

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870563

研究課題名(和文) 中性子捕捉療法における腫瘍内ホウ素のミクロ分布の画像化

研究課題名(英文) Micro-imaging of the intratumoral boron distribution in the neutron capture therapy

研究代表者

佐藤 英介 (Sato, Eisuke)

杏林大学・保健学部・助教

研究者番号：00439150

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：BNCTの治療効果は、腫瘍内に取り込まれたホウ素のホウ素量とその分布に大きく依存する。そこで、本申請者は、ミクロレベルのホウ素分布を画像化する手法を確立し、より高精度なBNCTを達成することを目的とした。

本研究では、¹H-MRSで取得したCho/Crから腫瘍の悪性度に従ったGrade分類を行い、このGrade分類をボクセルベースで可視化(画像化)した。その結果、T2強調画像の腫瘍領域に一致したボクセルベースでの可視化(画像化)に成功し、正常領域と腫瘍領域との境界を明瞭に識別することが可能となった。さらに、同一腫瘍内でも腫瘍の悪性度が不均一であることを確認した。

研究成果の概要(英文)：The effect of treatment of BNCT greatly depends on quantity of the boron taken in by intratumoral boron and the distribution. A purpose of this research is to establish the micro-imaging techniques of the intratumoral boron distribution.

Firstly I classified the Cho/Cr value acquired using ¹H-MRS in four stages according to the grade of the brain tumor. And Cho/Cr value allotted to four colors was imaged in each voxel. As a result, the image of the Cho/Cr value matched up to a T2-weighted image. It means that the border with a normal region and the tumor region was distinguished clearly. Furthermore, it was confirmed that the intratumoral grade was heterogeneous.

研究分野：MRI, ¹H-MRS, BNCTキーワード：MRI ¹H-MRS BNCT

1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) は、腫瘍内に取り込まれたホウ素化合物 (boronophenylalanine: BPA) と中性子との核反応で生じた α 線と Li 反跳核を利用する。この α 線と Li 反跳核の飛程 (到達距離) は細胞の直径 (約 10 μm) より短く、腫瘍を細胞単位で攻撃できることに加え、正常組織には障害を与えずに治療できるメリットがある。さらに、 α 線と Li 反跳核は、X 線と比べて細胞への攻撃力が高く、放射線抵抗性を示す悪性神経膠腫に対する治療効果も高い。そのため、BNCT は細胞選択的かつ高い攻撃力を有する次世代型の放射線治療として、近年特に注目を集めているがん治療法であり、手術や化学療法、さらには一般的な X 線治療で対処できなかった予後不良の悪性腫瘍を主な対象として、国内外で臨床試験が実施されてきた。

BNCT の治療効果は、腫瘍内に取り込まれた BPA のホウ素量とその分布に大きく依存する。つまり、「ホウ素量の増強」と「ホウ素分布の均一性」が治療効果を高める手法となる。これまでの研究において、ホウ素量の定量手法は既に確立されている。一方、ホウ素分布に関しては、陽電子断層撮影 (positron emission transfer: PET) による画像が利用されている。しかし、PET の分解能は非常に低く、腫瘍内のホウ素分布をマイクロレベルまで正確に反映するには至っていない。そのため、BNCT では「腫瘍内のホウ素分布は均一である」という前提で治療計画が立案されているのが現状である。しかし、実際の腫瘍内構造は不均一であり、必ずしも腫瘍内のホウ素分布が均一であるとは限らない。これをマイクロな視点で考えると、腫瘍内へのホウ素の取り込みが強い領域と弱い領域とが混在している可能性があり、BNCT の治療効果への影響が懸念される。

本申請者は、高分解能の画像を非侵襲的に得られる磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) に注目した。MRI は、PET に比べて空間分解能に優れているため、PET では取得が困難であった腫瘍内のマイクロな構造変化や代謝変化から腫瘍内のホウ素分布を MRI で画像化できる可能性がある。近年では、この MRI の技術を応用し、脳内の代謝情報が得られる proton-magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS) が注目を集めている。 ^1H -MRS は、脳内代謝物 (Choline: Cho, Creatine: Cr, NAA: N-acetyl aspartate など) の濃度比 (Cho/Cr など) を定量可能であり、腫瘍の悪性度評価に利用されている。

2. 研究の目的

BNCT の治療効果は、腫瘍内に取り込まれた BPA のホウ素量とその分布に大きく依存する。BNCT では、「腫瘍内のホウ素分布は均一である」という前提で治療計画が立案されているが、実際の腫瘍内 (マイクロレベル) で

のホウ素分布は不均一であるため、治療計画で立案された患者に付与される線量は正確ではない。そのため、より高精度の BNCT を実現するためには、マイクロレベルのホウ素分布を画像化して治療計画に活用することが必要である。

本研究の目的は、 ^1H -MRS で取得した代謝物の濃度比 (Cho/Cr) から腫瘍の悪性度に従った Grade 分類を行い、この Grade 分類をボクセルベースで可視化 (画像化) することである。

3. 研究の方法

本研究では、MRS データを利用してボクセル単位で腫瘍の悪性度を分類し、腫瘍の悪性度に応じた BPA 分布を BNCT 治療計画に応用することを目指し、基礎的検討に取り組んだ。

Fig. 1 に MR-GI map の作成フローチャートを示す。MR-GI map とは、T2 強調画像 (T2 weighted image: T2WI) と Gray scale intensity map (GI map) とのフュージョン画像のことである。左片麻痺を主訴とした未分化型星状細胞腫の T2WI にて腫瘍領域を同定し、multi-voxel MRS にて腫瘍領域およびその周辺のスペクトルを取得した。その Multi-voxel MRS のスペクトルからケミカルシフトイメージング (chemical shift image: CSI) を取得し、CSI で表示された領域に関心領域 (voxel of interest: VOI) を設定して、ボクセルごとの代謝物の濃度比 (Cho/Cr) を取得した。

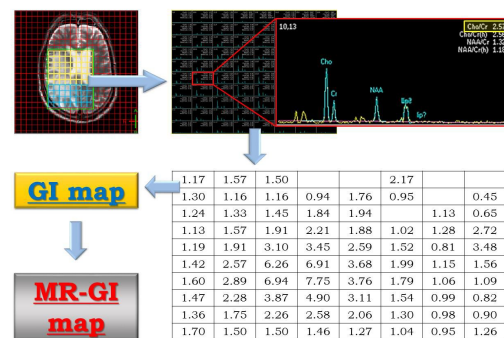


Fig. 1 Flow chart from ^1H -MRS data acquisition to MR-GI map construction.

次に、ボクセルごとの代謝物の濃度比 (Cho/Cr) に応じた腫瘍の悪性度を Table 1 (Cho/Cr < 1.0: Grade 0, 1.0 Cho/Cr < 2.0: Grade 1, 2.0 Cho/Cr < 3.0: Grade 2, 3.0 Cho/Cr: Grade 3) にしたがって分類した。この Grade に応じて黒・灰・灰白・白の 4 階調を割り当てて GI map を作成し、CSI と比較した。最後に、上記で作成した GI map を T2WI に fusion して MR-GI map を作成した。

Concentration ratio of metabolites	Grade	Intensity
Cho/Cr < 1.0	0	0
1.0 Cho/Cr < 2.0	1	85
2.0 Cho/Cr < 3.0	2	170
3.0 Cho/Cr	3	255

Table 1 The relationship between the brain tumor grade classification and image intensity.

4. 研究成果

Fig. 2 に、本研究で取得した各種画像 (GI-map, MR-GI map, CSI, fusion image) と解析フローチャートを示す. T2WI において認められる右頭頂葉の腫瘍 (46 mm × 40 mm) に対して multi-voxel MRS を用いて脳内代謝物のスペクトルを取得したところ, Cho ()・Cr ()・NAA () となった. 各ボクセルにおける代謝物の濃度比 (Cho/Cr) を算出し, Table 1 のグレード分類にしたがって image intensity を割り振ることで GI-map を作成した. この GI-map を T2WI に fusion することにより, MR-GI map を作成した. MR-GI map は, 各ボクセルの腫瘍の悪性度に応じて画像化された.

GI map の透過度を高くすると, T2WI 上に描画されている腫瘍形状が腫瘍の悪性度に一致していることを確認することが可能となる. 透過度を変化させながら CSI における腫瘍領域と比較することにより, 腫瘍領域が一致していることを確認することが可能となった. また, ボクセル単位で画像化しているため, 正常領域 (黒) と腫瘍領域 (白) との境界を明瞭に識別することも可能となった. さらに, 同一の腫瘍内であっても腫瘍の悪性度はボクセル単位で不均一であることを確認できた.

BNCT の治療効果は, 細胞膜透過性に関わるホウ素薬剤の腫瘍内への取り込みに依存し, 腫瘍内の「BPA 濃度」と「BPA 分布 (均一性)」が重要となる. 本研究で取得した MR-GI map において, 腫瘍内の悪性度が均一でないことが示されたことを考慮すると, 腫瘍内の BPA 分布も均一ではないと推測される. すなわち, 患者に付与される線量が過剰もしくは過少に評価されている可能性がある. 本研究で取得した MR-GI map を BNCT 治療計画に応用することができれば, 腫瘍の悪性度に応じたプランニングが可能となり, BNCT の治療効果を最大限に引き出す新たな手法として期待できる.

本研究では, ¹H-MRS で取得した代謝物の濃度比 (Cho/Cr) から腫瘍の悪性度に従った Grade 分類を行い, この Grade 分類をボクセルベースで可視化 (画像化) する手法を検討し, 腫瘍の悪性度に応じた MR-GI map の取得に成功した.

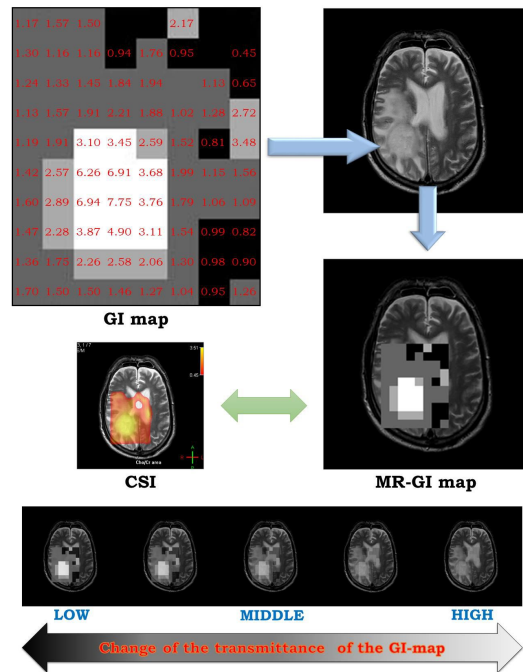


Fig. 2 Comparison between MR-GI map and chemical shift image (CSI).

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 1 件)

Yamamoto T, Isobe T, Akutsu H, Masumoto T, Ando H, Sato E, Takada K, Anno I, Matsumura A, Influence of echo time in quantitative proton MR spectroscopy using LCModel, Magn Reson Imaging, 査読有, 33(5), 2015, 644-648

〔学会発表〕(計 2 件)

Eisuke Sato, Tomonori Isobe, Tetsuya Yamamoto, Kiichi Tadano, Hiroyoshi Akutsu, Akira Matsumura, Pilot study of brain tumor grade evaluation using proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS), 10th Asian Oceanian Congress of Neuroradiology (Hakata, JPN), 5th-7th Nov 2015

佐藤 英介, 磯辺 智範, 山本 哲哉, 只野 喜一, 阿久津 博義, 松村 明, 榮 武二, ¹H-MRS を利用した脳腫瘍の悪性度分類の可視化 (画像化) を目指した基礎検討, 第 110 回日本医学物理学学会学術大会 (札幌), 2015 年 9 月 18 日-20 日

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 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 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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 英介 (SATO, Eisuke)
杏林大学・保健学部・助教
研究者番号：00439150

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

磯辺 智範 (ISOBE, Tomonori)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：70383643

山本 哲哉 (YAMAMOTO, Tetsuya)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：30375505