

平成 21 年 6 月 4 日現在

研究種目：	基盤研究(B)
研究期間：	2007 ～ 2008
課題番号：	19390385
研究課題名(和文)	悪性脳腫瘍に対する硼素中性子捕捉療法の標準治療化と新規開発
研究課題名(英文)	Development of boron neutron capture therapy for the standard treatment of malignant brain tumors
研究代表者	
	宮武 伸一 (Miyatake Shinichi)
	大阪医科大学・医学部・准教授
	研究者番号： 90209916

## 研究成果の概要：

われわれの施設において硼素中性子捕捉療法により治療した新規診断GBMおよび再発悪性グリオーマの治療成績を検討したところ、後述のように有意な治療効果が確認できた。一方で、硼素化合物のキャリアーとしてはtransferin-liposomeを開発し、これによる治療効果の改善を動物実験モデルを用いて報告した。

2009年度は上記結果を基に、多施設共同第二相臨床試験を計画している。加えて、新規中性子源として小型サイクロトロンの開発に成功し、新規硼素化合物と合わせた治療を計画中である。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	8,800,000	2,640,000	11,440,000
2008年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、脳神経外科学

キーワード：BNCT, GBM, liposome, 原子炉、加速器、スーパー特区

## 1. 研究開始当初の背景

悪性脳腫瘍ことにグリオーマは従来よりの手術、放射線治療、化学療法による集学的治療を行っても、その根治は期待しがたく、何らかの治療戦略における break-through がなければ、その治療成績の向上は望めない。そこで我々は悪性グリオーマの治療法として硼素中性子捕捉療法(BNCT)の研究を進めて来た。一昨年までに、開頭法による BNCT により、すでに数十例の悪性グリオーマの治

療を行い、conventional な放射線治療を用いた成績を上回る治療成績を示している。さらにわれわれは、集積機序の異なる2種類の硼素化合物を併用し、PET(positron emission tomography)を用いてより科学的に硼素の腫瘍内集積性を検討し、かつ熱外中性子を用いた非開頭 BNCT 法を開発した。昨年より本方法を10例の悪性グリオーマ患者に適用し、全例でPR(partial response)以上の改善効果を認めてきている。

## 2. 研究の目的

2002年より治療を行ってきたその成績を整理し、論文として公表すること。また、その治療成績を基にして、BNCTを用いた悪性脳腫瘍の治療を標準化たらしめるためのプロトコルの作成を行うこと。さらにその治療成績を向上させるため、化合物の delivery 法を開発すること、また化合物自体の modification を行うこと。

## 3. 研究の方法

- 1) 2002年より2007年までにBNCTで治療を行った、新規診断GBMおよび再発悪性グリオーマの生存率の解析。
- 2) 各種培養脳腫瘍株 (U251, U87MG, 等) におけるTR受容体の発現の検討。
- 3) BSH 包埋 transferrin-PEG-liposome (PEG-TF-liposome-BSH) の作成とBNCTの治療実験。
- 4) 硼素化合物 BSH への核移行シグナルの付加。

## 4. 研究成果

- 1) 新規診断神経膠芽腫非開頭 BNCT の成績  
新規診断神経膠芽腫にたいして BNCT を施行し、1年以上経過を観察できた症例(1年以内の死亡例も含む)は21例であり、その生存期間中央値は15.6ヶ月であり、historical control と比較して、有意な生存期間の延長を認めた。このうち、20-30Gy の分割外照射を追加した11例の生存期間中央値はさらに良好であり、23.5ヶ月であった。これらの症例には再発が確認されるまで、化学療法を行っていない。ことにRPAで予後不良群に分類される症例に対して、延命効果が顕著であった。
- 2) 再発悪性グリオーマの治療成績。  
22例の再発悪性グリオーマの症例の生存期間を調査した。その結果は全症例の生存期間中央値はBNCT施行後より11.0ヶ月であった。再発悪性グリオーマの標準治療が確立していない現時点でこの成績が満足しうるものか否か検討することは難しいが、J Clin Oncol 25:2601-, 2007. の報告(最近の米国における10個のPhase 1,2 study)と比較するとどのRPAクラスでも生命予後はBNCT群が勝っていた。
- 3) 悪性髄膜腫の治療成績  
13例の再発悪性髄膜腫に対して、BNCTを施行した。どの症例も画像上、腫瘍体積は顕著に縮小し、その有効性が確認できた。しかしながら、9例が死亡し、その死因を分析すると、局所再発1例、髄腔内播種3例、全身への転移3例、放射線壊死1例、多重癌併発1例であり、局所制御はおおむね良好と考えられた。

## 4) Tf-PEG-liposome の成績

BSH 包埋 Tf-PEG-liposome による治療実験を人脳腫瘍脳内移植ヌードマウスを用いて、その有用性を証明した。

5) BSH にアミノ酸を付加することにより、細胞内取り込みの増強を検討中である。

6) 新規診断神経膠芽腫に対する化学療法併用多施設共同研究用プロトコルを臨床研究情報センターとの共同作業で作成した。

新規中性子源として小型サイクロトロンの開発に成功し、新規硼素化合物と合わせた治療を計画中である。また以上の研究成果が評価され、2008年度には、当該プロジェクトが先端医療開発特区(スーパー特区)にも採択された。

## 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14件)

1) Bin Feng, Kazuhito Tomizawa, Hiroyuki Michiue, Shin-ichi Miyatake, Xiao-Jian Han, Atsushi Fujimura, Masaharu Seno, Mitsunori Kirihata, Hideki Matsui: Delivery of sodium borocaptate to glioma cells using immunoliposome conjugated with anti-EGFR antibodies by ZZ-His. Biomaterials. 2009 Mar;30(9):1746-55 (査読有り)

2) Shin-Ichi Haginomori, Shin-Ichi Miyatake, Takaki Inui, Michitoshi Araki, Shinji Kawabata, Atsuko Takamaki, Koutetsu Lee, Hiroshi Takenkaka, Toshihiko Kuroiwa, Yasuo Uesugi, Hiroaki, Kumada, Koji Ono: Planned fractionated boron neutron capture therapy using epithermal neutrons for a patient with recurrent squamous cell carcinoma in the temporal bone: a case report. Head and Neck 31:412-418, 2009 (査読有り)

3) Yoshihiro Kimura, Yasunori Ariyoshi, Shin-Ichi Miyatake, Masashi Shimahara, Shinji Kawabata, Koji Ono: Boron Neutron Capture Therapy for Papillary Cystadenocarcinoma in the Upper Lip: A Case Report. International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery. 2009 Mar;38(3):293-5 (査読有り)

4) Shin-Ichi Miyatake, Shinji Kawabata, Naosuke Nonoguchi, Kunio Yokoyama, Toshihiko Kuroiwa, Hideki Matsui and Koji Ono: Pseudoprogression in boron neutron capture therapy for malignant gliomas and meningiomas. Neuro-Oncology Mar 16, 2009 [Epub ahead of print] (査読有り)

5) Shin-Ichi Miyatake, Shinji Kawabata, Kunio Yokoyama, Toshihiko Kuroiwa, Hiroyuki Michiue, Yoshinori Sakurai, Hiroaki Kumada, Minoru Suzuki, Akira Maruhashi, Mitsunori Kirihata, Koji Ono: Survival benefit of boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. J Neuro-Oncol 91:199-206, 2009. (査読有り)

6) Shinji Kawabata, Shin-Ichi Miyatake, Toshihiko Kuroiwa, Kunio Yokoyama, Atsushi Doi, Kyoko Iida, Shiro Miyata, Naosuke Nonoguchi, Hiroyuki Michiue, Masatsugu Takahashi, Taisuke Inomata, Yoshio Imahoti, Mitsunori Kirihata, Yoshinori Sakurai, Akira Maruhashi, Hiroaki Kumada, and Koji Ono: Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. J Rad Res 50:51-60, 2009. (査読有り)

7) Minoru Miyashita, Shin-Ichi Miyatake, Yoshio Imahori, Kunio Yokoyama, Shinji Kawabata, Yoshinaga Kajimoto, Masa-Aki Shibata, Yoshinori Otsuki, Mitsunori Kirihata, Koji Ono, and Toshihiko Kuroiwa Evaluation of Fluoride-labeled Boronophenylalanine-PET Imaging for the Study of Radiation Effects in Patients with Malignant Gliomas J Neuro-Oncol 89(2):239-46, 2008. (査読有り)

8) Atsushi Doi, Kyoko Iida, Kunio Yokoyama, Shinji Kawabata, Yoshinaga Kajimoto, Toshihiko Kuroiwa, Takashi Shirakawa, Mitsunori Kirihata, Satoshi Kasaoka, Kazuo Maruyama, Yoshinori Sakurai, Shin-Ichiro Masunaga, Koji Ono and Shin-Ichi Miyatake, Tumor-specific targeting of sodium borocaptate (BSH) to malignant glioma by transferrin-PEG liposomes for boron neutron capture therapy. J Neurooncol. 2008 87(3):287-94. (査読有り)

9) Miyatake S, Kuroiwa T, Kajimoto Y, Miyashita M, Tanaka H, Tsuji M. Fluorescence of non-neoplastic, MRI-enhancing tissue by 5-aminolevulinic acid: Report of 3 cases. Neurosurgery 61:E1101-1104, 2007. (査読有り)

10) 小野公二, 鈴木実, 菓子野元郎, 木梨友子, 増永慎一郎, 田中浩樹, 丸橋晃, 櫻井良憲, 宮武伸一, 川端信司, 平塚純一, 栗飯原輝人, 加藤逸郎: 放射線治療の新たなパラダイム 硼素中性子捕捉療法(細胞選択的放射線治療)の現状と将来 病院設備 49:520-529, 2007. (査読無し)

11) Ariyoshi Y, Miyatake S-I, Kimura Y, Shimahara T, Kawabata S, Nagata K, Suzuki M,

Maruhashi A, Ono K, Shimahara M. Boron Neutron Capture Therapy Using Epithelial Neutrons for Recurrent Cancer in the Oral Cavity and Cervical Lymph Node Metastasis. Oncol Rep. 18(4):861-866. 2007 (査読有り)

12) 宮武伸一: 脳腫瘍に対する新規放射線治療 CI研究 第29巻、1-8、2007. (査読有り)

13) Shin-Ichi Miyatake, Yoji Tamura, Shinji Kawabata, Toshihiko Kuroiwa, and Koji Ono. Boron neutron capture therapy for malignant tumors related to meningiomas Neurosurgery 61:82-91, 2007. (査読有り)

14) Kunio Yokoyama, Shin-Ichi Miyatake, Yoshinaga Kajimoto, Shinji Kawabata, Atsushi Doi, Toshiko Yoshida, Motonori Okabe, Mitsunori Kirihata, Koji Ono: Analysis of boron distribution in vivo for BNCT using two different boron compounds by secondary ion mass spectroscopy Radiation Research 167:102-109, 2007. (査読有り)

[学会発表] (計6件)  
以下の学会は主要なもののみ列挙

1) Miyatake S-I, et al: Survival benefit of boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. 13<sup>th</sup> ICNCT (International Conference of Neutron Capture Therapy) 20 08/11/05. (Florence)

2) 宮武伸一, 他: 悪性脳腫瘍に対する高線量放射線治療の挑戦、腫瘍特異的粒子線治療法 硼素中性子捕捉療法(BNCT)を中心として。第67回日本癌学会学術総会シンポジウム。2008/10/30 (名古屋)

3) Miyatake S-I, et al: Can boron neutron capture therapy prolong the survival of recurrent malignant glioma patients? 8<sup>th</sup> meeting of the European association of Neurooncology. 2008/09/12-14 (Barcelona)

4) 宮武伸一, 他: 硼素中性子捕捉療法は再発悪性グリオーマの生命予後改善に貢献しているか? 第5回日本中性子捕捉療法学会 2008/7/25 (倉敷)

5) 宮武伸一, 他: Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. 第17回国際脳腫瘍治療研究会議 2008/06/10(函館)

6) 宮武伸一:F-BPA-PETを用いた悪性脳腫瘍の病態解析 第66回 日本脳神経外科学会総会 シンポジウム 3A-S21 最先端画像診断法の有用性の検討 2007/10/5 (東京)

その他 27 件

[図書](計2件)

1) 宮武伸一:F-BPA-PETによる脳腫瘍の病態解析と細胞選択的粒子線治療への応用 デジタルメディスン PET /CT Book 95-98, 2009 .

2) 宮武伸一、野々口直助、川端信司、黒岩敏彦:Pseudoprogession”と「硼素中性子捕捉療法」、脳21 12:71-74, 2009.

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

宮武 伸一 (Miyatake Shinichi)  
大阪医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：90209916

### (2)研究分担者

松井 秀樹 (Matsui Hideki)  
岡山大学・医学部・教授  
研究者番号：30157234

小野 公二 (Ono Koji)  
京都大学・原子炉実験所・教授  
研究者番号：90122407

切畑 光統 (Kirihiata Mitsunori)  
大阪府立大学・生命環境科学研究科・教授  
研究者番号：60128767

笠岡 敏 (Kasaoka Satoshi)  
広島国際大学・薬学部・助教  
研究者番号：90338690

黒岩 敏彦 (Kuroiwa Toshihiko)  
大阪医科大学・医学部・教授  
研究者番号：30178115

川端 信司 (Kawabata Shinji)  
大阪医科大学・医学部・助教  
研究者番号：20340549