

令和 6 年 5 月 2 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09352

研究課題名（和文）前立腺癌外照射治療におけるアーチファクトレスマーカの継続研究

研究課題名（英文）Continuous study focusing on artifactless marker in prostate cancer men undergoing external beam radiation therapy

研究代表者

沖原 宏治 (Okihara, Koji)

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・特任教授

研究者番号：80285270

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：先行研究で開発したアーチファクトレスマーカを用いて、外照射治療に対して非臨床試験を実施し、その有用性を検討を行った。最初に同マーカの病理標本を用い、穿刺に伴う、挫滅、遊走がないことを確認した。次に金単剤、白金単剤組成ならびに、ピッチ間隔を組み合わせた、計6種のマーカを製造し、金単体、白金単体の音響インピーダンスを測定し、生体の音響インピーダンスに比べ、材質の違いによる音響的な差は小さいことがわかった。次に同6種のマーカを用いて、MRIアーチファクト試験を実施し、金・白金合金コイルの優位性を証明した。最終段階として、研究内容の論文化と、Cadaverを用いた実験プロトコルを作成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺癌診断に頻用されるMRI・超音波・CT全てでアーチファクトレスなマーカは本開発品のみであり、日本発のシーズに基づく本マーカの製品化が、世界的な前立腺癌の治療（監視療法や放射線治療）の変革に不可欠なツールとなる。

研究成果の概要（英文）：Using the artifact-less marker developed in previous research, we conducted a non-clinical trial for external beam radiation therapy and examined its usefulness. First, a pathological specimen of the same marker was used to confirm that there was no crushing or migration associated with the puncture. Next, we manufactured a total of six types of markers, combining gold single agent, platinum single agent composition, and pitch interval, and measured the acoustic impedance of single gold and single platinum. It was found that the acoustic difference was small. Next, an MRI artifact test was conducted using the same six types of markers, proving the superiority of the gold/platinum alloy coil. As the final step, we published the research content and created an experimental protocol using Cadaver.

研究分野：泌尿器科学 放射線腫瘍学

キーワード：前立腺癌 放射線治療 局所療法 マーカー アーチファクト

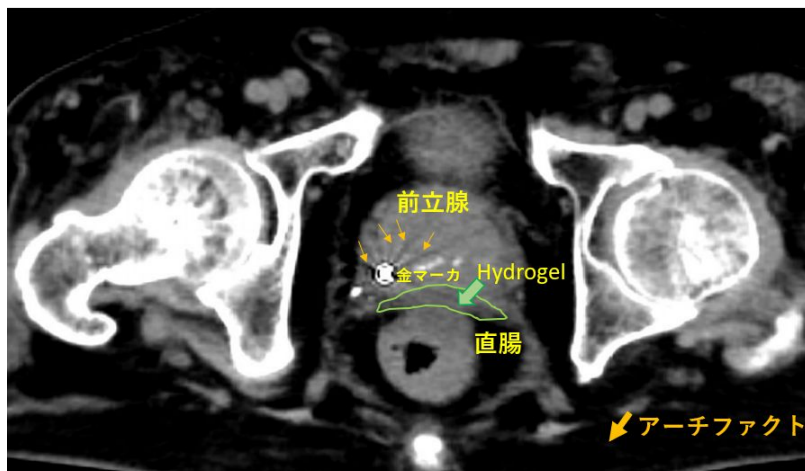
1. 研究開始当初の背景

限局性・局所進展性前立腺癌の主要治療選択肢のひとつに X 線・粒子線を用いた外照射治療がある。外部放射線治療において、一回線量増加による治療期間短縮の試みが進む中で、照射精度の更なる向上を目的とした金マーカー留置は広く普及しているが、放射線治療計画時や治療後の診断画像における金属アーチファクトが前立腺境界・前立腺周囲組織の詳細な評価を困難にしており、留置マーカーによるアーチファクトの低減が課題であった。

われわれは、先行研究にて前立腺癌監視療法目的とした、留置に伴い migration を伴わないアーチファクトレスマーカーを開発した（主任研究者：沖原宏治 18K09145, 2018-2021）。本マーカーをアーチファクト低減の観点から、外照射治療に転用し、その有用性に関して、非臨床研究を施行し、評価することが目的となった。

-放射線治療時ハイドロゲルを注入した際の開発マーカーの視認性、優位性は？-

照射時に前立腺周囲組織に過照射を予防するために、マーカーを少なくとも複数個、前立腺辺縁に留置する。また、直腸線量の低減を目的として、perirectal fat 部に穿刺針を挿入し、ハイドロゲルを注入する手技 (SpaceOAR®) は、わが国で認可されている。上市金単体病変識別マーカーは、治療計画の精緻性の担保に有用な器具として認知されているが、金単体の欠点である、CT・MRI を用いた画像診断において、経過観察の段階に入ると、金マーカーは永久留置であり、前立腺内部の性状診断・周囲組織・臓器の診断の質の低下が実臨床の課題であった。



上図) 前立腺右葉に金マーカーを留置した結果、矢印のアーチファクトが放射線状に描出される。陽子線治療前に前立腺・直腸全面の間にハイドロゲルが注入されている。

2. 研究の目的

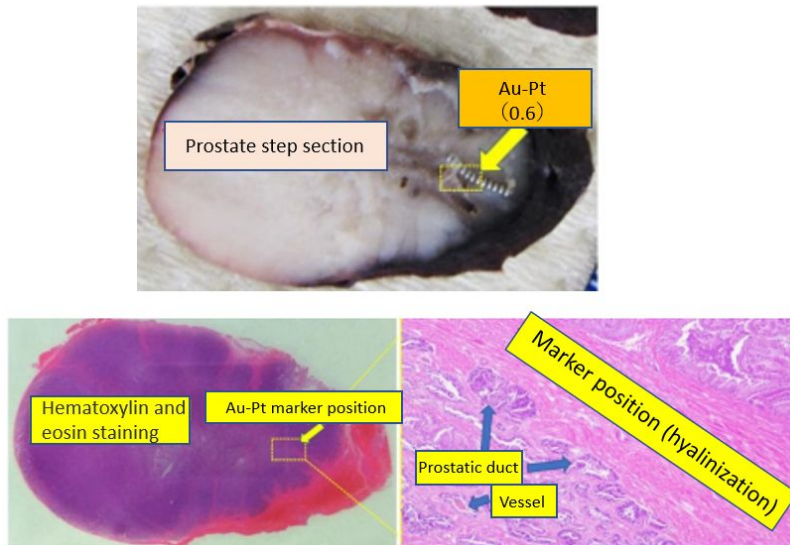
放射線治療の癌病巣の正確な 3 次元的な位置情報を認知する、開発マーカーの病理診断学的検証。開発マーカーの材料工学的検証と、製品化をめざした、非臨床実験プロトコルの確立と実践。

3. 研究の方法

1) 病理組織学的検証

動物試験実施一か月後の凍結摘出標本を解凍し、マーカー留置部の剖面を供覧した。次に、ホルマリン、パラフィン固定後、マーカー留置部剖面(表層部)を 4 μm の厚さで薄切処理を施行。HE 染色を行い、マーカー留置部ならびに周囲組織を 10 倍の拡大状況で撮影した。

開発マーカ―は軽度の湾曲が認められたものの、挫滅所見を認めなかった。HE 染色では、マーカ―留置部はヒアリン化(繊維化)しており、マーカ―留置部周囲に前立腺腺管 組織が認められ、個々の腺管はマーカ―留置に伴い、組織変性が認めないことが確認された。マーカ―留置部下方に、前立腺内部の血管が描出されており、マーカ―と血管径の比較から、マーカ―の大きさは極めて大きく、マーカ―の 前立腺血管への遊走の危険性は否定的であることが確認された(下図)。

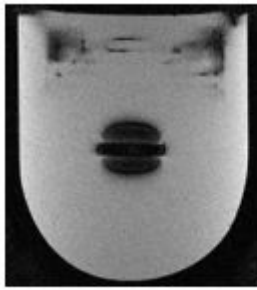


2) 同一化形状構造マーカ―の音響インピーダンス解析

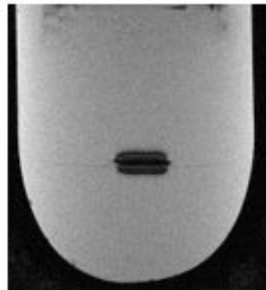
開発マーカ―は先行研究において、ピッチ間隔 0.7-0.9mm のコイル形状が最適であることが成果であった。放射線治療を念頭においた際、上記形状に加工した際、金属素材の差異によって、音響インピーダンスの差異が生じるかの検討を行った。第一段階として、特許素材である、金・白金合金マーカ―に加え、類似素材の金属マーカ―を製造した。各種金属マーカ―製造の主眼は、素材ならびにコイルピッチの差異である。研究者会議を開催し、合議の結果、白金単剤、金単剤組成ならびに、ピッチ間隔は 0.7mm と 0.9mm を組み合わせた、計 6 種のマーカ―を製造した。第二段階として、2 種の金・白金合金マーカ―とピッチ間隔の異なる 4 種の製造マーカ―、計 6 種を用いて、リニアレイプローブ(EUP-L75)を用いた、超音波音響陰影比較試験を実施した。その結果、材質による違いは、ほとんど見られなかったが、Au-Pt コイルは Pt コイルや Au コイルに比べ若干線径が太くその影響は若干描出された。金単体、白金単体の音響インピーダンスはそれぞれ、 $62.8 \times 10^6 \text{ kg/(m}^2\text{s)}$ 、 $84.9 \times 10^6 \text{ kg/(m}^2\text{s)}$ であり、生体の音響インピーダンス($1.5 \times 10^6 \text{ kg/(m}^2\text{s)}$)に比べ Au、Pt などの音響インピーダンスは約 50 倍ほど大きいため、材質の違いによる音響的な差は小さいと考えられた。音響インピーダンス解析から Au-Pt 開発形状マーカ―の非劣性は証明された。

3) 同じ素線径・ピッチに形状加工した、金属素材の異なる MRI アーチファクト比較試験(Au-Pt vs Au 単体 vs Pt 単体)

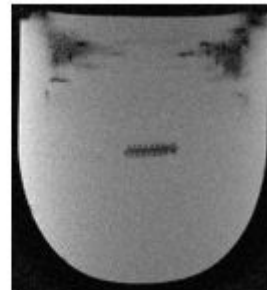
開発したマーカ―と同じ素線径(0.3mm)であり、コイル形状(ピッチ間隔 0.6-0.7mm)に加工した、Au 単体ならびに Pt 単体マーカ―のアーチファクト比較試験を施行した。その結果、明らかに、Au 単体ならびに Pt 単体と比較し、Au-Pt マーカ―がアーチファクトレスであった。



Pt



Au



Pt-Au

4) 非臨床実験プロトコルの確立

Cadaver を用いた実験プロトコルを作成した。分担研究者と協議のうえ、所属大学への「臨床医学の教育および研究における死体解剖の実施申請書」の作成作業に着手した。以下に討議のうえ決定した、実験手順を記載する。

- 1) 穿刺針を超音波画像下で前立腺内部に挿入し、開発マーカをリリースする。マーカの視認性を観察。
- 2) 経会陰的にデノンビエレ腔に Hydrogel をその特異的注入針で、注入する。マーカの視認性・遊走性の有無を観察。
- 3) 直腸近傍の前立腺内の仮想病巣に対し熱凝固術を実施するためのマイクロターゼ深部凝固用電極をガイディングニードルを用いて留置する。
- 4) 温度測定用針を、直腸、および、デノンビエレ腔の Hydrogel の中に前立腺熱凝固部位から直腸に向けて、複数か所に、直腸からの距離を定義したうえで、留置し、術中温度モニタリングを実施する（熱凝固術は、右・左の両側に実施予定であり、それぞれの温度モニタリングを行う）。凝固術完了後、開発マーカの視認性・遊走性の有無を観察。
- 5) 術後、前立腺および直腸を含む周辺組織を摘出し、開発マーカな熱損傷の有無を検証する。

上記内容を審議委員会との折衝を繰り返し、申請委員会からの受理を得た。現在、至適 Cadaver の供与の待機中の段階である。

4. 研究成果

病理学的検証、音響インピーダンスの比較実験、MRI を用いた、同一形状に加工した、アーチファクト試験を完了した。病理学的検証にて、穿刺に伴う、挫滅、遊走がないことを確認した。音響インピーダンスの比較実験の結果、生体の音響インピーダンスに比べ、材質の違いによる音響的な差は小さいことが判明した。MRI によるアーチファクト試験にて金・白金合金コイルの優位性を証明した。さらに今後実施する Cadaver を用いた非臨床実験を完了可能な整備環境が完了した。

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 Okihara Koji, Ueda Takashi, Fujihara Atsuko, Shiraiishi Takumi, Iwasaki Hiroshi, Nomoto Takeshi, Masui Koji, Ito Ihara Toshiko, Hara Eri, Nakai Ryusuke, Shiina Tsuyoshi, Ukimura Osamu	4. 巻 -
2. 論文標題 Novel image guided marker aimed at organ preserving therapies for prostate cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	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） 10.1111/iju.15389	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 沖原宏治
2. 発表標題 前立腺癌治療におけるアーチファクトレス病巣識別ガイダンスマーカの開発
3. 学会等名 第8回泌尿器画像診断・治療技術研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 医療用イメージガイダンスマーカー	発明者 沖原宏治 浮村 理	権利者 京都府公立大学 法人
産業財産権の種類、番号 特許、PCT国際出願番号：PCT / JP2020 / 023063	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 Medical Image Guidance Marker	発明者 Koji Okihara and Osamu Ukimura	権利者 京都府公立大学 法人
産業財産権の種類、番号 特許、European Patent number:3998019	取得年 2022年	国内・外国の別 外国
産業財産権の名称 Medical Image Guidance Marker	発明者 Koji Okihara and Osamu Ukimura	権利者 京都府公立大学 法人
産業財産権の種類、番号 特許、US 2022/0354615 A1	取得年 2022年	国内・外国の別 外国

〔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	藤原 敦子 (Fujihara Atsuko) (20457980)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師 (24303)	
研究分担者	上田 崇 (Ueda Takashi) (50601598)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	
研究分担者	相部 則博 (Aibe Norihiro) (50739240)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	
研究分担者	浮村 理 (Ukimura Osamu) (70275220)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	白石 匠 (Shiraishi Takumi) (70405314)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	
研究分担者	鈴木 弦 (Suzuki Gen) (80279182)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (24303)	
研究分担者	石田 博万 (Ishida Hirokazu) (80405315)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・客員講師 (24303)	
研究分担者	本郷 文弥 (Hongo Fumiya) (80291798)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (24303)	

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 分 担 者	内藤 泰行 (Naito Yasuyuki) (50405312)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・講師 (24303)	
研究 分 担 者	山田 剛司 (Yamada Takeshi) (20453095)	京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教 (24303)	

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