

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461854

研究課題名(和文) アルファ線放出核種ラジウム-223による骨転移治療の基礎的検討

研究課題名(英文) Preliminary studies on therapy of bone metastases by alpha-emitter radium-223

研究代表者

細野 眞 (HOSONO, Makoto)

近畿大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：00281303

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：アルファ線核種であるラジウム-223 (Ra-223) は骨に親和性を持っており、去勢抵抗性前立腺癌骨転移に対して全生存期間を延長する治療用放射性医薬品として医療に導入されつつある。本研究において、Ra-223の物理学的化学的特性を明らかにし、測定・計数や管理・汚染除去、撮像などの手法を確立するために、各種計測機器による光子の計数、汚染除去に関する実験、ガンマカメラによる撮像の検討を行った。GM計数管、NaI(Tl)シンチレーション計数管、ZnS(Ag)検出器の特性、汚染除去に関しては素材に付着したRa-223の早期の除去が重要であること、撮像にガンマ線・特性X線を用いることができることを示した。

研究成果の概要(英文)：The alpha-emitter radium-223 (Ra-223), which has an affinity to the bone, has been introduced into clinical practices as a therapeutic radiopharmaceutical that prolongs overall survival in castration-resistant prostate cancer with bone metastases. In this study, we conducted studies on measurements of photons by various counting devices in order to clarify the physiochemical properties of Ra-223, on decontamination methods assuming contamination of materials, and also appropriate parameters for imaging by gamma camera. We demonstrated the characteristics of GM counters, NaI(Tl) scintillation counters, and a ZnS(Ag) counter, the importance of early decontamination of materials, and feasibility of gamma rays and characteristic X rays for imaging.

研究分野：放射線医学

キーワード：ラジウム-223 radium-223 線 放射線計測 線量評価

#### 1. 研究開始当初の背景

アルファ線核種であるラジウム-223 (Ra-223) は骨に親和性を持っており、去勢抵抗性前立腺癌骨転移に対して全生存期間を延長する治療用放射性医薬品として医療に導入されつつある。アルファ線は組織への付与エネルギーが高いため生物学的効果が高く、また低酸素の影響を受けにくい低酸素状態でも効果が期待できるので、癌治療への応用が期待されてきたが、実際に多数の症例において用いられ、抗腫瘍作用の有効性が確認されたのはこの数年である。アルファ線核種である Ra-223 は、従来はインビトロやインビボの実験、また臨床の場で取り扱われることは稀であったので、導入に向けた基礎的検討は必須である。

#### 2. 研究の目的

Ra-223 について、化学的物理学の特性を明らかにし、測定・計数や管理・汚染除去の手法など取り扱い上の基礎的事項を確立したうえで、骨への集積や薬物動態など生物学的な特性について検討することが不可欠である。本研究において、Ra-223 の物理学の化学的特性を明らかにし、測定・計数や管理・汚染除去、撮像などの手法を確立することを目的とした。

#### 3. 研究の方法

(1) 各種計測機器によるガンマ線と特性 X 線 (光子) の計数に関する実験を行った。本研究者の所属する大学には Ra-223 の使用許可を持つ実験室があり、高純度ゲルマニウム (Ge) 半導体検出器、各種の GM 計数管および NaI(Tl)シンチレーション計数管、アルファ線に対する ZnS(Ag)検出器などの計測機器が備わっており、これらを用いて Ra-223 の測定の基本的事項を確認するとともに、測定速度、時定数、距離などの条件を変えて、各タイプの計測機器で一般によく使われる機種を取り上げて測定の特性を調べた。検討項目は以下である。サーベいの種類/時定数/検出器高さ毎のサーベイ速度の違いによる応答変化と測定限界汚染 Bq 数の検討。

(2) 汚染除去の効率を検討するため、様々な素材に Ra-223 を付着させ、拭き取りの強さ、乾燥時間を変えて EDTA や RI クリーナの汚染除去能を調べた。

(3) Ra-223 のイメージング手法による計測・画像取得も重要な課題であるところから、Ra-223 から放出される光子のイメージング特性について、高純度ゲルマニウム (Ge) 半導体検出器によるスペクトラム解析を実施、これを元にしてガンマ線スペクトラム特性や生体組織による散乱・吸収を考慮して撮像条件の最適化を検討した。

#### 4. 研究成果

(1) 測定・計測に関して、GM 計数管、NaI(Tl)シンチレーション計数管、ZnS(Ag)検出器の特性を明らかにし、今回の検討の条件下で、GM 計数管の方が NaI(Tl)シンチレーション計数管よりも計数効率がよい可能性のあることを示した。一方アルファ線用 ZnS(Ag)検出器は距離が離れると計数効率が低く、Ra-223 が放出する光子によるサーベイが妥当であることを示した。

(2) 汚染除去に関しては、素材に付着した Ra-223 が乾燥してしまうといずれの除去剤を用いても除去されにくいいため、早期の除去が重要であることを示した。

(3) Ra-223 のガンマカメラによるイメージングでは、光子のスペクトラムから、特性 X 線、ガンマ線に収集ウィンドウを設定した撮像の最適条件を示した。このイメージングに関する基礎データから、線量評価の解析手法を用いて、組織内での線量分布を分析し、その組織内線量分布を前提としてアルファ線核種をどのように化合物に結合させれば生体内で安定な薬物動態・標的への集積を得られ、望ましい組織内線量分布を達成できるかの基礎検討を実施した。アルファ線核種を安定な化合物として標的に到達させる手法が重要であることを示した。

#### <引用文献>

Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-223.

Chittenden SJ, Hindorf C, Parker CC, et al. A Phase 1, Open-Label Study of the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of <sup>223</sup>Ra-Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases. *J Nucl Med* 2015;56(9):1304-1309.

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)

Uemura H, Uemura H, Matsubara N, Kinuya S, Hosono M, Yajima Y, Doi T. Safety and efficacy of radium-223 dichloride in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Int J Clin Oncol* (in press) 査読有

Misaka T, Hosono M, Kudo T, Ito T, Syomura T, Uemura M, Okajima K. Influence of acquisition orbit on phase analysis of gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony. *Ann Nucl Med* 2017;31(3):235-244. doi: 10.1007/s12149-017-1151-x. 査読有

Matsuura T, Nishimura Y, Nakamatsu K, Kanamori S, Ishikawa K, Tachibana I, Hosono M, Shibata T. Clinical outcomes of IMRT planned with or without PET/CT simulation for patients with pharyngeal cancers. 査読有

Int J Clin Oncol 2017;22(1):52-58. doi: 10.1007/s10147-016-1034-5.

Watanabe H, Noto K, Shohji T, Ogawa Y, Fujibuchi T, Yamaguchi I, Hiraki H, Kida T, Sasamura K, Katsunuma Y, Nakano T, Horitsugi G, Hosono M. A new shielding calculation method for X-ray computed tomography regarding scattered radiation. Radiological Physics and Technology, online, December 2016, doi:10.1007/s12194-016-0387-9. 査読有

Watanabe H, Ishii K, Hosono M, Imabayashi E, Abe K, Inubushi M, Ohno K, Magata Y, Ono K, Kikuchi K, Wagatsuma K, Takase T, Saito K, Takahashi Y. Report of a nationwide survey on actual administered radioactivities of radiopharmaceuticals for diagnostic reference levels in Japan. Ann Nucl Med. 2016;30(6):435-44. doi: 10.1007/s12149-016-1079-6. 査読有

Sakaguchi K, Hosono M, Imamura T, Takahara N, Hayashi M, Yakushiji Y, Ishii K, Uto T, Murakami T. Estimation of activity of administered <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose by measurement of the dose equivalent rate on the right temporal region of the head. EJNMMI Phys 2016;3: 28. doi:10.1186/s40658-016-0164-1. 査読有

Wakabayashi G, Nohtomi A, Yahiro E, Fujibuchi, Fukunaga J, Umezue Y, Nakamura Y, Nakamura K, Hosono M, Itoh T. Applicability of self-activation of an NaI scintillator for measurement of photo-neutrons around a high-energy X-ray radiotherapy machine. Radiol Phys Technol 2015;8:125-134. doi: 10.1007/s12194-014-0300-3. 査読有

Hosokawa C, Ishii K, Kimura Y, Hyodo T, Hosono M, Sakaguchi K, Usami K, Shimamoto K, Yamazoe Y, Murakami T. Performance of <sup>11</sup>C-Pittsburgh Compound B PET binding potential images in the detection of amyloid deposits on equivocal static images. J Nucl Med 2015;56(12):1910-5. doi: 10.2967/jnumed.115.156414. 査読有

Hanaoka K, Hosono M, Tatsumi Y, Ishii K, Im SW, Tsuchiya N, Sakaguchi K, Matsumura I. Heterogeneity of intratumoral <sup>111</sup>In-ibritumomab tiuxetan and <sup>18</sup>F-FDG distribution in association with therapeutic response in radioimmunotherapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. EJNMMI Research 2015; 5:10. doi:10.1186/s13550-015-

0093-3. 査読有

Hosokawa C, Ishii K, Hyodo T, Sakaguchi K, Usami K, Shimamoto K, Yamazoe Y, Hosono M, Hanada K, Ueda M, Saigo K, Murakami T. Investigation of <sup>11</sup>C-PiB equivocal PET findings. Ann Nucl Med 2015;29(2):164-169. doi: 10.1007/s12149-014-0924-8. 査読有

11Ishii K, Hosokawa C, Hyodo T, Sakaguchi K, Usami K, Shimamoto K, Hosono M, Yamazoe Y, Murakami T. Regional glucose metabolic reduction in dementia with Lewy bodies is independent of amyloid deposition. Ann Nucl Med 2015;29(1):78-83. doi: 10.1007/s12149-014-0911-0. 査読有

12Hosono M, Saga T, Ito K, Kumita S, Sasaki M, Senda M, Hatazawa J, Watanabe H, Ito H, Kanaya S, Kimura Y, Saji H, Jinnouchi S, Fukukita H, Murakami K, Kinuya S, Yamazaki J, Uchiyama M, Uno K, Kato K, Kawano T, Kubota K, Togawa T, Honda N, Maruno H, Yoshimura M, Kawamoto M, Ozawa Y. Clinical practice guideline for dedicated breast PET. Ann Nucl Med 2014;28(6):597-602. doi: 10.1007/s12149-014-0857-2. 査読有

〔学会発表〕(計8件)

Hosono M, Hohara S, Inagaki M, Yamanishi H, Wakabayashi G, Matsuda T, Sakaguchi K, Hanaoka K, Ito T. Survey and decontamination of radium-223 dichloride for alpha-particle radionuclide therapy in clinical facilities. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. October 15, 2016. Barcelona, Spain. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43 (Suppl 1):S417(EP490).

Hosono M, Sakaguchi K, Imamura T, Takahara N, Hayashi M, Hosokawa C, Yamada M, Ishii K. Estimation of administered fluorodeoxyglucose activity in patients on the basis of dose equivalent rate on head by multiple regression analysis. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. October 15, 2016. Barcelona, Spain. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43 (Suppl 1):S494(EP715).

Hosono M, Ikebuchi H, Nakamura Y, Nakamura N, Yanagida S, Kitaoka A. Survey on radionuclide therapy facilities in Japan with grants by Ministry of Health, Labour, and Welfare. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. October 15, 2016. Barcelona, Spain. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43 (Suppl 1):S524(EP802).

Hosono M, Tachibana I, Nishimura Y, Hanaoka K, Sakaguchi K, Ishikawa K, Nakamatsu K, Kanamori S. Texture analysis for FMISO PET/CT in oncology patients

receiving extra-beam radiation therapy. Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, June 11, 2016, San Diego, California, USA.

Hosono M, Takahara N, Yakushiji Y, Sakaguchi K, Yamada Y, Hosokawa C, Ishii K. Occupational radiation exposure of nursing staff in PET facility in association with performance status of patients. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. October 10, 2015. Hamburg, Germany. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42(Suppl. 1): S856 (TP099).

Hosono M, Tachibana I, Nishimura Y, Hanaoka K, Kanamori S, Nakamatsu K, Ishikawa K, Sakaguchi K. Texture analysis for tumor hypoxia visualized by FMISO PET/CT during radiation therapy. Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. October 10, 2015. Hamburg, Germany. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42(Suppl. 1): S408 (P775).

Hosono M, Tachibana I, Nishimura Y, Hanaoka K, Kanamori S, Nakamatsu K, Ishikawa K. Feasibility of heterogeneity analysis for intratumoral hypoxia on FMISO PET/CT in radiation therapy. Poster#1214. SNMMI 2015 Annual Meeting, June 6, 2015. Baltimore, MD, USA.

Hosono M, Takahara N, Yakushiji Y, Sakaguchi K, Ishii K. Radiation exposure of nursing staff in PET practices in correlation to performance status of patients. Poster#1700. SNMMI 2015 Annual Meeting, June 6, 2015. Baltimore, MD, USA.

〔図書〕(計1件)

Hosono M. Radiation protection challenges and trends in PET/CT. Radiation protection in medicine -Setting the scene for the next decade-, September 2015, pp113-115, IAEA, Vienna, 430 pages. ISBN 978-92-0-103914-9

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.kindai.ac.jp/rd/research-center/aeri/staff/hosono.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

細野 眞 (HOSONO, Makoto)  
近畿大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号：00281303

(2) 研究分担者

ありません ( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

芳原 新也 (HOHARA, Shinya)  
近畿大学・原子力研究所・准教授  
研究者番号：90434860

(4) 研究協力者

ありません ( )