

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591758

研究課題名(和文)ホウ素中性子捕捉療法におけるホウ素化合物の組織内濃度の定量測定

研究課題名(英文)Quantitative measurement of the tissue B-10 concentration in the boron neutron capture therapy.

研究代表者

下瀬川 恵久 (SHIMOSEGAWA, Eku)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・寄附講座教授

研究者番号：30370258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：正常および脳腫瘍モデルラットにおけるF-18 FBPA PET集積とB-10(ホウ素10)濃度の相関を検証し、ホウ素中性子捕捉療法時に施行するF-18 FBPA PETが治療量のB-10濃度の推定に有用であることを証明した。また、健常者のF-18 FBPA PETの動態画像から正常臓器のB-10濃度の推移を定量的に評価し、中性子照射後の合併症発現について危険性を有する臓器を同定した。さらに担癌患者にF-18 FBPA PETを施行し、腫瘍集積評価法の標準化指標として腫瘍/血液比が適していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We tested the correlation of F-18 FBPA PET accumulation and B-10 concentrations in normal and the brain tumor model rats and proved that F-18 FBPA PET can estimate the B-10 level of therapeutic dose in boron-neutron capture therapy (BNCT). Also, we evaluated the B-10 concentration of normal organs from dynamic F-18 FBPA PET of the healthy subject and identified organs with the risk about onset of complications after BNCT. Furthermore, we performed F-18 FBPA PET in the cancer bearing patients and demonstrated that tumor / blood ratio was suitable for a standardization index of F-18 FBPA accumulation in the tumor tissue.

研究分野：医歯薬学

キーワード：ホウ素中性子捕捉療法 F-18 FBPA PET 腫瘍 標準化

1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy; BNCT)は、難治性悪性腫瘍(悪性黒色腫、脳腫瘍、頭頸部癌、肺癌、肝臓癌、膵臓癌、悪性胸膜中皮腫など)に対する新規治療法として注目されている。ホウ素 10 核種(B-10)は中性子散乱断面積が高く、中性子照射によりLi-7とHe-4に分裂する。He-4によるアルファ線は飛程が4 μ m、Li-7によるリチウム線は飛程が7 μ mと短く、腫瘍にB-10を取り込ませて中性子を照射した場合、アルファ線とリチウム線により、腫瘍細胞のみを選択的に死滅させることが可能となる。これまでは、原子炉の中性子を用いて行われてきたが、加速器技術の進歩とともに十分な量の中性子の生成が粒子加速器でも可能になり、病院内設置型小型粒子加速器を用いたBNCTが行われようとしている。腫瘍細胞へB-10を輸送する担体のひとつとしてホウ素化フェニルアラニン(borono-phenylalanine; B-10 BPA)が最もよく用いられているが、本治療法における問題は、B-10が非放射性同位元素であるため個々の腫瘍患者において標的となる腫瘍および腫瘍周辺の正常組織内のB-10化合物の濃度を外部から直接測定できない点である。そこで、F-18で標識化したB-10 BPA(4-Borono-2-[F-18]fluoro-D,L-phenylalanine; F-18 FBPA)を合成して投与し、ポジトロン断層撮影(PET)検査を行うことにより、B-10 BPAの体内分布を可視化し、F-18 FBPAの腫瘍/正常組織集積比(T/N比)を評価して、腫瘍と周辺組織の相対的B-10 BPA濃度を推定する方法が行われている。しかし、組織照射線量は核反応B-10(p, α)Li-7の反応断面積に依存するので、組織内B-10濃度の絶対値の情報なしに中性子照射による生物学的効果を推定することはできず、中性子の照射前に組織内B-10濃度を定量的に測定する手法の開発が望まれている。また、T/N比による臨床症例のBNCT適応決定では、健側の正常組織への集積にしたがってT/N比が大幅に変化し、閾値の設定が困難であることや、施設ごとにF-18 FBPA PETの診断法が異なることが問題となっている。

2. 研究の目的

本研究では、以下の3つの課題について検討を行った。

- (1) F-18 FBPA PETを用いた治療量B-10 BPA投与時の臓器内B-10濃度の推定精度の検証。
- (2) F-18 FBPA PETを用いた治療量B-10 BPA投与時のヒト正常臓器内B-10濃度の定量的推定と合併症発現臓器に関する検討。
- (3) 担癌患者におけるF-18 FBPA PETの腫瘍集積評価法の標準化の検討。

3. 研究の方法

- (1) F-18 FBPA PETを用いた治療量B-10

BPA投与時の臓器内B-10濃度の推定精度の検証。

F-18 FBPA PETと治療量のB-10 BPA投与時のB-10組織内濃度との相関について正常ラットを用いて検討した。正常SDラット(8週齢、257.7 \pm 3.5 g)3匹に対し、F-18 FBPA(10.23 \pm 0.50 MBq)を尾静脈より投与し、一体型PET/MR装置(Hitachi Metals/NEOMAX Company)を用いて静注60分後まで全身撮像を行った。また、B-10 BPAを同時に投与し(5~20 mg/kg)、1時間後に臓器を摘出し、ICP-OESによる微量元素測定法を用いて臓器内B-10濃度を計測し、PET画像上で計測したF-18 FBPA放射能濃度および投与時のF-18 FBPA比放射能から計算した臓器内推定B-10濃度(%ID/g)と比較した。さらに、RGC-6 glioma細胞株を皮下移植した神経膠腫担癌ラットモデル(Fischer 344ラット、12週齢、241.7 \pm 28.0 g)7匹を作成し、20日後にF-18 FBPA(30.5 \pm 0.7 MBq)を尾静脈より投与し、PET/CT装置(Inveon; Siemens Medical Solutions)を用いて静注60分後まで全身撮像を行った。また、B-10 BPAを同時に投与し(40 mg/kg)、1時間後に臓器を摘出し、ICP-OESにて臓器内B-10濃度を計測した。正常ラットと同様にF-18 FBPA PETからB-10 BPA 40 mg/kg投与時のB-10濃度を推定し、ICP-OES計測値と比較した。

(2) F-18 FBPA PETを用いた治療量B-10 BPA投与時のヒト正常臓器内B-10濃度の定量的推定と合併症発現臓器に関する検討。

健康者6名(男:女=4:2、年齢32.5 \pm 16.1歳)に対しF-18 FBPA PETの全身動態測定を行い、臓器別のF-18 FBPA放射能濃度から評価を行った。F-18 FBPA(199.0 \pm 17.0 MBq)を静注後PET/CT装置(Eminence BCT/X、島津製)にて静注60分後まで全身を繰り返し7回撮像した。PET画像上で臓器別に関心領域を設定し、F-18 FBPA放射能濃度を計測し、さらに投与時のF-18 FBPA比放射能とF-18 FBPAの分子量から全身の13臓器へのF-18 FBPA放射能濃度を百万分率(ppm)単位で計算した。治療量のB-10 BPA 30 gを投与したと仮定した場合の臓器別B-10濃度(ppm)を前記のF-18 FBPA放射能濃度(ppm)とB-10の分子量から算出し、体内分布の変化を定量的に評価した。また、PET検査中に動脈血化静脈血を経時的に採血し、血漿中のF-18 FBPA濃度の時間-放射能濃度(cps/g)を計測した。

(3) 担癌患者におけるF-18 FBPA PETの腫瘍集積評価法の標準化の検討。

悪性脳腫瘍7例に対してF-18 FBPA PETを施行し、投与30分後の画像を用いて(2)と同様に治療量のB-10 BPA 30 gを投与したと仮定した場合の腫瘍および対側健常脳のB-10濃度を百万分率(ppm)単位で計算した。また、悪性脳腫瘍7例および頭頸部腫瘍12例について、F-18 FBPA PET画像から腫

瘍集積の T/N 比および患側対血液比 (T/B 比) を算出し、比較検討した。T/B 比については、(2)の健常人で計測した血漿の F-18 FBPA 濃度 (cps/g) と PET 画像上の血液放射能濃度 (cps/g) を比較した。

4. 研究成果

(1) F-18 FBPA PET を用いた治療量 B-10 BPA 投与時の臓器内 B-10 濃度の推定精度の検証。

正常ラットでは、静注 60 分後の F-18 FBPA の体内分布は $0.341 \pm 0.063 \sim 2.339 \pm 0.350$ %ID/g であり、腎、膵臓、肝臓、心筋、肺、脳、腸管の順に高く、主な排泄経路は腎尿路系であった。静注 60 分後の各臓器の B-10 濃度は $0.40 \pm 0.11 \sim 2.62 \pm 0.37$ %ID/g であり、F-18 FBPA の体内分布と同様に腎、膵臓、肝臓、心筋、肺、脳、腸管の順に高かった。肺、膵、腸管では F-18 FBPA 放射能濃度は B-10 濃度を 50%以上過小評価する一方、腎では 40%以上過大評価していた。これらは画像再構成時に吸収補正が行えないことや尿中排泄分の放射能計測の有無が原因と考えられた。その他の臓器では F-18 FBPA 放射能濃度と B-10 濃度との相関は良好であった。

神経膠腫担癌ラットモデルでは、各正常臓器および腫瘍内の最大 F-18 FBPA 放射能濃度と最大 B-10 濃度との間には良好な正の相関を認めた (図 1、 $y=1.21x-0.31$, $r=0.92$, $p<0.05$)。また、各正常臓器および腫瘍内の平均 F-18 FBPA 放射能濃度と平均 B-10 濃度との間には良好な正の相関を認めた ($y=0.97x-0.34$, $r=0.91$, $p<0.05$)。

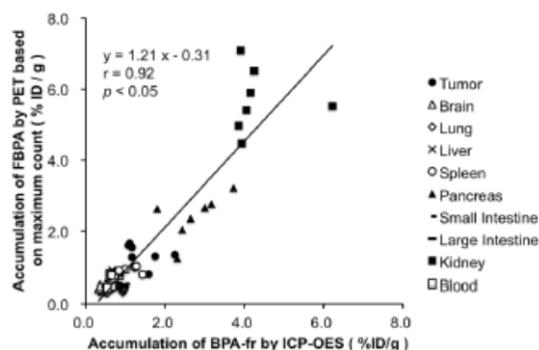


図 1 神経膠腫担癌ラットの臓器別および腫瘍内最大 F-18 FBPA 放射能濃度と最大 B-10 濃度の関係

F-18 FBPA PET の最大放射能濃度から計算し、推定した B-10 BPA 40 mg/kg 投与時の血液、脳、肝臓、膵臓、腫瘍の B-10 濃度と、ICP-OES で計測した B-10 濃度との差異は最大で 15%以内であった。肺、小腸、大腸では最大放射能濃度、平均放射能濃度ともに F-18 FBPA PET は B-10 濃度を有意に過小評価した。腫瘍では平均放射能濃度による推定は B-10 濃度を有意に過小評価した。一方、腎臓では最大放射能濃度による推定は B-10 濃度

を有意に過大評価した。

(2) F-18 FBPA PET を用いた治療量 B-10 BPA 投与時のヒト正常臓器内 B-10 濃度の推定と合併症発現臓器に関する検討。

健常人 6 名に対する F-18 FBPA PET の動態撮像では、脳、膀胱を除く 11 臓器への集積は静注 5~6 分後に最大となり、以後速やかに減少した。脳の F-18 FBPA 放射能濃度は、静注後徐々に上昇し、23 分以降にプラトー状態となった (図 2)。F-18 FBPA は時間とともに膀胱へ排泄された。治療量の B-10 BPA 30 g を投与したと仮定した場合の B-10 濃度 (ppm) は静注 1 時間後値で膀胱を除き平均 $6.5 \sim 57.3$ ppm であった。脳の B-10 濃度は平均 14.0 ± 2.7 ppm であり、過去に microdialysis で実測された値に一致したり。また、顎下腺、膵臓、肝臓、腎臓の 1 時間値は 20 ppm 以上であった。BNCT 時には腫瘍組織内 B-10 濃度が 20 ppm 以上で細胞殺傷効果があるとされ、中性子照射の際の閾値に設定されているが²⁾、これらの臓器が腫瘍に隣接する場合には、B-10 BPA 投与後の中性子照射時に正常組織傷害による合併症発現の可能性が示唆された。

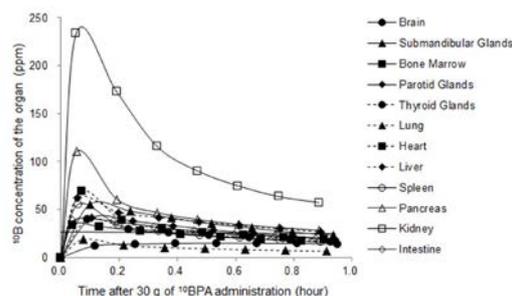


図 2 F-18 FBPA PET から推定した治療量 B-10 BPA 投与時のヒト正常臓器内 B-10 濃度の時間的推移

(3) 担癌患者における F-18 FBPA PET の腫瘍集積評価法の標準化の検討。

F-18 FBPA PET から推定した悪性脳腫瘍 7 例 (神経膠腫 5 例、脳転移 1 例、悪性髄膜腫 1 例) への腫瘍組織内 B-10 濃度は $40.5 \sim 88.2$ ppm であった。一方、対側の正常組織内 B-10 濃度は $15.6 \sim 42.7$ ppm であり、(2) で得られた健常人の平均値 (14.9 ± 3.0 ppm) に比べて高く、ばらつきが大きかった。対象症例は全脳放射線照射後の患者が多く、正常組織への F-18 FBPA 集積が先行治療の影響で修飾されている可能性が考えられた。T/N 比では、平均値による比 (Tmean/Nmean 比) よりも最大値による比 (Tmax/Nmax 比) の方が腫瘍の悪性度をよく反映した。頭頸部腫瘍症例では、対側の正常組織構造が複雑であり、T/N 比による評価が困難な症例も存在した。T/B 比は T/N 比に比べて健側組織の状態による放射能濃度変動の影響を受けにくく、安定した数値を示した。PET 画像上で心腔内に関心領域を設定して算出した左心室内の F-18 FBPA 放射能濃度 (cps/g) は、(2)で採

血し実測した健常者の血漿中の F-18 FBPA 濃度 (cps/g) といずれの時間でも良く一致したことから (図 3)、F-18 FBPA PET 画像から算出する T/B 比は精度が高く、腫瘍集積評価法の標準化に適している方法であることが示唆された。

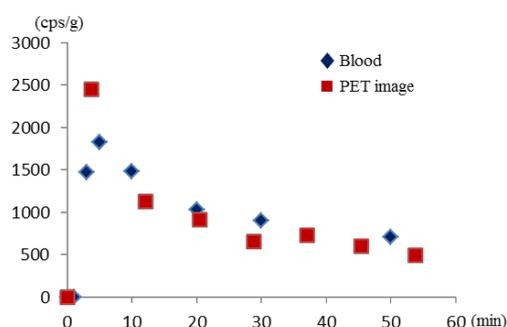


図 3 左心室内の F-18 FBPA PET 放射能濃度 (赤) と採血実測による血漿中の F-18 FBPA 濃度 (青) との関係

現在、BNCT が可能な施設は限定されており、F-18 FBPA PET による治療適応の決定法や治療量 B-10 BPA の投与方法、中性子照射法は統一されていない。また、腫瘍の部位や種類によって BNCT の治療効果が異なり、F-18 FBPA PET による適応決定の指標や閾値も変化することが示されている。今後は、本研究結果を参考に ppm や T/B 比を用いた適応指標にて臨床的プロトコルを統一し、特定の腫瘍に BNCT を行った結果の予後について検証する必要がある。また、様々な種類の癌において、F-18 FBPA PET を用いた治療量 B-10 BPA の推定と適応決定の標準化を検討するべきである。

<引用文献>

- 1) Bergenheim AT, Capala J, Roslin M, et al. Distribution of BPA and metabolic assessment in glioblastoma patients during BNCT treatment: a microdialysis study. *J Neuro-Oncol*. 2005; 71: 287-293.
- 2) 財団法人医用原子力技術研究振興財団, 日本中性子捕捉療法学会監修. “BNCT 基礎から臨床応用まで”-BNCT を用いて治療にかかわる人のためのテキスト-. 2011 年 9 月, 財団法人医用原子力技術研究振興財団出版.

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 1 件)

- ① Hanaoka K, Watabe T, Naka S, Kanai Y, Ikeda H, Horitsugi G, Kato H, Isohashi H, Shimosegawa E, Hatazawa J. FBPA PET in boron neutron capture therapy for cancer: prediction of B-10 concentration in the tumor and normal tissue in a rat xenograft model. *EJNMMI Res*. 2014; 20: 70-78. (査読あり)

(DOI コード: 10.1186/s13550-014-0070-2)

[学会発表] (計 9 件)

- ① Hanaoka K, Watabe T, Naka S, Kanai Y, Watabe H, Kato H, Shimosegawa E, Hatazawa J. Quantification of boron-10 concentration in normal rats after 4-borono-2-[F-18]-fluoro-phenylalanine injection by PET/MRI. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's 60th Annual Meeting (SNMMI 2013). 2013 年 06 月 08 日～2013 年 06 月 12 日, Vancouver, Canada.
- ② 花岡宏平, 渡部直史, 仲定宏, 金井泰和, 渡部浩司, 加藤弘樹, 下瀬川恵久, 畑澤順. PPIS を用いた F-18 FBPA 投与後のラットにおけるホウ素濃度の測定. 第 7 回日本分子イメージング学会. 2012 年 05 月 24 日～2012 年 05 月 25 日, アクトシティ浜松, 静岡県, 浜松市.
- ③ 下瀬川恵久. ホウ素中性子捕捉療法と F-18 FBPA PET-F-18 FBPA 合成の最適化と B-10 BPA 濃度の推定について. 第 42 回放射線による制癌シンポジウム. 2013 年 07 月 05 日～2014 年 07 月 05 日, 良陵会館, 宮城県, 仙台市.
- ④ Shimosegawa E, Isohashi K, Naka S, Kanai Y, Horitsugi G, Hatazawa J. [F-18]-FBPA PET can contribute to reduce normal tissue damage in boron neutron capture therapy for cancer. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's 61st Annual Meeting (SNMMI 2014). 2014 年 6 月 7 日～2014 年 6 月 11 日, St. Louis, USA.
- ⑤ 磯橋佳也子, 加藤弘樹, 堀次元気, 仲定宏, 渡部直史, 下瀬川恵久, 畑澤順. BNCT と PET: 臨床を推進する新たな展開: FBPA-PET の標準化. 第 11 回日本中性子捕捉療法学会学術大会. 2014 年 07 月 05 日～2014 年 07 月 06 日, 大阪大学コンベンションセンター, 大阪府, 大阪市.
- ⑥ 磯橋佳也子, 加藤弘樹, 堀次元気, 仲定宏, 渡部直史, 石橋愛, 巽光朗, 下瀬川恵久, 畑澤順. FBPA-PET の標準化. 第 47 回日本核医学会近畿地方会. 2014 年 07 月 12 日～2014 年 07 月 12 日, 神戸大学医学部会館シスメックホール, 兵庫県, 神戸市.
- ⑦ 下瀬川恵久, 磯橋佳也子, 花岡宏平, 仲定宏, 金井泰和, 堀次元気, 畑澤順. ホウ素中性子捕捉療法における正常臓器内 B-10 濃度:F-18 FBPA PET を用いた B-10 濃度の推定. 第 54 回日本核医学会学術総会. 2014 年 11 月 06 日～2014 年 11 月 08 日, 大阪国際会議場, 大阪府, 大阪市.
- ⑧ 花岡宏平, 渡部直史, 仲定宏, 金井泰和, 池田隼人, 堀次元気, 加藤弘樹, 下瀬川恵久, 畑澤順. ラット皮下炎症及びグリオーマ腫瘍への F-18-FBPA 集積の動態解析. 第 54 回日本核医学会学術総会. 2014 年 11 月 06 日～2014 年 11 月 08 日, 大阪国際会議場, 大阪府, 大阪市.
- ⑨ Shimosegawa E, Isohashi K, Hanaoka K,

Naka S, Kanai Y, Horitsugi G, Hatazawa J. F-18 FBPA PET for BNCT: Prediction accuracy of B-10 level in the tissue. The 7th Trilateral Meeting of BNCT in Japan. 2014年12月14日～2014年12月14日, 京大原子炉会議室, 大阪府, 熊取町.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/mi/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下瀬川 恵久 (SHIMOSEGAWA, Eku)
大阪大学大学院医学系研究科・寄附講座教授
研究者番号：30370258

(2) 研究分担者

加藤 弘樹 (KATO, Hiroki)
大阪大学大学院医学系研究科・講師
研究者番号：20448054

渡部 浩司 (WATABE, Hiroshi)
東北大学学内共同利用施設等・教授
研究者番号：40280820

磯橋 佳也子 (ISOHASHI, Kayako)
大阪大学大学院医学系研究科・助教
研究者番号：50598604

金井 泰和 (KANAI, Yasukazu)
大阪大学大学院医学系研究科・助教
研究者番号：60397643

巽 光朗 (TATSUMI, Mitsuaki)
大阪大学医学部附属病院・講師
研究者番号：60397700

(3) 連携研究者

()

研究者番号：