

200618056A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) を用いた
悪性胸膜中皮腫に対する効果的治療法の開発研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小野公二

平成22年 (2010) 年3月

研究報告書目次

I. 総括研究報告	
ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) を用いた悪性胸膜中皮腫 に対する効果的治療法の開発研究	1 - 6
小野 公二	
II. 分担研究報告	
肺中皮腫に対する BNCT 効果および抗癌剤併用効果の検索 中川 和彦	7 - 9
肺中皮腫に対する BNCT 効果および抗癌剤併用効果の検索 中野 孝司	10 - 15
BNCT の肺中皮腫および正常肺組織に対する効果の検索 奥村 明之進	16 - 17
BNCT の肺中皮腫および正常肺組織に対する効果の検索 平塚 純一	18 - 19
簡便なホウ素濃度測定技術の開発と組織内ホウ素分布の検索 切畑 光統	20 - 21
肺における中性子分布の改善と照射技術の改良の研究 櫻井 良憲	22 - 24
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	25 - 32
IV. 研究成果の刊行物・別刷	33 - 114
V. 「悪性胸膜中皮腫に対するホウ素中性子捕捉療法の多施設臨床試験」 試験実施計画書 (案)	115 - 170

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

総括研究報告書

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) を用いた悪性胸膜中皮腫に対する効果的治療法の開発研究

研究代表者 小野公二 京都大学原子炉実験所・教授

研究要旨

悪性胸膜中皮腫はその病巣進展の三次元形状が複雑で、高精度X線治療や荷電重粒子線治療でも巧く治療することはできない。BNCTは細胞選択的放射線照射が可能は治療法で斯うした腫瘍は良い標的になると考えられる。これまでのBNCTの経験やX線治療の経験に基づいて臨床研究の計画書を略纏め上げた。また、少数例にF-BPA PETを実施し、ホウ素化合物の集積のばらつきを調べた。これと線量分布シミュレーション解析より、効果的な治療には腫瘍と血液の放射能比が2.25以上必要と予想された。これにより次年度（平成22年度）の臨床研究開始の準備が大きく進んだ。次世代の中性子源として加速器（サイクロトロン）中性子源の開発を進め、検証可能な強度に到達したビームの物理学的・放射線生物学的特性を確認した。RBEは原子炉中性子よりやや小さく、生体内での分布は同等以上であることが分かった。

研究分担者 中川和彦 (近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門・教授)
研究分担者 中野孝司 (兵庫医科大学内科学呼吸器RCU科・教授)
研究分担者 平塚純一 (川崎医科大学医学部放射線医学(治療)・教授)
研究分担者 奥村明之進 (大阪大学大学院医学系研究科外科系臨床医学・教授)
研究分担者 切畑光統 (大阪府立大学大学院生命環境科学研究科・教授)
研究分担者 櫻井良憲 (京都大学原子炉実験所放射線生命科学研究部門・准教授)

A. 研究目的

悪性胸膜中皮腫はアスベストの主に工業的使用に伴う暴露に起因して発症し、今後40年間に10万人に及ぶ犠牲者が予測されながら十分には有効な治療法が開発されていない。進行期には三次元的に複雑な病巣形状を呈するため、今日の高精度放射線治療の技術をもってしてもその応用が困難な為、X線治療の役割は限定的である。すなわち、全肺胸膜摘出の症例に対し、強度変調X線治療を応用する試みがあるが、前提となる全肺胸膜摘出術自体、可能な患者が極めて限られている点と侵襲度の高い点で適応は極々狭い。斬新なアイデアの放射線治療が切望されている所以である。

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) ではホウ素 (B-10) 原子核が中性子を捕獲する反応に伴い細胞径を超えない飛程の α 粒子が放出される。従って、ホウ素化合物が癌細胞に選択的に集積すれば選択的に癌細胞に線量を集中できる。更に α 粒子の生物効果は非常に大きく、 α 粒子が細胞核に届けば細胞破壊は確実である。腫瘍のホウ素濃度と到達中性子数が分かれば腫瘍制御の可否も予測可能である。斯かる効果予測の確実さは通常X線治療と異なる点でBNCTの特色でもある。

京大炉では腫瘍細胞で亢進しているアミノ酸輸送により腫瘍に高濃度で集積するホウ素化合物 BPA を用いて高度進展の悪性胸膜中皮腫に対する BNCT を実施し、腫瘍の縮退と速やかな症状（激しい肋間神経痛）の消失が得られた症例を経験した。また、達成可能な腫瘍中のホウ素濃度を想定した上で BNCT 線量分布をシミュレーションすると、肺線量を耐容線量以下に抑

えても抗腫瘍効果を生むに足る腫瘍線量を達成できると予想されている。BPA の腫瘍集積の程度は ^{18}F -BPA PET で事前に検索できる。正常肺の X 線耐容線量と体積の関係は解明されており、血中ホウ素濃度と中性子数から計算できる物理線量を X 線等価生物線量に変換する係数も報告されている。以上から、これらの実績と諸報告を踏まえて本研究を推進し、スーパー特区の課題である悪性胸膜中皮腫を対象にした加速器中性子 BNCT の治験の基礎を固めることを目的とする。また、本研究を通じて同様に複雑な腫瘍形状を呈する、有効な治療法の見出されていない他の進行期癌に対する治療法の開拓にも繋げることも目的とする。

B. 研究方法

BNCT研究は臨床研究者、放射線生物学に精通した研究者、ホウ素化合物に係る有機化学者、医学物理学者による学際的共同研究により始めて効果的な研究体制が構築できる。そこで、研究代表者は放射線腫瘍学・生物学の視点から「肺中皮腫に対するBNCT効果とホウ素化合物集積及びその向上の研究ならびに研究の総括」の研究を進めた。また、呼吸器学・腫瘍内科学を専門とする研究分担者は「肺中皮腫に対するBNCT効果および抗癌剤併用効果の検索」を行う。放射線腫瘍学を専門とする研究分担者は呼吸器外科学の専門とする研究分担者と協力して「肺中皮腫および正常肺組織に対する効果を検索」を行う。更に、BNCTでは腫瘍や正常肺の放射線の線量推定が必須であるが、基礎となるのは血中ホウ素濃度であるので有機合成化学を専門とする研究分担者は「ホウ素化合物BPAとBSHの簡便なホウ素濃度測定技術の開発」を研究する。また、ホウ素化合物の分布と共に、中性子の分布は非常に重要な要素である。「肺における中性子分布の改善と照射技術の改良の研究」の課題は医学物理を専門とする研究分担者が分担する。

上記の基本的な研究分担を踏まえて、臨床研究者を中心に、悪性胸膜中皮腫のBNCT臨床試験研究（多施設共同）計画を作成する。まず、本研究課題を分担する臨床研究者のこれまでの経験、特に京都大学原子炉実験所で行った胸部悪性腫瘍に対するBNCTの経験や基礎研究に基づいて、研究者Gが治療プロトコルの骨格を定め、神戸市の臨床研究情報センター（TRI）に作業を委託し、共同での討論を経て、臨床試験研究計画書に纏め上げる。

ホウ素化合物の腫瘍集積の程度の予測、特に血中濃度に対する比は重要である。これまでの経験では悪性胸膜中皮腫に対する ^{18}F -BPA PETの経験の蓄積は極めて少ない。そこで、前述の臨床研究へのエントリー基準を考える上でも、決める上でも集積能の実態を把握することは不可欠である。 ^{18}F -BPA PETは国内に辛うじて2箇所、西日本では京都の病院でのみ実施可能である。従って、ここに依頼し検査を実施しデータを集積する。

又、硼素化合物 (BPA) の簡便な測定法の評価は実際のBNCTを実施する際に非常に重要である。これまでの手法はホウ素原子の濃度を測定する方法であった。しかし、もし生体内でホウ素化合物が分解するとホウ素原子の分布とホウ素化合物の分布には差が生まれる。そこで、ホウ素化合物自体を測定する手法を考案した。研究ではその実験動物での精度を検証する。特に、これまでの検証が *in vitro* で調整した試料やマウスへ投与して得た血液の様な試料であったので、特にマウスの血液試料はマウスの個体が小さく我々の手法を適応するには十分量の血液を採取できないため、この研究では実験犬を用いて手法の精度評価を行う。更に、3月に再稼働となったJRR4での患者（脳腫瘍）の試料での有用性を確認を行う。

BNCTは遠くない将来に原子炉ではなく加速器中性子源によって承認された実医療とする必要がある。現在、京都大学原子炉実験所では加速器（サイクロトロン）中性子源と照射システムの開発を企業との共同で進めており、ビームを実験に利用できる状態まで調整が進んだ。そこで、培養細胞とマウス（担癌および非担癌）を用いて、コロニー形成能、微小核形成能、マウス放射線口腔死、骨髄損傷、腫瘍の増殖遅延などを指標として中性子の生物特性を評価する。

(倫理面への配慮)

本研究で対象とする進行悪性胸膜中皮腫は今日の発達した高度放射線治療技術の応用が困難で、十分に有効な治療法が見出せない疾患である。京大炉BNCT研究グループは進行悪性胸膜中皮腫のような症例を含む包括的な内容でBNCT臨床試験研究の実施の承認を京大医学部医の倫理委員会から得ている(平成19年10月11日承認)。ここで承認された試験計画を基に、本研究に参加予定の臨床Gがその所属機関に試験研究計画を提出し、実施の許可を各々の倫理委員会から得て研究を開始する。さらに、個別症例の実施に当たっては京都大学原子炉実験所の原子炉医療委員会に設置されたBNCTに係る症例審査委員会の承認を得て実施する。このシステムはこれまでも運用してきたものであるが、本研究においてもこのシステム用い、対象者に十分な倫理的配慮を行うとともに、不利益の及ばないようにする計画である。

C. 研究結果

本研究の目的は、進行悪性胸膜中皮腫をホウ素中性子捕捉療法(BNCT)によって効果的かつ安全に治療する手法を開発することにある。平成21年度は京都大学原子炉の22年度からの再稼働に備え、これまでの少数例の胸部悪性腫瘍BNCTの経験、基礎実験、文献的調査に基づいて、臨床試験研究の計画書(プロトコール)を作成した。年度内に、完成体に近い計画書を作ることができた。症例のエントリー基準の一部には更なる詰めが必要なものの現段階で完成度の高いものと考えている。

適切な症例選択には症例毎にホウ素化合物(BPA)の取り込みを事前に検索する必要があり、 ^{18}F -BPA PETを施行したところ、腫瘍:血液の放射能比が2.0未満の腫瘍集積が良くない症例もあった。PETでの腫瘍:血液比を変えて肺内の線量分布をシミュレーションしたところ、効果的な照射には少なくとも、比は >2.0 である必要があった。そこで、平成22年度からの臨床研究では重要な患者のエントリー基準として、 ^{18}F -BPA PETで求めた腫瘍と血液の放射能比を ≥ 2.25 とするのが妥当であることが判明した。

BPAの血中濃度を簡便に測定する手法を開発し、その利便性と特にBPAと異なる硼素化合物が併用された時の弁別測定の有用性をイヌと脳腫瘍のBNCT(JRR4で実施)例の血液試料で確認した。

原子炉の再稼働と並行してサイクロトロン中性子源によるBNCT照射システムの開発も進めている。この中性子ビームの物理特性及び生物学的特性についても細胞やマウスを用いて検討した。中性子RBEは2.2-2.7の値になった。これは原子炉中性子照射システムのそれ(RBE=3.0)よりもやや低い値である。中性子のエネルギーが高いことを勘案すると妥当な値である。全身の総被曝線量が原子炉中性子照射の場合よりも大きくなるデータが得られた。

D. 考察

悪性胸膜中皮腫を対象としたBNCT臨床試験研究の計画書や治療プロトコールは平成22年度に実施する本研究計画の中核を成す部分であって、試験研究に使われる。また、このプロトコールは公開され、BNCTあるいは悪性胸膜中皮腫の治療研究者の参考になることを期待している。 ^{18}F -BPA PETによるホウ素化合物BPAの集積に関し、その腫瘍:肺あるいは血液の値が症例によって予想以上の幅をもって分散することは、悪性胸膜中皮腫のBNCT研究にとって ^{18}F -BPA PETの実施が必須であることを示すものであると共に、個々の症例についてのBNCTの適否判断のみならず、病勢の緩急の指標にもなる可能性もあり、本研究でも注視して解析をする考えである。紫外励起蛍光光度測定によるBPAの簡便な測定の有用性がイヌでの実験やヒト脳腫瘍BNCT症例の試料で確認できたことは悪性中皮腫BNCTにおいても将来に複数の硼素化合物を併用した場合に

役立つと考えられる。

加速器中性子照射システムのビーム特性に係るデータは、悪性胸膜中皮腫のBNCTに限らず、BNCTが一般的に承認された医療にある上で必須の中性子源開発に資するもので、今年度に早期開始を考えている加速器中性子源によるBNCT治験計画に資する。被曝線量に関するデータも又同様である。

E. 結論

平成21年度の研究によって、悪性胸膜中皮腫のBNCT臨床研究に向けての準備が基本的に整いつつあり、平成22年度の前半には多施設共同の臨床研究を開始できる。研究に不可欠の中性子源も、京大原子炉実験所の研究炉（KUR）が6月からは本格的に再稼働することになり、その点でも条件は整った。一方、原子炉中性子によるBNCTの次に段階で想定されている加速器中性子源によるBNCTに関しては、物理学的・放射線生物学的なビーム特性を把握することが略できた。また、BNCT臨床研究の現場に必要なホウ素化合物BPAの簡便で比較的迅速な特異的測定法もその精度を含めて確立できたと考えられる。以上より、悪性胸膜中皮腫に対するBNCT臨床研究の体制が略整った。

F. 健康危険情報（あれば記入下さい）

無し

G. 研究発表

1. 論文発表。

1. G. KASHINO, S. FUKUTANI, M. SUZUKI, Y. LIU, K. NAGATA, S. MASUNAGA, A. MARUHASHI, H. TANAKA, Y. SAKURAI, Y. KINASHI, N. FUJII and K. ONO, A Simple and Rapid Method for Measurement of 10B-*para*-Boronophenylalanine in the Blood for Boron Neutron Capture Therapy Using Fluorescence Spectrophotometry. J. Radiat. Res. 50, 377-382, 2009
2. H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S. Masunaga, Y. Kinashi, G. Kashino, Y. Liu, T. Mitsumoto, S. Yajima, H. Tsutsui, A. Maruhashi, K. Ono, 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
3. M. Suzuki, H. Tanaka, Y. Sakurai, G. Kashino, Y. Liu, S. Masunaga, Y. Kinashi, T. Mitsumoto, S. Yajima, H. Tsutsui, T. Sato, A. Maruhashi, K. Ono, Impact of accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) on the treatment of multiple liver tumors and malignant pleural mesothelioma. Radiotherapy & Oncology, 92, 89-95, 2009
4. H. Tanaka, Y. Sakura, M. Suzuki, T. Takata, S. Masunaga, Y. Kinashi, G. Kashino, Y. Liu, T. Mitsumoto, S. Yajima, H. Tsutsui, M. Takada, A. Maruhashi, K. Ono, 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
5. K. IIDA-ONISHI, S. KAWABATA, S. MIYATA, T. MASUBUCHI, A. DOI, K. YOKOYAMA, T. KUROIWA, K. ONO, H. KUMADA, M. KIRIHATA, S. MIYATAKE, Evaluation of the Biological Effects of Boron Neutron

Capture Therapy for the Human Malignant Meningioma Cell Line IOMM-Lee. Bulletin of the Osaka Medical College 55 (1) 9-19, 2009

6. N. Nariyama, T. Ohigashi, K. Umetani, K. Shinohara, H. Tanaka, A. Maruhashi, G. Kashino, A. Kurihara, T. Kondob, M. Fukumoto, K. Ono, Spectromicroscopic film dosimetry for high-energy microbeam from synchrotron radiation. Applied Radiation and Isotopes 67, 155- 159, 2009
7. S. Haginomori, S. Miyatake, T. Inui, M. Araki, S. Kawabata, A. Takamaki, K. Lee, H. Takenaka, T. Kuroiwa, V. Uesugi, H. Kumada, K. Ono, 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
8. S. Miyatake, S. Kawabata, K. Yokoyama, T. Kuroiwa, H. Michiue, Y. Sakurai, H. Kumada, M. Suzuki, A. Maruhashi, M. Kirihata, K. Ono, Survival benefit of Boron neutron capture therapy for recurrent malignant glioma. J. Neurooncol 91, 199-206, 2009
9. S. KAWABATA, S. MIYATAKE, T. KUROIWA, K. YOKOYAMA, A. DOI, K. IIDA, S. MIYATA, N. NONOGUCHI, H. MICHIEUE, M. TAKAHASHI, T. INOMATA, Y. IMAHORI, M. KIRIHATA, Y. SAKURAI, A. MARUHASHI, H. KUMADA and K. ONO, Boron Neutron Capture Therapy for Newly Diagnosed Glioblastoma. J. Radiat. Res., 50, 51-60, 2009
10. Fujita Y, Kato I, Iwai S, Ono K, Suzuki M, Sakurai Y, Ohnishi K, Ohnishi T, Yura Y., Role of p53 mutation in the effect of boron neutron capture therapy on oral squamous cell carcinoma. Radiat Oncol. 4, 63-, 2009
11. Liu Y, Nagata K, Masunaga S, Suzuki M, Kashino G, Kinashi Y, Tanaka H, Sakurai Y, Maruhashi A, Ono K., Gamma-ray irradiation enhanced boron-10 compound accumulation in murine tumors. J Radiat Res. 50(6) :553-557, 2009
12. Kato I, Fujita Y, Maruhashi A, Kumada H, Ohmae M, Kirihata M, Imahori Y, Suzuki M, Sakurai Y, Sumi T, Iwai S, Nakazawa M, Murata I, Miyamaru H, Ono K., Effectiveness of boron neutron capture therapy for recurrent head and neck malignancies. Appl Radiat Isot. 67(7-8 Suppl) :S37-42. 2009
13. Miyatake S, Kawabata S, Nonoguchi N, Yokoyama K, Kuroiwa T, Matsui H, Ono K. Pseudoprogression in boron neutron capture therapy for malignant gliomas and meningiomas. Neuro Oncol. 11(4), 430-436, 2009
14. 川端信司、宮武伸一、宮田至朗、横山邦夫、大西恭子、三木義人、黒岩敏彦、今堀良夫、切畑光統、小野公二 ホウ素中性子捕捉療法による悪性神経膠腫の治療効果 Therapy effects of boron neutron capture therapy for malignant glioma. 定位的放射線治療 13: 23~30. 2009
15. 川端信司、宮武伸一、黒岩敏彦、小野公二、グリオーマに対する中性子捕捉療法。 脳 21、12(1)、102-107、2009

2. 学会発表
省略

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
無し

2. 実用新案登録
無し

3. その他
無し

分担研究報告書

「肺中皮腫に対するBNCT効果および抗癌剤併用効果の検索」

中川和彦 近畿大学医学部内科学腫瘍内科学部門・教授

研究要旨

「悪性胸膜中皮腫に対するホウ素中性子捕捉療法の多施設臨床試験」において、本臨床試験に適合した悪性胸膜中皮腫患者を登録し、プロトコール治療実施後の経過観察を行う。また、経過観察期間中に出現した有害事象、有効性評価、生存期間の調査報告を実施する。

A. 研究目的

有効な治療手段の無い進行悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma = MPM) を対象として、ホウ素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy; BNCT) の安全性および臨床効果を評価する。

B. 研究方法

以下に示す主な適格規準に適合する症例を摘出する。

- 1) 病理組織学的に悪性胸膜中皮腫の診断が得られている患者
- 2) 手術、X線治療、抗がん化学療法の効果が期待しがたい進行症例、再発例
- 3) 18F-BPA PET における18F-BPA の腫瘍：正常肺の集積比が、 >7.0
- 4) 同意取得時年齢が20 歳以上75 歳以下の患者
- 5) KPS \geq 60%の患者
- 6) 3 ヶ月以上の生存が期待される患者
- 7) 臨床検査値が以下の基準を満たす。

- ①白血球数 $\geq 3 \times 10^3 /\mu\text{L}$ ②ヘモグロビン $\geq 8.0\text{g/dL}$ ③血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\mu\text{L}$
④AST (GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$ ⑤ALT (GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$ 以下 ⑥血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

本試験について患者説明同意書を用いて説明した上で、試験参加について患者本人から文書同意を得る。同意の得られた患者について登録を行い、プロトコール治療を行うために京都大学原子炉に紹介する。照射後の急性期毒性の危険性も考慮して、最初の数例は照射後1週間程度入院で様子を見る。

(倫理面への配慮)

本プロトコールの実施に関しては院内IRBおよび倫理審査委員会にて承認を受ける。また、登録患者からは文書による本人からの同意が必須とされている。原子炉で行われる治療に関する経費はすべて本研究費より賄われる。また、原子炉までの交通費に関しても実費が支払われる。

C. 研究結果

現在、本臨床試験開始に向けて実施計画書およびCRFの作成中である。また、進行悪性胸膜中皮腫の抗がん剤治療 (シスプラチンとペメトレキセド併用療法) の効果について検討している。日本人におけるシスプラチンとペメトレキセドの併用療法における推奨用量はシスプラチン 75mg/m^2 とペメトレキセド 500mg/m^2 である。シスプラチンとペメトレキセドの2剤併用療法は進行悪性胸膜中皮腫に対して有効症例を認めた。一次治療を終了した後の再発治療症例に対して再治療を実施した場合、有効性を認めることがある。

D. 考察

治療方法の少ない進行悪性胸膜中皮腫においてBNCTは期待される治療法である。また、抗がん剤化学療法としてシスプラチンとペメトレキセドは日本人に置いても欧米と同じ用量での使用が可能であり、有効性も期待できる。再発治療における再治療も有用な治療方法かもしれない。

E. 結論

進行悪性胸膜中皮腫におけるBNCTの臨床試験を早期に開始するべきである。また、その他の抗がん剤治療についても臨床研究の実施が必須である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka, K., Arao, T., Maegawa, M., Matsumoto, K., Kaneda, H., Kudo, K., Fujita, Y., Yokote, H., Yanagihara, K., Yamada, Y., Okamoto, I., Nakagawa, K., Nishio, K. SRPX2 is overexpressed in gastric cancer and promotes cellular migration and adhesion. *Int J Cancer.*, 124:1072-1080, 2009.
2. Takeda, K., Negoro, S., Tamura, T., Nishiwaki, Y., Kudoh, S., Yokota, S., Matsui, K., Semba, H., Nakagawa, K., Takada, Y., Ando, M., Shibata, T., Saijo, N. Phase III trial of docetaxel plus gemcitabine versus docetaxel in second-line treatment for non-small-cell lung cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG0104). *Annals of Oncology.*, 20 (5) :835-841, 2009.
3. Okabe, T., Okamoto, I., Tsukioka, S., Uchida, J., Hatashita, E., Yamada, Y., Yoshida, T., Nishio, K., Fukuoka, M., Janne, PA., Nakagawa, K. Addition of S-1 to the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib overcomes gefitinib resistance in non-small cell lung cancer cell lines with MET amplification. *Clin Cancer Res.*, 15 (3) :907-13, 2009.
4. Okamoto, K., Tsurutani, J., Terashima, M., Okamoto, I., Nakagawa, K. Zoledronic acid-induced regression of multiple metastases at nonskeletal sites. *Ann Oncol.*, 20 (4) :796-7, 2009.
5. Yamamoto, N., Sekine, I., Nakagawa, K., Takada, M., Fukuoka, M., Tanigawara, Y., Saijo, N. A Pharmacokinetic and Dose Escalation Study of Pegfilgrastim (KRN125) in Lung Cancer Patients with Chemotherapy-induced Neutropenia. *Jpn J Clin Oncol.*, 39 (7) :425-30, 2009.
6. Tamura, K., Okamoto, I., Ozaki, T., Kashii, T., Takeda, K., Kobayashi, M., Matsui, K., Shibata, T., Kurata, T., Nakagawa, K., Fukuoka, M. Phase I/II study of S-1 plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.*, 45 (12) :2732-7, 2009.
7. Shimizu, T., Okamoto, I., Tamura, K., Satoh, T., Miyazaki, M., Akashi, Y., Ozaki, T., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the glucose-conjugated cytotoxic agent D: -19575 (glufosfamide) in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 65:243-250, 2009.
8. Kurata, T., Kashii, T., Takeda, K., Seki, N., Tsuboi, M., Kobayashi, M., Satoh, T., Nakagawa, K., Fukuoka, M. A phase I study of topotecan plus carboplatin for relapsed SCLC: WJTOG trial. *J Thorac Oncol.*, 4 (5) :644-8, 2009.
9. Satoh, T., Okamoto, I., Miyazaki, M., Morinaga, R., Tsuya, A., Hasegawa, Y., Terashima, M., Ueda, S., Fukuoka, M., Ariyoshi, Y., Saito, T., Masuda, N., Watanabe, H., Taguchi, T., Kakihara, T., Aoyama, Y., Hashimoto, Y., Nakagawa, K. Phase I study of YM155, a novel survivin suppressant,

- in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res ., 15 (11) :3872-80, 2009.
10. Nakagawa, K., Minami, H., Kanezaki, M., Mukaiyama, A., Minamide, Y., Uejima, H., Kurata, T., Nogami, T., Kawada, K., Mukai, H., Sasaki, Y., Fukuoka, M. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic trial of Lapatinib (GW572016), a selective oral dual inhibitor of ErbB-1 and -2 tyrosine kinases, in Japanese patients with solid tumors. Jpn J Clin Oncol., 39 (2) :116-123, 2009.
 11. Takezawa, K., Okamoto, I., Yonesaka, K., Hatashita, E., Yamada, Y., Fukuoka, M., Nakagawa, K. Sorafenib inhibits non-small cell lung cancer cell growth by targeting B-RAF in KRAS wild-type cells and C-RAF in KRAS mutant cells. Cancer Res., 69 (16) :6515-21, 2009.
 12. Iwasa, T., Okamoto, I., Suzuki, M., Hatashita, E., Yamada, Y., Fukuoka, M., Ono, K., Nakagawa, K. Inhibition of Insulin-Like growth factor 1 receptor by CP-751, 871 radiosensitizes Non-Small cell lung cancer cells. Clin Cancer Res ., 15 (16) :5117-25, 2009.
 13. Sekine, I., Ichinose, Y., Nishiwaki, Y., Yamamoto, N., Tsuboi, M., Nakagawa, K., Shinkai, T., Negoro, S., Imamura, F., Eguchi, K., Takeda, K., Itoh, Y., Tamura, T., Saijo, N., Fukuoka, M. Quality of life and disease-related symptoms in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer: results of a randomized phase III study (V-15-32) of gefitinib versus docetaxel. Annals of Oncology., 20 (9) :1483-1488, 2009.
 14. Okamoto, K., Okamoto, I., Takezawa, K., Tachibana, I., Fukuoka, M., Nishimura, Y., Nakagawa, K. Cisplatin and Etoposide Chemotherapy Combined with Early Concurrent Twice-daily Thoracic Radiotherapy for Limited-disease Small Cell Lung Cancer in Elderly Patients. Jpn J Clin Oncol ., 40 (1) :54-59, 2009.
 15. Kunitoh, H., Tamura, T., Shibata, T., Nakagawa, K., Takeda, K., Nishiwaki, Y., Osaki, Y., Noda, K., Yokoyama, A., Saijo, N.; JCOG Lung Cancer Study Group Tokyo Japan. A phase-II trial of dose-dense chemotherapy in patients with disseminated thymoma: report of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9605). Br J Cancer ., 101 (9) :1549-54, 2009.
 16. Hayashi, H., Okamoto, I., Ichikawa, Y., Miyazaki, M., Yoshioka, H., Kunimasa, K., Nakagawa, K. Retreatment of recurrent malignant pleural mesothelioma with cisplatin and pemetrexed. International Journal of Clinical Oncology ., in press, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

・ Kelley; Michael J. (Chapel Hill, NC); Nakagawa; Kazuhiko (Osaka, JP); Dent; Barry Roy (Wellington, NZ) Cyclin dependent kinase (CDK) 4 inhibitors and their use for treating cancer United States Patent 6630464 1998

・ 非小細胞肺癌に対する化学療法の治療効果予測方法, 2010. 3. 8PCT/JP2010/053795にて出願中

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

「肺中皮腫に対するBNCT効果および抗癌剤併用効果の検索」

中野孝司 兵庫医科大学内科学・呼吸器RCU科 教授

研究要旨

現行の治療法では難治性である悪性胸膜中皮腫に対するホウ素中性子捕捉療法（BNCT）を用いた臨床応用可能な効果的治療法の開発に向けて、対照となる現行治療の効果を解析し、準備研究とした。

A. 研究目的

悪性胸膜中皮腫は胸膜に発生する悪性腫瘍であるが、石綿・アスベスト曝露との関連性が高いと考えられている。欧米でのアスベスト使用規制に続き、現在わが国でもアスベストの使用に関して規制が行われているが、アスベスト曝露数十年後に発生する悪性胸膜中皮腫は今後増加傾向が予想される。アスベストは建造物材料、床タイル、ブレーキなどの摩擦材、アスファルト混合、断熱材、保温材、繊維品、パッキング・ガスケットなど様々なところで使用されており、アスベスト鉱山労働者やアスベストを扱う労働者に限らず、鉱山や工場周辺の住民、あるいは、労働者の家族にも発生する悪性胸膜中皮腫は、社会的問題である。しかし、現在その治療法として、化学療法、放射線療法や外科的療法などが施行されているが生存期間の延長等の有用性が認められる治療法に乏しく、新規治療方法の開発が急務であるため、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）を用いた悪性胸膜中皮腫に対する効果的治療法の開発を目指す。

B. 研究方法

臨床研究として、現行の化学療法・放射線療法・外科的治療法を組み合わせた臨床試験を行い奏効率・生存期間延長・副作用などのデータ解析を行う。

基礎研究として、悪性胸膜中皮腫細胞・その病態に関与する細胞を用いた細胞実験（細胞増殖・アポトーシス解析など）や、それらを免疫不全マウスに移植する動物実験の施行。

（倫理面への配慮）

臨床研究は兵庫医科大学倫理委員会の承認の下で、人権擁護の配慮と危険性の排除を考慮し、研究内容の説明後に患者の同意の下に行う。

基礎研究は各施設の規定に基づき、かつ実験動物に対する愛護の配慮を最優先に考慮し実験を施行する。

C. 研究結果

臨床研究において、現在悪性胸膜中皮腫患者に対する化学療法・手術療法・放射線療法を組み合わせた臨床試験を倫理委員会承認の下で現在遂行中である。今後集積されるデータを下に、奏効率・2年生存率などについて解析し、現在一般に行われている悪性胸膜中皮腫治療と比較検討予定である。

悪性胸膜中皮腫の病態に非常に関連する血管内皮細胞を用いた基礎研究において、低酸素誘導アポトーシスとカスパーゼ6および7の関連を見出し報告した。

血清Osteopontin値と悪性胸膜中皮腫の関連の報告が、現在まで散見されるが、その生物学的関連は不明であった。今回われわれは悪性胸膜中皮腫細胞H28を用いた研究で、Osteopontinが悪性胸膜中皮腫細胞の細胞の細胞接着・細胞増殖・細胞遊走に重要な役割を果たし、それはインテグリンが関与することを実証し報告した。

現在までにわれわれは間質性肺炎・肺線維症の研究を行い、急性前骨髄性白血病治療薬である all- trans retinoic acid (ATRA) が、ヒト肺線維芽細胞からの IL-6 と TGF-beta1 の産生抑制を介して、肺線維症発症の抑制をもたらすことを、ブレオマイシン誘発肺線維症マウスモデルと放射線照射誘発性肺線維症マウスモデルにおいて実証してきた。今回われわれは肺線維芽細胞と同様の間質系細胞である悪性胸膜中皮腫細胞に対する ATRA の抗腫瘍効果について検証した。悪性胸膜中皮腫細胞を SCID マウスの皮下に移植し、ATRA を腹腔内投与した結果、週3回の ATRA の腹腔内投与により SCID マウスの皮下に移植した悪性胸膜中皮腫細胞の増殖は抑制され、腫瘍内の TGF-beta1, PDGF receptor-beta が mRNA レベルで抑制され (in vivo)、そのメカニズムの一環として、悪性胸膜中皮腫細胞の系において、TGF-beta1/ TGF-beta1receptor autocrine 細胞増殖と PDGF-BB を介する migration のいずれも、ATRA 添加により抑制されることを実証した (in vitro)。

腫瘍免疫において重要な役割を持つNK細胞を用いた研究で、アスベスト曝露下においてNK細胞による細胞障害能力が減弱し、NK細胞表面分子NKG2D・2B4などの発現が低下することを証明し報告した。

D. 考察

臨床において、現在有効な治療法に乏しい悪性胸膜中皮腫に対して、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) は悪性胸膜中皮腫に対して効果が期待される。その実現に向け、現在臨床研究および基礎研究を遂行中である。臨床研究においては、化学療法・手術療法・放射線療法を組み合わせた臨床試験から得られるデータを解析した結果得られる新規知見をもとに、近い将来悪性胸膜中皮腫に対するホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) を実施可能にするため現在準備予定である。

またホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の臨床応用に向け、現在までに悪性胸膜中皮腫細胞や、その病態に関連する血管内皮細胞・NK細胞および動物を用いた研究から得た基礎データを下に、その病態メカニズムの解明ため基礎研究も継続中である。

E. 結論

現在までに臨床および基礎研究から得られている新規知見を下に、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) を用いた悪性胸膜中皮腫に対する効果的治療法の開発研究探索中であるが、近い将来臨床の場においてそれが実現可能であり、効果が期待されると考える。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamanaka T, Tanaka F, Hasegawa S, Okada M, Soejima T, Kamikonnya N, Fukuoka K, Nakano T. A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma.

Jpn J Clin Oncol. 39: 186-188, 2009.

2. Eguchi R, Tone S, Suzuki A, Fujimori Y, Nakano T, Kaji K, Ohta T. Possible involvement of caspase-6 and -7 but not caspase-3 in the regulation of hypoxia-induced apoptosis in tube-forming endothelial cells. *Exp Cell Res.* 315: 327-335, 2009.

3. Ohashi R, Tajima K, Takahashi F, Cui R, Gu T, Shimizu K, Nishio K, Fukuoka K, Nakano T, Takahashi K. Osteopontin modulates malignant pleural mesothelioma cell functions in vitro. *Anticancer Research.* 29: 2205-2214, 2009.

4. Nishimura Y, Miura Y, Maeda M, Kumagai N, Murakami S, Hayashi H, Fukuoka K, Nakano T, Otsuki T. Impairment in cytotoxicity and expression of NK cell-activating receptors on human NK cells following exposure to asbestos fibers. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* 22: 579-590, 2009.

5. Tabata C, Tabata R, Hirayama N, Yasumitsu A, Yamada S, Murakami A, Iida S, Tamura K, Terada T, Kuribayashi K, Fukuoka K, Nakano T. All-trans-retinoic acid inhibits tumor growth of malignant pleural mesothelioma in mice. *Eur Respr J.* 34: 1159-1167, 2009.

6. Yang D, Yaguchi T, Lim CR, Ishizawa Y, Nakano T, Nishizaki T. Tuning of apoptosis-mediator gene transcription in HepG2 human hepatoma cells through an adenosine signal. *Cancer Lett.* 291: 225-229, 2010.

7. 福岡和也、木村文宏、国頭英夫、樋田豊明、中川和彦、玄馬顕一、新海哲、一瀬幸人、何部静洋、中野孝司。悪性胸膜中皮腫を対象とした LY231514 とシスプラチン併用療法の安全性情報収集のための臨床試験。肺癌 49;988-993, 2009.

8. 中野孝司：胸膜中皮腫、がん薬物療法学—基礎・臨床研究のアップデート—日本臨床 67 巻 増刊号 1 629-634, 2009.

9. 中野孝司：悪性中皮腫の臨床病態 *Medical Technology* 37;191-195, 2009.

10. 中野孝司：悪性胸膜中皮腫(びまん性悪性胸膜中皮腫)、呼吸器症候群Ⅲ(第二版)、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 10;380-384, 2009.

11. 中野孝司：胸膜線維性腫瘍(良性限局型胸膜中皮腫)、呼吸器症候群Ⅲ(第二版)、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 10;398-401, 2009.

12. 中野孝司、田村邦宣：悪性胸膜中皮腫、胸膜炎を疑うとき、プライマリ・ケアに必要な画像診断のコツ、診断と治療、増刊号、97 (Supple);178-186, 2009.

13. 中野孝司：良性アスベスト関連疾患の胸部画像所見は中皮腫高罹患リスクの指標か？ 肺癌 49:78-82, 2009

14. 中野孝司：悪性胸膜中皮腫 講座ピットホール 呼吸 28:509-515, 2009

15. 田中文啓、長谷川誠紀、岡田守人、山中竹春、福岡和也、副島俊典、上紺屋憲彦、井内康輝、辻村亨、中野孝司 切除可能悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドを含む集学的治療に関する妥当性試験. 肺癌 49;403-408, 2009.

16. 田中文啓、橋本昌樹、多久和輝尚、松本成司、近藤展行、奥村好邦、村上亜紀、山田秀哉、田村邦宣、飯田慎一郎、栗林康造、福岡和也、坪田紀明、上紺屋憲彦、富士原将之、辻村亨、長谷川誠紀、中野孝司 胸膜中皮腫に対する集学的治療に向けて. 肺癌 49;392-396, 2009.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Okumura Y, Tanaka F, Yoneda K, Hashimoto M, Takuwa T, Matsumoto S, Kondo N, Hasegawa S, Nakano T, Fukuoka K. Circulating tumor cell in peripheral blood (CTC) and pulmonary venous blood of patients with resected primary lung cancer. 45th Annual Meeting of the Society of Thoracic Surgeons 2009. 1 San Francisco
2. Tanaka F, Yoneda K, Hashimoto M, Takuwa T, Matsumoto S, Okumura Y, Kondo N, Hasegawa S, Fukuoka K, Nakano T. Circulating tumor cells (CTCs) and endothelial cells (CECs) in primary lung cancer. American Society of Clinical Oncology 45th Annual Meeting (ASCO2009) 2009. 5 Orlando
3. Hashimoto M, Tanaka F, Yoneda K, Takuwa T, Matsumoto S, Okumura Y, Kondo N, Hasegawa S, Tsujimura T, Nakano T. Circulating tumor cells (CTCs) in patients who underwent lung resection for lung metastases. 17th European Conference on General Thoracic Surgery (ESTS) 2009. 5 Krakow
4. Fukuoka K, Yamada S, Kuribayashi K, Nakano T. Can soluble mesothelin-related peptide (SMRP) in pleural effusion be a useful biomarker for an early diagnosis of malignant pleural mesothelioma?. 13th World Conference on Lung Cancer 2009. 7 San Francisco
5. Yasumitsu A, Terada T, Hirayama N, Tamura K, Fukuoka K, Nakano T. Narrow band imaging in medical thoracoscopy; a new technology for the detection of early-stage malignant pleural mesothelioma. 13th World Conference on Lung Cancer 2009. 7 San Francisco
6. Hirayama N, Eguchi R, Fujimori Y, Muramoto M, Okada A, Kuribayashi K, Fukuoka K, Tsubota N, Nakano T. Arsenic trioxide induces apoptosis of human malignant mesothelioma cells through induction of reactive oxygen species. 13th World Conference on Lung Cancer 2009. 7 San Francisco
7. Nakano T, Fukuoka K, Kuribayashi K, Iida S, Tamura K, Tabata C. Irinotecan in combination with gemcitabine as second-line chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma previously treated with pemetrexed-cisplatin regimen: a phase 2 study. 13th World Conference on Lung Cancer 2009. 7 San Francisco

8. Fukuoka K, Kuribayashi K, Hirayama N, Terada T, Yasumitsu A, Murakami A, Yamada S, Tamura K, Tabata C, Nakano T. Evaluation of the safety profiles of pemetrexed in combination with cisplatin in outpatients with malignant pleural mesothelioma. 14th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology 2009. 11 Seoul
9. Kuribayashi K, Fukuoka K, Iida S, Tamura K, Yamada S, Tabata C, Nakano T. Irinotecan in combination with gemcitabine as 2nd - line chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma previously treated with pemetrexed-cisplatin regimen: a phase 2 study. 14th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology 2009. 11 Seoul
10. Tamura K, Fukuoka K, Yasumitsu A, Murakami A, Yamada S, Iida S, Tabata C, Kuribayashi K, Tsubota N, Nakano T. Can platelet-derived growth factor (PDGF) in pleural effusion be a useful biomarker for the diagnosis of malignant pleural mesothelioma?. 14th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology 2009. 11 Seoul
11. Murakami A, Fujimori Y, Yoshikawa Y, Tamaoki T, Iida S, Tamura K, Kuribayashi K, Tabata C, Fukuoka K, Nakano T. Heme oxygenase-1 promotor polymorphism is associated with risk of malignant pleural mesothelioma. 14th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology 2009. 11 Seoul

[全国規模の学会]

1. 山田秀哉, 福岡和也, 栗林康造, 田端千春, 田村邦宣, 飯田慎一郎, 村上亜紀, 安光亮洋, 寺田貴普, 中野孝司. 悪性胸膜中皮腫における胸水中可溶型メソテリン (SMRP) の診断マーカーとしての有用性の検討. 第 106 回日本内科学会総会・講演会 2009. 4 東京
2. 中野孝司. アスベスト関連疾患の現状と診断・治療法の進歩. (シンポジウム) 第 98 回日本病理学会総会 2009. 5 京都
3. 長谷川誠紀, 田中文啓, 岡田守人, 副島俊典, 辻村亨, 上紺屋憲彦, 福岡和也, 中野孝司, 山中竹春. 悪性胸膜中皮腫集学的治療に関する安全性確認試験. (特別講演) 第 26 回日本呼吸器外科学会総会 2009. 5 北九州
4. 山田秀哉, 福岡和也, 栗林康造, 田端千春, 田村邦宣, 飯田慎一郎, 村上亜紀, 安光亮洋, 寺田貴普, 平山倫子, 三上浩司, 中野孝司, 坪田紀明. 悪性胸膜中皮腫の早期診断における胸水中可溶型メソテリン (SMRP) の検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009. 6 東京
5. 村上亜紀, 福岡和也, 平山倫子, 寺田貴普, 安光亮洋, 山田秀哉, 飯田慎一郎, 田村邦宣, 田端千春, 栗林康造, 中野孝司, 坪田紀明, 田中文啓, 長谷川誠紀, 吉川良恵, 玉置知子, 佐藤鮎子, 辻村亨. 悪性中皮腫における染色体構造異常の検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009. 6 東京
6. 福岡和也, 栗林康造, 三上浩司, 平山倫子, 寺田貴普, 安光亮洋, 村上亜紀, 山田秀哉, 飯田慎一郎, 田村邦宣, 田端千春, 中野孝司, 坪田紀明, 田中文啓, 長谷川誠紀. 悪性胸膜中皮腫切除例における術前導入化学療法法の検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009. 6 東

京

7. 田村邦宣, 福岡和也, 三上浩司, 平山倫子, 寺田貴普, 安光亮洋, 村上亜紀, 山田秀哉, 飯田慎一郎, 田端千春, 栗林康造, 中野孝司, 坪田紀明. 悪性胸膜中皮腫での胸水中 PDGF 濃度の検討 (肺癌胸膜炎との比較). 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009. 6 東京
8. 安光亮洋, 福岡和也, 三上浩司, 平山倫子, 寺田貴普, 村上亜紀, 山田秀哉, 飯田慎一郎, 田村邦宣, 田端千春, 栗林康造, 坪田紀明, 中野孝司. FDG-PET を用いた悪性胸膜中皮腫化学療法の抗腫瘍効果評価の試み. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009. 6 東京
9. 栗林康造, 福岡和也, 三上浩司, 平山倫子, 寺田貴普, 安光亮洋, 村上亜紀, 山田秀哉, 飯田慎一郎, 田村邦宣, 田端千春, 中野孝司, 田中文啓, 長谷川誠紀, 坪田紀明. 胸膜肺全摘除術 (extrapleural pneumonectomy: EPP) を施行した悪性胸膜中皮腫 (MPM) 症例の再発形式に関する検討. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009. 6 東京
10. 田村邦宣, 福岡和也, 村上亜紀, 山田秀哉, 飯田慎一郎, 栗林康造, 中野孝司. 結核性胸水の血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor: PDGF) 濃度. 第 84 回日本結核病学会総会 2009. 7 札幌
11. 田端千春, 田端理英, 栗林康造, 中野孝司. 悪性胸膜中皮腫に対する TGF-beta1/PDGF-BB を介した All-trans-retinoic acid の抗腫瘍効果. (ミニシンポジウム) 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009. 10 秋田
12. 田中文啓, 長谷川誠紀, 辻村亨, 福岡和也, 中野孝司. 肺癌の診断における末梢血液中循環腫瘍細胞の臨床的意義. 第 68 回日本癌学会学術総会 2009. 10 横浜
13. 江口良二, 藤盛好啓, 栗林康造, 福岡和也, 中野孝司. 悪性中皮腫細胞株 NCI-H2052 において亜砒酸により誘導されるアポトーシスのキータンパク質は JNK である. 第 68 回日本癌学会学術総会 2009. 10 横浜
14. 田端千春, 田端理英, 安光亮洋, 山田秀哉, 栗林康造, 福岡和也, 中野孝司. All-trans-retinoic acid による悪性胸膜中皮腫に対する抗腫瘍効果. 第 68 回日本癌学会学術総会 2009. 10 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

分担研究報告書

「BNCTの肺中皮腫および正常肺組織に対する効果の検索」

奥村明之進 大阪大学・呼吸器外科教授

研究要旨

癌の幹細胞は、放射線治療や抗癌化学療法に抵抗と考えられている。斯うした幹細胞に富んだ腫瘍の治療抵抗性を検証しておくことが今後の悪性胸膜中皮腫BNCTにおいても重要な情報となる。肺癌の細胞株から分離したNROB1陽性細胞は治療に抵抗することがマウスでの治療実験で確認できた。また、NROB1陽性肺癌の患者は治療抵抗性で予後が不良であった。NROB1陽性細胞は幹細胞を多く含むと考えられる。

A. 研究目的

外科治療、放射線治療・外科治療の進歩により、癌治療の成績が向上しつつある現在においても、治療抵抗性の癌が存在する。特に肺癌は治療後の再発の可能性が高く、また発症頻度の増加とともに、その治療成績の向上は国民の健康福祉の向上の意味で急務である。

近年、治療抵抗性の癌細胞には、癌幹細胞の概念が導入されつつある。これは、自己複製能力があり、各種の治療に抵抗する細胞と考えられている。大腸癌をはじめとして、癌幹細胞のマーカーとしてCD133などが同定されつつあるが、肺癌では未だ癌幹細胞の同定は行われていない。

我々は、肺癌の癌幹細胞のマーカーの候補としてNROB1に着目し、NROB1の機能と予後因子としての意義を検討した。

B. 研究方法

肺癌の細胞株を用いた、NROB1の発現の検討。

NROB1陽性細胞の分離と、その培養により、浸潤能の評価。

NROB1養成細胞に対する、siRNAを用いたノックダウンによるその機能の評価。

NROB1の発現の有無による、肺腺癌患者の予後の検討。

培養細胞による研究には倫理的問題は無い。疫学調査による研究においては、患者から事前の包括同意を得ており、治療介入の伴わない研究であり、倫理的問題は無い。

C. 研究結果

NROB1陽性細胞は、Hoechst 33342による染色で、癌幹細胞の存在するside population に認められた。これらの細胞は抗癌剤耐性であり、高い浸潤能力を示した。その性質は、NROB1のノックダウンにより低下し、マウスでの皮下培養にてその成長は阻害された。

NROB1陽性肺癌の患者は、有意に予後不良であり、NROB1の発現は、有意の予後因子であった。

D. 考察

NROB1陽性の癌細胞は癌幹細胞の性質を有しており、高発現する肺腺癌は予後不良であることが明らかにされた。

E. 結論

NROB1陽性の肺腺癌に対する新たな治療戦略の構築は、肺癌の治療成績の向上につながることを期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oda T, Tian T, Inoue M, Ikeda J, Okumura M, Aozasa K, Morii E. Tumorigenic role of orphan nuclear receptor NROB1 in lung adenocarcinoma. American Journal of Pathology 175: 1235-1245, 2009.
2. Ikeda J, Oda T, Inoue M, Uekita T, Sakai R, Okumura M, Aozasa K, Morii E. Expression of CUB domain containing protein (CDCP1) is correlated with prognosis and survival of patients with adenocarcinoma of lung. Cancer Science 100 (3): 429-33, 2009.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

2. 学会発表

平成21年度 日本肺癌学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

「BNCTの胸部腫瘍および正常肺組織に対する効果の検討」

研究分担者 平塚 純一 川崎医科大学放射線科（治療）・教授

研究要旨

中皮腫BNCTの臨床を始めるに際して、正常肺組織の耐容線量を検討する。検討するための材料としては、最近臨床で行われている「肺がんに対する定位放射線治療」時の正常肺に当たる線量と照射体積との関係を参考に調べた。20Gy以上照射される正常肺が、正常肺全体の体積に占める割合を V_{20} と規定した場合、 V_{20} を20%以下にすることが肺障害を減少させることである事を示した（定位放射線治療の場合）。

A. 研究目的

中皮腫BNCTの臨床で肺の障害（放射線肺臓炎の発生）の頻度、重症度を減らすための体積・耐容線量を決定すること。

B. 研究方法

当院で行われた肺がん定位放射線治療症例12例についてその後の正常肺の変化と線量分布、線量配分を比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（ソウル修正版、2008年）の精神を遵守し、実施計画書に沿って実施する。また、被験者のプライバシー保護に関しては、本研究では被験者のすべてのデータは症例登録番号（連結可能匿名化）で行われる。個人情報とは十分保護される。

C. 研究結果

20Gy以上照射される正常肺が、正常肺全体の体積に占める割合を V_{20} と規定した場合、 V_{20} を20%以下にすることが肺障害を減少させることである事を示した（定位放射線治療の場合）。

D. 考察

中皮腫BNCTでは、正常肺に高線量域が生じることは考え難く、むしろ低～中線量域が広範囲に生じられると思われる。このような条件は、肺がんに対する定位放射線治療時にも認められることで、定位放射線治療時の肺障害を検討しておくことは、将来の中皮腫BNCTでの肺障害減少に繋がる。

E. 結論

加速器を使った中皮腫BNCTが、2門照射で行われるとき、治療計画で、 V_{20} を20%以下にするように努めなければならない。もし、それが不可能なら照射門数の変更も含め可能になるような治療計画にする必要がある。

F. 健康危険情報（あれば記入下さい）