

研究種目：	研究活動スタート支援
研究期間：	2009 ～ 2010
課題番号：	21890283
研究課題名（和文）	P E T を用いた難治性中枢神経腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法の新規適応の可能性
研究課題名（英文）	New indications and possibility for other brain malignancies for BNCT using positron emission tomography
研究代表者	
	宮田 至朗 (Miyata Shirou)
	大阪医科大学・医学部・非常勤医師
	研究者番号： 30550230

## 研究成果の概要（和文）：

基礎実験において、F-BPAとBPAの集積には若干の解離があった。F-BPA PET の集積が高い例ではこれに依存してLAT-1染色が強陽性となった。一部の例では血管のみが強陽性で、BNCTへの適応は慎重であるべきと考える。また、多くの転移性脳腫瘍ではF-BPA PET の集積が中等度にとどまり、転移性脳腫瘍に対しBPAを用いたBNCTの適応を判断する際には、BPA-PETは必須の検査と考える。

## 研究成果の概要（英文）：

In our basic experiment, accumulation of F-BPA and BPA had some differences. By the case which accumulation of F-BPAPET was high in, the LAT-1 staining showed strong positive depending on accumulation by the PET. Only blood vessel was strong positive by some cases, and it was thought that the adaptation to BNCT should be careful. Also, we think about BPA-PET with an essential examination when accumulation of F-BPAPET remains for many metastatic brain tumors moderately and decides by indication of BNCT using BPA for a metastatic brain tumor.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,050,000	315,000	1,365,000
2010年度	950,000	285,000	1,235,000
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

## 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：脳腫瘍、PET、アミノ酸、LAT-1、中性子捕捉療法、BPA、転移性脳腫瘍、画像診断

## 1. 研究開始当初の背景

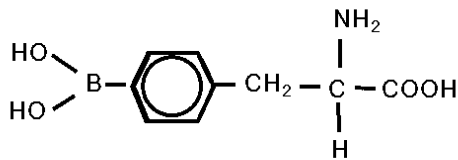
ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は、局所高線量による放射線療法でありながら、腫瘍を細胞レベルで標的とし、正常脳に浸潤した腫瘍細胞をも選択的に治療できるという“細胞選択的粒子線治療”であり、悪性神経膠腫のごとく浸潤性・増殖性の高い腫瘍に対し効果

が期待されている。BNCTは近年、治療に用いる中性子線やホウ素化合物など照射法に改良が加えられ、より安全かつ簡便に進歩し、治療成績は格段に改善している。過去、その治療成績が否定された経緯もあるが、BNCTの呼び名は、放射線治療や化学療法などといった治療手段の一つに過ぎず、治療プロトコ

ルのわずかな違いによりまったく異なる治療成績になり得る。今後、BNCTは加速器中性子源の開発により、より身近なものとなり、成績の向上・適応の拡大が期待される。

申請者の施設では、2002年から本邦で初めて組織深達性に優れた熱外中性子を用い、非開頭・無麻酔によるBNCTを実施してきた(Kawabata S, Miyata S, et al. *J Radiat Res (Tokyo)* 50(1):51-60. 2009, Miyatake S, Kawabata S, et al. *J Neurooncol* 91(2):199-206. 2009)。非開頭照射の実現には、中性子線源の進歩のみならず、照射に用いるホウ素化合物(ホウ素フェニルアラニン: BPA (borono-phenylalanine))の腫瘍組織内および正常組織内分布・ホウ素濃度を、非侵襲的に測定する必要がある。そのために<sup>18</sup>FラベルのBPA(図1)を用いたPET(positron emission tomography)検査を

**(BPA)**



**(<sup>18</sup>F-BPA)**

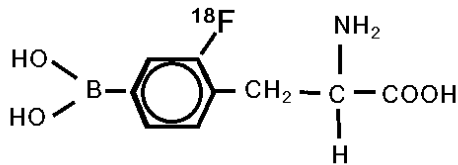
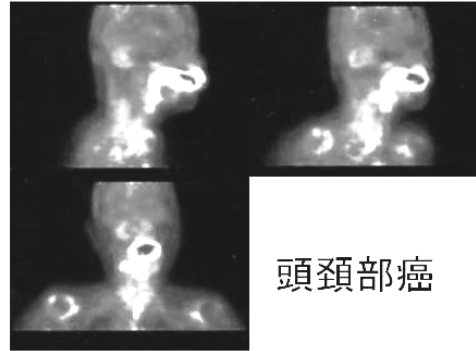


図1. BPA(上)および<sup>18</sup>F-BPA(下)の化学構造

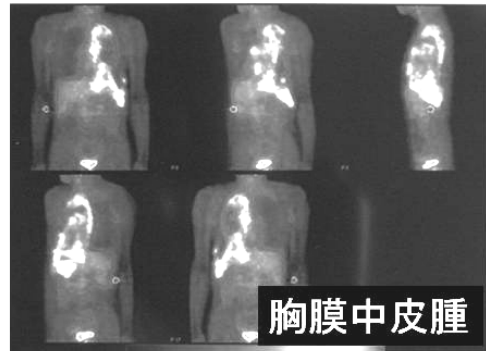
導入し、照射時のホウ素血中濃度とPETから得られた値から、個々の患者毎に線量計画を行うことが可能となった。現在、BNCTの線量計算に反映させるべく、<sup>18</sup>F-BPA-PETを行っているが、PETを用いることでBNCTの適応が判断可能になるともいえる。他の照射法においては、メチオニンPETをもとに照射計画を立て、成績の向上を目指す報告が散見されるが、BNCTでは治療薬であるBPAのPETで、高集積を示す部分に高線量が“当たる”のであって、空間的な照射計画をもって“当てる”照射法とは一線を画する。さらに本検査を行うことで、難治性頭蓋内腫瘍として悪性髄膜腫(Tamura Y, Miyata S, et al. *J Neurosurg* 105(6):898-903. 2006, Miyatake S, Kawabata S, et al. *Neurosurgery* 61(1):82-90. 2007)や、再発性の頭頸部癌(Kimura Y, Kawabata S, et al. *Int J Oral Maxillofac Surg* 38(3):293-5. 2009, Haginomori S, Kawabata S, et al. *Head Neck* 31(3):412-8. 2009, Ariyoshi Y, Kawabata S, et al. *Oncol Rep* 18(4):861-6. 2007)、悪

性胸膜中皮腫など、他の腫瘍への適応拡大も積極的に取り組まれている(図2)。

**<sup>18</sup>F-BPA-PET**



頭頸部癌



胸膜中皮腫

図2. 頭頸部がん(上)および胸膜中皮腫(下)の<sup>18</sup>F-BPA PET

2. 研究の目的

BNCTの歴史は決して新しいものではなく、BPAを用いたBNCTはこれまでも本邦のみならず欧米においても実施されてきた実績があり、動物実験・臨床研究を通じてその薬物動態は詳細に検討されてきている。これまでの実験研究で得られた知見から、BPAを用いた際の腫瘍・正常脳(L/N)比は、投与方法・投与量によらずほぼ一定で、実際欧米での臨床研究では固定値3.5を用いて治療計画を行っている。申請者の施設では、非開頭BNCTに移行する際に、前述の<sup>18</sup>F-BPA-PETを導入し、個々の患者毎で非侵襲的にL/N比を取得し、治療を行ってきた。必須アミノ酸であるフェニルアラニンがホウ素化合物として有用である背景には、増殖が盛んでアミノ酸代謝の活発な腫瘍細胞に、明らかな正常組織とのコントラストをもって高集積することがいわれていたが、これまでの申請者らの臨床例では、神経膠腫のなかでも組織型により特徴的な高集積を示すことや、髄膜腫での高集積なども、決して腫瘍の活発なアミノ酸代謝・増殖能と一致する所見でないことがわかってきた。

そこで今回、本申請では現在までに適応と考えてきた悪性神経膠腫以外にも、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の適応となる疾患・病態が多く

存在するものと考え、<sup>18</sup>F-BPA-PET を用いてその可能性を検討することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### 培養細胞を用いた研究

各種培養細胞（神経膠腫、髄膜腫のほか、全身他臓器の癌腫など）に対し、BPA および F-BPA 溶液を使用して、ホウ素濃度測定を行い、細胞レベルでのホウ素の取り込み解析する。

#### 動物モデルを用いた研究

担脳腫瘍・皮下腫瘍モデルを作成し、BPA および F-BPA 溶液を投薬後、組織を採取しホウ素濃度を測定する。両薬剤の各々で、投薬量・投薬法による違いに関しても、解析を加える。また癌腫・組織型による薬物分布の違いを検討し、組織学的構造、血管構築などをもとに、培養細胞実験の結果と照合し、解析を加える。

F-BPA の投与により、単に組織内のホウ素濃度が見かけ上高値を示す可能性がある。本研究では、F-BPA-PET 検査結果により、適応拡大の可能性を探索することを目的としており、目的とした腫瘍細胞内に BPA と同程度のホウ素が集積していること（十分な治療効果が見込めること）を合わせて検討する。

ホウ素の測定、免疫染色に関しては、過去申請者所属施設にて行った実験系を用いる (Yokoyama K, Kawabata S, et al. *Radiation Research*, 167: 102-109. 2007, Doi A, Kawabata S, et al. *Journal of neuro-oncology*, 87: 287-94. 2008)。

#### F-BPA-PET を施行した臨床例の解析

臨床例に関しては、まずこれまでに実施された PET 症例を後ろ向きに整理し、ホウ素中性子捕捉療法の適応・実施の有無によらず、情報を収集し、これに解析を加える。

これまでに臨床応用が開始されている悪性神経膠腫・悪性髄膜腫症例をはじめ、悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍など、F-BPA-PET が施行された症例に対し、F-BPA が高集積・低集積を示す各病態について、病態・背景や画像所見 (CT, MRI, 血管撮影など)、悪性度など組織学的検討の結果と対比、検討を行う。

### 4. 研究成果

#### 培養細胞を用いた研究

ヒトグリオーマ細胞を用い、細胞株に対し BPA および F-BPA を暴露したところ、BNCT の治療薬剤である BPA は、PET に用いた F-BPA より若干であるが高集積を示す傾向があった (図 3)。

#### 動物モデルを用いた研究

担脳腫瘍ラットを用い、BPA および F-BPA を投薬した際に、腫瘍および正常脳・血中の

ホウ素濃度はそれぞれ、BPA で 14.3、4.0、4.5 であったのに対し、F-BPA では 11.6、3.0、3.7 となった。腫瘍/正常脳比および腫瘍/血液比は、BPA では 3.6 および 3.2、F-BPA では 3.9、3.1 であり、おおむね集積比は一致する傾向にあった。また他臓器への集積は、それぞれの薬剤で同様の傾向を示した。

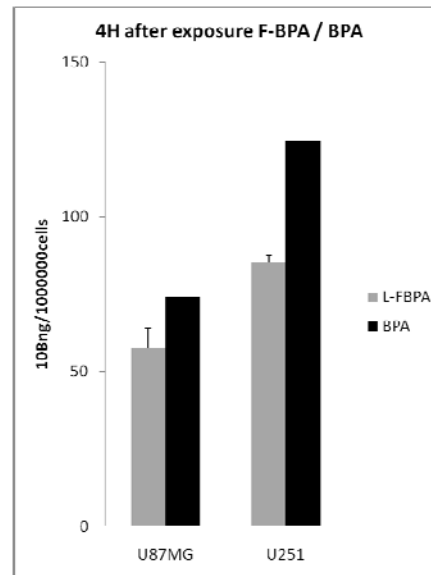
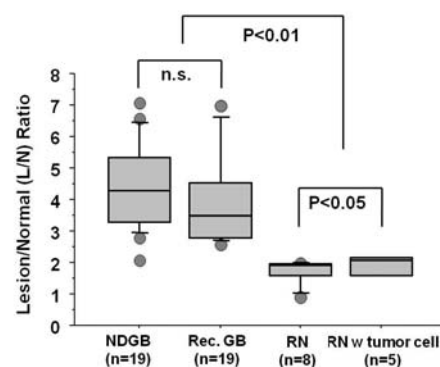


図 3. グリオーマ培養細胞(U87MG, U251) に対する BPA, F-BPA の取り込み

#### F-BPA-PET を施行した臨床例の解析

<sup>18</sup>F-BPA-PET における膠芽腫の病変/正常脳 (L/N) 比は、新規診断例で 2.1 から 7.1 (4.3±1.3、平均±標準偏差)、再発例で 2.6 から 7.0 (3.9±1.4) と有意差はなかった。病理学的診断が、純粋な放射線壊死であった 8 例と、大部分の壊死病巣内にわずかに腫瘍細胞の残存を認めた 5 例では、例数が少ないが有意差を認めた (P<0.05)。また膠芽腫 38 例全体での L/N 比は 4.1 であり、新規診断例、再発例を問わず、病理学的に放射線壊死と診



断された 13 例と比べ有意に高値を示した (P<0.01) (図 4)。

図 4. <sup>18</sup>F-BPA PET の検査結果。(NDGB; 新規診断膠芽腫、Rec.GB; 再発膠芽腫、RN; 放射線壊死

これまでの臨床症例において、 $^{18}\text{F}$ -BPA-PETを術前に施行した例を中心に組織学的検討を加え、主たるトランスポーターと考えられるLAT-1の免疫染色を施行し、 $^{18}\text{F}$ -BPA-PETで高いL/N比を示した症例でLAT-1が強陽性となる傾向を認めた(図5)。

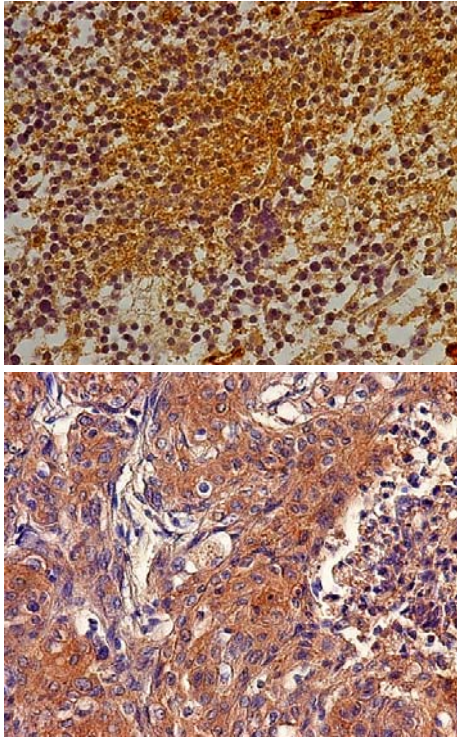


図5. 神経膠芽腫(上)および悪性髄膜腫(下)のLAT-1免疫染色

これによれば、基本的に神経膠腫では染色強度は悪性度に依存して上昇したが、低悪性度の神経膠腫には一部染色が強陽性となった。しかしながら染色は主に、腫瘍の栄養血管に強い傾向があり、腫瘍細胞そのものではなかったため、BNCTへの適応は慎重であるべきと考える。実験系では、F-BPAとBPAの集積には若干の解離がみられており、その後の検討ではアミノ酸の光学異性体の含有率など、微細な相違が関与していることが考えられた。また、臨床例では新規にPETを施行し、多くの転移性脳腫瘍では中等度の集積にとどまることが解った。転移性脳腫瘍に対しBPAを用いたBNCTの適応を判断する際には、 $^{18}\text{F}$ -BPA-PETは必須の検査と考える。

##### 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2件)

- ① Miyata S, Kawabata S, Hiramatsu R, Doi A, Ikeda N, Yamashita T, Kuroiwa T,

Kasaoka S, Maruyama K, Miyatake SI. CT imaging of transferrin targeting liposomes encapsulating both boron and iodine contrast agent by CED to F98 rat glioma for boron neutron capture therapy. *Neurosurgery*. (査読有) 68, 2011, 1380-1387.

- ② 川端信司, 宮武伸一, 宮下実, 宮田至朗, 平松亮, 嶽北葉子, 山田佳孝, 池田直廉, 黒岩敏彦, 今堀良夫.  $^{18}\text{F}$ -BPA-PETを用いた悪性脳腫瘍治療後の病態解析. *CI研究*. (査読有) 31, 2009, 145-151.

[学会発表] (計13件)

- ① S. Kawabata, S. Miyataほか, Amino acid PET ( $^{18}\text{F}$ -labeled borono-phenylalanine positron emission tomography) around our modified boron neutron capture therapy. The 4<sup>th</sup> international neurosurgical winter congress, 2011/02/07~11, 北海道、ルスツ
- ② S. Kawabata, S. Miyataほか, Recent progress of boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant glioma. The 9<sup>th</sup> International Conference of the Asian Clinical Oncology Society, 2010/08/26, 岐阜
- ③ 川端信司, 宮田至朗ほか, 加速器BNCTへ向けた原子炉BNCTによる多施設共同第2相臨床試験. 第7回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 2010/08/06, 東京
- ④ S. Kawabata, S. Miyataほか, Boron neutron capture therapy for malignant meningiomas. The 7<sup>th</sup> Asian Society for Neuro-Oncology, 2010/06/10~12, ソウル、韓国
- ⑤ S. Kawabata, S. Miyataほか,  $^{18}\text{F}$ -labeled BPA Positron Emission Tomography based Boron Neutron Capture Therapy -our New indications and possibility for any other brain malignancies. The 7<sup>th</sup> Asian Society for Neuro-Oncology, 2010/06/10~12, ソウル、韓国
- ⑥ 川端信司, 宮田至朗ほか, 悪性髄膜腫に対する硼素中性子捕捉療法～自検例のその後と今後の展望. 第6回日本中性子捕捉療法学会2009年9月20日キャンパスプラザ京都(京都)

##### 6. 研究組織

###### (1) 研究代表者

宮田 至朗 (Miyata Shirou)  
大阪医科大学・医学部・非常勤医師  
研究者番号: 30550230