

# Development of new therapeutic strategy for high-risk chemotherapy-refractory neuroblastoma

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2023-02-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Kinuya, Seigo メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00057443">https://doi.org/10.24517/00057443</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03598

研究課題名(和文) 高リスク化学療法不応性神経芽腫に対する新治療戦略の開発

研究課題名(英文) Development of new therapeutic strategy for high-risk chemotherapy-refractory neuroblastoma

研究代表者

絹谷 清剛 (Kinuya, Seigo)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：20281024

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：神経芽腫細胞SK-N-SH、SK-N-F1において、<sup>131</sup>I-MIBG取り込みはuptake-1による能動的取り込みで飽和機序を認めるのに対し、非特異的細胞では非飽和機序であった。また、各細胞における取り込み速度V<sub>max</sub>を確認した。PD-L1発現をフローサイトメトリーにて解析したところ、SH細胞では発現しておらず、F細胞の発現を確認した。F細胞およびSH細胞はCD45-CD56+にて同定できた。それぞれの細胞株のX線照射時のPD-L1発現を検討した結果、F細胞では発現増強は認められなかったが、SH細胞ではX線照射によりPD-L1の発現増強を認め、内照射と免疫療法併用意義が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高リスク群神経芽腫患者の生命予後はきわめて不良である。応募者の施設では、骨髄破壊的投与量による<sup>131</sup>I-MIBGと化学療法および治療後の骨髄移植を併用することにより、治療奏効率の厚情が得られることを示してきたが、いまだ十分な奏効率とは言えない状況である。本研究で、この治療方針に免疫治療を併用することにより、一層の奏効率が見込まれる可能性が見いだされた。また、臨床で本治療を先進医療B、医師主導治験として継続実施でき、本課題を臨床に持ち上げるための基盤作りができた。医療従事者被ばく低減に関わる検討によると、タングステンシールドの使用により大幅に線量低減が可能であることが示された。

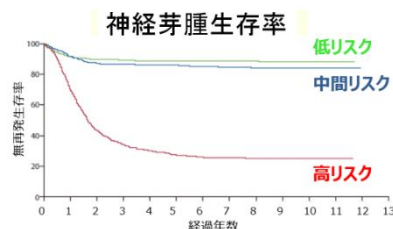
研究成果の概要(英文)：Accumulation of <sup>131</sup>I-MIBG in the neuroblastoma cell lines, SK-N-SH and SK-N-F1, were determined to be the saturable active transport through uptake-1 mechanism on cells in contrast that in nonspecific cells depended on non-saturable uptake. V<sub>max</sub> of this mechanism on the cells was determined. Analysis by flow-cytometry revealed PD-L1 expression on SK-N-F1 cells but not on SK-N-SH cells. However, its expression after irradiation was controversially upregulated in SK-N-SH cells but not in SK-N-F1 cells. The combined use of internal radiation therapy and immune therapy may be valuable in the treatment of neuroblastoma patients.

研究分野：核医学

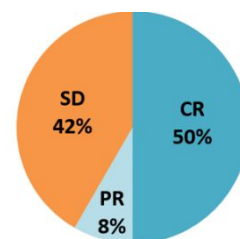
キーワード：内照射療法 内用療法 神経芽腫 MIBG

### 1. 研究開始当初の背景

小児神経芽腫の本邦における年間発生数は200例程度と推定される。高リスク群では強力な集学的治療によっても5年全生存率は約30%であり、高リスク群の再発症例では5年生存率は5%程度にとどまり極めて予後不良である。標準的治療は初発例、再発例いずれにおいても未だ確立されていない。



研究応募者施設では平成13年からMIBG治療を開始し、現在、本治療の実施可能な国内唯一の施設である。化学療法が無効で既存の方法では救命できない患児を対象に、低投与量単独治療(10-12 mCi/kg)では緩和的効果が得られるのみであるのに対して、骨髄破壊的投与量(15-18 mCi/kg)を大量化学療法と骨髄移植(末梢血幹細胞移植、臍帯血移植、同種骨髄移植)に組み込むことにより、約半数の患児に寛解(図中 CR、完全寛解; PR、部分寛解; SD、病状安定)が得られることが判明した。この結果を基に、厚生労働省の



定めるところの「医療上必要性の高い抗がん剤を用いる先進医療 B」の全国第一号として平成29年に応募者施設で開始され登録・治療実施が進行し順調に進捗しているところである。この手法により従来の治療法よりも大幅に良好な効果が得られている一方で、いまだ奏功率は約20-30%であることに加え、一旦寛解が得られても再度再発する症例も多々あり、より高度な治療戦略が求められているのが現状である。

### 2. 研究の目的

近年、PD-1/PD-L1などをターゲットとした免疫チェックポイント阻害による免疫療法が種々の癌腫において応用されるにつれ、神経芽腫でもまだ臨床で実施されていないものの、その可能性を示す基礎的情報が蓄積されつつある。また、放射線治療において、その効果の一端が治療後の細胞死に伴う宿主免疫応答(abscopal効果)として認識されるようになってきた。このような背景から、現在世界的に外照射療法と免疫療法を併用する試みが臨床試験として行われ始めた。理論的に内照射療法(核医学治療)でもこの効果発現が推測され始めているものの、その検証は世界的に端緒についたところであり、現在核医学治療に関わる情報はほぼ皆無である。このような背景から、本研究においては、神経芽腫治療においてMIBG核医学治療とPD-1/PD-L1を標的とした免疫療法の併用効果を実験レベルで検証し、将来の医師主導臨床試験に連結するための基礎的データとすることを主たる目的とする。また、個別化医療として患者選択に関わる画像化手法を確立することが、医学上も医療経済上も重要である。

### 3. 研究の方法

PD-L1の発現が示されている神経芽腫細胞SK-N-F1、PD-L1陰性細胞として神経芽腫細胞SK-N-SH、MIBG無集積の陰性対照として、Saos-2(ヒト骨肉腫細胞)、MIBG無集積・ヨウ素集積の陰性対照としてK1(ヒト甲状腺乳頭癌細胞)の4細胞系を対象として用いて、MIBG取り込み機序の詳細検討、PD-L1発現状況、放射線照射時の発現挙動を検討した。

臨床においては、神経芽腫MIBG治療の将来の公知申請に向けて、先進医療B、医師主

導治験として実施し、その安全性・効果の情報蓄積を行った。医師主導治験の整備は、附属病院先端医療開発センターの研究分担者、核医学診療科稲木研究分担者が中心となって行った。

本治療は高エネルギー $\gamma$ 線を多く放出する $^{131}\text{I}$ を従来の治療にはない高容量で用いるため、治療実施時には医療従事者被ばく低減の配慮が非常に重要である。そのため、医療従事者被ばく低減の方策を探った。

将来、MIBG治療は $\beta$ 線放出核種の $^{131}\text{I}$ から、 $\alpha$ 線核種の $^{211}\text{At}$ への移行や、 $\gamma$ 線放出が少なく取り扱いが容易な $^{177}\text{Lu}$ 製剤への移行の可能性がある。そのため、本研究では、これらの新たな核種による製剤合成開発のための基礎情報収集を行った。

#### 4. 研究成果

PD-L1の発現が示されている神経芽腫細胞SK-N-F1において、 $^{131}\text{I}$ -MIBGを用いた取り込み実験をおこなった。PD-L1陰性細胞としてヒト神経芽腫細胞SK-N-SH、MIBG無集積の陰性対照として、Saos-2(ヒト骨肉腫細胞)、MIBG無集積・ヨウ素集積の陰性対照としてK1(ヒト甲状腺乳頭癌細胞)の4細胞系を対象として用いた。SK-N-SH及びSK-N-F1のMIBG取り込みは、飽和機序を認め、Saos-2及びK1における取り込みは非飽和機序により取り込まれていた。SK-N-F1は、SK-N-SHと同様に、uptake-1による能動的取り込み機序が存在していることが示された。SK-N-SH及びSK-N-F1における取り込み速度 $V_{\max}$ はそれぞれ $1.17 \times 10^{-9}$ 、 $1.56 \times 10^{-9}$  mol/106cells/min、ミカエリス・メンテン定数 $K_m$ はそれぞれ $7.3 \times 10^{-10}$ 、 $7.6 \times 10^{-7}$  mol/Lであった。SK-N-SHとSK-N-F1について、PD-L1発現をフローサイトメトリーにて解析し、SH細胞では発現しておらず、F細胞の発現を確認した。F細胞およびSH細胞はCD45-CD56+にて同定できた。それぞれの細胞株のX線照射時のPD-L1発現を検討した結果、F細胞では発現増強は認められなかったが、SH細胞ではX線照射によりPD-L1の発現増強を認めた。また、健常正常人の血液との混合培養下で、腫瘍細胞はCD45-CD56+細胞として同定が可能であることを確認し、PD-L1の発現増強が示唆された。照射に伴う免疫応答の増強と内照射の治療効果増強の可能性が示されたと考える。

臨床においては、神経芽腫MIBG治療を先進医療B、さらには医師主導治験として治療を実施した。本研究課題を臨床に持ち上げるための基盤作りができた。実施した成果を国際誌に発表し、当該誌の最優秀論文賞に選出された。また、補足であるが、本治療薬は、本研究課題に繋がる種々の基礎的・臨床的検討の結果が結実し、褐色細胞腫・傍神経節腫に対して承認された。神経芽腫に対しては、公知申請に向かうことになっている。

$^{131}\text{I}$ -MIBG治療時の医療従事者被ばく低減のためには、鉛シールドエプロンを一般には使用するが、ガンマ線遮蔽が十分ではなく、改善が求められていた。被ばく量低減を企図して、タングステンシールドエプロンの効果を検証した。これを用いることで、被ばく量を約1/7に低減可能であることが示された。これを国際誌に発表できた。

放射性ヨウ素 $^{131}\text{I}$ の高エネルギーガンマ線が、治療時の医療従事者被ばく、長時間の患児治療室入室などの面で不利益であるため、物理的特性が優れている $^{177}\text{Lu}$ 等々の治療用核種への転換を企図した。MIBG類似の $^{177}\text{Lu}$ 標識体合成は困難であることより、神経芽腫で発現するEGFR、PDGFRをターゲットとして検討した。PDGFR $\beta$ への輸送担体としてペプチドを選択し、放射性金属錯体 $^{67}\text{Ga}$ -DOTAとペプチドとの間にリンカーを挿入したプローブの設計、合成、評価を行った。 $^{67}\text{Ga}$ -DOTA-EG2-ペプチドの腫瘍集積は良好で、過剰量ペプチド同時投与により有意に減少し、この集積のPDGFR $\beta$ 特異性が示された。

本課題の潜在的目的の一つに、研究代表者が福島県立医科大学で関与している $^{211}\text{At}$ -MABGによる $\alpha$ 線治療への成果外挿がある。そのためには、より厳重な放射線管理が求められるため、 $^{211}\text{At}$ による放射性医薬品合成時における反応挙動情報を収集した。また、揮発しやすい本核種のハンドリングにおける配慮等々のバックグラウンドの情報をさらに得ることができた。さらに、治療時の画像化のためにハロゲン核種と金属核種の $^{68}\text{Ga}$ の同時に目的分子に導入する方法を開発し、試験管内および実験動物で評価したところ、この設計の有用性が示された。本邦で計画されている $^{211}\text{At}$ -MABGによる $\alpha$ 線による神経芽腫治療に対する内照射療法に対する基礎知識とすることができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Fawwaz M, Mishiro K, Nishii R, Makino A, Kiyono Y, Shiba K, Kinuya S, Ogawa K.	4. 巻 14
2. 論文標題 A Radiobrominated Tyrosine Kinase Inhibitor for EGFR with L858R/T790M Mutations in Lung Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals (Basel)	6. 最初と最後の頁 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph14030256	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Effendi N, Mishiro K, Shiba K, Kinuya S, Ogawa K.	4. 巻 26
2. 論文標題 Development of Radiogallium-Labeled Peptides for Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR ) Imaging: Influence of Different Linkers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26010041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shigeno T, Kozaka T, Kitamura Y, Ogawa K, Taki J, Kinuya S, Shiba K.	4. 巻 35
2. 論文標題 In vitro and in vivo evaluation of [ 125/123 I]-2-[4-(2-iodophenyl)piperidino]cyclopentanol([ 125/123 I]-O15V) as a potential sigma-1 receptor ligand for SPECT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 167, 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01552-w	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 Wakabayashi H, Kayano D, Inaki A, Araki R, Kuroda R, Akatani N, Yamase T, Watanabe S, Hiromasa T, Kunita Y, Mori H, Saito S, Ikawa Y, Fujiki T, Kinuya S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Diagnostic Use of Post-therapy 131 I-Meta-Iodobenzylguanidine Scintigraphy in Consolidation Therapy for Children with High-Risk Neuroblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics (Basel)	6. 最初と最後の頁 663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10090663	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wakabayashi H, Kayano D, Inaki A, Araki R, Kuroda R, Ikawa Y, Fujiki T, Akatani N, Yamase T, Watanabe S, Hiromasa T, Kunita Y, Mori H, Saito S, Nishimura R, Wada T, Kinuya S.	4. 巻 34
2. 論文標題 High-dose 131 I-MIBG as consolidation therapy in pediatric patients with relapsed neuroblastoma and ganglioneuroblastoma: the Japanese experience	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 840, 846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01514-2	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 Ogawa K, Higashi T, Mishiro K, Wakabayashi H, Shiba K, Odani A, Kinuya S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Decreasing undesirable absorbed radiation to the intestine after administration of radium-223 dichloride for treatment of bone metastases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-68846-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fawwaz M, Mishiro K, Nishii R, Sawazaki I, Shiba K, Kinuya S, Ogawa K.	4. 巻 25
2. 論文標題 Synthesis and Fundamental Evaluation of Radioiodinated Rociletinib (CO-1686) as a Probe to Lung Cancer with L858R/T790M Mutations of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25122914	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mori H, Inaki A, Kayano D, Wakabayashi H, Hosono M, Higashi T, Oriuchi N, Abe K, Uchiyama M, Kinuya S.	4. 巻 57
2. 論文標題 The Nationwide Survey on Avoidance of Targeted Radionuclide Therapy in Patients with Limited Activities of Daily Living and Those Undergoing Hemodialysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kaku Igaku	6. 最初と最後の頁 39, 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18893/kakuigaku.oa.1902	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Taniguchi Y, Wakabayashi H, Inaki A, Kayano D, Yamada M, Kinuya S.	4. 巻 34
2. 論文標題 Radiation exposure in nurses during care of (131)I-MIBG therapy for pediatric patients with high-risk neuroblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 441, 447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01466-7	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 Kayano Daiki, Wakabayashi Hiroshi, Nakajima Kenichi, Kuroda Rie, Watanabe Satoru, Inaki Anri, Toratani Ayane, Akatani Norihito, Yamase Takafumi, Kunita Yuji, Hiromasa Tomo, Takata Aki, Mori Hiroshi, Saito Shintaro, Araki Raita, Taki Junichi, Kinuya Seigo	4. 巻 34
2. 論文標題 High-dose 131I-metaiodobenzylguanidine therapy in patients with high-risk neuroblastoma in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 397, 406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01460-z	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 Qiu ZL, Saito S, Kayano D, Wakabayashi H, Kinuya S.	4. 巻 35
2. 論文標題 Comparison of the detecting capability between 123I-mIBG and post-therapeutic 131I-mIBG scintigraphy for curie scoring in patients with neuroblastoma after chemotherapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 649, 661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01569-1	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 絹谷清剛	4. 巻 26
2. 論文標題 希少がんに対する核医学治療：期待と本邦における課題	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 449, 456
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 -



1. 著者名 Kayano D, Wakabayashi H, Nakajima K, Kuroda R, Watanabe S, Inaki A, Toratani A, Akatani N, Yamase T, Kunita Y, Hiromasa T, Takata A, Mori H, Saito S, Araki R, Taki J, Kinuya S	4. 巻 34
2. 論文標題 High-dose 131I-metaiodobenzylguanidine therapy in patients with high-risk neuroblastoma in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 397, 406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01460-z	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 Wakabayashi H, Konishi T, Yoneyama H, Inaki A, Hiromasa T, Yamase T, Akatani N, Watanabe S, Mori H, Kayano D, Kinuya S	4. 巻 7
2. 論文標題 Utility of 123I-MIBG Standardized Uptake Value in Patients with Refractory Pheochromocytoma and Paraganglioma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asia Ocean J Nucl Med Biol	6. 最初と最後の頁 115,120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22038/AOJNMB.2019.35953.1245	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wakabayashi H, Inaki A, Yoshimura K, Murayama T, Imai Y, Higuchi T, Jinguji M, Shiga T, Kinuya S	4. 巻 9
2. 論文標題 A phase I clinical trial for [131I]meta-iodobenzylguanidine therapy in patients with refractory pheochromocytoma and paraganglioma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 7625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43880-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa K, Takeda T, Mishiro K, Toyoshima A, Shiba K, Yoshimura T, Shinohara A, Kinuya S, Odani A	4. 巻 4
2. 論文標題 Radiotheranostics Coupled between an At-211-Labeled RGD Peptide and the Corresponding Radioiodine-Labeled RGD Peptide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 4584, 4591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.8b03679	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watabe T, Hosono M, Kinuya S, Yamada T, Yanagida S, Namba M, Nakamura Y	4. 巻 37
2. 論文標題 Manual on the proper use of sodium astatide ([ 211 At]NaAt) injections in clinical trials for targeted alpha therapy (1st edition)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 753, 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01619-2	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 Kato K, Nakamura S, Matoba Y, Kinuya S.	4. 巻 58
2. 論文標題 A Report on Health Resource Use in Internal Radiation Therapy with 131 I-MIBG	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kaku Igaku	6. 最初と最後の頁 33, 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18893/kakuigaku.tr.2103	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 Inaki A, Wakabayashi H, Kayano D, Kinuya S	4. 巻 58
2. 論文標題 Radiation Protection Against Exposure from Patients Receiving 131 I-MIBG and Released from Radiation Treatment Room	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kaku Igaku	6. 最初と最後の頁 59, 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18893/kakuigaku.tr.2106	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 Ogawa K, Echigo H, Mishiro K, Hirata S, Washiyama K, Kitamura Y, Takahashi K, Shiba K, Kinuya S	4. 巻 18
2. 論文標題 68Ga- and 211At-Labeled RGD Peptides for Radiotheranostics with Multiradionuclides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Pharm	6. 最初と最後の頁 3553, 3562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00460	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 絹谷清剛	4. 巻 26
2. 論文標題 希少がんに対する核医学治療：期待と本邦における課題	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腫瘍内科	6. 最初と最後の頁 449, 456
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 -

1. 著者名 Hiromasa T, Wakabayashi H, Kayano D, Inaki A, Watanabe S, Mori H, Akatani N, Yamase T, Kunita Y, Saito S, Kinuya S	4. 巻 36
2. 論文標題 Prognostic factors for refractory pheochromocytoma and paraganglioma after 131 metaiodobenzylguanidine therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 61, 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01685-6	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 Kuroda R, Wakabayashi H, Araki R, Inaki A, Nishimura R, Ikawa Y, Yoshimura K, Murayama T, Imai Y, Funasaka T, Wada T, Kinuya S	4. 巻 49
2. 論文標題 Phase I/II clinical trial of high-dose [ 131 I] meta-iodobenzylguanidine therapy for high-risk neuroblastoma preceding single myeloablative chemotherapy and haematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Nucl Med Mol Imaging	6. 最初と最後の頁 1574-1583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00259-021-05630-7	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 Inaki A, Shiga T, Tsushima Y, Jinguji M, Wakabayashi H, Kayano D, Akatani N, Yamase T, Kunita Y, Watanabe S, Hiromasa T, Mori H, Hirata K, Watanabe S, Higuchi T, Tomonaga H, Kinuya S	4. 巻 36
2. 論文標題 An open-label, single-arm, multi-center, phase II clinical trial of single-dose [ 131 I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with refractory pheochromocytoma and paraganglioma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 267, 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01699-0	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 Taniguchi Y, Wakabayashi H, Yoneyama H, Chen Z, Morino K, Otsaki A, Yamada M, Inaki A, Kayano D, Kinuya S	4. 巻 12
2. 論文標題 Application of a tungsten apron for occupational radiation exposure in nursing care of children with neuroblastoma during 131 I-meta-iodo-benzyl-guanidine therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-03843-2	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 Mishiro K, Nishii R, Sawazaki I, Sofuku T, Fuchigami T, Sudo H, Effendi N, Makino A, Kiyono Y, Shiba K, Taki J, Kinuya S, Ogawa K	4. 巻 65
2. 論文標題 Development of Radiohalogenated Osimertinib Derivatives as Imaging Probes for Companion Diagnostics of Osimertinib	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Med Chem	6. 最初と最後の頁 1835, 1847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c01211	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41件 (うち招待講演 24件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Inaki A, Wakabayashi H, Watanabe S, Yamase T, Kunita Y, Hiromasa T, Akatani N, Saitou S, Kayano D, Kinuya S.
2. 発表標題 Effectiveness of high-dose I-131MIBG as consolidation therapy for the patients with high-risk neuroblastoma
3. 学会等名 European Association of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wakabayashi H
2. 発表標題 Radiation Exposure to Nurses during Care of 131I-MIBG Therapy for Paediatric Patients with High-risk Neuroblastoma
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲木杏史
2. 発表標題 診療用放射線の安全管理体制にかかる医療法施行規則改正について
3. 学会等名 第20回日本核医学会春季大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲木杏史
2. 発表標題 悪性褐色細胞腫及びパラガングリオーマにおけるI-131MIBG治療について
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 萱野大樹
2. 発表標題 THERANOSTICS 核医学診療科と放射線治療科の連携 I-131 MIBG治療と外照射治療の連携
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 絹谷清剛
2. 発表標題 放射能でがんを治す - 核医学治療をご存じですか？
3. 学会等名 がん治療法、あなたの選択のために プレシジョン医療と核医学診療がつくる未来（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 絹谷清剛
2. 発表標題 RI内用療法（本邦におけるトピック）
3. 学会等名 第20回日本核医学会春季大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 絹谷清剛
2. 発表標題 核医学治療をしましょう！
3. 学会等名 第79回日本医学放射線学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 絹谷清剛
2. 発表標題 Precision Nuclear Medicine ~ 核医学治療
3. 学会等名 第25回東海腫瘍核医学研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kayano D, Wakabayashi H, Inaki A, Toratani A, Akatani N, Yamase T, Kunita Y, Watanabe S, Takata A, Hiromasa T, Mori H, Saito S, Nguyen TN, Kinuya S
2. 発表標題 Long-term outcomes after high-dose I-131 MIBG therapy for high-risk neuroblastoma: a Japanese single-institution experience
3. 学会等名 European Association of Nuclear Medicine 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kinuya S
2. 発表標題 Theranostics in Japan
3. 学会等名 5th Theranostics World Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kinuya S
2. 発表標題 Future direction of precision nuclear medicine
3. 学会等名 2019 Annual Congress of Korean Society of Nuclear Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kinuya S
2. 発表標題 Theranostics in Japan
3. 学会等名 International Conference on Radiopharmaceutical Therapy 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wakabayashi H, Kayano D, Inaki A, Araki R, Maeba H, Kuroda R, Akatani N, Yamase T, Watanabe S, Hiromasa T, Nguyen TN, Kinuya S
2. 発表標題 A diagnostic use of post-therapy 131I-MIBG scintigraphy in pediatric patients with high-risk neuroblastoma
3. 学会等名 European Association of Nuclear Medicine 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wakabayashi H, Kayano D, Inaki A, Araki R, Maeba H, Kuroda R, Akatani N, Yamase T, Watanabe S, Hiromasa T, Nishimura R, Yachie A, Kinuya S
2. 発表標題 A New Therapeutic Use of High-dose <sup>131</sup> I-MIBG Therapy as Consolidation Therapy in Pediatric Patients with High-risk Neuroblastoma: The Japanese experience
3. 学会等名 Annual meeting of the Society of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 萱野大樹、若林大志、稲木杏吏、村山敏典、神宮司メグミ、樋口徹也、志賀 哲、絹谷清剛
2. 発表標題 先進医療Bとして実施した難治性褐色細胞腫に対するI-131 MIBG内照射療法の第1相試験
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 萱野大樹、若林大志、稲木杏吏、虎谷文音、赤谷憲一、山瀬喬史、Nguyen Thi Nhung、絹谷清剛
2. 発表標題 高リスク神経芽腫に対する大量I-131 MIBG治療後の長期経過観察
3. 学会等名 第59回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 絹谷清剛
2. 発表標題 短寿命 線核種によるがん治療
3. 学会等名 現代の研究・教育・社会に相応しい放射線・放射性核種等の安全利用検討会 (招待講演)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 若林大志、萱野大樹、稲木杏吏、荒木来太、前馬秀明、黒田梨絵、赤谷憲一、山瀬喬史、渡辺 悟、國田優志、絹谷清剛
2. 発表標題 高リスク神経芽腫に対する大量131I-MIBG地固め療法
3. 学会等名 第59回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 絹谷清剛
2. 発表標題 核医学治療 - theranostics
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 絹谷清剛
2. 発表標題 国内で治療用核種を作ろう
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 絹谷清剛
2. 発表標題 核医学治療を担う人材育成をするのは今
3. 学会等名 第61回日本学術総会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 絹谷清剛
2. 発表標題 核医学治療 放射能でがんが治るんです
3. 学会等名 第61回日本学術総会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 絹谷清剛
2. 発表標題 Radiopharmaceutical theranostics in Japan
3. 学会等名 2nd ZIRNET（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 絹谷清剛
2. 発表標題 アルファ線治療でがんが治る？
3. 学会等名 第3回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 絹谷清剛
2. 発表標題 核医学治療普及に求められること
3. 学会等名 令和3年度第1回量子医療研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiromasa T, Wakabayashi H, Kayano D, Inaki A, Watanabe S, Mori H, Akatani N, Yamase T, Kunita Y, Saito S, Kinuya S
2. 発表標題 Adverse Prognostic factors in patients refractory pheochromocytoma and paraganglioma after (131) I-metaiodobenzylguanidine therapy
3. 学会等名 European Association of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kayano D
2. 発表標題 Efficacy of I-131 MIBG therapy in the patients with neuroblastoma
3. 学会等名 18th Asian Oceanian Congress of Radiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mori H, Wakabayashi H, Saito S, Nakajima K, Hiromasa T, Watanabe S, Yamase T, Yoshida K, Gabata T, Kinuya S
2. 発表標題 Comparisons of detectability between whole-body MRI and I-123/131 mIBG images in patients with metastatic pheochromocytoma and paragangliom
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wakabayashi H, Kuroda R, Araki R, Inaki A, Nishimura R, Ikawa Y, Yoshimura K, Murayma T, Imai Y, Funasaka T, Wada T, Kinuya S
2. 発表標題 A Phase I/II Clinical Trial for High-dose 131I-meta- iodobenzylguanidine Therapy for High-risk Neuroblastoma Preceding Single Myeloablative Chemotherapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation
3. 学会等名 European Association of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wakabayashi H, Kuroda R, Inaki A, Kayano D, Kinuya S
2. 発表標題 Overall survival and Prognostic factors in Relapsed High-risk Neuroblastoma following High-dose 131I-metaiodobenzylguanidine Therapy
3. 学会等名 2021 anual general meeting of ARCCNM (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wakabayashi H, Taniguchi Y, Yamada M, Morino K, Otosaki A, Inaki, Kayano D, Watanabe S, Hiromasa T, Mori H, Yamase T, Kunita Y, Saito S, Kinuya S
2. 発表標題 Effect of Using Tungsten Apron for Occupational Radiation Exposure in Nurses during Care of 131I-mIBG Therapy for Children with High-risk Neuroblastoma
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲木杏史
2. 発表標題 リスク群神経芽腫に対するI-131MIBG治療について
3. 学会等名 第53回北陸小児癌症例検討会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲木杏史
2. 発表標題 I-131MIBG核医学治療：自験例を含めて
3. 学会等名 第35回JCRミッドウィンターセミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 萱野大樹
2. 発表標題 これからの核医学治療 MIBG 治療のこれまで、これから
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 萱野大樹
2. 発表標題 High-dose 131I-metaiodobenzylguanidine therapy in patients with high-risk neuroblastoma in Japan
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 萱野大樹
2. 発表標題 祝!ライアット 褐色細胞腫に対するMIBG 治療;当院の経験から
3. 学会等名 第8回腫瘍核医学診断治療セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷口由華、乙崎亜希子、森野 啓、山田雅子、萱野大樹、若林大志
2. 発表標題 I-131-MIBG 治療におけるタンゲステンエプロンの職業被ばく防護効果
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷口由華、萱野大樹、若林大志
2. 発表標題 131I-MIBG治療における看護師の職業被ばく
3. 学会等名 第2回標的アイソトープ治療線量評価研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣正 智、若林大志、萱野大樹、稲木杏吏、渡辺 悟、森 博 史、赤谷憲一、山瀬喬史、國田優志、齊藤晋太郎、絹谷清剛
2. 発表標題 難治性褐色細胞腫および傍神経節腫における131I-mIBG 治療後の予後因子の検討
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森 博史、若林大志、齊藤晋太郎、中嶋憲一、廣正 智、渡辺 悟、山瀬喬史、吉田耕太郎、蒲田敏文、絹谷清剛
2. 発表標題 PPGL転移病変に関するDWIBSとI-123/131 mIBGシンググラフィの初期検討
3. 学会等名 第80回日本放射線学会総会
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	萱野 大樹  (Kayano Daiki)  (10547152)	金沢大学・附属病院・講師    (13301)	

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	小川 数馬 (Ogawa Kazuma)  (30347471)	金沢大学・新学術創成研究機構・教授  (13301)	
研究分担者	村山 敏典 (Murayama Toshinori)  (30378765)	金沢大学・附属病院・教授  (13301)	
研究分担者	稲木 杏吏 (Inaki Anri)  (40645131)	金沢大学・附属病院・講師  (13301)	
研究分担者	若林 大志 (Wakabayashi Hiroshi)  (60622818)	金沢大学・附属病院・助教  (13301)	
研究分担者	今井 康人 (Imai Yasuhito)  (60720878)	金沢大学・附属病院・特任教授  (13301)	

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