

平成 21 年 5 月 22 日現在

研究種目：基盤研究 (C)  
 研究期間：2006 ～ 2008  
 課題番号：18591379  
 研究課題名 (和文) 悪性胸膜中皮腫に対する硼素中性子捕捉療法による新規治療法の開発  
 研究課題名 (英文) Boron neutron capture therapy for malignant pleural mesothelioma  
 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：

手術不能である悪性胸膜中皮腫に対する新規治療方法として、硼素中性子捕捉療法の適用が可能であるか否かの基礎的検討を実施した。悪性中皮腫モデルマウスを用いて硼素中性子捕捉療法が重篤な肺障害を与えず、中皮腫の縮小効果と生存期間を延長させることを明らかにした。また、治療計画研究を実施し正常肺への耐容線量以下で、腫瘍に対して治療効果が期待される線量を投与することが可能であることを明らかにした。

## 交付額

(金額単位：円)

|         | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2006 年度 | 1,500,000 | 0       | 1,500,000 |
| 2007 年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 2008 年度 | 700,000   | 210,000 | 910,000   |
| 年度      |           |         |           |
| 年度      |           |         |           |
| 総計      | 3,400,000 | 570,000 | 3,970,000 |

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：悪性胸膜中皮腫・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の原理

硼素中性子捕捉療法 (Boron neutron capture therapy, 以下 BNCT) の最大の特長は、腫瘍細胞選択的に粒子線照射が可能であるということである。BNCT は、硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) が原子炉から取り出した熱中性子線を捕獲後、直ちに  $\alpha$  線とリチウム反跳原子核に分裂する硼素中性子捕獲反応を利用する。 $\alpha$  線とリチウム反跳核の飛程がともに  $10\mu\text{m}$  以下で、細胞 1 つ以下の大きさであり、両粒子線がともに high linear energy transfer (LET) 放射線であることから、腫瘍細胞を選択的に

つ強力に破壊することが可能である。

## (2) 悪性胸膜中皮腫に対する新規治療方法開発の必要性

悪性胸膜中皮腫 (以下、中皮腫) の原因の 1 つとしてアスベスト曝露歴があり、発症まで数 10 年の潜伏期間が知られており、今後、国内で中皮腫患者が急増することが予想されている。中皮腫に対する根治療法は、患側肺・胸膜合併切除に、全身化学療法、術後放射線治療を組み合わせた三者療法である。しかし、病気の進行度、アスベスト曝露からの長期間の潜伏後の発症による患者の高齢化、

合併する内科的疾患等により、手術が可能な症例は限られている。手術不能患者に対しては化学療法が施行されるが、十分な治療成績は上げられていない現状である。手術不能中皮腫に対しての新規治療方法の開発は、社会的急務であり BNCT の適応を考案した。

## 2. 研究の目的

BNCT による中皮腫に対する新規治療方法の臨床試験開始に向けて、以下に述べる未解明の放射線生物学的問題点を明らかにする。

- ・悪性胸膜中皮腫に対する硼素化合物の薬剤分布。
- ・正常肺、胸膜腫のBNCTに対する反応。(光子との比較)
- ・悪性胸膜中皮腫モデルによる BNCT の治療効果。

## 3. 研究の方法

### (1) 悪性胸膜中皮腫モデル

Human mesothelioma cell line (MSTO-211H) をヌードマウスの胸腔内に移植することにより同所移植悪性中皮腫モデルを作成した。

異所性移植として扁平上皮癌細胞 SCCVII をC3Hマウス胸腔内に投与することにより、胸膜中皮腫モデルに類似したマウスも実験に使用した。

### (2) 硼素化合物

本研究において、硼素化合物は、現在臨床試験で使用されている硼素化合物であるボロノフェニルアラニン (Boronophenylalanine, 以下BPA) を用いた。

(2) 悪性胸膜中皮腫モデルマウスによる硼素化合物の薬理動態の解明

ヒト悪性胸膜中皮腫同所性モデルマウスへ BPA を 350mg/kg の用量で腹腔内投与し、腫瘍、血液、肺、肝臓、腎臓、心臓の硼素濃度を測定した。投与後の硼素濃度の集積の時間経過を明らかにし、BPA の悪性胸膜中皮腫の薬理動態を明らかにした。また、粒子線飛跡検出に使用される CR-39 フィルムを用いた autoradiography の手法を用いた硼素化合物のマウス体内分布も検討した。

(3) 正常肺に対する硼素中性子捕捉療法の反応の解明

非担癌マウスを非処置群、中性子照射群、ガンマ線照射群、BPA-BNCT 群の 4 群にわけて、正常肺への影響を検討した。照射 6 ヶ月後に肺を摘出し標本作製し、肺組織の線維化の程度を Grading した。

肺への照射線量は、(4) の担癌マウスを用いた治療実験と等しくし、照射対象群として設定したガンマ線照射群と BPA-BNCT 群

における肺への物理照射線量は 7.9 Gy と等しく設定した。

(4) 悪性胸膜中皮腫モデルマウスを用いた治療実験

マウス扁平上皮癌細胞をマウス胸腔内に移植した異所性中皮腫モデルマウスとヒト悪性胸膜中皮腫細胞を移植した同所性中皮腫モデルマウスを用いて、治療実験を施行した。生存率と腫瘍重量をエンドポイントとして評価した。

(5) 悪性胸膜中皮腫に対する BNCT の治療計画研究

実際の悪性胸膜中皮腫症例の CT 画像と BNCT 専用治療計画装置を用いて、治療計画研究を施行した。京都大学原子炉実験所研究炉と現在、京都大学原子炉実験所内に設置されている加速器中性子照射装置のビームデータをを用いて比較検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 硼素化合物の薬理動態

BPA350mg を投与 90 分後の各臓器における硼素濃度 ( $\mu\text{g/g}$ ) は、腫瘍  $24.1 \pm 4.5$ 、血液  $9.4 \pm 4.7$ 、肺  $12.1 \pm 4.3$ 、肝臓  $8.7 \pm 4.5$ 、腎臓  $20.7 \pm 8.8$ 、心臓  $8.2 \pm 0.7$  であった。BPA がヒト悪性胸膜中皮腫の腫瘍に対して、周囲正常組織より高濃度に集積することが明らかになった。

また、CR-39 フィルムを使用した autoradiography の検討においても、腫瘍への BPA の選択的集積が明らかになった。

### (2) 正常肺に対する BNCT の影響

肺線維化の程度を none, minimal, moderate, severe の 4 段階に Grading したが、BPA-BNCT 群は minimal の評価までが最大で、moderate, severe に Grading される線維化は認められなかった。

また、ガンマ線照射群、中性子照射群と比較して、minimal に評価される線維化の発生は有意に増加していなかった。

(3) 悪性中皮腫モデルマウスを用いた治療実験

#### ① 生存率に対する BPA-BNCT の寄与

SCCVII 腫瘍を移植した異所性中皮腫モデルマウスを用いて、非処置群、中性子照射群、ガンマ線照射群、BPA-BNCT 群の 4 群にわけて治療実験を施行した。生存期間中央値は、非処置群、中性子照射実験で 7 日、ガンマ線照射群で 12 日、BPA-BNCT 群で 31 日と有意に BPA-BNCT 群で生存率の延長が認められた。

#### ② 腫瘍縮小効果に対する BPA-BNCT の寄与

ヒト悪性胸膜中皮腫細胞を胸腔内に移植

し作成した同所性モデルマウスを用いて、BPA-BNCTの抗腫瘍効果を検討した。非処置群、中性子照射群、BPA-BNCT群3群に分けて検討した。照射12日後に、マウスを犠牲死させ、腫瘍重量を測定したところ、非処置群は $359.4 \pm 227.9$  mg、中性子照射群は、 $214.8 \pm 95.6$  mg、BPA-BNCT群は、 $71.3 \pm 40.9$  mgでBPA-BNCT群が他の群と比較して有意に腫瘍の縮小効果を示した。

#### (4) 悪性胸膜中皮腫に対するBNCTの治療計画研究

悪性胸膜中皮腫に対してBNCTの治療計画を行う場合、患側肺全体を照射する必要があることから、患側肺を上下2分しそれぞれ、腹側と背側からの4方向から照射する条件で治療計画を実施した。京都大学原子炉実験所研究炉と加速機中性子照射システムを用いた場合、それぞれの腫瘍、正常肺、肝臓への照射線量と照射時間を検討したところ、腫瘍、各正常組織への照射線量は原子炉、加速機を用いた場合に大きな差異はなかった。一方、照射時間は、加速機中性子照射システムが原子炉と比べて、約4.3倍の中性子量を照射することを反映し、加速機では、約30分、原子炉では約135分であった。照射体位の変更を考慮に入れるとしても、加速機中性子照射システムでは、1時間以内に悪性胸膜中皮腫に対するBNCTを終了することが可能であり極めて臨床応用に有望である。

#### 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15件)

- ① Suzuki M, Tanaka H, Sakurai Y, Kashino G, Yong L, Masunaga S, Kinashi Y, Mitsumoto T, Yajima S, Tsutsui H, Sato T, Maruhashi A, Ono K. Impact of accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) on the treatment of multiple liver tumors and malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol*. In press 査読有
- ② Miyatake SI, Kawabata S, Yokoyama K, Kuroiwa T, Michiue H, Sakurai Y, Kumada H, Suzuki M, Maruhashi A, Kirihata M, Ono K. Survival benefit of boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. *J Neurooncol*. 2009 Jan;91(2):199-206. 査読有
- ③ Fuwa N, Suzuki M, Sakurai Y, Nagata K, Kinashi Y, Masunaga S, Maruhashi A, Imahori Y, Kodaira T, Tachibana H, Nakamura T, Ono K. Treatment results of boron neutron capture therapy using intra-arterial administration of boron compounds for recurrent head and neck cancer. *Br J Radiol*. 2008;81(969):749-52. 査読有
- ④ Suzuki M, Endo K, Satoh H, Sakurai Y, Kumada H, Kimura H, Masunaga S, Kinashi Y, Nagata K, Maruhashi A, Ono K. A novel concept of treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boron neutron capture therapy (BNCT). *Radiother Oncol*. 2008;88:192-195. 査読有
- ⑤ Kamida A, Fujita Y, Kato I, Iwai S, Ono K, Suzuki M, Sakurai Y, Yura Y. Effect of neutron capture therapy on the cell cycle of human squamous cell carcinoma cells. *Int J Radiat Biol*. 2008 Mar;84(3):191-199. 査読有
- ⑥ Masunaga S, Ando K, Uzawa K, Hirayama R, Furusawa Y, Koide S, Sakurai Y, Nagata K, Suzuki M, Kashino G, Kinashi Y, Tanaka H, Maruhashi, Ono K. Radiobiological significance of the response of intratumor quiescent cells in vivo to accelerated carbon ion beams compared with  $\gamma$ -rays and reactor neutron beams. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70(1):221-228. 査読有
- ⑦ Nakagawa N, Akai F, Fukawa N, Fujita Y, Suzuki M, Ono K, Taneda M. Early effects of boron neutron capture therapy on rat glioma models. *Brain Tumor Pathol*. 2007;24(1):7-13. 査読有
- ⑧ Ariyoshi Y, Miyatake S, Kimura Y, Shimahara T, Kawabata S, Nagata K, Suzuki M, Maruhashi A, Ono K, Shimahara M. Boron neutron capture therapy using epithermal neutrons for recurrent cancer in the oral cavity and cervical lymph node metastasis. *Oncol Rep*. 2007 Oct;18(4):861-866. 査読有
- ⑨ Kinashi Y, Masunaga S, Sakurai Y, Suzuki M, Nagata K, Ono K. Evaluation of micronucleus induction in lymphocytes of patients following Boron-Neutron-Capture-Therapy: A comparison with thyroid cancer patients treated with radioiodine. *J Radiat Res* 2007; 48:197-204. 査読有
- ⑩ Kinashi Y, Masunaga S, Nagata K, Suzuki M, Takahashi S, Ono K. The bystander effect observed in boron neutron capture therapy: a study of the induction of mutations in the HPRT locus. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 68(2):508-514. 査読有
- ⑪ Suzuki M, Sakurai Y, Hagiwara S, Masunaga S, Kinashi Y, Nagata K, Maruhashi A, Kudo M, Ono K. First attempt of boron neutron capture therapy

(BNCT) for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 May;37(5):376-81. 査読有

- ⑫ Suzuki M, Sakurai Y, Masunaga S, Kinashi Y, Nagata K, Maruhashi A, Ono K. Preliminary experimental study of boron neutron capture therapy for malignant tumors spreading in thoracic cavity. *Jap J Clin Oncol* 2007; 37(4):245-249. 査読有
- ⑬ Suzuki M, Sakurai Y, Masunaga S, Kinashi Y, Nagata K, Maruhashi A, Ono K. Feasibility of boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant pleural mesothelioma from a viewpoint of dose distribution analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 66(5) :1584-1589. 査読有
- ⑭ Masunaga S, Kasaoka S, Maruyama K, Nigg D, Sakurai Y, Nagata K, Suzuki M, Kinashi Y, Maruhashi A, Ono K. The potential of transferrin-pendant-type polyethyleneglycol liposomes encapsulating decahydrodecaborate-10B (GB-10) as 10B-carriers for boron neutron capture therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 66(5) :1515-1522. 査読有
- ⑮ Suzuki M, Sakurai Y, Nagata K, Kinashi Y, Masunaga S, Ono K, Maruhashi A, Kato I, Fuwa N, Hiratsuka J, Imahori Y. Impact of intra-arterial administration of boron compounds on dose-volume histograms (DVHs) in boron neutron capture therapy (BNCT) for recurrent head and neck tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 66(5) :1523-1527. 査読有

[学会発表] (計 20 件)

- ① 鈴木 実. IGRT, IGRT era における BNCT-加速器中性子源開発後の先に描く将来展望- 第 105 回関西 Cancer therapist の会. 2008 年 12 月 3 日. Florence (Italy)
- ② 鈴木 実. Boron neutron capture therapy (BNCT) for diffuse or multiple pleural tumors: Case reports of two cases. 13th International Conference on Neutron Capture Therapy. 2008 年 11 月 2-7 日. 大阪
- ③ 鈴木 実. IGRT 時代における硼素中性子捕捉療法 (BNCT) の役割 (シンポジウム 癌の粒子線治療・各療法の特徴とその将来を展望する) 第 67 回日本癌学会学術総会. 2008 年 10 月 30 日. 名古屋
- ④ 鈴木 実. 悪性胸膜中皮腫に対する硼素中性子捕捉療法 (BNCT): 加速器 BNCT と原子炉 BNCT の比較. 日本放射線腫瘍学会第 21 回学術大会. 2008 年 10 月 16-18 日. 札幌
- ⑤ 鈴木 実. 教育講演「NCT レビュー」8. 肺腫瘍・肝臓癌. 第 5 回日本中性子捕捉療法学会学術大会. 2008 年 7 月 26 日. 倉敷
- ⑥ 鈴木 実. 加速器中性子源が硼素中性子捕捉療法に与える impact - 悪性胸膜中皮腫症例を中心に-. 第 67 回日本医学放射線学会総会. 2008 年 4 月 6 日. 横浜
- ⑦ 鈴木 実. IMRT、IGRT era における BNCT. 第 10 回癌治療増感研究シンポジウム. 2008 年 2 月 9-10 日. 奈良
- ⑧ 鈴木 実. 悪性胸膜中皮腫に対する硼素中性子捕捉療法の Phase I study プロトコールの検討. 日本放射線腫瘍学会第 20 回学術大会. 2007 年 12 月 13-15 日. 博多
- ⑨ 鈴木 実. 硼素中性子捕捉療法の体幹部腫瘍への適応拡大. 第 45 回日本癌治療学会総会. 2007 年 10 月 24-26 日. 京都
- ⑩ 鈴木 実. Boron neutron capture therapy suppressed growth of orthotopic experimental malignant plural mesothelioma tumor. The 5th Japan-US Cancer Therapy Symposium & The 5th S.Takahashi Memorial Joint Symposium. 2007 年 9 月 7-9 日. 仙台
- ⑪ 鈴木 実. 膀胱上皮内癌に対する硼素中性子捕捉療法の提案. 第 4 回日本中性子捕捉療法学会学術大会. 2007 年 8 月 26 日. 堺
- ⑫ 鈴木 実. 悪性胸膜中皮腫に対する硼素中性子捕捉療法の線量分布の検討: Phase I study プロトコール作成に向けて. 第 4 回日本中性子捕捉療法学会学術大会. 2007 年 8 月 26 日. 堺
- ⑬ 鈴木 実. 悪性胸膜中皮腫に対する硼素中性子捕捉療法の基礎的検討—中皮腫モデルマウスを用いて—. 第 46 回日本医学放射線学会生物部会学術大会. 2007 年 7 月 21 日. 筑波
- ⑭ 鈴木 実. 悪性胸膜中皮腫に対する硼素中性子捕捉療法の線量分布の検討: Phase I study プロトコール作成に向けて. 第 42 回 JROG. 2007 年 6 月 30 日. たつの
- ⑮ 鈴木 実. 硼素中性子捕捉療法による悪性胸膜中皮腫に対する基礎的検討. 第 13 回癌治療増感研究会. 2007 年 5 月 18-19 日. 前橋
- ⑯ 鈴木 実. 硼素中性子捕捉療法を施行した肺肉腫の 1 例. 第 66 回日本医学放射線学会総会. 2007 年 4 月 13-15 日. 横浜
- ⑰ 鈴木 実. 多発肝細胞癌に硼素中性子捕捉療法 (BNCT) を施行した 1 例. 日本放射線腫瘍学会第 19 回学術大会. 2006 年 11 月 23-25 日. 仙台
- ⑱ 鈴木 実. First attempt of boron neutron capture therapy to hepatocellular carcinoma.

12th International Conference on Neutron Capture Therapy. 2006年10月9-14日.  
高松

①⑨ 鈴木 実. Feasibility of boron neutron capture therapy for malignant pleural mesothelioma from a viewpoint of dose distribution analysis. 2006年10月9-14日.  
高松

②⑩ 鈴木 実. 悪性胸膜中皮腫に対する新規治療法としての硼素中性子捕捉療法の可能性. 第3回日本粒子線治療臨床研究会. 2006年6月23日. 神戸

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[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