

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 24 年 6 月 6 日現在

機関番号： 34401
 研究種目： 挑戦的萌芽研究
 研究期間： 2010～2011
 課題番号： 22659292
 研究課題名（和文） 癌細胞選択的破壊による革新的浸潤癌膀胱温存治療「硼素膀胱局所動注中性子捕捉療法」
 研究課題名（英文） Novel cancer targeted organ preservation therapy, balloon occluded arterial infusion combined with boron neutron capture therapy, for invasive bladder cancer
 研究代表者
 東 治人 (Azuma Haruhito)
 大阪医科大学・医学部・教授
 研究者番号： 40231914

研究成果の概要（和文）：膀胱周囲組織に極めて高濃度の硼素化合物を投与可能とする“BOAI法”（血流塞栓用バルーン付カテーテルを用いて膀胱動脈選択的に硼素化合物を動脈内投与する）を用いて癌細胞に選択的に高濃度の硼素化合物を取り込ませ、癌細胞を選択的に破壊する硼素中性子捕捉療法と組み合わせることによって、より安全にかつ効果的に癌細胞を選択的に破壊する BOAI-BNCT 法を考案した。現在、膀胱癌細胞、特に核内に選択的に集積、移行するべく特殊加工した“膀胱癌細胞親和性硼素化合物”を作成中である。

研究成果の概要（英文）：Balloon occluded arterial infusion (BOAI) methods delivers an extremely high concentration of boron compounds, selectively to the site of a tumor. We have established a novel organ preservation therapy for invasive bladder cancer by combining BOAI with boron neutron capture therapy (BNCT), which damage specifically cancer cells without influencing surrounding tissues. We are now underway to produce the specific boron compounds, which selectively intrude into nuclei of cancer cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,400,000	0	1,400,000
2011 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	2,800,000	420,000	3,220,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：浸潤性膀胱癌、硼素中性子捕捉療法、BNCT、硼素、標的粒子線治療、硼素化合物、膀胱温存療法、加速器 BNCT

1. 研究開始当初の背景

局所浸潤膀胱癌に対する膀胱温存療法の必要性、これまでの膀胱温存療法の現状、および、新膀胱温存治療法“バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法 (BOAI) によるシスプラチン投与+放射線照射併用集学的治療」の治療成績とその問題点： これまで、多数の研究グループが浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存療法として、抗癌剤と放射線照射を併用した集学的治療を施行してきたが、いずれの試験においても5年生存率は52%以下にとどまり膀胱全摘術を凌ぐものではなかった。そこで我々は14年前から、膀胱周囲組織を高濃度のシスプラチンと低酸素状態に曝露させ、さらに放射線照射を加えることによって極めて高い殺細胞効果を発現する「バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法によるシスプラチン投与、および、放射線照射併用する集学的治療」を開発、施行してきた。本治療法は、多数の症例を手術することなく完全寛解に誘導し、特に腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌ではほぼ全例がCRに到達する非常に画期的な治療法である。しかし、腫瘍の組織型が尿路上皮癌以外の症例、および、腫瘍が膀胱外に伸展する症例では治療効果を殆ど認めず、また、発症頻度は4%以下と低いが、難治性の下肢末梢神経障害の発症を認めることが大きな問題点である (Azuma, et, al. Am. J. Clin. Oncology, 2008, 2009)。

2. 研究の目的

浸潤性膀胱癌の標準治療“膀胱全摘術”は、術後のQOL低下と予後不良であること(5年生存率は60%以下)から、有効な膀胱温存療法の開発が必須である。硼素中性子捕捉療法(BNCT)は、癌細胞選択的に取り込まれる硼素(^{10}B)化合物を予め投与しておき、熱中性子線を照射することにより、 ^{10}B を殆ど取り込まない正常細胞は障害されないが、 ^{10}B を多く取り込んだ癌細胞では細胞内部で硼素と熱中性子の核反応が生じ、核反応により発生した高エネルギーのalpha線と ^7Li 粒子が癌細胞を選択的に破壊するという、“癌選択的な標的粒子線治療”である。本治療法の大きな利

点は、核反応により発生するalpha線も ^7Li 粒子も飛距離10ミクロン以下のため、周囲細胞に影響を及ぼさず、硼素を取り込んだ癌細胞のみを選択的に破壊できることであり、また、本治療の成否は、いかに十分量の硼素化合物を癌細胞に選択的に集積させるかにかかっている。そこで我々は、1)膀胱周囲組織に極めて高濃度の硼素化合物を投与可能とする“BOAI法”(血流塞栓用バルーン付カテーテルを用いて膀胱動脈選択的に硼素化合物を動脈内投与する)を用いて、2)膀胱癌細胞、特に核内に選択的に集積、移行するべく特殊加工した“膀胱癌細胞親和性硼素化合物”を作成、投与することによって、膀胱癌細胞により選択的に高濃度の硼素化合物を取り込ませ、癌細胞を選択的に破壊するBOAI-BNCT法を考案した。さらに、3)近年、中性子源として原子炉を必要としない“加速器BNCT”の開発が急速に進み、この臨床応用とともに従来の中性子源である原子炉を脱却し、病院内BNCTが実現可能となることによって、実践的な臨床治療として飛躍的に発展することが期待される。元来高齢者が多く姑息治療に留めざるを得ないことが少なくなかった浸潤性膀胱癌において、臨床的に極めて有用な治療法であると思われる。

3. 研究の方法

A 「膀胱癌細胞特異的親和性を持つ硼素化合物の開発と癌細胞核内移行の確認」 1)核移行シグナル“NLS”を付加した硼素化合物を、TF、および、PEGでcoatingしたliposome内に包埋する。2)UBC抗体付加によって膀胱癌特異的硼素化合物を開発する。3)細胞内導入効率の高いバイオナノカプセル(BNC)にBSH-NLSを封入する。4)BNC-BSH-NLS表面にUBC抗体を付加することによって膀胱癌特異的硼素化合物を開発する。

B 「*In vitro*における、膀胱癌細胞親和性硼素化合物の癌細胞選択的核内移行の確認と、マウス膀胱癌モデルを用いた*in vivo*におけるBOAI-BNCT療法の膀胱癌選択的治療効果の確認」 1)T24、および、非癌細胞株CRL-2096、それぞれにおける細胞内硼素化合物導入率

(KUR- BSH 定量システムにて測定)、および、BNCT 治療による殺細胞効果の違いを確認する。2) マウス膀胱癌モデルを用いて通常静脈投与に比較して、バルーン塞栓動注法 (BOAI 法) による膀胱癌細胞への硼素化合物の取りこみ増加、および、BNCT 治療による殺細胞効果の向上を確認する。

C 「ヒト浸潤性膀胱癌に対する、BOAI-BNCT 膀胱温存療法の治療効果の検討」 1) 試験デザイン目的：膀胱全摘群を対照群として本治療法の有用性と安全性を比較検討する (一次評価項目、PFS)。 2) BOAI 法による硼素化合物投与：血流塞栓用バルーン付カテーテルを用いて膀胱動脈に選択的に極めて高濃度の硼素化合物を投与する。 3) 膀胱癌細胞特異的親和性を持つ硼素化合物の癌細胞核内移行の確認：膀胱癌組織、および、正常粘膜を TUR-BT にて採取し、免疫組織染色および、ICP-AES をもちいて、それぞれの組織における BSH 蓄積量、さらには投与後の時間経過による各組織内での BSH 濃度のコントラストを検討する。4) 中性子照射：現時点では原子炉 (日本原子力研究開発機構研究 4 号炉「JRR4」) を利用するが、将来的には加速器 BNCT を院内に設置することにより原子炉を脱却し、病院内 BNCT を実現させる。5) 治療効果の判定：治療終了後第 8 週の時点で、TUR-Bt を再度実施し、骨盤部の MRI、CT などの画像診断とともに RECIST 規準に基づき治療の奏効率を検討する。

4. 研究成果

“膀胱癌細胞親和性硼素化合物”の作成：膀胱癌細胞の核内に選択的に集積、移行するべく特殊加工した膀胱癌細胞親和性硼素化合物を作成中である。硼素化合物 (BSH) を、腫瘍に高発現する transferrin (TF: 腫瘍細胞に選択的に取り込ませるため)、および、polyethylene glycol (PEG: 網内系への取り込みを抑え、静脈中に高濃度の liposome を保つため) で coating した liposome 内に包埋し、さらに核移行シグナル (NLS) を付加した “BSH-TF-PEG-liposome” を作成し、また、膀胱癌細胞表面抗原である urinary bladder cancer antigen (UBC) に対する抗体を硼素化合物表面に付加することによって、

より膀胱癌細胞に親和性の強い硼素化合物を開発中である。

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 10 件)

- ① Azuma H, Inamoto T, Takahara K, Ibuki N, Nomi H, Yamamoto K, Narumi Y, Ubai T. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder carcinoma: development of novel bladder preservation approach, Osaka Medical College regimen. *Int J Urol.* 2012 Jan;19(1):26-38. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2011.02856.x
- ② Azuma, H., Inamoto, T., Ibuki, N., Ubai, T., Kotake, Y., Takahara, K., Kiyama, S., Nomi, H., Uehara, H., Komura, K., Yamamoto, K., Narumi, Y., Katsuoka, Y. Utility of the novel bladder preservation therapy, BOAI-CDDP-radiation (OMC-regimen), for elderly patients with invasive bladder cancer. *Int. J. Oncol.* 2011 38: 13-24. Doi: 10.3892/ijo_00000819
- ③ 東 治人、稲元 輝生、小山 耕平、濱田 修史、安倍 弘和、古武 彌嗣、増田 裕、木山 賢、坂元 武、和辻 利和、能見 勇人、右梅 貴信、山本 弘和、鳴海 善文. 浸潤性膀胱癌に対する化学療法、および、新規膀胱温存療法 “OMC-Regimen” の治療効果. *臨床泌尿器科.* 65(11):809-819. 2011. 10 <http://search.jamas.or.jp/index.php>
- ④ Azuma, H., Inamoto, T., Ibuki, N., Ubai, T., Kotake, Y., Takahara, K., Kiyama, S., Nomi, H., Uehara, H., Komura, K., Yamamoto, K., Narumi, Y., Katsuoka, Y. Novel bladder preservation therapy for locally invasive bladder cancer: combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of anticancer agent and hemodialysis with concurrent radiation. *Int J Oncol.* 2010 Oct;37(4):773-85. Doi: 10.3892/ijo_00000727

〔学会発表〕（計 11 件）

- ① Azuma H. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder carcinoma: development of novel bladder preservation approach, Osaka Medical College regimen. The American Urological Association (AUA)' s Annual Meeting 2011. 5, Washington D. C. , USA
- ② 東 治人, 稲元輝生, 伊夫貴直和, 小山耕平, 内本晋也, 藤末 裕, 枝川 右, 能見勇人, 右梅貴信, 勝岡洋治. 透析併用-血流閉塞抗癌剤動注+放射線療法: 局限尿路上皮癌では CR 誘導 90%以上
第 48 回日本癌治療学会学術集会
2010 年 10 月 28 日 グランドプリンスホテル京都（京都）
- ③ 東 治人, 稲元輝生, 伊夫貴直和, 小山耕平, 内本晋也, 藤末 裕, 枝川 右, 能見勇人, 右梅貴信, 勝岡洋治. 局所浸潤性膀胱癌に対する、「血流閉塞バルーン付カテーテルを用いた抗癌剤動注（BOAI）+血液透析（膀胱灌流後抗癌剤除去）、および放射線照射併用療法」の治療効果
第 98 回日本泌尿器科学会総会
2010 年 4 月 27 日いわて県民情報交流センター「アイーナ」（盛岡）

〔図書〕（計 1 件）

- ① 東 治人.
特集 2 膀胱温存療法 膀胱をとらずに治す新規治療法“OMC-regimen”の治療効果 泌尿器ケア 16(3):71-77(287-293)
2011. 03. 10 メディカル出版

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東 治人 (Azuma Haruhito)
大阪医科大学・医学部・教授
研究者番号：40231914

(2) 研究分担者

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

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

鈴木 実 (Suzuki Minoru)
京都大学・原子炉実験所・准教授
研究者番号：00319724

右梅 貴信 (Ubai Takanobu)
大阪医科大学・医学部・講師
研究者番号：90388265

稲元 輝生 (Inamoto Teruo)
大阪医科大学・医学部・助教
研究者番号：20330087