

平成 2 2 年 3 月 3 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591665

研究課題名（和文）PET 膜輸送担体機能定量法に基づいた悪性脳腫瘍のターゲット療法の開発

研究課題名（英文）PET guided target therapy for malignant brain tumor using carrier mediated transport of boronated radiolabelled pharmaceutical and boron neutron capture therapy.

研究代表者

成相 直（NARIAI TADASHI）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00228090

研究成果の概要：

悪性脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の適切な運用を目指した治療時の腫瘍内ホウ素濃度の健常組織比を PET により定量するための実用的手法の開発を行った。

研究期間内に 25 名の悪性脳、頭蓋底腫瘍患者に対し ^{18}F -BPA による PET イメージングを行った。悪性神経膠腫患者 15 名に対しては診断薬静注後の腫瘍および正常脳組織内のトレーサー濃度を 1 時間の経時計測を行い組織内放射活性曲線（Time activity curve; TAC）を得た。さらに、経時的動脈採血による動脈血の TAC を得た上で、モデル解析により BNCT 施行時の中性照射時点における組織ホウ素濃度平均の腫瘍対健常脳比（T/N）を算出した。この比は、動脈採血を行わずとも定常状態において得られる T/N と有意な相関を示すことが確認できた。次に、全例で ^{11}C メチオニン（MET）による PET 撮影も同日に行うことで、MET と BPA の T/N の比較も行った。両者間にも有意な相関が存在することが確認された。また、FBPA の T/N は常に MET の T/N よりも高値であることも明らかになった。

この研究により、BNCT 施行時のホウ素濃度の T/N は ^{18}F -BPA PET の定常スキャンにより推定できるとともに、MET PET によってもその最低ラインを決定できることが明らかになった。すなわち、アミノ酸輸送体機能を計測できる PET プローブであれば、BNCT により効果が期待できる悪性腫瘍患者のスクリーニングに用いることが出来、至適治療計画の策定に有効利用が出来ることが明らかになった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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・PET

科学研究費補助金研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

脳原発の悪性脳腫瘍であるグリオーマは、脳内に存在する神経膠細胞が腫瘍化したものであり正常に機能している脳神経構造の中に浸潤性に広がる性質を有する。その中で最も悪性の神経膠芽腫は、ヒトの全悪性腫瘍の中でこの数 10 年間ほとんど治療効果に著しい改善が見られていない数少ない腫瘍の一つである。グリオーマ治療の困難の原因の一つは、腫瘍細胞が正常脳と明らかな境界を持たず浸潤性に広がり、正常に機能している脳構造と混在している部の血管には血液脳関門が存在し治療薬剤の到達が困難であったり、造影剤を用いての診断がうまくできないなどの特質があるためである。これを克服するための一つの考え方として、脳血管内皮細胞や腫瘍細胞に存在する、膜輸送担体を經由して通過し腫瘍細胞に特異的に取り込まれる物質を用い診断やひいては治療物質の輸送に用いるという手法が考えられる。悪性神経膠腫の治療にホウ素中性子補足療法を応用する手法は、腫瘍細胞に存在する、膜輸送担体を經由して通過し腫瘍細胞に特異的に取り込まれる物質を用いて殺腫瘍効果を期待するターゲット療法である。血液脳関門をアミノ酸輸送担体を經由して通過する硼素化合物である、borono-phenyl-alanine(BPA)を用い輸送担体經由で腫瘍細胞に特異的に取り込まれた硼素をターゲットに中性子線照射を行うからである。そして、治療の線量計画に腫瘍組織内硼素濃度の健常脳比の monitoring が必要でありそれを可能とするためのポジトロン標識 BPA= ^{18}F -fluoro-borono-phenyl-alanine(^{18}F -BPA)の治療前 PET 計測が必須とみなされている。

成相、石渡、松村は 2005 年より共同研究を開始し、東京都老人総合研究所（現東京都健康長寿医療センター研究所）にて FBPA-PET による脳腫瘍患者の臨床計測が認可される段階に到達し、BNCT に際する PET の実用的運用を目指して本研究を組織した。

2. 研究の目的

研究の目的は、血液脳関門と腫瘍細胞膜の輸送担体を經由して細胞内にとりこまれかつ正常の組織の細胞内濃度に比して最も腫瘍細胞内濃度の高い状態を得ることのできる物質の検討と、かつその濃度比を PET 計測によって判定するための解析手法

の確立である。こうして送り込んだ物質をターゲットとして行う治療として中性子補足療法の効果検討を PET を用いて行うことも目的とする。利用可能な輸送担体としては中性アミノ酸輸送担体が最も有望であるが、他に臨床利用可能な標識化合物としてコリン輸送担体經由で輸送される ^{11}C コリンの有用性についても検討した。

また中性子捕捉療法(BNCT)へのFBPA-PET計測法の至適な利用法の検討として、このヒトへの投与時の動態解析から、実際の治療時に非放射標識化合物(BPA)を静脈持続注入した場合に得られる腫瘍内硼素濃度のシュミレーション法とその定量画像化の手法についても検討した。そして臨床プロトコルに則って行われたBPA使用によるホウ素中性子療法患者の治療医効果のモニタリングをアミノ酸PETの手法で行うことで、術前濃度推定と治療効果の対比検討を行うことも目的とした。

3. 研究の方法

中性子捕捉療法へのFBPA-PETの応用法として、PET画像計測法からの治療時の腫瘍内硼素濃度の推定法に関する検討を行う。PET画像計測時には通常診断薬剤（ここではFBPA）のbolus静注で行うのが普通であるが、BPAを硼素中性子捕捉療法時に投与する場合は2時間の持続点滴静注が必要である。よって、治療時の組織内硼素濃度を治療前画像から推定するためには、持続スキャンを行い診断薬剤の脳内（および腫瘍内）動態と血中濃度を持続計測した上でコンパートメントモデルに基づいたモデル式を立て、計算式を確定する必要があるのである。そのため初期の悪性神経膠腫患者の測定では全例動脈ラインを確保の上、持続採血により血中放射活性曲線（Time activity curve; TAC）を得るとともに、最低 60 分の PET ダイナミック撮影により腫瘍および健常脳の TAC も得た。これらにより得られる化合物の以降定数を用いたシュミレーションにより、BNCT における中性子照射時のホウ素濃度の腫瘍対健常脳比 (T/N) を算出した。

後期には、他の脳および頭蓋底悪性腫瘍（転移癌、悪性髄膜腫、悪性黒色腫）患者も被験者とし動脈採血無しでの定常状態撮影によりトレーサー放射活性の T/N を算定した。

全被験者は、同日に ^{11}C メチオニン (MET) を用いた PET 撮影も行い、FBPA と MET 画像を重ね合わせた上で同一部位のそれぞれの T/N に関し比較を行った。

また、他の PET 腫瘍イメージプローブである、 ^{11}C コリンの意義の検証、そして新しい遺伝子合成能計測の化合物である ^{11}C チオチミジン開

発のための開発研究をすたーとした。

4. 研究成果

1) 中性子捕捉療法へのFBPA-PETの応用法として、PET画像計測法からの治療時の腫瘍内硼素濃度の推定法についての検討を行なった。FBPA静注後一時間のダイナミックスキャンを12名の悪性グリオーマ患者に対し行い、動態解析で得られた薬剤の移行定数からルンゲクッタ法という薬物動態の推定法を用いて、ホウ素中性子捕捉療法時に行われるBPAの一時間ないし2時間持続投与により得られるBPAの腫瘍健常脳比をシミュレートした。この値とFBPA-PETの後期定性画像、および同日に行ったMET-PETの定性画像で得られるトレーサーの腫瘍健常脳比を比較検討した。その結果これらはいずれも有意な正の相関を持ち充分信頼できる直線近似ができることが明らかとなった。アミノ酸プローブを用いたPET撮影にてホウ素中性子捕捉療法時の腫瘍組織内ホウ素濃度を推定し、適応となる患者のスクリーニングや至適値両計画の策定に用いる事ができると判断した。

2) FBPA-PETを、頭蓋底腫瘍、悪性髄膜腫、悪性黒色腫などへの応用を開始した。FBPAは頭頸部全領域の悪性腫瘍に対する有用なイメージングプローブであることが明らかとなった。

3) 脳腫瘍におけるコリン輸送担体機能の画像化とアミノ酸輸送機能との対比検討を行なった。これにより悪性脳腫瘍への応用にはアミノ酸プローブの方がより優れていることが明かとなった。

4) 本研究計画の中でのおおきな部分を占めると考えていたBNCT施行後の効果のPETによる追跡と言う目標は本研究期間に達成することができなかった。理由は原子力研究所の治療用原子炉の故障という予想外のアクシデントにより、治療症例蓄積がストップしたためである。そのため、研究期間を一年延長する手続きをとったが、結局復旧が年度末となり、治療症例のフォローは行えなかった。

5) その普及見通しの遅れが明らかになってからは、FBPA PETの計測対象を、中性子捕捉療法とは無関係にボランティア患者としてのリクルートを行い謝金を支払っての計測を行い、FBPAとメチオニンPETとの対比、FBPAの全身分布と全身被ばく線量の計測などのデータ収集を行い完了した。今後FBPA-PETを臨床利用のための十分なデータ蓄積が完了した。

6) BNCTの停止に伴い、PET画像をターゲットとしての悪性脳腫瘍のガンマナイフ治療法を積極的に行い治療後のデータを行った。悪性神経膠腫に対するPETガイドのガンマナイフ治療によって生命予後が改善することを示唆するデータが得られ国際学会で発表した。

7) 脳腫瘍に対する新しいPET診断薬候補として、DNA合成能計測薬である¹¹Cチオチミジン (¹¹C-4DST) の臨床利用に向けての開発をスタートし、被験者による臨床計測を開始した。薬剤の腫瘍への到達には血液脳関門の破壊がないと効率が悪いこと、しかし造影を受ける腫瘍部位の中での腫瘍増殖能の局所差の描出には有用性が高いことなどが判明した。

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7件)

1. Ohta Y, Nariai T, Ishii K, et al. Voxel- and ROI-based statistical analyses of PET parameters for guidance in the surgical treatment of intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Nucl Med*, 22:495-503, 2008.
2. Suzuki Y, Horie C, Kiyosawa M, et al. Measurement of the (11)C-flumazenil binding in the visual cortex predicts the prognosis of hemianopia. *J Neurol Sci*, 268:102-7, 2008.
3. Nariai T, Ishiwata K, Kimura Y, et al. PET pharmacokinetic analysis to estimate boron concentration in tumor and brain as a guide to plan BNCT for malignant cerebral glioma. *Appl Radiat Isot*, 67:S348-50, 2009.
4. Nojiri T, Nariai T, Aoyagi M, et al. Contributions of biological tumor parameters to the incorporation rate of L: -[methyl-(11)C] methionine into astrocytomas and oligodendrogliomas. *J Neurooncol*, 93:233-41, 2009.
5. Tanaka Y, Nariai T, Momose T, et al. Glioma surgery using a multimodal navigation system with integrated metabolic images. *J Neurosurg*, 110:163-72, 2009.

6. 仲川和彦, 青柳傑, 稲次基希, et al. 転移性脳腫瘍患者における全身FDG-PET/CTの有有用性. Neurological Surgery(0301-2603)2009. p. 159-66.

7. Tamura K, Aoyagi M, Wakimoto H, et al. Accumulation of CD133-positive glioma cells after high-dose irradiation by Gamma Knife surgery plus external beam radiation. J Neurosurg, 2010.

〔学会発表〕(計 10 件)

1. Nariai T, Tanaka Y, Momose T, Aoyagi M, Ishii K, Ishiwata K, Matsumura A, Yamamoto M, Ohno K. Multimodal Treatment System for Glioma with Integration of PET Amino Acids Imaging. The 75th Annual meeting of the American Association of Neurological Surgeons. 2007.4.14-19. Washington D.C., USA.

2. 成相直、石渡喜一、木村裕一、稲次基希、百瀬俊也、石井賢二、大野喜久郎。悪性神経膠腫の硼素中性子捕捉療法計画に際しての PET アミノ酸イメージの応用。第 47 回日本核医学学会学術総会、仙台市 2007.11.4-6

3. 成相直。PET 画像解析法の BNCT への応用。日本原子力研究開発機構平成 19 年度研究炉医療照射委員会。

4. 成相直。腫瘍イメージング。-脳疾患治療の立場から-。第 42 回腫瘍免疫核医学研究会。2007.9.15。千葉市。

5. 成相直、石渡喜一、木村裕一、稲次基希、百瀬俊也、山本哲哉、松村明、石井賢二、大野喜久郎。悪性神経膠腫の硼素中性子捕捉療法に際しての PET アミノ酸イメージの応用。第 5 回日本中性子捕捉療法学会学術大会。2008 年 7 月 25 日倉敷市

6. 成相直、田中洋次、百瀬俊也、田村郁、青柳傑、石井賢二、石渡喜一、山本昌昭、

大野喜久郎。(シンポジウム:新しい画像診断法の手術への応用) PET-MRI フュージョン画像を日常的に用いたグリオーマ手術治療-ナビゲーションガイド手術と定位放射線手術への応用-。第 67 回日本脳神経外科学会学術総会。2008 年 10 月 1-3 日。盛岡

7. Tadashi Nariai, Kiichi Ishiwata, Yuichi Kimura, Motoki Inaji, Toshiya Momose, Tetsuya Yamamoto, Akira Matsumura, Kenji Ishii, Kikuo Ohno. PET pharmacokinetic analysis to estimate boron concentration in tumor and brain as a guide to plan BNCT for malignant cerebral glioma. 13th International Congress on Neutron Capture Therapy. 2008.11.2-7, Florence, Italy.

8. 成相直。筑波大学附属病院特別講演会「次世代の PET 利用に向けて」。癌に対するアミノ酸 PET の展望。2008 年 1 月 28 日。筑波大学。

9. Tadashi Nariai. International Workshop for “PET for BNCT” (Lecture) Clinical Experience of FBPA-PET. . 2008.11.8. Pisa, Italy.

10. 成相直。第 38 回日本臨床神経生理学会学術大会。教育講演。PET の現状と今後。脳神経外科の立場より。2008 年 11 月 13 日。神戸市。

〔図書〕(計 3 件)

1. Ishiwata K, Kubota K, Nariai T, et al. Whole-body tumor imaging: [0-11C]methyl-L-tyrosine/positron emission tomography. . In: Hayat M, editor. Cancer Imaging: Instrument and Application. Amsterdam: Elsevier; 2008. p. 175-9.

2. Nariai T. Positron Emission Tomography in Moyamoya Disease. In: Cho B-K, Tominaga T, editors. Moyamoya Disease Update. Tokyo: Springer; 2010. p. 205-12.

3. Nariai T, Ishiwata K. Analysis and Imaging. PET. In: Textbook of Neutron Capture Therapy. Sauerwein, W et al. eds. Springer-Verlag, Wien (in press)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6 . 研究組織

(1)研究代表者

成相 直 (NARIAI TADASHI)
東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：00228090

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

石渡 喜一 (ISHIWATA KIICHI)
(財)東京都健康長寿医療センター研究
所・研究部長

松村 明 (MATSUMURA AKIRA)
筑波大学・人間総合科学研究科・教授