

平成22年6月4日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17016037

研究課題名（和文）粒子線を利用した癌細胞選択的照射療法の基礎研究

研究課題名（英文）Basic study on cancer cell selective radiotherapy by particle beam

研究代表者

小野 公二 (ONO KOJI)

京都大学・原子炉実験所・教授

研究者番号：90122407

研究成果の概要（和文）：原子炉中性子による細胞選択的治療法 BNCT の研究を推進、多発肝臓癌、悪性胸膜中皮腫の世界初 BNCT を実施した。並行してホウ素化合物の選択的送達法の研究、腫瘍でのホウ素分布の改善、濃度向上の為の手法を開発した。腫瘍栄養動脈への化合物注入、腫瘍血管阻害剤アバスタチン投与、先行X線照射等である。原子炉に替わるサイクロトロン中性子源も開発し、中性子ビームの物理学的・生物学的特性を検索し、臨床利用の可能性を立証した。

研究成果の概要（英文）：Clinical research of cell selective therapy, BNCT, by using neutrons from a nuclear reactor was progressed. And, BNCT to liver cancer with multiple lesions and malignant pleural mesothelioma was performed first in the world. Through the researches on technique for selective delivery of a boron compound, the improvement of the boron distribution in a tumor and the increase in boron concentration was achieved in parallel. They include an injection of boron compound to a tumor feeding artery, Avastin (tumor blood vessel inhibitor) medication and preceded X-rays irradiation, etc. The cyclotron based neutron source as an alternative of nuclear reactor has been developed, and physical / biological characteristic of a neutron beam was examined, and the ability for clinical use was proved.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	9,000,000	0	9,000,000
2006年度	9,000,000	0	9,000,000
2007年度	9,000,000	0	9,000,000
2008年度	9,000,000	0	9,000,000
2009年度	9,000,000	0	9,000,000
総計	45,000,000	0	45,000,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：BNCT、硼素化合物、中性子、治療計画システム、放射線影響

## 1. 研究開始当初の背景

放射線治療における最重要課題は、放射線に抵抗性の悪性神経膠腫、悪性黒色腫、骨肉腫や肺癌、腹部諸臓器癌、更に進行した頭頸部癌などに対する効果的な放射線療法を開

発することである。重イオン線は殺細胞効果が大きく線量の領域選択性にも優れるので低感受性腫瘍の治療に有効と考えられるが、正常組織に広く浸潤した腫瘍では大きな照射野を必

要とするため領域選択性の利点を生かせず、治療可能比は必ずしも向上しない。また、重イオン線の効果は細胞レベルでは何ら選択的ではないので、肝臓や肺末梢のようなパラレルオルガンの腫瘍治療には適するものの、消化管、神経系のようなセリアルオルガンの腫瘍治療には適さない。この様な 20 世紀的パラダイムから脱却し癌細胞レベルでの選択的線量集中を実現する放射線治療法の研究が 21 世紀には必要であり、新しいパラダイムの構築が求められている。

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy : BNCT) ではホウ素化合物の選択的集積と言う前提があるが、細胞レベルでの選択的照射が可能であり、如上の腫瘍にも高い治療可能比が予想され、斯うした特長を持つ BNCT は真に 21 世紀的放射線治療と言うに相応しい癌放射線治療の究極の姿である。

京大炉における BNCT 研究は世界の先進であり、悪性神経膠腫に対する BPA BNCT を世界で最初に実施した。また再発頭頸部癌に対する BNCT も世界で最初に実施した。ビームの面でもコリメーションの独創的改良によって深部の熱中性子分布が BNL やペッテン炉ビームを凌ぐに至っている。

## 2. 研究の目的

癌細胞選択的照射が原理上可能である BNCT の適応を拡大するため、動物実験腫瘍株、ヒト腫瘍株等を使った BNCT の実験治療基礎研究、正常組織に対する影響研究を実施する。また物理工学的研究によって安定・確実な照射手法を確立する。以上の成果を達成することによって真に 21 世紀的放射線治療と呼ぶに相応しい BNCT の基礎を確立することが本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

学際的研究組織によって以下 1) ~5) の研究を行い BNCT に代表される癌細胞選択的照射療法を確立を展望する。

(1) 実験動物腫瘍・ヌードマウス可移植ヒト癌に対する BNCT 効果およびホウ素化合物のマクロおよびミクロ分布を解析し、選択的集積性が高く BNCT が有効な癌を明らかにする。

①ヌードマウス移植ヒト肺癌や実験動物の肺腫瘍モデルで BNCT 効果とホウ素化合物の分布の検索

②肺癌患者を対象に  $^{18}\text{F}$ -BPA-PET を実施し BPA の選択的癌集積の程度を検索

(2) BPA、BSH から出発した新規のホウ素化合物を合成し構造活性相関を調べ、化合物の癌への選択的集積性と集積量を支配する化学的性質を明確にする。

(3) 温熱処置、先行 X 線照射あるいは反復 BNCT などによるホウ素化合物の癌への選択的集積性向上の検索、更には PEG イムノリポソーム、温度感受性リポソーム、核移行シグナルなど DDS を利用したホウ素化合物の効果的腫瘍送達法を研究する。

(4) 熱・熱外中性子および硼素中性子捕捉反応による誘発突然変異頻度と光子線の効果と比較解析、特に bystander 効果を検索し晩期負荷を低減する手段についても研究する。

(5) 照射条件の最適化の研究を行う。すなわち、生物等価線量の三次元分布のコンピューターによるシミュレーション法を確立、中性子三次元分布最適化と照射位置同時モニターを開発する。

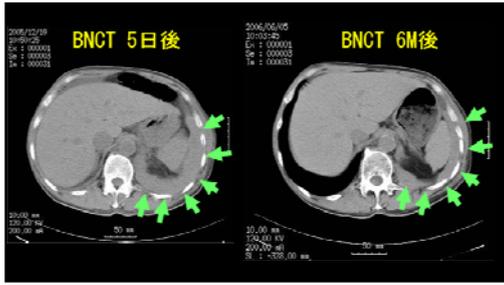
(6) 原子炉に替わる中性子源として臨床利用可能な性能の加速器中性子源の基礎研究を行う。

## 4. 研究成果

(1) 適応拡大のための研究

①世界初の非開腹による多発肝臓癌の BNCT を実施した。右肝動脈に挿入したカテーテルから BSH・油性造影剤リピオドールの混合物と BPA を注入し、右肝動脈を塞栓し、原子炉からの熱外中性子ビームを照射した。DVH による右葉正常肝の 50% 推定線量は  $< 4\text{Gy-Eq}$ 、一方、腫瘍の推定線量は  $> 30\text{Gy-Eq}$  であった。また、照射中の濃度モニターに  $\gamma$  テレスコープを開発し応用した。照射部では長期間に亘って腫瘍増殖を抑制した。

②アスベスト胸膜中皮腫は難治腫瘍であるが、 $^{18}\text{F}$ -BPA PET では治療可能な集積比が得られる。効果を検証する実験を、肺に対する影響と比較しながら行った。中皮腫細胞の代用として SCCVII (マウス扁平上皮癌) を胸腔内に移植し、癌細胞の播種、一部は微小腫瘍の状態を作り、硼素化合物 BPA を経静脈投与、中性子を照射して生存期間の変化によって効果を調べると、BPA 投与・中性子照射群でのみ有為な生存期間の延長が認められた。肺組織への影響の病理組織学的検索では BNCT 群と中性子群、 $\gamma$  線群で有意な変化の差は認められなかった。また、 $> 3.0$  の集積比が得られる進行期の症例に遭遇したので、試験的に BNCT を試みたところ、腫瘍の縮退と QOL の著しい改善が得られ、BNCT 時の予想に数倍する 10 ヶ月の生存期間が達成できた。



③悪性髄膜腫に対する BNCT を試みたところ、著しく X線抵抗性である腫瘍が BNCT によって顕著な縮小が得られ、線量が十分ならば病巣を制御できることが明らかになった。病巣の多くの部分が外頸動脈によって支配されていることから、効果を腫瘍病巣に限定するために外頸動脈投与も選択肢になる可能性が推測された。

(2) ホウ素化合物の腫瘍への送達法に関する研究

①再発頭頸部癌を対象に、腫瘍領域を環流する動脈に超選択的あるいは選択的にカテーテルを留置し、BPA を投与する動注 BNCT を試みた。先行研究として動脈留置カテーテルから  $^{18}\text{F}$ -BPA を投与しての PET では腫瘍：周辺正常組織の RI 集積比は基本的には向上しないが、腫瘍でのホウ素濃度には顕著な上昇が観られた。この結果、腫瘍とカテーテル非留置の正常組織のホウ素濃度比は症例によっては  $>10$  に達することも分かった。

②抗 VEGF 抗体薬 (アバスタチン) の投与によるホウ素化合物分布の改善の可能性を検討したところ、アバスタチンが投与された腫瘍では、静注したヘキストの分布の改善が明瞭であり、分布量の増加と分布の均一性の改善が期待できることが判明した。

(3) ホウ素濃度の化合物由来別の弁別測定法の開発

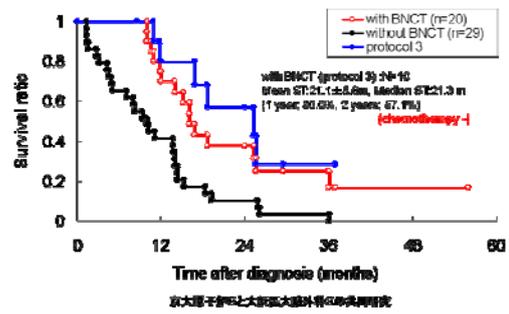
BSH と BPA の併用時に BPA を選択的に測定する迅速・簡便な方法を確立した。フェニルアラニンの化学構造に特異性の高い性質を利用し 257nm の紫外光で励起、275nm の放出蛍光を測定する方法である。全ホウ素濃度を測定する PGA や ICP との併用で血漿中のホウ素濃度を由来化合物別に測定できる。血漿中のホウ素濃度の 60-70ppm までを 0.5ppm レベルの精度で測定できる。

(4) BNCT 臨床研究の総括

①原子炉 BNCT を実施の悪性脳腫瘍症例への効果を解析したところ、再発症例の BNCT でも既存の治療に勝る結果が得られること、また新鮮例の初回治療として BNCT を行った場合には 1 年生存率は 80%、2 年生存率は 57%に達し、標準治療に勝ることが判明した。更なる成績向上には局所制御の改善に伴う脳室、脊髄などへの播

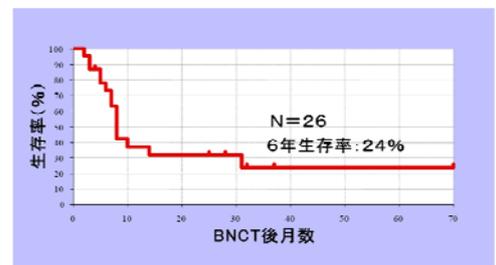
種を如何に防ぐかの研究重要性も判明した。

#### 新規診断確定GB患者に対するBNCT



②他に治療の選択肢が無い再発頭頸部癌症例の BNCT では約 25%の症例で 5 年以上の腫瘍制御と長期生存が得られた。

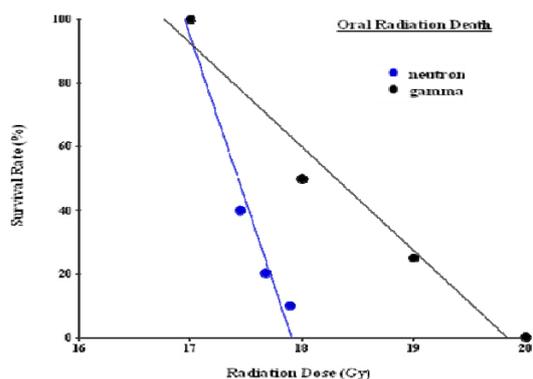
#### 再発頭頸部癌に対するBNCT後の生存率



(5) 加速器中性子源

平成 21 年度には原子炉実験所で開発中であったサイクロトロン中性子源が略完成し、中性子ビームを得ることが出来た。ビームの物理特性、放射線生物学特性を実験にて検索した。中性子のエネルギースペクトルは原子炉中性子よりも高エネルギー側にシフトしていることが確認された。中性子の強度は、現状で原子炉中性子の約 1.3-4 倍であり、今後、照射野形成装置の改良で更に最高 1.3 倍程度高め得る。すなわち、原子炉の 1.8 倍強の中性子強度を得る見通しを得た。生物学特性は、培養細胞でのコロニー形成能、骨髄細胞への効果 (肋骨断面における細胞密度の減少の線量依存性)、頭頸部を照射されたマウスの放射線口腔死、ヌードマウスにヒト脳腫瘍株、舌がん細胞株を移植し、ガンマ線照射、中性子ビーム単独およびホウ素化合物 (BPA) の投与と中性子照射の併用等の処置を行い、ホウ素中性子捕獲反応による抗腫瘍効果を検索した。まず、中性子ビームの RBE は、評価の指標により異なったが、2.2~2.8 の間に分布した。そこで、ヒトに対する臨床試験研究においては RBE=2.5 とすることとした。この値は、原子炉中性子で用いてきた 3.0 よりも小

さい。これはサイクロトロン中性子との衝突で叩き出される陽子のエネルギーが高いため、LETが少し小さくなることで合理的に説明できる。培養細胞を用いた実験ではホウ素化合物を併用した場合、ホウ素濃度依存的に中性子の殺細胞効果が著しく増強されることも証明された。これらのRBEや物理特性を踏まえ、脳腫瘍および口腔癌に対するホウ素中性子捕捉療法での正常組織（皮膚、粘膜あるいは正常脳）線量を評価したところ、原子炉中性子よりもサイクロトロン中性子がやや有利ではあるが有意な差ではなく、原子炉の経験を問題なく応用できることが分かった。



(加速器中性子のマウス放射線口腔死)

#### 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 30 件)

- ① G. KASHINO, M. SUZUKI (12名中3番), Y. SAKURAI (12名中9番), Y. KINASHI (12名中10番), K. ONO (12名中12番), A Simple and Rapid Method for Measurement of  $^{10}\text{B}$ -para-Boronophenylalanine in the Blood for Boron Neutron Capture Therapy Using Fluorescence Spectrophotometry, J Radiat Res, 50, 377-382, 2009 (査読有)
- ② M. Suzuki (筆頭), Y. Sakurai (13名中3番), Y. Kinashi (13名中7番), K. Ono (13名中13番), Impact of accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) on the treatment of multiple liver tumors and malignant pleural mesothelioma. Radiotherapy and Oncology, 92, 89-95, 2009 (査読有)
- ③ H. Tanaka, Y. Sakurai (12名中2番), M. Suzuki (12名中3番), Y. Kinashi (12名中5番), K. Ono (12名中12番), Characteristics comparison between a cyclotron-based neutron source and KUR-HWNIF for boron neutron capture therapy. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, B 267, 1970-1977, 2009 (査読有)
- ④ H. Tanaka, Y. Sakurai (14名中2番), M. Suzuki (14名中3番), Y. Kinashi (14名中6番), K. Ono (14名中14番), Improvement of dose distribution in phantom by using epithermal neutron source based on the Be(p, n) reaction using a 30MeV proton cyclotron accelerator. Applied Radiation and Isotopes 67, S258-S261, 2009 (査読有)
- ⑤ S. Haginomor, S. Miyatake (12名中2番), K. Ono (12名中12番), 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 & NECK, 31(3):412-418, 2009 (査読有)
- ⑥ S. Miyatake (筆頭), Y. Sakurai (11名中6番), M. Suzuki (11名中8番), M. Kirihata (11名中10番), K. Ono (11名中11番), Survival benefit of Boron neutron capture therapy for recurrent malignant glioma. J. Neurooncol 91, 199-206, 2009 (査読有)
- ⑦ Fujita Y, Ono K (9名中4番), Suzuki M (9名中5番), Sakurai Y (9名中6番), Role of p53 mutation in the effect of boron neutron capture therapy on oral squamous cell carcinoma. Radiat Oncol. 4, 63-, 2009 (査読有)
- ⑧ Kato I, Kirihata M (15名中6番), Suzuki M (15名中8番), Sakurai Y (15名中9番), Ono K. (15名中15番), Effectiveness of boron neutron capture therapy for recurrent head and neck malignancies. Appl Radiat Isot. 67(7-8 Suppl):S37-42, 2009 (査読有)
- ⑨ M. Suzuki (筆頭), Y. Sakurai (13名中4番), Y. Kinashi (13名中10番), K. Ono (13名中13番), A novel concept of treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boron neutron capture therapy (BNCT). Radiotherapy and Oncology, 88:192-195, 2008 (査読有)
- ⑩ S. Masunaga, Y. Sakurai (14名中7番), M. Suzuki (14名中9番), Y. Kinashi (14名中11番), K. Ono (14名中14番), Radiobiologic significance of response of intratumor quiescent cells in vivo to accelerated carbon ion beams compared with g-rays and reactor

- neutron beams. International Journal of Radiation Oncology, Biology. Physics.、70(1):221-228, 2008(査読有)
- ⑪ Y. Hattori, M. Kirihata(5名中3番), Development of the first and practical method for enantioselective synthesis of 10B-enriched p-borono-L-phenylalanine. Tetrahedron Letters、49:4977-4980, 2008(査読有)
- ⑫ K. Yokoyama, S. Miyatake(10名中2番), M. Kirihata(10名中8番), K. Ono(10名中9番), Analysis of Boron Distribution In Vivo for Boron Neutron Capture Therapy using Two Different Boron Compounds by Secondary Ion Mass Spectrometry. Radiat. Res. 167, 102-109, 2007 (査読有)
- ⑬ M. Suzuki(筆頭), Y. Sakurai(7名中2番), Y. Kinashi(7名中4番), K. Ono(7名中7番), Preliminary experimental study of boron neutron capture therapy for malignant tumors spreading in thoracic cavity. Japanese Journal of Clinical Oncology, 37(4), 245-249, 2007 (査読有)
- ⑭ M. Suzuki(筆頭), Y. Sakurai(9名中2番), Y. Kinashi(9名中5番), K. Ono(9名中9番). First attempt of boron neutron capture therapy (BNCT) for hepatocellular carcinoma. Japanese Journal of Clinical Oncology, 37(5), 376-381, 2007 (査読有)
- ⑮ Y. KINASHI(筆頭), Y. SAKURAI(6名中2番), M. SUZUKI(6名中4番), K. ONO(6名中6番), 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. 48, 197-204, 2007 (査読有)
- ⑯ Y. ARIYOSHI, S. MIYATAKE(10名中2番), M. SUZUKI(10名中7番), K. ONO(10名中9番), Boron neutron capture therapy using epithermal neutrons for recurrent cancer in the oral cavity and cervicallymph node metastasis. ONCOLOGY REPORTS 18, 861-866, 2007 (査読有)
- ⑰ Y. Sakurai, Koji Ono, Improvement of dose distribution by central beam shielding in boron neutron capture therapy. Phys. Med. Biol. 52, 7409-7422, 2007 (査読有)
- ⑱ Y. KINASHI(筆頭), M. SUZUKI(6名中4番), K. ONO(6名中6番), A BYSTANDER EFFECT OBSERVED IN BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY: A STUDY OF THE INDUCTION OF MUTATIONS IN THE HPRT LOCUS. International Journal of Radiation Oncology, Biology Physics 68(2), 508-514, 2007 (査読有)
- ⑲ S. Miyatake(筆頭), K. Ono(10名中9番), Preferential recurrence of a sarcomatous component of a gliosarcoma after boron neutron capture therapy : case report. Journal of Neuro-Oncology, 76(2), 143-147, 2006 (査読有)
- ⑳ Kamida A., Ono K. (6名中4番), Suzuki M. (6名中5番), Sakurai Y. (8名中7番), Effects of boron neutron capture therapy on human oral squamous cell carcinoma in a nude mouse model  
Int. J. Radiat. Biol. 82(1), 21-29, 2006 (査読有)
- ㉑ Y. Miyajima, K. Ono(7名中6番), Transferrin-Loaded nido-Carborane Liposomes : Tumor Targeting Boron Neutron Capture Therapy. Bioconjugate Chemistry, 17(5), 1314-1320, 2006 (査読有)
- ㉒ T. Aihara, J. Hiratsuka, N. Morita, K. Ono(12名中4番), First clinical case of boron neutron capture therapy for head and neck malignancies using 18F-BPA PET  
Head and Neck 28: 850-855, 2006 (査読有)
- ㉓ N. Morita, K. Ono(12名中4番), Improvement of the tumor-suppressive effect of boron neutron capture therapy for amelanotic melanoma by intra-tumoral injection of the tyrosinase gene. Cancer Res. 66(7): 3747-3753, 2006 (査読有)
- ㉔ K. Yokoyama, S. Miyatake(10名中2番), Y. Kajimoto, S. Kawabata, A. Doi, T. Yoshida, T. Asano, M. Kirihata(10名中8番), K. Ono(10名中9番), Pharmacokinetic study of BSH and BPA in simultaneous use for BNCT. J Neuro-Oncol 78(3), 227-232, 2006 (査読有)
- ㉕ S. MASUNAGA, Y. SAKURAI(10名中5番), M. SUZUKI(10名中7番), Y. KINASHI(10名中8番), K. ONO(10名中10番), THE POTENTIAL OF TRANSFERRIN-PENDANT-TYPE POLYETHYLENEGLYCOL LIPOSOMES ENCAPSULATING DECAHYDRODECABORATE-10B (GB-10) AS 10B-CARRIERS FOR BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 66, No. 5, 1515-1522, 2006 (査読有)

- ②6 Suzuki M(筆頭), Sakurai Y(11名中2番), Kinashi Y(11名中4番), Ono K(11名中6番), 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. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 66(5), 1523-1527, 2006 (査読有)
- ②7 M. Suzuki, Y. Sakurai(7名中2番), Y. Kinashi(7名中4番), K. Ono(7名中7番), Feasibility of boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant pleural mesothelioma from a viewpoint of dose distribution analysis. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 66(5), 1584-1589, 2006 (査読有)
- ②8 Y. Tamura, S. Miyatake(10名中2番), K. Ono(10名中10番), Boron neutron capture therapy for recurrent malignant meningioma. Case report. J Neurosurg 10S:898-903, 2006 (査読有)
- ②9 Y. Sakurai, K. Ono, S. Miyatake, A. Maruhashi, Improvement effect on the depth-dose distribution by CSF drainage and air infusion of a tumour-removed cavity in boron neutron capture therapy for malignant brain tumours. Phys. Med. Biol. 51,1-11, 2006 (査読有)
- ③0 S. Miyatake(筆頭), M. Kirihata(16名中11番), Y. Sakurai(16名中12番), K. Ono(16名中16番), Modified boron neutron capture therapy for malignant gliomas performed using epithermal neutron and two boron compounds with different accumulation mechanisms : an efficacy study based on findings on neuroimages. Journal of Neurosurgery, 103(6), 1000-1009, 2005 (査読有)
- [学会発表] (計8件)
- ①小野公二、PET-BNCT, heterogeneous BPA distribution and solution, 1st Hokkaido International Crosscutting Symposium, 2005年7月14日、札幌
- ②櫻井良憲、Linkage of the irradiation technique and dose-estimation technique in boron neutron capture therapy, 1st Hokkaido International Crosscutting Symposium, 2005年7月14日、札幌
- ③小野公二、硼素中性子捕捉療法 (BNCT)、第11回日本脳腫瘍の外科学会、2005年12月9日、大阪
- ④Koji Ono, The clinical test plan of boron neutron capture therapy for cancers by the cyclotron based neutron source which aimed at establishment of recognized medical treatment、1<sup>st</sup> Natuional Meeting of BNCT in Korea, 2007年10月5日、Chochiwon
- ⑤Koji Ono, The Accelerator Based BNCT Project in Kyoto University Reactor Institute, INSCT-13, 2008年11月4日、Florence
- ⑥Koji Ono, BNCT research in Japan, BNCT international work shop in Taiwan, 2008年12月2日、Tsing Hua Univ.
- ⑦小野公二、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)、第47回日本癌治療学会、2009年10月22日、横浜
- ⑧小野公二、脳腫瘍の放射線治療、第27回日本脳腫瘍学会、2009年11月9日、大阪

[その他]

<http://www.rri.kyoto-u.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小野 公二 (ONO KOJI)

京都大学・原子炉実験所・教授

研究者番号：90122407

### (2) 研究分担者

木梨 友子 (KINASHI YUKO)

京都大学・原子炉実験所・准教授

研究者番号：80252534

鈴木 実 (SUZUKI MINORU)

京都大学・原子炉実験所・准教授

研究者番号：00319724

櫻井 良憲 (SAKURAI YOSHINORI)

京都大学・原子炉実験所・准教授

研究者番号：20273534

宮武 伸一 (MIYATAKE SHINICHI)

大阪医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90209916

(H20→H21：連携研究者)

切畑 光統 (KIRIHATA MITSUNORI)

大阪府立大学・生命環境科学研究科・

教授

研究者番号：60128767

(H20→H21：連携研究者)