 昌志, 山谷 泰賀
2. 発表標題 重粒子線がん治療における初の臨床適用に向けたOpenPET装置開発
3. 学会等名 第42回日本医用画像工学会大会, 一般社団法人 日本医用画像工学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Toramatsu Chie
2. 発表標題 Comparison of kinetics of the produced positron emitters after 12C-ion irradiation and that of the MRI contrast agents in rat tumor
3. 学会等名 The 2nd ICRPT will be held in the JRC (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Toramatsu Chie
2. 発表標題 THE WASHOUT EFFECT IN SMALL ANIMALS : IN-BEAM OPEN-PET MEASUREMENT USING 15O AND 11C ION BEAMS
3. 学会等名 International conferences of Mini- Micro- Nano- Dosimetry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yamaya Taiga, Akamatsu Go, Tashima Hideaki, Iwao Yuma, Yoshida Eiji, Wakizaka Hidekatsu, Toramatsu Chie, Takahashi Miwako
2. 発表標題 BENCH-TO-CLINICAL DEVELOPMENT OF VRAIN: THE WORLD FIRST BRAIN-DEDICATED PET WITH A HEMISPHERICAL GEOMETRY
3. 学会等名 International conferences of Mini- Micro- Nano- Dosimetry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 C. Toramatsu, A. Mohammadi, H. Wakizaka, C. Seki, F. Nishikido, S. Sato, I. Kanno, M Takahashi and T. Yamaya
2. 発表標題 Biological washout as a biomarker of tumor vascular status in particle therapy: in-beam tumor bearing nude rat PET study
3. 学会等名 第124回日本医学物理学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寅松 千枝、Akram Mohammadi、脇坂秀克、新田展大、関千江、菅野巖、山谷泰賀
2. 発表標題 粒子線治療ビーム照射により体内で発生する陽電子放出核の動態解析
3. 学会等名 第6回 日本核医学会・核医学理工分科会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 C. Toramatsu, A. Mohammadi, H. Wakizaka, C. Seki, F. Nishikido, S. Sato, I. Kanno, M Takahashi and T. Yamaya
2. 発表標題 BIOLOGICAL WASHOUT AS A BIOMARKER OF TUMOR VASCULAR STATUS IN PARTICLE THERAPY: RAT IN-BEAM PET USING 150 ION BEAM
3. 学会等名 the Mini- Micro- Nano- Dosimetry (MMND) conference 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chie Toramatsu, Akram Mohammadi, Hidekatsu Wakizaka, Hitomi Sudo, Nobuhiro Nitta, Chie Seki, Iwao Kanno, Yoko Ikoma and Taiga Yamaya
2. 発表標題 Comparison of kinetics of the produced positron emitters after carbon beam irradiation and that of the MRI contrast agents in rat tumor
3. 学会等名 the 2nd International Conference on Radiological Physics and Technology (ICRPT) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 20.C. Toramatsu, A. Mohammadi, H. Wakizaka, C. Seki, F. Nishikido, S. Sato, I. Kanno, M Takahashi and T. 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 2021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
---------	---------