

令和 3 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15623

研究課題名(和文) 肝臓の放射線治療最適化を目指した新規MRI診断法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel MRI diagnostic method for optimizing radiotherapy of liver cancer

研究代表者

古田 寿宏 (Furuta, Toshihiro)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20597885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：共同研究機関である国立がん研究センターにて、動物実験倫理委員会の承認を得た上で、以下の動物実験を行った。正常モデルラットを用い、SPI0を投与したのち、20Gyの単回放射線照射を肝臓に対して行い、9.4T装置によるMRI撮影を行った。結果、照射7日後のMRIにおいて、肝臓の照射域は非照射域に比べて低信号を示した。この結果は、臨床とほぼ等価な照射線量で肝臓における照射域の描出が可能であることを示している。組織学的検索結果から、照射域においてはクッパー細胞によるSPI0の分解が正常肝実質で起こる速度よりも遅く、鉄粒子が残存した結果、非照射域に比べて肝信号の回復が遅延して見えたものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの研究成果から、30Gyの単回照射であれば、我々の提示する新規MRI診断法によって照射1週間後に照射域が描出されることが示されていた。本研究で行った20Gyの単回照射線量は、LQモデルによる線量換算上、臨床とほぼ等価な照射線量において肝臓における照射域の描出が可能であることを示している。よって、臨床応用に大きく近づくことが期待できる。

研究成果の概要(英文)：The following animal experiments were conducted at the National Cancer Center, a collaborating research organization, after obtaining approval from the Animal Experiment Ethics Committee.

Normal female rats were examined. Four hours after systemic SPI0 administration, the left lobe was selectively irradiated at 20Gy. Liver T2* maps were acquired 7 days later using a 9.4T scanner. The livers were excised and examined histologically. The irradiated area showed T2*-weighted hypointensity with significantly shorter T2* values than those in the non-irradiated area. This result indicates that it is possible to visualize the irradiated area in the liver with an irradiation dose almost equivalent to the clinical dose. The histological results suggest that the degradation of SPI0 by Kupffer cells in the irradiated area is slower than that in the non-irradiated area, and that the liver signal recovery appears to be delayed compared to the non-irradiated area as a result of residual iron particles.

研究分野：肝臓の画像診断

キーワード：新規MRI診断法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝癌は、日本における疾病対策上、重要な疾患の一つである。近年、肝癌の放射線治療数が増加し、研究報告も増えている。放射線治療技術が進歩し、腫瘍組織に線量を集中させ、周囲臓器の線量を低減できるようになったからである。一般的に、放射線治療においては画像で確認できる腫瘍の体積に加え、腫瘍周囲の肝実質をある程度含めた照射域を設定する。この肝実質領域を放射線治療マージンと呼ぶが、照射直後に、放射線治療マージンを確認することは難しいとされる。なぜなら、放射線肝障害による浮腫や肝萎縮といった形態学的変化は、通常、治療終了後 2~6 週間後に CT や MRI で検出可能となるからである。それよりも早期に照射域、特に放射線治療マージンを画像で確認できれば、治療計画の見直しや放射線肝障害の予測に役立つと考えられる。応募者は、超常磁性酸化鉄製剤 (SPIO) を用いる新規 MRI 診断法により、早期に放射線照射域を描出しうることを動物実験において示してきた。具体的には、正常肝モデルラットや肝癌モデルラットにおいて、SPIO を用いる新規 MRI 診断法により、30~70 Gy の放射線を単回照射すると、4~7 日後の MRI において、照射域が低信号となることを見出した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、SPIO を用いる新規 MRI 診断法により、肝癌の放射線治療における照射域の早期描出が可能かどうかを調べることである。

3. 研究の方法

本動物実験は国立がん研究センター動物実験倫理委員会の承認を受けて実施した。正常の雌ラットにおいて、吸入麻酔下に、20 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 体重の SPIO (Resovist; Fujifilm RI Pharma Co, Tokyo, Japan) を静脈内投与し、T2*強調 MRI (T2*WI) (TR/TE/FA = 500/10 ms/30°) を撮影した。その後、吸入麻酔下にラットを開腹し、腫瘍を含む肝左葉を体外に露出させた。腹部臓器への被曝線量を低減するために、体外に出した肝左葉の下に鉛板を挿入し、腫瘍と周囲の肝組織のみに照射されるよう、それ以外の部分を鉛で覆った。以上の準備を行った後、前方 1 門照射によって 20Gy の X 線単回照射を行った (図 1)。

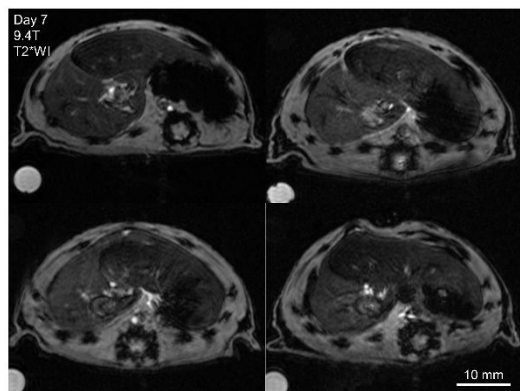
7 日後に、SPIO の追加投与なしに肝の T2*強調 MRI (T2*WI) (TR/TE/FA = 500/10 ms/30°) を撮影し、Multiple Gradient Echo sequence (Bruker Biospin, TR/TE/FA = 1000/3.1-18.5 ms [5 steps]/25°) による T2* マッピングを行った。照射域である肝左葉、非照射域である肝右葉、腫瘍の相対信号強度 (筋肉の信号強度との比を計算した) および T2* 値を計測し、それぞれの比較を行った。MRI 後、肝を摘出し、組織標本を作製した。鉄染色、CD68 免疫染色を行い、肝左葉、肝右葉における鉄沈着数、クッパー細胞数の比較を行った。



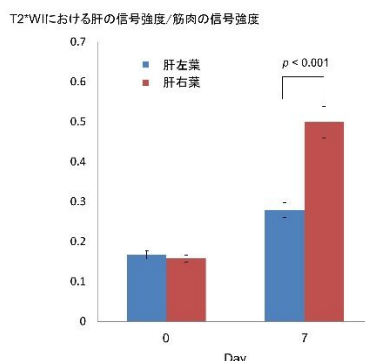
(図 1)

4. 研究成果

照射 7 日後の MRI において、肝臓の照射域 (左葉) は非照射域 (右葉) に比べて低信号を示した (図 2,3)。



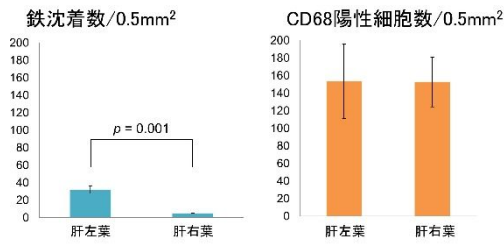
(図 2)



(図 3)

LQモデルによる線量換算上、腫瘍を対象として $d = 10$ とすると、1回線量 20 Gy は、分割照射における 1回 2 Gy \times 25回の 50 Gy に相当する。肝細胞癌への照射線量で報告が多いのは 50 Gy 前後であるため、この結果は、臨床とほぼ等価な照射線量で肝における照射域の描出が可能であることを示している。組織学的には照射域（肝左葉）の鉄沈着数が非照射域（肝右葉）に比べて多く（図 4）、照射域においてはクッパー細胞による SPIO の分解が正常肝実質で起こる速度よりも遅くなり、磁化率効果の高い鉄粒子が残存した結果、非照射域に比べて肝信号の回復が遅延して見えたものと考えられた。現在は、研究成果の論文文化にむけて、解析結果をまとめている。2020年には、本研究の前段階にあたる 30Gy の放射線を単回照射したモデルにおける実験結果をまとめた英語論文を発表した。

Day 7における組織所見



(図 4)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Furuta T, Yamaguchi M, Minami M, Abe O, Fujii H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Treatment margins in radiotherapy for liver tumors visualized as T2*-hypointense areas on SPIO-enhanced MRI at 9.4 T.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Magn Reson Mater Phy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10334-020-00838-4	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>前臨床・in vivoイメージング研究 https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/functional_imaging/kashiwa/research_summary/020/20170804192835.html 平成 29年度 東京大学低温センター年報 http://www.crc.u-tokyo.ac.jp/publication/annualreport/parts/AnnualReport2017.pdf</p>
--

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
研究協力者	山口 雅之 (Yamaguchi Masayuki)		
研究協力者	阿部 修 (Abe Osamu)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	山下 英臣 (Yamashita Hideomi)		

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