

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861294

研究課題名(和文)再発悪性脳腫瘍の病態診断における組織灌流を加味したアミノ酸PET画像の意義

研究課題名(英文)The significance of amino acid PET which considered blood perfusion in diagnosis of recurrent 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

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)：我々は、悪性神経膠腫治療後の経過中、腫瘍再発か放射線壊死などの治療後変化かの鑑別において、必須アミノ酸フェニルアラニンを用いた<sup>18</sup>F-BPA-PETが有用である事を示してきた。しかしながら、<sup>18</sup>F-BPAを始めとしたアミノ酸PETで得られた結果の解釈には、未だ明確な定義がない。アミノ酸PET画像では腫瘍の代謝を反映するのみならず、組織灌流の影響を考慮すべきである。本研究では、灌流を評価する画像とPET画像とを対比し、PET画像に及ぼす組織灌流の影響を明確にするとともに、“真のアミノ酸代謝”の可視化を導く解析法を考案し、本手法による治療後評価・病態診断の有用性を検証した。

研究成果の概要(英文)：I showed that <sup>18</sup>F-BPA positron emission tomography (PET), using the essential amino acids “phenylalanine” as a PET tracer, was useful in the differentiation of the change after treatment such as recurrence of tumor or the radiation injury / necrosis during the course after malignant glioma treatment.

However, there is not the definition that is yet clear for the interpretation of results obtained by the amino acid PET that we did including <sup>18</sup>F-BPA.

In the amino acid PET image, we should think that not only this diagnosis image shows tumor metabolism, but also is affected by tumor tissue blood perfusion. Furthermore, we devised analytical method to lead visualization of “the true amino acid metabolism” and investigated the usefulness about an evaluation and the pathologic diagnosis after treatment of the brain tumor with this technique.

研究分野：脳神経外科

キーワード：PET glioma 血液灌流 病態診断

1. 研究開始当初の背景

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、ホウ素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy; BNCT)による臨床研究を行ってきた。これまで、腫瘍選択的集積を得るホウ素化合物として、腫瘍において活発とされるアミノ酸代謝に着目し、ホウ素フェニルアラニン (BPA; borono-phenylalanine)が用いられてきた。BNCT の線量計画の際に必須となる腫瘍・正常組織内のホウ素濃度測定技術として、<sup>18</sup>F ラベルの BPA をトレーサーとした PET (<sup>18</sup>F-BPA-PET) が開発され (Imahori Y, et al. Clin Cancer Res. 4(8):1833-41. 1998), 照射時のホウ素血中濃度と 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)。研究代表者の施設では、これらの背景から治療前の<sup>18</sup>F-BPA-PET の経験を多数蓄積し、本検査に BNCT 時の治療計画以外にもいくつかの有用性があることがわかってきた。

悪性神経膠腫の治療経過中に、MRI 画像上造影域の増大をきたした場合、腫瘍再発か放射線壊死などの治療後変化かの鑑別に苦慮することが多い。しかし、未だこれらの病態を確実に診断する手立てがない。我々は、悪性神経膠腫の新規診断症例や、治療後の画像上で増大傾向を示す症例に対する、<sup>18</sup>F-BPA-PET を施行し、病態診断における有用性を検討した。これまでの解析によると、<sup>18</sup>F-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 1)。

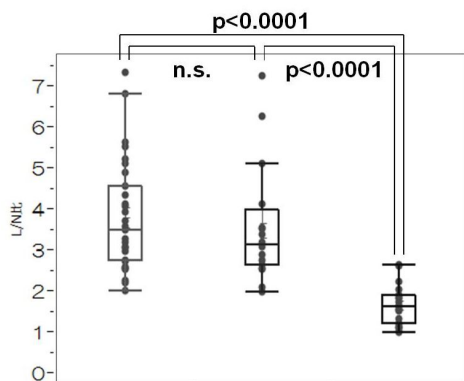


図 1. 膠芽腫の新規診断例、再発例、再発のない例との比較

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 2)。さら

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 (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、<sup>18</sup>F-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。

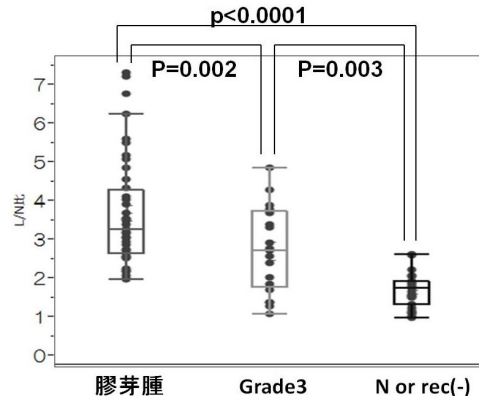


図 2. 膠芽腫、grade3、壊死又は再発なしとの比較

2. 研究の目的

<sup>18</sup>F-BPA を始めとしたアミノ酸 PET では、必ずしも腫瘍の代謝のみを反映したのではなく、取り込みに関与する因子が何かということを常に考慮しながら判断することが必要である。診断薬の取り込みには血液中から組織間隙・細胞への輸送のプロセスと、細胞代謝のプロセスの両者が関与する可能性がある。<sup>18</sup>F-BPA-PET で得られるイメージは、代謝を反映するのみならず、組織灌流も関与した灌流画像としての要素を含んでいると考えられる。PET 検査は以前から組織の血液灌流の影響を受けることが指摘されており、CT、MRI では増強効果を受けない病変で真の価値が発揮されるといわれる。増強効果を示す病変の病態をアミノ酸代謝の観点から解析するには、この灌流の影響を症例毎に評価し、補正する手法が必要であると考えた。そこで本研究では、灌流を評価する画像と PET 画像とを対比し、“真のアミノ酸代謝”を可視化・画像化することを目的とする。

3. 研究の方法

初年度は、実験的研究を行い、フェニルアラニンの輸送において最も重要な L-アミノ酸トランスポーター (LAT-1) および腫瘍組織や血管構築との相関に関して詳細を検討し、本検査の意味するところを解明する。動物モデルにおいては、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。組織の血管構築、血液灌流に着目し、血管構造の異なる腫瘍モデルとして、ヌードマウスの悪性神経膠腫及び悪性髄膜腫の担腫瘍モデルを用い、それぞれの免疫組織学的検討を行う。各臓器における F-BPA の薬物動態を踏まえ、摘出組織の免疫組織学的検討により、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

アージなど、集積に関する因子の解析を行う。

また、臨床例に関しては、研究代表者所属施設における<sup>18</sup>F-BPA-PET 施行既存例に対してMRI や灌流画像との比較検討、免疫組織学的検討を行う。

次年度以降は主に新規症例の登録および臨床例の解析を行う。新たな患者登録として、脳腫瘍治療前・後の<sup>18</sup>F-BPA-PET 検査を蓄積し、検討する。新規登録例に関しては、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<sup>18</sup>F-BPA-PET の実施に重点を置く。病態解析を要する例および経時的变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。

#### 4. 研究成果

培養細胞に対する研究結果から、細胞レベルでのホウ素の取り込み、およびアミノ酸トランスポーターであるLAT-1の発現量との相関がみられることがわかった。

臨床例では、心・大動脈を含めた全身撮影を実施した例に対し、正常脳(N)、大動脈(Ao)、頭蓋内静脈洞(SSS)を関心領域とした実測値から比を算出した(図3)。各値の比はN:Ao:SSS = 1 : 1.51 : 1.34であり、症例間のばらつきは少なかった。この組織ごとの比を用い、従来のL/N比と対比し、相関をみた。また、腫瘍再発を認めない病変部に対し、正常組織の関心領域を血管(静脈洞)に設定し再度解析を加えることで、病変/血管比が1に近い値をとることがわかった(図4)。つまり、壊死巣または再発のない組織は、<sup>18</sup>F-BPA-PET 画像において脳静脈とほぼ同じ値を示していることになる。

実測値から算出した比

	N/Ao	N/SSS	Ao/SSS
mean	0.664	0.75	0.88
SD	0.10	0.08	0.08

図3. 正常脳(N) : 大動脈(Ao) : 静脈洞(SSS)比

glioblastoma (n=10)

	L/Nmax	L/Nmean	L/SSSmax	L/Ao
mean	2.75	3.23	1.81	1.61
SD	0.5	0.5	0.3	0.3

放射線壊死 (n=9)

	L/Nmax	L/Nmean	L/SSSmax	L/Ao
mean	1.58	1.81	1.19	1.05
SD	0.3	0.4	0.3	0.2

図4. 補正式より算出した各組織ごとの比

この解析法により、PET 画像を灌流に依存する部分と、真のアミノ酸代謝に依存する部分とに分けて解釈することができる。これまで問題であった測定方法や検者間でのばらつきを無くし、PET 検査のより適切な評価方法の標準化が可能であるといえる。

また、研究代表者所属施設において脳腫瘍治療前後に<sup>18</sup>F-BPA-PET を複数回施行した23例に対し、L/N比の経過を調査した。治療前、治療直後、再発を疑う時点、フォローアップ

など、異なる撮影のタイミングで、観察期間中における経時的变化を検討した(図5)。

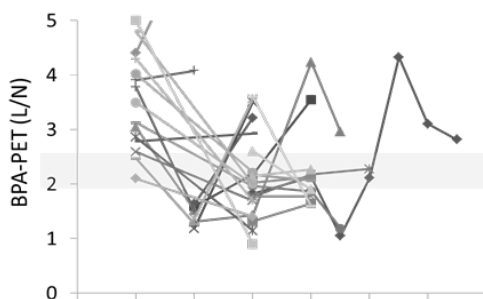


図5. 複数回撮影を行った例のL/N比の推移

#### 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) 悪性神経膠腫の放射線治療後再発例に対するホウ素中性子捕捉療法の成績。川端信司、平松亮、古瀬元雅、松下葉子、二村元、大西宏之、黒岩敏彦、近藤夏子、鈴木実、櫻井良憲、田中浩基、小野公二、宮武伸一、定位放射線治療 18: 43-49. 2014、査読有

〔学会発表〕(計 17 件)

FBPA-PET -病態診断の有用性と標準化に向けた検討- 松下葉子. 第5回BNCTなかもずセミナー. 2015/3/17. 大阪府立大学BNCT研究センター(大阪府堺市)

再発悪性神経膠腫に対するBNCTの臨床試験と画像診断. 川端信司、宮武伸一、平松亮、松下葉子、野々口直助、古瀬元雅、田中浩基、鈴木実、小野公二、黒岩敏彦. 2015/2/13-14. 第38回日本脳神経CI学会総会. ウィンクあいち(愛知県名古屋)

新規ホウ素投薬プロトコールによる再発悪性神経膠腫に対するBNCTの臨床試験. 川端信司、宮武伸一、平松亮、二村元、松下葉子、野々口直助、古瀬元雅、黒岩敏彦、田中浩基、櫻井良憲、近藤夏子、鈴木実、小野公二. 第32回日本脳腫瘍学会学術集会. 2014/11/30-12/2. シェラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル(千葉県浦安市)

当院における高齢者神経膠芽腫に対する治療成績. 松下葉子、川端信司、野々口直助、古瀬元雅、田村陽史、梶本宜永、宮武伸一、黒岩敏彦. 第73回日本脳神経外科学会学術総会. 2014/10/9-11. グランドプリンスホテル新高輪(東京都港区)

PET 検査と悪性髄膜腫に対するホウ素中性子捕捉療法の適応拡大. 川端信司、二村元、平松亮、松下葉子、野々口直助、古瀬元雅、黒岩敏彦、田中浩基、櫻井良憲、鈴木実、小野公二、宮武伸一. 第

52 回日本癌治療学会学術集会 . 2014/8/28-30. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)  
再発悪性神経膠腫に対するホウ素中性子捕捉療法の臨床成績. 川端信司、二村元、松下葉子、古瀬元雅、野々口直助、黒岩敏彦、田中浩基、櫻井良憲、近藤夏子、鈴木実、小野公二、宮武伸一. 第 11 回日本中性子捕捉療法学会学術大会. 2014/7/5-6. 大阪大学吹田キャンパスコンベンションセンター (大阪府吹田市)  
Clinical results of Boron neutron capture therapy for the patients with malignant meningioma. S. Kawabata, S-I. Miyatake, G. Futamura, R. Hiramatsu, Y. Matsushita, M. Furuse, Y. Tamura, T. Kuroiwa, H. Tanaka, Y. Sakurai, S-I. Masunaga, M. Suzuki, K. Ono. The 16th International Congress on Neutron Capture Therapy. 2014/6/14-19. Helsinki, Finland  
悪性脳腫瘍既治療例に対する BPA-PET を用いた病態診断と治療への貢献. 松下葉子、川端信司、宮武伸一、黒岩敏彦. 2014/2/28-3/1. 第 37 回日本脳神経 CI 学会総会. 大宮ソニックシティ (埼玉県さいたま市)  
脳腫瘍における <sup>18</sup>F-BPA PET 画像の標準化を目指した解釈. 松下葉子、川端信司、古瀬元雅、宮武伸一、黒岩敏彦. 2013/10/24-26. 第 51 回日本癌治療学会学術集会. 国立京都国際会館 (京都府京都市)  
脳腫瘍における <sup>18</sup>F-BPA PET 画像の標準化を目指した解釈. 松下葉子、川端信司、古瀬元雅、宮武伸一、黒岩敏彦. 2013/10/18-19. 第 14 回日本分子脳神経外科学会. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)  
新規診断膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法を用いた多施設共同試験. 川端信司、平松亮、松下葉子、古瀬元雅、黒岩敏彦、近藤夏子、鈴木実、小野公二、宮武伸一. 2013/10/18. 日本脳神経外科学会第 72 回学術大会. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)  
悪性脳腫瘍克服へ向けたホウ素中性子捕捉療法の試み. 川端信司、平松亮、古瀬元雅、松下葉子、宮武伸一、黒岩敏彦、鈴木実、増永慎一郎、近藤夏子、小野公二. 2013/10/03. 第 72 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

〔図書〕(計 0 件)  
〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)  
取得状況 (計 0 件)  
〔その他〕

ホームページ等

## 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

### (4) 研究協力者

川端 信司 (Kawabata Shinji)  
大阪医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 20340549

古瀬 元雅 (Furuse Motomasa)  
大阪医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 70340560