

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09336

研究課題名（和文）Pseudoprogessionの病態解明と画像診断法の確立

研究課題名（英文）Elucidation of pathophysiology of pseudoprogession for brain tumors

研究代表者

古瀬 元雅（Furuse, Motomasa）

大阪医科薬科大学・医学部・准教授

研究者番号：70340560

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：研究期間中に京都大学複合原子力科学研究所において、放射化物の取り扱いの変更後、BNCT照射後ラットの移送が出来なくなったため、BNCTを用いたPseudoprogessionの作成は出来なかった。臨床研究では、非小細胞性肺癌の転移性脳腫瘍で画像上放射線壊死を生じた症例にて腫瘍発症時および放射線壊死時におけるNeutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratioを調べた。PLRは放射線壊死時に比べ初発時に6.9倍であり有用なマーカーとなる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳腫瘍を含むがんの治療においてはその治療効果の判定は今後の治療方針を決定する上で重要である。現在固形癌では画像によって治療反応を評価することが主流であるが、Pseudoprogession（偽増悪）や放射線壊死では、画像上増大を示すため、誤った治療評価を導く恐れがある。本研究では、その病態を解明することと新規の診断確立を目標としたが、病態解明の動物モデルの作成は出来なかった。新たな血液マーカーに鑑別の鍵がある可能性を見出した。さらなる研究によってその可能性を検証する必要があると考えている。

研究成果の概要（英文）：Institute for integrated radiation and nuclear science, Kyoto University changed the institutional regulations for the safe transport of radioactive materials. Then rats irradiated neutron beam could not be transferred to CT scan during the whole period of this research. Therefore, we could not perform an experiment about pseudoprogession model using boron neutron capture therapy. About clinical research, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and monocyte-to-lymphocyte ratio were investigated as potential biomarkers for radiation necrosis. The PLR was higher in tumor than that in radiation necrosis, and might have the possibility of biomarkers for radiation necrosis. Further investigation was required to be elucidate the ability of PLR for differentiation between tumor and radiation necrosis.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳腫瘍 Pseudoprogession 放射線壊死

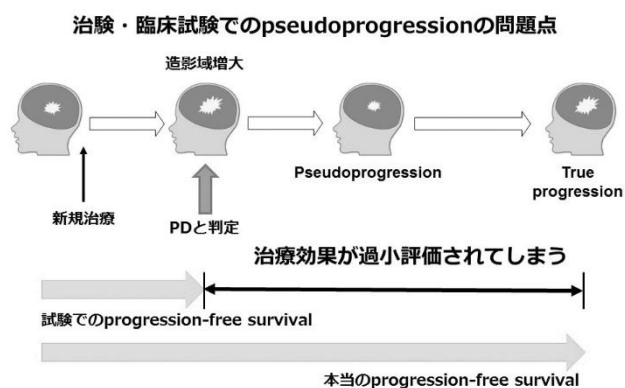
1. 研究開始当初の背景

悪性神経膠腫ではテモゾロミドを用いた放射線化学療法が標準治療となり、治療後早期に病変が一時的に増大する pseudoprogression (PsP) が注目された。PsP は治療反応を示す良性変化であり、予後良好例にて認めやすいとされている。しかし、MRI 画像上は造影病変が増大し、周囲浮腫が拡大するため、再発腫瘍との鑑別は決して容易ではない。PsP の診断には、4-8 週間の MRI による経過観察が必要であり、神経膠芽腫の場合、結果が再発腫瘍であれば、治療介入が遅延する。また、ベバシズマブ承認以降は、PsP もしくは再発腫瘍の如何にかかわらず、画像上増悪を認めた場合にはベバシズマブを導入することが多い。しかし病状を把握せずベバシズマブを開始すると、休薬の判断が困難となり、結果として不必要にベバシズマブを継続せざるを得なくなる。ベバシズマブの長期投与は、蛋白尿を誘発するため、真の再発時に休薬を余儀なくされる場合が出てくる。画像検査により PsP を鑑別できれば、これらの問題は解決する。多くの画像研究が報告されているが、最近の PET を用いた研究でも、再発腫瘍と PsP の SUV 値に有意差を認めなかった。近年のレビューでは、単一の画像検査では、信頼性のある鑑別は困難であると結論付けている。

PsP の診断は悪性神経膠腫治療の今後の課題の 1 つとされている。

以前より前庭神経鞘腫の定位放射線治療後にも一過性の増大を認めており、PsP であると考えられる。近年では、他のがん種でも免疫療法後に PsP を認めることが報告されている (Borcoman E, et al. *Ann Oncol* 30: 385-396, 2019)。PsP は、画像にて造影域の増大を認めるため、治療や臨床試験では PD と判定されてしまう。そのため現存の効果判定方法では、その治療の本来の効果が正確に評価出来ないことが問題である。PsP を来す可能性のある治療では、独自の PD 判定を作成するなどの対応が必要となり、がんに対する新規治療の開発にも影響を及ぼしている。

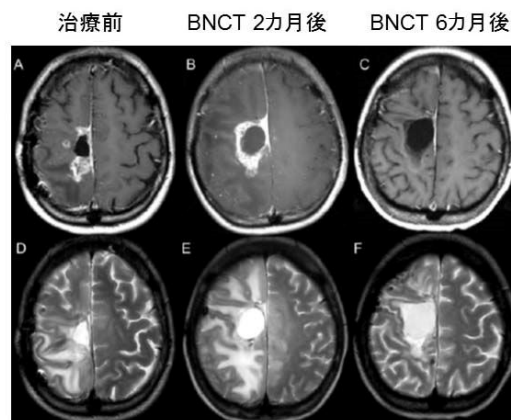
画像検査で正確に診断するためには、まず PsP の病態解明が必要である。形態学的変化や分子メカニズムを解明するために PsP の実験モデルの確立が必要である。PsP の病態解明は、がん治療においても重要な課題であり、治療や臨床試験の質を向上させるものとする。



2. 研究の目的

PsP の動物モデルを使用した基礎研究の報告はない。悪性神経膠腫に対するテモゾロミドによる治療では、PsP の発生頻度は 20% で、MGMT の promoter のメチル化症例でも 40% 程度である。われわれはホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) を積極的に行っており、BNCT では高頻度に PsP が生じることを経験している (Miyatake SI, Furuse M, et al. *Neuro Oncol* 15: 650-655, 2013)。BNCT を用いることにより安定した PsP モデルが作成できると考えられ、世界初の PsP の実験モデルとなる。モデルを確立することで PsP 初期段階から最盛期まで継時的な形態学的変化および分子の発現が確認可能となり、PsP の形成メカニズムを解明できると考える。

また PsP の主病態を捉えることで、どのタイミングでどのような画像パラメーターが有用であるかも解明でき、PsP の放射線学的診断が可能となると考える。われわれが行った放射線壊死の画像診断のシステムティックレビューでは、放射線壊死の鑑別には、ADC, MRS, CBF などの複数の画像パラメーターを複合的に判断する画像診断が、最も高い診断オッズ比を示した (Furuse M, et al. *Radiat Oncol* : 14: 28, 2019)。PsP においても、単一画像の評価ではなく、複数の画像パラメーターによる複合評価が診断に有用と推察される。PsP の病態解明により重要な画像パラメーターを同定し、radiomics にて正確な



BNCT照射2カ月後にpseudoprogressionを認めた

放射線学的診断方法を確立することが本研究の最終的なゴールである。

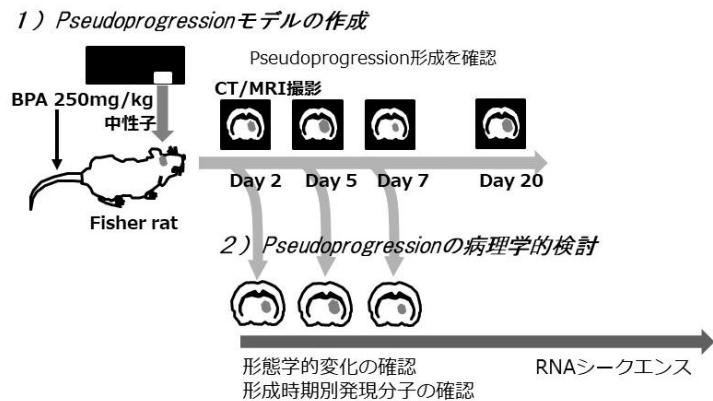
3. 研究の方法

動物実験による Pseudoprogression モデルの作成

Fischer rat (200-250g) に塩酸メドトミジン (0.3mg/kg)・ミダゾラム (4mg/kg)・酒石酸ブトルファンール (5mg/kg) の 3 種混合麻酔による腹腔内注射で全身麻酔を行う。ラットグリオーマ細胞 (C6 および F98) を Fischer rat の脳内右尾状核へ、ステレオ機器 (IMPCT-1000C ラット用ステレオタキシクおよびステレオタキシクインジェクタ) を用いて、 10^5 個/ $10 \mu\text{L}$ の濃度にて、 $10 \mu\text{L}$ 注入することで、腫瘍細胞を脳内へ定位的に移植し、脳腫瘍モデルを作製、あるいは 2.0×10^5 個/ $200 \mu\text{L}$ を $200 \mu\text{L}$ 、29G 注射針で皮下へ腫瘍細胞を注入し腫瘍モデルを作製する。

上記の方法で脳腫瘍モデルを作製した 2 週間後に、京都大学複合原子力科学研究所 (KUR) にて中性子照射実験を行う。腫瘍モデルに対してホウ素化合物である boronophenylalanine (BPA) 250mg/kg を静脈内投与し、その後麻酔下で中性子照射を行う。照射 2 日後、5 日後、7 日後、20 日後に頭部 CT を施行する。

上記、頭部 CT 検査にて腫瘍の増大後縮小が得られそうな時期を推測する。新たなラットで、推測される時期に毎日頭部 CT を撮影し、腫瘍の形態変化を観察する。PsP が生じている時期が同定できれば、その時期にラットを sacrifice、腫瘍切片を作成、病理検査にて評価を行う。PsPD が最も安定し、顕著に作成できた群については、さらにラットを追加し、PsPD 初期、極期をそれぞれ CT で確認後 sacrifice する。切片を作成し、病理検査を行い、どのような分子が発現しているかを同定する。



臨床研究：放射線壊死の血液マーカーの探索

放射線壊死の新たなマーカーになり得るものがないか検索をした。臨床上簡便に行う検査で調べることが出来るものでないと実用性がない。着目したのは、Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) で癌の予後不良マーカーとして報告されている (Templeton AJ, et al. J Nat Cancer Inst 106: dju124, 2014)。またグリオーマでも悪性度に相関すると言われている。腫瘍発症時と放射線壊死時における NLR および platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)、monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) について調べた。

4. 研究成果

動物実験による Pseudoprogression モデルの作成

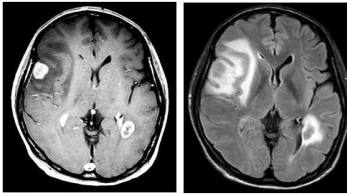
基礎研究では、研究期間中に京都大学複合原子力科学研究所において BNCT を行ったラットを動物用 CT へ移送し、pseudoprogression の形成過程を確認する必要がある。しかし、放射化物の取り扱いの変更後、BNCT 照射後ラットの移送が出来なくなった。その後放射化物の取り扱いについて研究期間中に変更は為されなかったため、BNCT を用いた Pseudoprogression の作成は出来なかった。Pseudoprogression の動物モデル作成のためには BNCT の照射後、画像にてフォローできる実験環境を整えることが先決であり、本研究機関では断念せざるを得なかった。

臨床研究：放射線壊死の血液マーカーの探索

非小細胞性肺癌の転移性脳腫瘍で画像上放射線壊死を生じた症例にて腫瘍発症時および放射線壊死のピーク時におけるNLR, PLR, MLRを調べた。画像上はともに造影病変の周囲に広範な浮腫を認めた。初発時のNLR, PLR, MLRはそれぞれ8.61, 350.67, 0.19であった。放射線壊死時には同マーカーはそれぞれ3.75, 50.84, 0.10であった。すべてのマーカーで初発時の方が高値を示したが、PLRは放射線壊死時に比べ初発時で6.9倍であり、有用なマーカーとなる可能性が示唆された。今後症例の蓄積と、病変の大きさや浮腫の範囲など影響を与えそうな項目との関連を解析する必要があると考える。

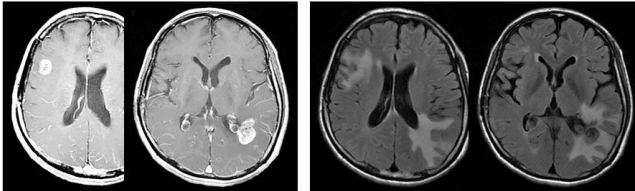
転移性脳腫瘍（非小細胞性肺癌原発）

初発時



	初発	壊死
NLR	8.61	3.75
PLR	350.67	50.84
MLR	0.19	0.10

放射線壊死時（SRS 2回照射後）



（研究発表）

古瀬 元雅：Cutting Edge. 分子標的時代の放射線壊死の病態解明と血管新生阻害薬による新規治療. Medical Science Digest Vol. 46 (8), 69-71, 2020

Furuse M, Kawabata S, Wanibuchi M, Shiba H, Takeuchi K, Kondo N, Tanaka H, Sakurai Y, Suzuki M, Ono K, Miyatake SI: Boron neutron capture therapy and addition of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma. Jpn J Clin Oncol 52 (5): 433-440, 2022

（文献）

Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, Goel S, Bedard P, Le Tourneau C: Novel patterns of response under immunotherapy. Ann Oncol 30: 385-396, 2019

Miyatake SI, Furuse M, Kawabata S, Maruyama T, Kumabe T, Kuroiwa T, Ono K: Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases. Neuro-Oncol 15(6): 650-655, 2013

Furuse M, Nonoguchi N, Yamada K, Shiga T, Combes JD, Ikeda N, Kawabata S, Kuroiwa T, Miyatake SI: Radiological diagnosis of brain radiation necrosis after cranial irradiation for brain tumor: a systematic review. Radiat Oncol 14: 28, 2019

Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocana A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E: Prognostic role of neutrophil-to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 106: dju124, 2014

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 Furuse M, Kawabata S, Wanibuchi M, Shiba H, Takeuchi K, Kondo N, Tanaka H, Sakurai Y, Suzuki M, Ono K, Miyatake SI	4. 巻 52
2. 論文標題 Boron neutron capture therapy and add-on bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 433-440
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyac004	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 -

1. 著者名 古瀬 元雅	4. 巻 46
2. 論文標題 Cutting Edge. 分子標的時代の放射線壊死の病態解明と血管新生阻害薬による新規治療.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 69-71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 古瀬 元雅、川端 信司、鰐淵 昌彦、斯波 宏行、竹内 孝治、近藤夏子、田中浩基、櫻井良憲、鈴木実、小野 公二、宮武 伸一
2. 発表標題 再発悪性グリオーマに対するペバシズマブ併用BNCTの治療成績
3. 学会等名 第17回日本中性子捕捉療法学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古瀬 元雅、川端 信司、鰐淵 昌彦、斯波 宏行、竹内 孝治、近藤夏子、田中浩基、櫻井良憲、鈴木実、小野 公二、宮武 伸一
2. 発表標題 再発悪性グリオーマに対するペバシズマブ併用BNCTの治療成績
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第80回学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古瀬 元雅、川端 信司、鱈淵 昌彦、斯波 宏行、竹内 孝治、近藤夏子、田中浩基、櫻井良憲、鈴木実、小野 公二、宮武 伸一
2. 発表標題 再発悪性グリオーマに対する原子炉BNCTとペバシズマブの併用療法：最終報告
3. 学会等名 第39回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2021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
研究分担者	川端 信司 (Kawabata Shinji) (20340549)	大阪医科薬科大学・医学部・准教授 (34401)	
研究分担者	池田 直廉 (Ikeda Naokado) (50434775)	大阪医科薬科大学・医学部・非常勤講師 (34401)	
研究分担者	野々口 直助 (Nonoguchi Naosuke) (70388263)	大阪医科薬科大学・医学部・講師 (34401)	

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
---------	---------