

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 4 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究 C

研究期間：平成 22 年～平成 24 年

課題番号：22591382

研究課題名（和文） 硼素中性子捕捉療法による多発肺転移性腫瘍に対する新規治療法の開発

研究課題名（英文） Boron neutron capture therapy for multiple metastatic tumors

研究代表者 鈴木 実 (SUZUKI MINORU)

京都大学原子炉実験所・附属粒子線腫瘍学研究センター・准教授

研究者番号：00319724

研究成果の概要（和文）：

多発肺転移腫瘍に対する硼素中性子捕捉療法（Boron neutron capture therapy、以下BNCT）による新規治療法としての可能性を検討した。非担癌マウスを用いて、急性期毒性を示さない正常肺への至適線量が10-11 Gy-eqであることを明らかにした。臨床症例の解析では、1症例において4-6 Gy-eqの肺への線量でスリガラス陰影を認め、Grade1の放射線肺炎を認めた。

研究成果の概要（英文）：

We investigated possibility of boron neutron capture therapy (BNCT) for multiple metastatic lung tumors. We found that the normal lung dose which did not cause lethal toxicity was 10 – 11 Gy-eq. In clinical cases treated with BNCT, one patient experienced grade 1 radiation pneumonitis in the lung field which receive 4-6 Gy-Eq.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成22年度	2,200,000	660,000	2,860,000
平成23年度	1,000,000	300,000	1,300,000
平成24年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：放射線腫瘍学・放射線生物学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学・(B)放射線治療学

キーワード：多発肺転移腫瘍・硼素中性子捕捉療法

1. 研究開始当初の背景

(1) 硼素中性子捕捉療法（Boron neutron capture therapy; 以下BNCT）の原理

BNCTの最大の特長は、腫瘍細胞選択的に殺細胞効果の大きい粒子線照射が可能であるということである。BNCTの原理を以下に述べる。BNCTは、硼素 (^{10}B) が熱中性子を捕獲後、直ちに α 線とリチウム反跳原子核に分裂する原子核反応である硼素中性子捕獲反応 ($^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$) を医療に応用した治療

法である。この反応で発生する α 線とリチウム反跳原子核の飛程距離は、細胞1つ以下の大きさに相当する10 μm 以下で、両粒子ともに殺細胞効果が大きいhigh linear energy transfer (LET)放射線である。腫瘍細胞へ選択的に硼素化合物を取り込ませた後、熱中性子線を照射することにより、原理上は腫瘍細胞に隣接した正常細胞への損傷を与えることなしに、腫瘍細胞のみを選択的にかつ強力に破壊することが可能である。

(2) 多発 BNCT の腫瘍細胞選択的粒子線照射という特長を最大限に活用できる照射方法が、臓器全体をターゲット (Clinical target volume, CTV) とする Whole-organ BNCT である。放射線に対する耐容線量が低い臓器である肝臓、肺に多発する腫瘍、びまん性に境界不明瞭に広がる腫瘍は、最新の画像誘導高精度放射線照射技術をもってしても、適応外とせざるをえない対象疾患群であり、通常臨床の場合においては、放射線治療の不応とされてきた疾患群である。

多発肺転移腫瘍に対する治療方法は、数個であれば、定位放射線治療等の放射線治療が適応になる場合があるが、多数の肺転移が両側肺野に存在する場合は抗がん剤療法のみが適応となり、抗がん剤療法に対して抵抗性を示した場合、有効な治療方法は存在しない。本研究により、BNCT による多発肺転移腫瘍による新規治療方法の可能性を明らかにする。

2. 研究の目的

多発肺転移腫瘍に対する BNCT の新規治療法としての可能性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 正常肺に対する BNCT の耐容線量の検討
硼素化合物は、ボロノフェニルアラニン (BPA) を用いて、非担がんマウスに投与後、照射線量を数段階 (6 - 15 Gy-eq) に振り分けて、京都大学原子炉実験所研究炉にて中性子線を胸部に局限して照射して、体重、呼吸数、酸素飽和度に関して検討を加えた。

(2) 多発肺転移モデルの作成

2つの作成方法を試みた。高転移性が確認されているマウス悪性黒色腫細胞をマウス下腿に移植し腫瘍を形成させ、2-3週間後に肺転移が形成される方法で実施した。もう1つの方法として、マウス肺実質に直接腫瘍細胞を移植する方法を検討した。

(3) 正常肺組織が照射野に含まれる BNCT 臨床症例の正常肺組織に対する有害事象を検討した。

4. 研究成果

(1) 正常肺に対する BNCT の耐容線量の検討

呼吸数、酸素飽和度に関しては各群で予想された差異は認められなかったが、1.4 Gy-eq 以上では、ほぼ全マウスが、中性子照射後数日以内に死亡し、急性期毒性により死亡することが明らかになった。1.1 Gy-eq から 1.4 Gy-eq の間は、照射 1 週以内に死亡す

るマウスが約半数に認められた。1.1 Gy-eq 未満では急性期 (1 カ月以内) に死亡するマウスは観察されなかった。

肺転移モデルに対する照射実験に使用する肺への照射線量として、至適線量が 10-11 Gy-eq であることを明らかにした。

(2) 多発肺転移モデルの作成

2つの方法で、肺転移モデルマウスの作成を試みたが、安定した肺転移モデルマウス作成に成功しなかった。本研究においては、肺転移モデルへの治療実験は実施できなかった。しかし、他の研究室と連携し、(1) で得られた正常肺組織への至適線量をもとに、肺転移モデルマウスへの照射実験は実施済みである。

(3) 正常肺組織が照射野に含まれる BNCT 臨床症例の正常肺組織に対する有害事象を検討した。

1例において 4-6 Gy-eq の線量が照射されている肺野にスリガラス陰影を認め、Grade 1 の放射線肺炎の有害事象を認めた。

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 2 件)

- ① Suzuki M, Suzuki O, Sakurai Y, Tanaka H, Kondo N, Kinashi Y, Masunaga S, Maruhashi A, Ono K
Reirradiation for locally recurrent lung cancer in the chest wall with boron neutron capture therapy (BNCT): A case report
Int Canc Conf J 2012;1:235-238
査読有
- ② Fujimoto T, Andoh T, Sudo T, Fujita I, Moritake H, Sugimoto T, Sakuma T, Akisue T, Kawabata S, Kirihata M, Suzuki M, Sakurai Y, Ono K, Fukumori Y, Kurosaka M, Ichikawa H.
Boron neutron capture therapy (BNCT) selectively destroys human clear cell sarcoma in mouse model.
Appl Radiat Isot. 2013 Mar;73:96-100
査読有り

[学会発表] (計 12 件)

- ① 鈴木 実, 増永慎一郎, 檜林正流, 近藤夏子, 木梨友子, 櫻井良憲, 田中浩基, 丸橋 晃, 小野公二
胸膜播種および胸膜多発腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法

第72回日本医学放射線学会総会
平成25年4月11-14日 横浜

- ② 鈴木 実
ホウ素中性子捕捉療法からみたがん増感のターゲット
第15回癌増感研究会シンポジウム
平成25年2月9日 奈良
- ③ 鈴木 実
中性子捕捉療法の展望
第1回放射線療法講演会
平成25年2月2日 大阪
- ④ 鈴木 実、櫻井良憲、田中浩基、榎林正流、近藤夏子、木梨友子、増永慎一郎、井上俊彦、丸橋 晃、小野公二
肺癌胸膜播種病変に対する硼素中性子捕捉療法
日本放射線腫瘍学会第25回学術大会
平成24年11月23-25日
- ⑤ Minoru Suzuki, Osamu Suzuki, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka, Natsuko Kondo, Yuko Kinashi, Shinichiro Masunaga, Akira Maruhashi, Koji Ono
Reirradiation for locally recurrent lung cancer in the chest wall with boron neutron capture therapy (BNCT): A case report
15th International Conference on Neutron Capture Therapy
平成24年9月10-14日 Tsukuba (Japan)
- ⑥ 鈴木 実、田中浩基、櫻井良憲、近藤夏子、劉勇、木梨友子、増永慎一郎、小野公二、丸橋 晃
放射線治療後再発肺癌症例に対する硼素中性子捕捉療法 (BNCT)
第71回日本医学放射線学会総会
平成24年4月12-15日 横浜
- ⑦ 鈴木 実
シンポジウム4 腫瘍選択的ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)-現在地からの挑戦- 体幹部腫瘍に対するBNCTの適応拡大
日本放射線腫瘍学会第24回学術大会
平成23年11月7日 神戸
- ⑧ 鈴木 実、近藤夏子、木梨友子、増永慎一郎、田中浩基、櫻井良憲、丸橋 晃、小野公二、今村文生、鈴木修、西山謹司
放射線治療後再発肺癌症例に対する硼素中性子捕捉療法 (BNCT)
第299回日本医学放射線学会関西地方会

平成23年11月7日 大阪

- ⑨ 鈴木 実、近藤夏子、木梨友子、増永慎一郎、吉永尚生、山本由香、岡本健一、田中浩基、櫻井良憲、丸橋 晃、小野公二
KUR-BNCT 臨床試験の重要性 「1日でも早い加速器の臨臨床的 実用化に向けて」
第8回日本中性子捕捉療法学会学術大会
平成23年9月16-17日 徳島
- ⑩ 鈴木 実
セッション名:学術企画 ⑨放射線治療の進歩と将来展望頭頸部腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法
第35回日本頭頸部癌学会
平成23年6月10日 名古屋
- ⑪ Minoru Suzuki
Itemised issues: Leading-edge Treatment and Diagnosis Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for breast cancer
Kyoto Breast Cancer Consensus Conference International 2011
平成23年4月14日 京都
- ⑫ 鈴木 実、田中浩基、櫻井良憲、近藤夏子、劉勇、木梨友子、増永慎一郎、小野公二、丸橋 晃
硼素中性子捕捉療法を施行した放射線治療後パネコースト症例の1例
第70回日本医学放射線学会総会
平成23年4月7-10日 横浜

〔図書〕(計2件)

- ① 鈴木 実 医用原子力技術研究振興財団 第IV章 臨床 3)-4 その他の腫瘍 ”BNCT 基礎から臨床応用まで”-BNCT を用いて治療にかかわる人のためのテキスト- 2011 ; 121-124
- ② 鈴木 実 医用原子力技術研究振興財団 第III章 放射線 2)-3 NCTによる正常組織への影響 ”BNCT 基礎から臨床応用まで”-BNCT を用いて治療にかかわる人のためのテキスト- 2011 ; 51-54

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 実 (SUZUKI MINORU)

京都大学原子炉実験所・附属粒子線腫瘍学研
究センター・准教授

研究者番号：00319724

(2) 研究協力者

藤本 卓也 (FUJIMOTO TAKUYA)

神戸大学医学研究科・研究員

研究者番号：00397811

(3) 連携研究者

()

研究者番号：