

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15556

研究課題名（和文）分子イメージングとモンテカルロ計算を用いた²¹¹At標識化合物の組織吸収線量評価研究課題名（英文）Dosimetry of ²¹¹At-labeled compounds using molecular imaging and Monte Carlo simulation

研究代表者

右近 直之（Ukon, Naoyuki）

福島県立医科大学・公私立大学の部局等・助教

研究者番号：70792985

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：核医学治療では投与量に応じた組織吸収線量の推定による治療計画や治療効果判定や副作用の予測が重要である。特に線放出核種による核医学治療は線の飛程が短いため、組織内の局在性を反映した分布を正確に測定する必要がある。²¹¹Atの線は直接可視化できないため、¹²³IをサロゲートとしてSPECT装置を用いて担癌モデルにおける²¹¹At標識化合物の体内動態を正確に評価する方法を確立した。画像から得られた組織や細胞の集積率及び体内動態を参照したモンテカルロシミュレーションによる吸収線量予測を行うことで、²¹¹At標識化合物を投与する前に治療効果や副作用を推定する根拠となる組織吸収線量評価法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

核医学治療における投与量に応じた組織吸収線量の推定技術の発展はこれまで一定の投与量や体重に応じた投与量により実施されていた核医学治療において、より安全かつ効率的な治療が可能となる。特に線放出核種による核医学治療は近年様々な核種が用いられ、研究されているが確立された線量評価法は存在しない。本研究の成果により組織内の局在性を反映した分布を正確に反映したモンテカルロシミュレーションによる吸収線量予測を行うことで、化合物を投与する前に治療効果や副作用を推定する根拠となる情報を提示できるようになり、これまで判別のつかなかったより多くの治療が可能となることが示唆され、実診療においても資するものである。

研究成果の概要（英文）：In radionuclide therapy, it is important to estimate the tissue absorbed dose according to the injection activity for treatment planning, evaluation of treatment effect, and prediction of side effects. Especially in radionuclide therapy with alpha emitters, it is necessary to accurately measure the distribution reflecting the localization in the tissue due to the short range of alpha particles. Since the alpha particles of ²¹¹At cannot be visualized directly, we have established a method to accurately evaluate the disposition of ²¹¹At-labeled compounds using a SPECT system with ¹²³I as a surrogate. By predicting the absorbed dose using Monte Carlo simulation based on the accumulation rate of tissues obtained from the images and their disposition, we have developed a method to evaluate the tissue absorbed dose as a basis for estimating the therapeutic effect and side effects before administering ²¹¹At-labeled compounds.

研究分野：核医学

キーワード：核医学治療 線 分子イメージング モンテカルロシミュレーション 線量評価 医学物理

1. 研究開始当初の背景

放射性同位元素(RI)による核医学治療(RI 内用療法)には、従来から¹³¹Iによる甲状腺癌の治療など核種が使用されてきたが、線は線エネルギー付与(LET)が格段に大きいため、核種よりも少ない投与量で高い治療効果が期待できる半面、投与量の変化による効果や副作用の影響が患者ごとに異なる可能性があり個別化が必要である。国内外では現在、核種である²¹¹Atや²²⁵Acの臨床応用を目指した研究開発が進められているが、その中で²¹¹Atはサイクロトロンで製造できるため安全に制御可能なことから、臨床応用に最も適している。

線は体外に透過しないため、²¹¹At標識化合物の正確な生体内分布の測定や動態解析はできない。そのため、腫瘍および正常組織における²¹¹At標識化合物の濃度を測定する方法がなく、正確な吸収線量は予測困難である。そこで²¹¹Atと同じハロゲンに属し化学的性質が類似するヨウ素の放射性同位体(¹²³I,¹²⁴I)を用いれば、²¹¹Atの体内動態を間接的に評価できる可能性がある。その際、²¹¹Atとヨウ素には、ある程度の相違(²¹¹Atの金属特性など)が予想されるため、ヨウ素から推定した²¹¹Atの体内分布の誤差を明らかにする必要がある。さらに画像から得られた腫瘍や正常組織の集積及び体内動態から、近年急速に発達したモンテカルロ計算で放射能の挙動のシミュレーションを行うことで、実測できない核種の吸収線量計算に基づく投与量設計が可能となる。モンテカルロシミュレーションでは、DNAや細胞など微視的な領域を対象としたマイクロドジメトリーと、人体など巨視的な領域を対象としたマクロドジメトリーの知見を融合した吸収線量予測が可能である。

分子イメージングを用いた吸収線量測定の多くは、人体を模擬したMIRD法による推定であるが、線は飛程が非常に短いため詳細な放射線挙動を反映した吸収線量予測が重要で、モンテカルロシミュレーションが有効である。高LETの線は少ない投与量で高い治療効果が期待できるが、適応や安全性を評価する個別化を実現するためには、患者ごとに画像データを取得して吸収線量を解析する手法を開発しなければならない。

2. 研究の目的

核種による核医学治療においては、投与量に応じた組織吸収線量の推定による治療効果や副作用の予測が重要である。本研究は、線放出核種²¹¹Atによる治療の最適化のために、分子イメージングの手法による²¹¹Atの組織吸収線量評価法を開発する。²¹¹Atから放出される線は可視化できないため、放射性ヨウ素(¹²³I,¹²⁴I)をサロゲートとして動物用イメージング装置を用いて担癌モデルにおける²¹¹At標識化合物の体内動態を正確に評価する方法を確立する。PETやSPECTなどの分子イメージングは高精度な定量法であるため、¹²³Iをガンマカメラで定量測定し、²¹¹Atの画像評価よりも簡便かつ高精度な放射性ヨウ素を用いた画像で、腫瘍への集積や副作用が問題となる正常組織への集積を定量的に評価し、治療の適格性や投与量を判断することで、より安全かつ正確な治療を行うことである。さらに、その画像から得られた組織や細胞の集積率及び体内動態を参照したモンテカルロシミュレーションによる吸収線量予測を行うことで、²¹¹At標識化合物を投与する前に治療効果や副作用を推定する根拠となる組織吸収線量評価法を開発する。

3. 研究の方法

¹²³IのSPECTおよびPlanar画像による²¹¹Atの定量評価の正確性の検討

対象とする放射線のエネルギー(SPECT: 100-200 keV)や装置の感度、検出システムの違いにより、SPECT/Planar画像では、それぞれ空間分解能や均一性、定量性などの画像的な性質が異なる。放射性ヨウ素を²¹¹Atの体内分布を推定するためのサロゲートと位置づけ、汎用性の高いSPECT(¹²³I)との定量性の比較を行う。SPECT/CT装置の性能評価に用いられる均一ファントム、Derenzoファントム、Defriseファントムなどによる実験でSPECT及びPlanar画像を比較し、各画像の定量性及び正確性を評価した。

²¹¹Atの核種自体は可視化できないが、特性X線(79 keV)を検出することで、SPECT及びPlanar撮像による画像化が可能と考えられる。ファントムを用いたイメージングにより²¹¹Atを定量化し、¹²³Iで得られた画像と比較した。

動態画像解析による²¹¹Atの薬物動態測定の正確性の検討

担癌モデルマウスを作成し、²¹¹At標識化合物の腫瘍及び正常組織への経時的な集積(%ID/g)を放射性ヨウ素標識化合物と比較した。放射性ヨウ素標識化合物と²¹¹At標識化合物の投与開始時点から連続的にPlanar画像をそれぞれ収集して定量化を行い、体内蓄積、排泄率および排泄

経路を調べ、各時相で組織を取り出し、カウンターを用いてそれぞれの核種の組織への集積を測定することで、経時的な腫瘍及び正常組織の吸収線量を実測し画像による体内動態測定の正確性を定量的に評価した。

サロゲートイメージを用いたモンテカルロ計算の吸収線量推定の妥当性検討

放射性ヨウ素の画像で得られた各組織の集積からモンテカルロシミュレーション（計算コード：PHITS 及び Geant4）及びMIRD法を用いて吸収線量を評価し、 ^{211}At 標識化合物の各組織における吸収線量を推定した。担癌マウスに対する ^{211}At 標識化合物の投与量を段階的に変化させ、治療効果と副作用の関係を明らかにした。それらの結果をモンテカルロシミュレーション及びMIRD法で推定した腫瘍及び正常組織への吸収線量と比較することにより、モンテカルロシミュレーションによる全身の吸収線量推定の正確性を評価した。

4. 研究成果

^{123}I の SPECT および Planar 画像による ^{211}At の定量評価の正確性の検討

Derenzo、NEMA-2007 ファントムにそれぞれ ^{211}At および ^{123}I を封入し各放射能濃度で画像の比較を行った。SPECT 装置は Siemens Inveon PET/SPECT/CT を用いた。データ収集時間は 60 分間とし、サンプリング角度を 6 度で step-and-shoot モードで撮像した。ピンホール径 2 mm の Single Pinhole collimator を使用した。ベッドを移動させながら検出器が回転するヘリカルスキャンで撮像した。ベッド移動量は 100 mm とし、検出器回転数を 1.0 とした。画像再構成には 3D-OSEM 法を用い吸収・散乱線補正を行った。Iteration を 8 とし、subset は 4 とした。画像マトリクスサイズは 120×120 とし Voxel size は 0.5 mm とした。SPECT 画像の表示及び解析には Siemens Inveon Research Workplace (version 4.2) を使用した。Derenzo ファントムの画像データから空間分解能を、NEMA ファントムの画像データから Recovery coefficient (RC) およびシステム不均一性(%NU)を評価した。(図 1)

さらに正常マウスに対し ^{123}I -MIBG 及び ^{211}At -MABG を投与しそれぞれピンホール径 1mm の 5 Pinhole collimator を用い上記と同条件で撮像した。(図 2)

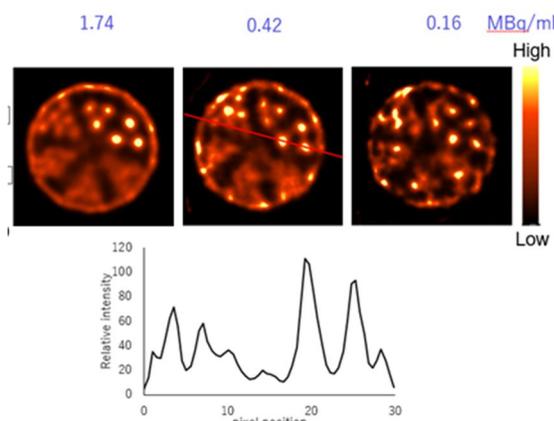


図 1 ^{211}At の Derenzo phantom SPECT 画像

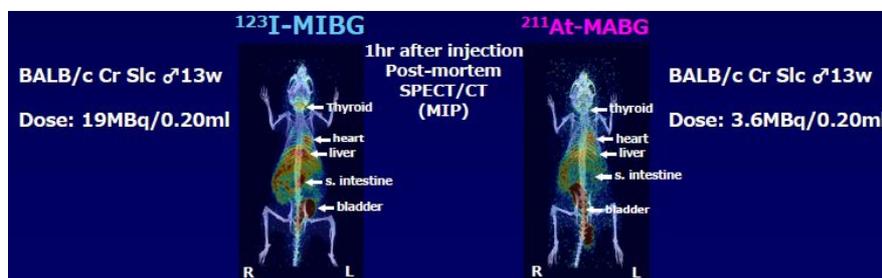


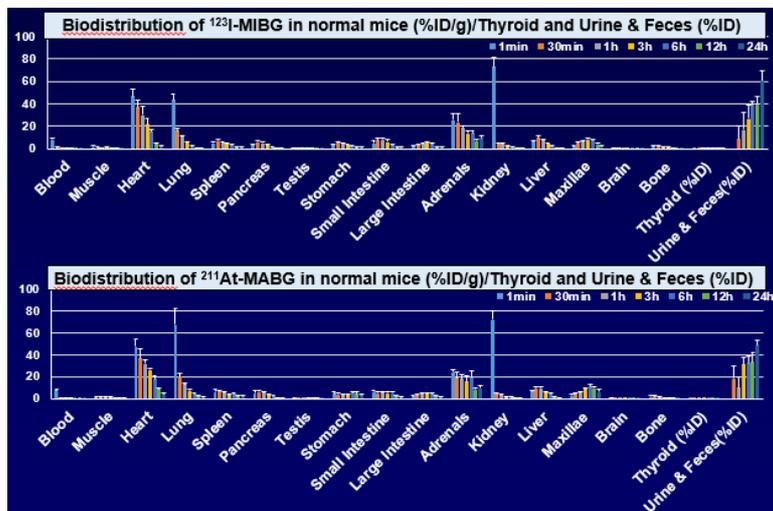
図 2 SPECT/CT images of ^{123}I -MIBG and ^{211}At -MABG in normal mice

動態画像解析による ^{211}At の薬物動態測定の正確性の検討

雄の正常マウスに 997 kBq の ^{123}I -MIBG、483 kBq の ^{211}At -MABG を静脈内投与した。各タイムポイントでの組織中の放射能濃度 (%ID/g) を測定した (各群 $n = 5$)。 ^{211}At -MABG と ^{123}I -MIBG は、正常マウスにおいて、各タイムポイントで非常に類似した体内分布プロファイルを示した。(図 3) ^{123}I -MIBG は、コンパニオン診断薬として ^{211}At -MABG による放射線治療の治療方針決定のため

めの線量測定やイメージングに使用できる可能性がある。

図3 ^{123}I -MIBG および ^{211}At -MABG の生体内分布比較



サロゲートイメージを用いたモンテカルロ計算の吸収線量推定の妥当性検討

放射性ヨウ素の画像で得られた各組織の集積からモンテカルロシミュレーション（計算コード：PHITS）による計算体系の構築を行った。また MIRD 法を用いて吸収線量を評価し、 ^{211}At -MABG の各組織における吸収線量を推定した。正常マウスに対する ^{211}At -MABG の投与量を段階的に変化させ、治療効果と副作用の関係を明らかにした。それらの結果をモンテカルロシミュレーション及び MIRD 法で推定した腫瘍及び正常組織への吸収線量と比較することにより、モンテカルロシミュレーションによる全身の吸収線量推定の正確性を評価した。これらのデータは論文を執筆中である。

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 Ukon Naoyuki, Zhao Songji, Washiyama Kohshin, Oriuchi Noboru, Tan Chengbo, Shimoyama Saki, Aoki Miho, Kubo Hitoshi, Takahashi Kazuhiro, Ito Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Human dosimetry of free 211At and meta-[211At]astatobenzylguanidine (211At-MABG) estimated using preclinical biodistribution from normal mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EJNMMI Physics	6. 最初と最後の頁 58～58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40658-020-00326-7	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 Oriuchi Noboru, Aoki Miho, Ukon Naoyuki, Washiyama Kohshin, Tan Chengbo, Shimoyama Saki, Nishijima Ken-ichi, Takahashi Kazuhiro, Ito Hiroshi, Ikezoe Takayuki, Zhao Songji	4. 巻 10
2. 論文標題 Possibility of cancer-stem-cell-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia using 211At-CXCR4 monoclonal antibody	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6810～6810
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-63557-9	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 Sakashita Tetsuya, Watanabe Shigeki, Hanaoka Hirofumi, Ohshima Yasuhiro, Ikoma Yoko, Ukon Naoyuki, Sasaki Ichiro, Higashi Tatsuya, Higuchi Tetsuya, Tsushima Yoshito, Ishioka Noriko S.	4. 巻 35
2. 論文標題 Absorbed dose simulation of meta-211At-astato-benzylguanidine using pharmacokinetics of 131I-MIBG and a novel dose conversion method, RAP	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 121～131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-020-01548-6	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 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件／うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Keiichiro Yoshinaga, Songji Zhao, Komei Washino, Miho Aoki, Ken-ichi Nishijima, Saki Shimoyama, Naoyuki Ukon, Chengbo Tan, Kohshin Washiyama, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito, Tatsuya Higashi
2. 発表標題 Possibility of 123I-meta-iodobenzylguanidine (123I-MIBG) as a companion diagnostic drug for therapeutic alpha-emitting meta-211At-astato-benzylguanidine (211At-MABG) in normal mice
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) 2019 Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoyuki Ukon, Songji Zhao, Keiichiro Yoshinaga, Komei Washino, Miho Aoki, Ken-ichi Nishijima, Saki Shimoyama, Chengbo Tan, Kohshin Washiyama, Noboru Oriuchi, Kazuhiro Takahashi, Tatsuya Higashi, Hiroshi Ito
2. 発表標題 Similarities and differences of dosimetry between meta-[211At]astatobenzylguanidine (211At-MABG) and meta-[123I]iodobenzylguanidine (123I-MIBG) as companion diagnostic drug
3. 学会等名 32nd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohshin Washiyama, Miho Aoki, Taiki Joho, Naoyuki Ukon, Ken-ichi Nishijima, Kazuhiro Takahashi, Songji Zhao, Noboru Oriuchi
2. 発表標題 An effort to diagnostic and therapeutic nuclear medicine at Fukushima Medical University using two medical cyclotrons
3. 学会等名 International Symposium on Trends in Radiopharmaceuticals (ISTR-2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 右近 直之、趙 松吉、鷺山 幸信、織内 昇、粟生木 美穂、西嶋 剣一、譚 成博、下山 彩希、久保 均、高橋 和弘、伊藤 浩
2. 発表標題 小動物用SPECT装置を用いた211Atによる画像化の基礎検討
3. 学会等名 日本分子イメージング学会第14回学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 粟生木 美穂、西嶋 剣一、鷺山 幸信、城竈 大輝、下山 彩希、右近 直之、趙 松吉、鷺野 弘明、高橋 和弘、東 達也、伊藤 浩
2. 発表標題 Search for TLC procedure of meta-[211At]astatobenzylguanidine ([211At]MABG)
3. 学会等名 第59回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 趙 松吉、吉永 恵一郎、粟生木 美穂、右近 直之、下山 彩希、西嶋 剣一、鷲山 幸信、鷲野 弘明、高橋 和弘、東 達也、伊藤 浩
2. 発表標題 Evaluation of similarities between 123I-MIBG and 211At-MABG distribution in normal mice
3. 学会等名 第59回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoyuki Ukon, Songji Zhao, Kohshin Washiyama, Noboru Oriuchi, Miho Aoki, Chengbo Tan, Saki Shimoyama, Hitoshi Kubo, Ken-ichi Nishijima, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Itoh
2. 発表標題 Biodistribution and dosimetry of free 211At and meta-[211At]astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice
3. 学会等名 The 11th International Symposium on Targeted-Alpha-Therapy (TAT11) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 右近 直之、趙 松吉、鷲山 幸信、織内 昇、粟生木 美穂、西嶋 剣一、譚 成博、下山 彩希、久保 均、高橋 和弘、伊藤 浩
2. 発表標題 211Atの画像化への挑戦
3. 学会等名 第15回小動物インビボイメージング研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 趙松吉、粟生木美穂、鷲山幸信、右近直之、譚成博、下山彩希、久保均、織内昇、高橋和弘、伊藤浩、竹之下誠一
2. 発表標題 正常マウスにおけるフリー-211Atおよびmeta-[211At t]astatobenzylguanidine (MABG)の体内分布
3. 学会等名 第58回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 右近直之, 鷺山幸信, 趙松吉, 織内昇, 粟生木美穂, 譚成博, 下山彩希, 久保均, 高橋和弘, 伊藤浩
2. 発表標題 正常マウスにおけるフリー-211Atおよびmeta-[211At]astatobenzylguanidine (MABG)の組織吸収線量評価
3. 学会等名 第58回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 右近直之, 趙松吉, 下山彩希, 久保均, 伊藤浩
2. 発表標題 核種ごとのCross Calibration Factor (CCF) 測定は必要か? ~小動物用PET/CT装置における検討~
3. 学会等名 第14回小動物インビボイメージング研究会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 右近直之, 鷺山幸信, 趙松吉, 織内昇, 粟生木美穂, 譚成博, 下山彩希, 久保均, 高橋和弘, 伊藤浩
2. 発表標題 正常マウスにおけるフリー-211Atおよび211At-MABGの体内分布と組織吸収線量評価
3. 学会等名 第8回核医学画像解析研究会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Naoyuki Ukon, Kohshin Washiyama, Zhao Songji, Noboru Oriuchi, Miho Aoki, Chengbo Tan, Saki Shimoyama, Hitoshi Kubo, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito
2. 発表標題 Human internal radiation dose estimation using pharmacokinetics of free 211At and meta-[211At]astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice
3. 学会等名 The 3rd Int. Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (国際学会)
4. 発表年 2018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
---------	---------