

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 8 日現在

機関番号：	34401
研究種目：	若手研究(B)
研究期間：	2010～2011
課題番号：	22791361
研究課題名（和文）	脳腫瘍治療後の病態解析における ¹⁸ F-BPA-PETの有用性に関する研究
研究課題名（英文）	Research that related to usefulness of evaluation using ¹⁸ F-BPA-PET after treatment for malignant brain tumor
研究代表者	
	松下 葉子 (Matsushita Yoko)
	大阪医科大学・医学部・助教
研究者番号：	70512094

研究成果の概要（和文）：

悪性神経膠腫の新規診断症例、既存症例に対し、¹⁸F-BPA-PET 検査結果と予後との相関を調査するとともに、組織学的検討を行った。病変/正常脳比により腫瘍悪性度の鑑別が可能であることや、腫瘍再発または放射線壊死を判別するカットオフ値を算出し、両者の鑑別が可能であることを示した。複数回施行例では、病変に対する集積の経時的変化にも注目し、脳腫瘍治療後の病態診断における本検査の有用性を示した。

研究成果の概要（英文）：

Investigating correlation with the result of ¹⁸F-BPA-PET scans and a prognosis, and pathologic examination were performed to the newly diagnosed cases of malignant glioma and the existing cases. It was shown that the diagnosis of tumor malignancy was possible by the lesion/normal brain ratio. The cutoff values for distinguishing tumor recurrence and radiation necrosis were defined. Repeat PET imaging was found to be useful for evaluating changes in glioma activity with respect to the treatment received.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、脳神経外科学

キーワード：脳腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

近年の放射線治療技術の向上・機器の進歩から、悪性神経膠腫に対しても局所高線量による治療が注目され、治療成績の向上が期待される。しかしこれらの強力な治療後に、MRI や CT など画像上、造影域の増大をきたした

場合、腫瘍の増大・再発や放射線壊死・治療による影響、または一過性増大などの病態診断や鑑別が重要な問題となる。

本研究代表者の施設では、予後不良の原発性悪性脳腫瘍である悪性神経膠腫に対し、硼素中性子捕捉療法 (BNCT) による臨床研究を

行ってきた。悪性神経膠腫は画像上の造影域を超え、周囲の正常脳組織内に浸潤性に発育するため、外科的摘出によって造影域の全摘出を行い得ても、周囲浸潤部からの再発が必至である。そのため、手術後に放射線（X線分割外照射）・化学療法（テモゾロミド）をおこなうのが現在の標準治療となっている。BNCTでは、腫瘍選択性を有する硼素化合物を用い、浸潤部の腫瘍細胞をも選択的に治療可能な粒子線治療であるため、正常組織に隣接・浸潤する腫瘍に対しても効果が期待できる。これまで、腫瘍選択的集積を得る硼素化合物として、腫瘍において活発とされるアミノ酸代謝に着目し、フェニルアラニン（硼素フェニルアラニン（BPA: borono-phenylalanine））が用いられてきた。かつてBNCTは、中性子照射の際に原子炉内での開頭手術を要したため、硼素の腫瘍への集積は、術中の組織サンプリングによりなされ、これから得た実測値で線量計画を行うことができた。近年では、組織深達性に優れた熱外中性子を用い、非開頭での治療が可能となったため、非侵襲的手段による腫瘍・正常組織内の硼素濃度測定技術の開発が急務であった。そのために ^{18}F ラベルのBPAを用いたPET（ ^{18}F -BPA-PET）が開発され（Imahori Y, et al. Clin Cancer Res. 4(8):1833-41. 1998）、照射時の硼素血中濃度とPETから得られた値から、個々の患者毎に線量計画を行い非開頭での治療が可能となった（Kawabata S, et al. J Neurooncol. 65(2): 159-65. 2003）。申請者の施設では、これらの背景から治療前の ^{18}F -BPA-PETの経験を蓄積し、本検査にBNCT時の治療計画以外にいくつかの利点があることがわかってきた。アミノ酸PETの代表である ^{11}C -メチオニンPETは、腫瘍の増殖能と良く相関すると言われ、 ^{18}F -FDG（2-デオキシ-2- [^{18}F] フルオロ-D-グルコース）PETと比べても正常脳とのコントラストが高く検出感度は良好である。 ^{11}C -メチオニンの集積が高い例では生命予後も不良で、腫瘍の広がりや評価するのに適しているとされるが、検査に用いる核種が半減期の短い ^{11}C であり、施行可能な施設に限られ、生化学反応の測定には時間的に不足している。その点、本申請で用いる ^{18}F ラベルのBPA-PETでは、半減期の比較的長いアミノ酸核種を用いるため両者の欠点が補える。最近、治療後の画像上で増大傾向を示す症例に対し、治療後の ^{18}F -BPA-PETを施行し、本検査が治療後の病態解析においても有用である可能性が示唆されている。

2. 研究の目的

本研究では、硼素中性子捕捉療法（Boron Neutron Capture Therapy; BNCT）の治療立案のために考案したアミノ酸（フェニルアラニ

ン）をトレーサーとしたアミノ酸PET（ ^{18}F -BPA-PET）を用い、通常の臨床画像では困難とされる、治療、特に局所高線量放射線療法を施行した後、MRI、CT画像上造影域の増大傾向を認めた際に、的確に病態診断を行うことを目的としている。同様の検討は、これまでもMRスペクトロスコピーや拡散強調画像等の汎用臨床画像や、PET・SPECTなど新規の診断技術を用い報告されているが、病態診断には確定的な手法はなく、実際の臨床では境界領域とされる画像所見が多い。そのため、放射線や治療の効果で見かけ上増大を示した病変に対する不要な手術、化学療法の追加や再発例での的確な治療が施行されていないといった事例が問題となる。悪性腫瘍治療においては、治療の効果をいかに早期に、いかに的確に行うかも予後を左右する重要な因子である。本研究では、脳腫瘍治療後の病態解析における ^{18}F -BPA-PETの有用性を示し、さらに治療後の複雑化した組織・病態に対し、この検査結果が示す意味を病理学的に検証する。

3. 研究の方法

脳腫瘍治療後の病態解析における

^{18}F -BPA-PETの有用性を明らかにするために、初年度は、申請者所属施設における

^{18}F -BPA-PET施行既存例に対し、検査結果・検査時期と予後との相関を調査し、治療から評価までの最適期間を解析する。さらに手術時に得られた摘出腫瘍組織に対し、免疫組織学的検討を加え、F-BPAの集積に関与する因子・特徴を解析する。新規症例を登録し、前向きに検討する上で、悪性度および各組織型に対する基準値の推測、および治療後の経時的な変化に関しても検討を行う。

また、同時に実験的研究を行い、培養細胞に対し、F-BPA溶液を使用して、硼素濃度測定・免疫染色（抗LAT-1, 抗F-BPA抗体）を用いて、細胞レベルでの硼素の取り込み、およびアミノ酸トランスポーターとの相関を解析する。動物モデルにおいては、薬物動態（図1）が解析可能であるとともに、摘出組織の免疫組織学的検討により、検査試薬F-BPAの集積が“何に依存し、なぜ取り込みがあるか？”を検討する。

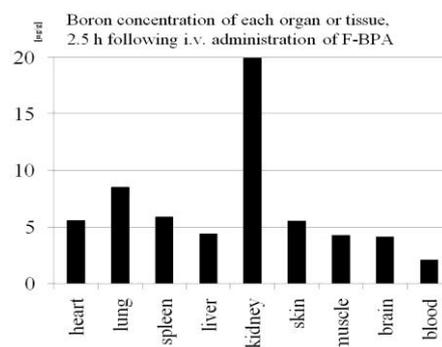


図1. F-BPAを用いた動物実験の結果(予備実験)
 血中濃度依存および排泄経路である腎・尿路系への高集積がみられる。

今回着目したアミノ酸トランスポーター (LAT-1) とともに、Ki-67(Mib-1)、腫瘍血管、マクロファージなど、集積に関与する因子を解析する。また、抗F-BPA抗体による集積細胞の評価、集積の局在に関し検討を行う。次に、担腫瘍モデルに対し放射線治療を行い、治療後のF-BPAの集積および免疫組織学的特徴との相関を検討する。

新たな患者登録として、脳腫瘍治療前・後の¹⁸F-BPA-PET検査を蓄積し、検討する。特に、通常の標準的治療であるX線分割外照射、テモゾロミドによる治療例は、これまでの経験に乏しいため重点をおく。また、悪性度が低いと予測される神経膠腫、摘出手術を予定する転移性脳腫瘍などに対しても積極的に初回診断時点の¹⁸F-BPA-PET検査を実施し、摘出腫瘍に対し免疫組織学的検討を行う。これらの治療後に¹⁸F-BPA-PETによる検査を行い、目的とする症例の蓄積を開始し、次年度以降の実施予定を立案する。

次年度は主に手術摘出を前提とする症例を選択し、摘出腫瘍に対する組織学的検討を継続するとともに、前年度登録例を含め複数回の¹⁸F-BPA-PETの実施に重点を置く。本年度は、病態解析を要する例および経時的変化の評価が可能な初回診断時施行症例を重点的に蓄積し、前年度の結果とあわせ解析を行う。前年度の基礎研究、本年度の臨床研究結果を総合的に判断し、¹⁸F-BPA-PETで高集積を示す病態の特徴に関し考察し、本手法による治療後評価・病態診断の有用性を検証するとともに、病態診断に対して本検査におけるカットオフ値を算出し、治療後評価における最適な検査スケジュールを提案する。一回の検査のみで得られる単独の検査結果から、病態の解析を試みるとともに、¹⁸F-BPA-PETを複数回実施することで、病変に対する集積の経時的変化にも注目し、その有用性を示す。

4. 研究成果

悪性神経膠腫の新規診断症例、また治療後の画像上で増大傾向を示す症例に対し、¹⁸F-BPA-PETを施行し、本検査が病態解析においても有用である可能性が示された(図2)。

これまでの解析によると、¹⁸F-BPA-PETにおける膠芽腫の病変/正常脳(lesion / normal tissue; L/N)比は、新規診断例で3.8、再発例で3.6、再発なしと診断した例では1.8であった。再発例では新規診断例に比べ、若干L/N比が低い傾向にあるものの有意差はなく、新規診断例、再発例いずれも、再発なしと診断した例より有意に高い値を示し、鑑別が可能であった(図3)。

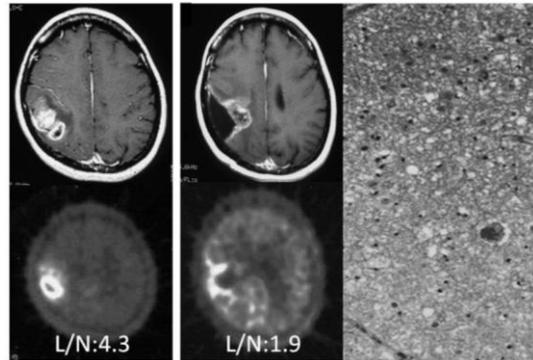


図2. ¹⁸F-BPA-PETを用いた経過観察の例
 再発悪性神経膠腫に対する治療例(上: Gd造影MRI、下: ¹⁸F-BPA-PET)。初回治療前(左)のPETではL/N比は4.3であり、この病変に対しBNCTを行ったところ、約1.5年後に近傍の造影域が増大した。通常の臨床画像による病態の鑑別は困難で、再発も疑い摘出術を施行、組織学的には壊死であった(右)。その際、術前のL/N比は1.9であった。

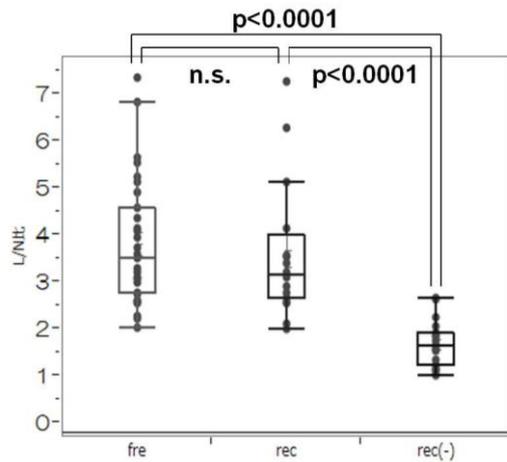


図3. 膠芽腫の新規診断例、再発例、再発のない例との比較
 再発例(rec)では新規診断例(fre)に比べL/N比が低い傾向を認めたが、有意差は認めなかった。新規診断例、再発例いずれも、再発なしと診断した例(rec(-))よりもL/N比は有意に高い値を示した。

膠芽腫(WHO grade4)全体のL/N比は3.7、WHO grade3症例は2.8で、grade3は膠芽腫よりも有意に低い値を示した。放射線壊死を含む再発の無い症例のL/N比は1.8で、これはgrade3、膠芽腫いずれの数値より有意に低く、それぞれの鑑別が可能であった(図4)。これまでの臨床症例にROC解析を加えた結果から、L/N比において腫瘍陽性と判断されるカットオフ値は2.6以上、腫瘍の再発なし(放射線壊死を含む)と判断される値は2.0以下となった。以上の結果から、¹⁸F-BPA-PETは脳腫瘍治療後の病態診断において有用性が高いことが示された。

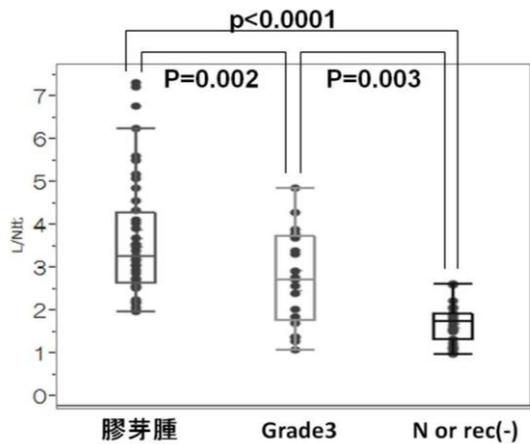


図4. 膠芽腫、grade3、壊死又は再発なしとの比較
 膠芽腫全体の L/N 比は 3.7、WHO Grade3 症例は 2.8
 で、Grade3 は膠芽腫よりも有意に低い値を示した。
 放射線壊死を含む再発の無い症例(N or rec(-))の L/N
 比は 1.8 で、Grade3、膠芽腫いずれの数値より有意に
 低い。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Kawabata S, Takekita Y ほか
 Phase II clinical study of boron neutron capture therapy combined with X-ray radiotherapy/temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme - Study design and current status report.
 Appl Radiat Isot. 査読有 .69.2011. 1796-1799
- ② 川端信司、松下葉子 ほか
 硼素中性子捕捉療法について、PET journal.
 査読無. 15. 2011. 9-12

[学会発表] (計 10 件)

- ① 松下 葉子 ほか
¹⁸F-BPA-PETを用いたグリオーマの悪性度診断
 第35回日本脳神経C I学会総会、2012/3/3、横浜
- ② 松下 葉子 ほか
 悪性脳腫瘍治療後における¹⁸F-BPA-PETを用いた病態解析の有用性
 第29回 日本脳腫瘍学会、2011/11/27、下呂
- ③ 松下 葉子 ほか
¹⁸F-BPA-PETを用いた再発悪性脳腫瘍の確実な診断
 日本脳神経外科学会 第70回学術総会、2011/10/14、横浜

④ 松下 葉子 ほか

BPA-PETによる腫瘍内ホウ素集積の解析—BNCT照射計画における最適化の手法について
 第8回 日本中性子捕捉療法学会学術大会、2011/9/17、徳島

⑤ Yoko Takekita ほか

Clinical results of glioblastoma treated with temozolomide in elderly patients.
 The 4th international neurosurgical winter Congress, 2011/02/07~11, 北海道, ルスツ

⑥ 嶽北葉子 ほか

悪性神経膠腫患者の維持化学療法に伴う諸問題
 第 28 回 日本脳腫瘍学会、2010/11/28、軽井沢

⑦ 嶽北葉子 ほか

テモゾロミド併用放射線治療を行った高齢者膠芽腫症例の解析
 日本脳神経外科学会 第 69 回学術総会、2010/10/28、福岡

⑧ 嶽北葉子 ほか

当院における高齢者膠芽腫症例に対する治療成績の検討
 第15回日本脳腫瘍の外科学会、2010/10/01、大阪

⑨ Yoko Takekita ほか

Clinical results of Temozolomide for the elderly glioblastoma patients
 The 9th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society、2010/08/26、岐阜

⑩ Yoko Takekita ほか

Clinical results of Temozolomide for the elderly glioblastoma patients
 The 7th Asian Society for Neuro-Oncology、2010/06/10~12、韓国、ソウル

[図書] (計 1 件)

S. Kawabata, Y. Matsushita ほか
 InTech, Croatia
 Advances in the Biology, Imaging and Therapies for Glioblastoma, 2011. 325-338、総ページ数424

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松下 葉子 (Matsushita Yoko)
 大阪医科大学・医学部・助教
 研究者番号：70512094