

Figure 10. Relation of NROB1 expression to prognosis of clinical cases. **A:** OS in 193 lung adenocarcinoma cases. Five-year OS in all patients, patients with stage I, II, and III was 84.8%, 95.1%, 52.4%, and 53.8%, respectively. **B:** Five year DFS in all patients, patients with stage I, II, and III was 73.1%, 87.9%, 30.5%, and 23.4%, respectively. OS (**C**) and DFS (**D**) curves in NROB1-hi and NROB1-lo cases.

methylated promoter construct was transiently transfected into A549. The methylated promoter construct, but not the mock-methylated construct, was resistant to digestion with methylation-sensitive restriction enzyme

Table 2. Correlation of NROB1 Expression in Lung Adenocarcinoma with Clinicopathological Factors

	NROB1		P value
	Hi	Lo	
T Category			
1	73	57	
2	23	22	
3	7	6	
4	2	3	0.855
N Category			
N0	79	81	
N1	5	1	
N2	19	5	
N3	2	1	0.021
Stage of disease			
I	72	73	
II	12	6	
III	21	9	0.069
Recurrence			
Yes	43	10	
No	62	78	<0.01

HpaII (Figure 7B), which confirmed that the CpG sequences of methylated construct had been completely methylated *in vitro*. When transfected into A549, higher luciferase activities were detected for the mock-methylated NROB1 promoter than for the methylated NROB1 promoter (Figure 7C).

Next, the correlation of methylated CpG proportion with NROB1 expression level was analyzed in clinical samples of lung adenocarcinoma. The NROB1 expression level in clinical samples was determined by quantitative real-time PCR. The genome DNA was extracted from each four case of lung adenocarcinoma showing high (Figure 8A, case 1 to case 4) and low level of NROB1 expression (Figure 8A, case 5 to case 8). Bisulfite sequencing revealed that the proportion of methylated CpG sites was lower in cases with high NROB1 expression than in cases with low NROB1 expression (Figure 8B). The proportion of methylated CpG sites was high in the normal lung tissue (Figure 8C).

Immunohistochemical Analysis of NROB1 Expression in Lung Adenocarcinoma

Correlation of NROB1 expression with clinicopathological findings was examined in clinical samples of lung adenocarcinoma. At immunohistochemistry, signals for NROB1 were detected in cancerous lesions but not in the non-cancerous lesions. The subcellular localization of NROB1 signals was detected mainly in the nuclei of adenocarcinoma cells in some cases (Figures 9, A–C), but detected not only in the nucleus but also in the cytoplasm in others (Figure 9D); nuclear staining pattern in 27 cases, cytoplasmic pattern in 25 cases, and nucleocytoplasmic pattern in 53 cases. Few signals could be detected in several cases (Figure 9E). According to the method by Saito et al,²⁶ a total of more than 500 tumor cells from three different representative fields were examined, and the proportion of cells with NROB1 signals was counted. The previous reports on NROB1 expression

Table 3. Univariate and Multivariate Analysis of Prognostic Factors for Overall and Disease-Free Survivals

	OS				DFS			
	Univariate HR (95% CI)	P value	Multivariate HR (95% CI)	P value	Univariate HR (95% CI)	P value	Multivariate HR (95% CI)	P value
Age	1.001 (0.964-1.040)	0.961			0.992 (0.963-1.021)	0.566		
Sex	0.837 (0.413-1.698)	0.623			0.795 (0.458-1.379)	0.414		
T Category	2.005 (1.436-2.800)	<0.01	1.362 (0.809-2.291)	0.245	1.830 (1.393-2.403)	<0.01	1.078 (0.687-1.690)	0.744
N Category	2.442 (1.796-3.322)	<0.01	0.657 (0.306-1.411)	0.282	2.408 (1.888-3.072)	<0.01	0.768 (0.418-1.411)	0.395
Stage	2.982 (2.062-4.312)	<0.01	3.098 (1.187-8.084)	0.021	2.959 (2.220-3.944)	<0.01	2.825 (1.350-5.913)	<0.01
Tumor size	1.046 (1.025-1.066)	<0.01	1.029 (1.004-1.055)	0.021	1.041 (1.026-1.057)	<0.01	1.025 (1.005-1.045)	0.014
NROB1 level	0.083 (0.025-0.281)	<0.01	0.043 (0.009-0.195)	<0.01	0.208 (0.103-0.420)	<0.01	0.176 (0.078-0.397)	<0.01

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; OS, overall survival; DFS, disease-free survival.

in endometrial adenocarcinoma²⁶ and prostatic carcinoma²⁸ used a cut-off point of 10%. Therefore, in this study, we used the same cut-off point; the cases with more than 10% positive cells and fewer than 10% positive cells were defined as NROB1-hi and NROB1-lo, respectively.

To confirm the specificity of immunohistochemical staining for NROB1 expression, quantitative real-time RT-PCR was performed on 11 cases with lung adenocarcinoma from which mRNA could be obtained (4 NROB1-hi and 7 NROB1-lo cases at immunohistochemical results). The amount of NROB1 mRNA was significantly higher in cases with NROB1-hi expression at immunohistochemistry than those with NROB1-lo expression ($P < 0.05$, Figure 9F). These results showed that the immunohistochemical evaluation is a reliable method for evaluation of NROB1 expression.

Brief clinical findings of 193 cases are summarized in Table 1. There were 107 males and 86 females with ages ranging from 33 to 82 (median, 64) years. Size of the main tumor ranged from 8 to 80 (median, 20) mm. Stage of tumor was I in 145 patients, II in 18, and III in 30. Tumor recurrence was found in 53 cases with intervals from surgery ranging from 2.9 to 145.3 (median 15.2) months. Five year OS in all patients, patients with stage I, II, and III was 84.8%, 95.1%, 52.4%, and 53.8%, respectively (Figure 10A). DFS in all patients, patients with stage I, II, and III was 73.1%, 87.9%, 30.5%, and 23.4%, respectively (Figure 10B).

Among 193 lung adenocarcinoma cases, 105 cases (54.4%) were categorized as NROB1-hi, and the remaining cases as NROB1-lo. Correlation of NROB1 expression level with clinical findings is shown in Table 2. The χ^2 analysis revealed that the N category and tumor recurrence significantly correlated with high NROB1 expression. Patients with NROB1-lo tumor showed significantly better OS and DFS than those with NROB1-hi tumors ($P < 0.01$, respectively) (Figure 10, C and D).

Univariate analysis revealed that high T category, lymph node metastasis (high N category), advanced stage, large tumor size, and high NROB1 expression were significant unfavorable factors for both 5-year OS and DFS (Table 3). Multivariate analysis revealed that the advanced stage, large tumor size, and high NROB1 expression were independent prognostic factors for both 5-year OS and DFS (Table 3).

Discussion

Patient characteristics such as gender, age, and 5-year OS in the present study were similar to those in the previous reports.³⁷ In addition, the uni- and multivariate analyses showed the prognostic significance of clinicopathological factors, including tumor size and stage of disease, as reported previously.³⁷ These findings indicate that the results obtained from the present clinical cases are commonly applicable.

CSCs are known to be enriched in SP,^{17,20} therefore proteins highly expressed in SP may become a candidate for CSC markers. Since the expression level of NROB1 is higher in SP than in MP of lung adenocarcinoma cell line, NROB1 might be further investigated as a candidate marker for CSCs of lung adenocarcinoma. The knocked down expression of NROB1 resulted in the decrease of resistance against topotecan, Matrigel invasion, *in vitro* colony formation, and *in vivo* tumorigenic activities. The involvement of NROB1 in the resistance against anti-cancer drugs and the high tumorigenicity was consistent with the higher rates of recurrence in the cases with NROB1-hi than those with NROB1-lo expression as shown in the clinical samples. In addition to recurrence, NROB1-hi tumors showed the higher frequency of lymph node metastasis than that of NROB1-lo tumors. Invasion of cancer cells into the surrounding tissues and high tumorigenic potential, which were characteristic to NROB1-high population, are essential for the establishment of lymph node metastasis.^{38,39} Since NROB1 is not expressed on the cell surface, the sorting of NROB1-hi and NROB1-lo populations in living cells is impossible. Because the experiment to examine whether NROB1-hi, but not NROB1-lo, gives rise to both NROB1-hi and -lo populations is not possible due to above-mentioned reason, it is difficult to assess directly whether NROB1-hi population was CSCs or not. Still, the involvement of NROB1 in the resistance against anti-cancer drug, invasiveness, and high tumorigenic potentials in A549 and PC-14 cell lines suggested that NROB1 might be candidate marker for CSCs, or at least, for tumorigenic cells of lung adenocarcinoma.

Kinsey et al³⁰ and Garcia-Aragoncillo et al⁴⁰ reported that NROB1 expression is related to cell proliferative activity in Ewing's sarcoma cell lines. In contrast, the knocked-down expression of NROB1 did not affect the

cell proliferation of A549 cells. This might be attributable to the difference of cell types; Saito et al²⁶ and Nakamura et al²⁸ did not find any correlation of NROB1 expression level with the Ki-67 labeling index, a well-established marker for cell proliferative activity, in the endometrial adenocarcinoma of uterus and prostate. The present study on the clinical cases of lung adenocarcinoma showed that NROB1 expression level did not correlate with the size of tumors. NROB1 appeared to play a role for cell proliferation in Ewing's sarcoma but not in lung, endometrial, and prostatic adenocarcinomas.

The knocked down expression of NROB1 had no effect on cell growth (assessed by cell number), but significantly affected tumorigenic and invasion abilities. The expression level of MMP-2 decreased in knocked-down cells, which may explain the low invasion ability. The defective anti-apoptotic ability of knocked-down cells as revealed decreased expression of Bcl-2 might explain the normal proliferation potential (cell growth), but low tumorigenicity. NROB1 is reported to antagonize several transcription factors, including WT-1,⁴¹ which is known to suppress Bcl-2 promoter.⁴² NROB1 might antagonize the function of WT-1, thereby enhancing Bcl-2 transcription. Although the precise mechanism remains to be clarified, the defective expression of Bcl-2 and MMP-2 could be causative for the low tumorigenic and invasion abilities of NROB1 knocked-down cells.

The formation of SP was found even when the expression of NROB1 was reduced, indicating that NROB1 was not necessary for SP formation. For SP formation, several chemical transporters, such as ABCG2, are involved.¹⁵⁻¹⁷ NROB1 might not affect the expression of these chemical transporters.

In adenocarcinoma of uterine endometrium and prostate, NROB1 was present in the nucleus, but not in the cytoplasm.^{26,28} Whereas, the subcellular localization of NROB1 was various among cases with the present lung adenocarcinoma. Kawajiri et al⁴³ reported that NROB1 localization changed during pituitary development from nucleocytoplasmic at embryonic day 10.5 to nucleus at day 18.5. Helguero et al⁴⁴ demonstrated that NROB1 localized in the nucleus of mammary gland in virgin mice, nucleocytoplasmic in pseudopregnant mice, and cytoplasmic in lactating mice. To date, the functional heterogeneity of NROB1 depending on the subcellular localization has not been clarified. Although no significant differences in clinicopathological findings were found among cases with these three staining patterns, further analysis with a larger number of cases is necessary to reveal the functional heterogeneity of NROB1 depending on the subcellular localization.

Numerous CpG sequences around the NROB1 promoter suggested the epigenetic regulation of its transcription. In fact, the promoter activity of NROB1 significantly decreased when the CpG sequences were methylated *in vitro*. The proportion of CpG methylation was inversely correlated with the NROB1 expression level in clinical samples. Very recently, Garcia-Aragoncillo et al⁴⁰ reported that EWS/FLI1 directly binds to the GGAA-rich region in NROB1 promoter and transactivates its activity. It is well known that transcription factors may

bind to their cognate recognition sequences when the promoter region is relaxed in the unmethylated state.⁴⁵ The promoter region of NROB1 in Ewing's sarcoma appeared to be relaxed, whereas in lung adenocarcinoma it possesses a packed promoter in the heavily methylated condition. Demethylation may enable some unknown transcription factors to bind and transactivate NROB1 promoter in lung adenocarcinoma. Further studies are needed to clarify such transcription factors.

Taken together, NROB1 was involved in resistance against anti-cancer drugs, invasion, *in vitro* colony formation, and *in vivo* tumorigenic potentials of lung adenocarcinoma cell line. NROB1-hi cases showed the higher frequency of lymph node metastasis and tumor recurrence than those of NROB1-lo cases. The high level of NROB1 expression was an independent poor prognostic factor in the cases with lung adenocarcinoma.

Acknowledgments

We thank Ms. Megumi Sugano, Ms. Etsuko Maeno, and Ms. Takako Sawamura for their technical assistance.

References

1. Heppner GH: Tumor heterogeneity. *Cancer Res* 1984, 44:2259-2265
2. Hemburger AW, Salmon SE: Primary bioassay of human tumor stem cells. *Cell Sci* 1977, 197:461-463
3. Bruce WR, Van Der Gaag H: A quantitative assay for the number of murine lymphoma cells capable of proliferation *in vivo*. *Nature* 1963, 199:79-80
4. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL: Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001, 414:105-111
5. Bonnet D, Dick JE: Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997, 3:730-737
6. Lessard J, Sauvageau G: Bmi-1 determined the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. *Nature* 2003, 423:255-260
7. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF: Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:3983-3988
8. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB: Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004, 432:396-401
9. Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ: Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005, 65:10946-10951
10. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger, Dick JE: A human colon cancer cell capable of initiating tumor growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007, 445:106-110
11. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, DeMaria R: Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007, 445:111-115
12. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, Weissman IL, Clarke MF, Ailles LE: Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104:973-978
13. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsa V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM: Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007, 67:1030-1037
14. Dean M, Fojo T, Bates S: Tumor stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer* 2005, 5:275-284
15. Lou H, Dean M: Targeted therapy for cancer stem cells: the patched pathway and ABC transporters. *Oncogene* 2007, 26:1357-1360
16. Goodell MA, Brose K, Paradis G, Conner AS, Mulligan RC: Isolation

- and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J Exp Med* 1996, 183:1797-1806
17. Hadnagy A, Gaboury L, Beaulieu R, Balicki D: SP analysis may be used to identify cancer stem cell populations. *Exp Cell Res* 2006, 14:387-391
 18. Kondo T, Setoguchi T, Taga T: Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101:781-786
 19. Setoguchi T, Taga T, Kondo T: Cancer stem cells persist in many cancer cell lines. *Cell Cycle* 2004, 3:414-415
 20. Patrawala L, Calhoun T, Schneider-Broussard R, Li H, Bhatia B, Tang S, Reilly JG, Chandra D, Zhou J, Claypool K, Coghlan L, Tang DG: Side population is enriched in tumorigenic, stem-like cancer cells, whereas ABCG2+ and ABCG2- cancer cells are similarly tumorigenic. *Cancer Res* 2005, 65:6207-6219
 21. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005, 55:74-108
 22. Seo DC, Sung JM, Cho HJ, Yi H, Seo KH, Choi IS, Kim DK, Kim JS, El-Aty AMA, Shin HC: Gene expression profiling of cancer stem cell in human lung adenocarcinoma A549 cells. *Mol Cancer* 2007, 6:75
 23. Njakan KK, McCabe ER: DAX1 origin, function, and novel role. *Mol Genet Metab* 2005, 86:70-83
 24. Palmqvist L, Glover CH, Hsu L, Bossen B, Piret JM, Humphries RK, Helgason CD: Correlation of murine embryonic stem cell gene expression profiles with functional measures of pluripotency. *Stem Cells* 2005, 23:663-680
 25. Njakan KK, Davis EC, Clipsham RC, Jiang M, Dehart DB, Sulik KK, McCabe ER: Novel role for the orphan nuclear receptor DAX1 in embryogenesis different from steroidogenesis. *Mol Genet Metab* 2006, 88:261-271
 26. Saito S, Ito K, Suzuki T, Utsunomiya H, Akahira JI, Sugihashi Y, Niikura H, Okamura K, Yaegashi N, Sasano H: Orphan nuclear receptor DAX-1 in human endometrium and its disorders. *Cancer Sci* 2005, 96:645-652
 27. Abd-Elaziz M, Akahira J, Moriya T, Suzuki T, Yaegashi N, Sasano H: Nuclear receptor DAX-1 in human common epithelial ovarian carcinoma: an independent prognostic factor of clinical outcome. *Cancer Sci* 2003, 94:980-985
 28. Nakamura Y, Suzuki T, Arai Y, Sasano H: Nuclear receptor DAX1 in human prostate cancer: a novel independent biological modulator. *Endocr J* 2009, 56:39-44
 29. Mendiola M, Carrillo J, García E, Lalli E, Hernández T, de Alava E, Tirode F, Delattre O, García-Miguel P, López-Barea F, Pestaña A, Alonso J: The orphan nuclear receptor DAX1 is up-regulated by the EWS/FLI1 oncoprotein and is highly expressed in Ewing tumors. *Int J Cancer* 2006, 118:1381-1389
 30. Kinsey M, Smith R, Lessnick SL: NROB1 is required for the oncogenic phenotype mediated by EWS/FLI in Ewing's sarcoma. *Mol Cancer Res* 2006, 4:851-859
 31. Morii E, Oboki K, Jippo T, Kitamura Y: Additive effect of mouse genetic background and mutation of MITF gene on decrease of skin mast cells. *Blood* 2003, 101:1344-1350
 32. Slichenmyer WJ, Von Hoff DD: New natural products in cancer chemotherapy. *J Clin Pharmacol* 1990, 30:770-788
 33. Tomacic MT, Christmann M, Kaina B: Topotecan-triggered degradation of topoisomerase I is p53-dependent and impacts cell survival. *Cancer Res* 2005, 65:8920-8926
 34. Meyer-Siegler KL, Iczkowski KA, Leng L, Bucala R, Vera PL: Inhibition of macrophage migration inhibitory factor or its receptor (CD74) attenuates growth and invasion of DU-145 prostate cancer cells. *J Immunol* 2006, 177:8730-8739
 35. Guo W, Burris TP, Zhang YH, Huang BL, Mason J, Copeland KC, Kupfer SR, Pagon RA, McCabe ERB: Genomic sequence of the DAX1 gene: an orphan nuclear receptor responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenital and hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:2481-2486
 36. Sobin LH, Wittekind Ch (Eds.): TNM Classification of malignant tumors. 5th ed. New York, John Wiley & Sons, Inc., 1997, pp 91-100
 37. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Yokose T, Nishiwaki Y: Conventional clinicopathologic prognostic factors in surgically resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1999, 86:1976-1984
 38. Li F, Tiede B, Massague J, Kang Y: Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis. *Cell Res* 2007, 17:3-14
 39. Brabletz T, Jung A, Spaderna S, Hlubek F, Kirchner T: Opinion: migrating cancer stem cells—an integrated concept of malignant tumor progression. *Nat Rev Cancer* 2005, 5:744-749
 40. García-Aragoncillo E, Carrillo J, Lalli E, Agra N, Gómez-López G, Pestaña A, Alonso J: DAX1, a direct target of EWS/FLI1 oncoprotein, is a principal regulator of cell-cycle progression in Ewing's tumor cell. *Oncogene* 2008, 27:6034-6043
 41. Lalli E, Sassone-Corsi P: Dax-1, an unusual orphan receptor at the crossroads of steroidogenic function and sexual differentiation. *Mol Endocrinol* 2003, 17:1445-1453
 42. Hewitt SM, Hamada S, McDonnell TJ, Rauscher FJ 3rd, Saunders GF: Regulation of the proto-oncogenes bcl-2 and c-myc by the Wilms tumor suppressor gene WT1. *Cancer Res* 1995, 55:5386-5389
 43. Kawajiri K, Ikuta T, Suzuki T, Kusaka M, Muramatsu M, Fujieda K, Tachibana M, Morohashi K: Role of the LXXLL-motif and activation function 2 domain in subcellular localization of Dax-1. *Mol Endocrinol* 2003, 17:994-1004
 44. Helguero LA, Hedengran Faulds M, Förster C, Gustafsson JA, Haldosén LA: DAX-1 expression is regulated during mammary epithelial differentiation. *Endocrinology* 2006, 147:3249-3259
 45. Feinberg AP, Tycko B: The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer* 2004, 4:143-153

特集 粒子線治療の普及に向けた課題と展望

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の現状と可能性
—さらなる展開に向けた課題はなにか—

BNCT

川崎医科大学・放射線科(治療)、同・耳鼻咽喉科*¹、京都大学原子炉実験所*²
平塚純一、粟飯原輝人*¹、小野公二*²

はじめに

私が22年前、川崎医科大学に赴任してきた当時の新患者数は年間170名であったが、昨年(2008年)のそれは580名と約3.4倍に増えている。治療内容についていえば、昔は姑息的治療や対症療法が中心であったものが、最近では根治照射症例の割合が急増している。その理由は明らかで、約10年前から治療装置および周辺機器の技術革新により「イメージガイド高精度放射線治療」が可能になってきたからである。

すなわち、CT、MRI、PET画像から得られたがん領域のみに大量の放射線を照射すると同時に周辺正常組織には少量の線量しか照射されない治療技術が開発されたからである。「定位放射線治療」「強度変調放射線治療(IMRT)」「高線量率組織内照射治療」「粒子線治療」などがそれにあたり、これまでに良好な臨床成績が多数報告されてきている。これらの放射線治療に共通するのは、マクロの腫瘍病巣に対する空間的線量集中を実現し、それによって腫瘍制御率の向上と有害事象の発生率軽減を図ろうとする点である。しかし、これらの技術にも限界がある。当然ながら、高精度といってもそれは、画像で認識された領域に対して高精度であって、がん細胞レベルでの領域を反映したものでないために、画像上明瞭に描出されない腫瘍や膠芽腫のように微視的に浸潤する腫瘍への適応は不可能である。

また、体積が大きい腫瘍あるいは

多発腫瘍では、空間的線量集中技術を駆使しても周囲の正常組織に対する線量を十分に低下させることは困難である。ここに次世代放射線治療として「がん細胞選択性」放射線治療の概念が必要になってくる。それに相当するのがホウ素中性子捕捉療法(boron neutron capture therapy:以下BNCT)である。今回、「がん細胞選択性」放射線治療であるBNCTの現状と将来の可能性について述べる。

原理

BNCTは、ホウ素(¹⁰B)と熱中性子との核反応で生じる高LET放射線の α 粒子(ヘリウムイオン)を用いてがん細胞のみを破壊する放射線治療である。発生する α 粒子の組織内での飛程が約10~14 μ mで、がん細胞1個の直径にほぼ相当することから、がん細胞に特異的に集積するホウ素化合物を用い、同部位に原子炉から取り出した熱中性子線を照射すればがん細胞のみにエネルギーを集中して殺傷するがん細胞選択的治療が可能となる(図1)。核分裂反応というどうしても核爆弾のイメージがあり、その影響(エネルギー)は何kmにも及ぶと思ってしまうが、上で述べたホウ素と熱中性子の核反応で発生する α 粒子のエネルギーは10~14 μ m、すなわちがん細胞1個の直径に等しい距離しか及ばない。そのためがん細胞にのみホウ素が取り込まれ、周囲の正常細胞にはホウ素が取り込まなければ、熱中性子照射によりホウ

素が存在するがん細胞のところでのみ核分裂反応が生じ、その影響は隣の正常細胞には届かないことになる。がん細胞の中だけですべてのイベントは完結する。このような理由でBNCTは「がん細胞選択性治療」といわれる。

歴史的背景と現状

BNCTの原理は米国で開発され、1960年代の初めに悪性脳腫瘍のBNCT臨床試験が行われたが、熱中性子の質がよくなかったこと(速中性子線および γ 線の混入比が大)、使用したホウ素化合物が適切でなかったことなどにより正常脳への傷害が強く失敗に終わっている。原理的には優れた治療法であるが、これを一般的治療として実現するには多くの物理工学的、生物学的課題を解決しなければならなかった。一方、わが国においては、畠中、三嶋らの先駆的努力により脳腫瘍および悪性黒色腫のBNCTの臨床試験が開始され、現在までに脳腫瘍200例以上、悪性黒色腫においては30例の治療症例が蓄積されている。米国では、日本の治療成果に刺激されて1994年に臨床治療研究が再開され、それに触発されたEU諸国でもドイツ、フィンランドを中心に次々と臨床治療研究が開始された。その後、ロシア、チェコ、アルゼンチンなども研究を開始し、BNCTは世界的広がりを見せている。

いかにしてホウ素をがん細胞に集めるか

現在、がん細胞へのホウ素キャリア

アとして用いられているホウ素化合物は2種類である(図2)。BSHはホウ素原子がカゴ型に配列した化合物で脳腫瘍の治療に用いられてきた。これは脳腫瘍では血液-脳関門が破壊されていることにより正常脳細胞には集積しないBSHが、脳腫瘍に相対的に集積することを利用している。脳腫瘍が能動的にBSHを取り込んでいるわけではない。BPAは必須アミノ酸のチロシンにホウ素原子が結合したものががん細胞のアミノ酸取り込み亢進を利用したものである。悪性黒色腫では、前述のアミノ酸取り込み亢進に加え、チロシンがメラニン合成の前駆物質であることから、より以上の集積性を認めている。

治療スケジュール

患者の本治療への同意が得られた後、病巣部へのホウ素集積濃度を調べなければならない。¹⁸F-BPAを用いたPET検査を行い、病巣部のホウ素濃度が周辺正常組織の2.5倍以上あることが必須条件である(川崎医大での基準)。上記条件を満たせば、治療実施日を決定する。

患者は、主治医団と共に照射前日あるいは当日に京都大学原子炉研究施設(大阪府)または日本原子力機構東海研究所(茨城県)に移動する。照射当日は、照射開始2時間前よりホウ素化合物を2~3時間かけて点滴投与し患者を最適な照射体位にセッティングした状態で照射を開始する。照射時間は30~60分である。本治療は原則1回照射で終了する。なお、治療スケジュールの細部は、BNCT実施施設により異なる。

他の治療法に比べた BNCT の利点

1. 治療効果が予測できること

BPAに¹⁸Fをラベルした化合物(¹⁸F-BPA)を用いてPET検査を行うことでがん病巣へのホウ素取り込み量を事前に把握できる。川崎医大では、このPET検査でがん組織/正

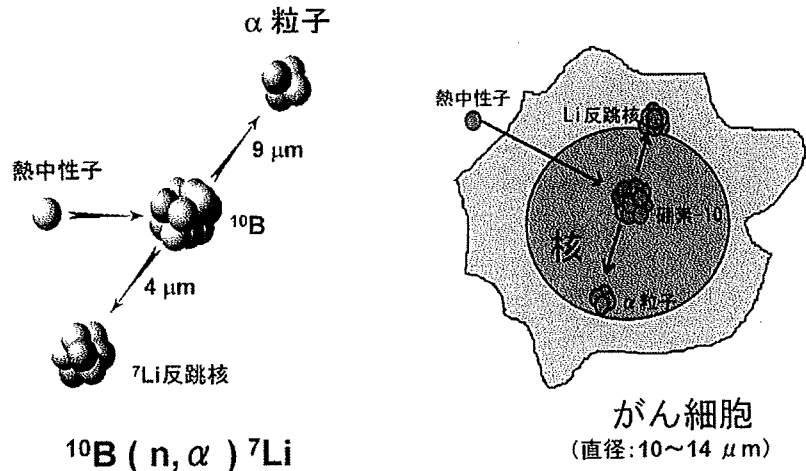


図1 ホウ素中性子捕捉療法
ホウ素(¹⁰B)と熱中性子との核反応で発生するα粒子の組織内での飛程が約10~14μmで、がん細胞1個の直径にほぼ相当することから、がん細胞に特異的に集積するホウ素化合物を用い、同部位に熱中性子線を照射すればがん細胞のみにエネルギーを集中して殺傷するがん細胞選択的治療が可能となる。

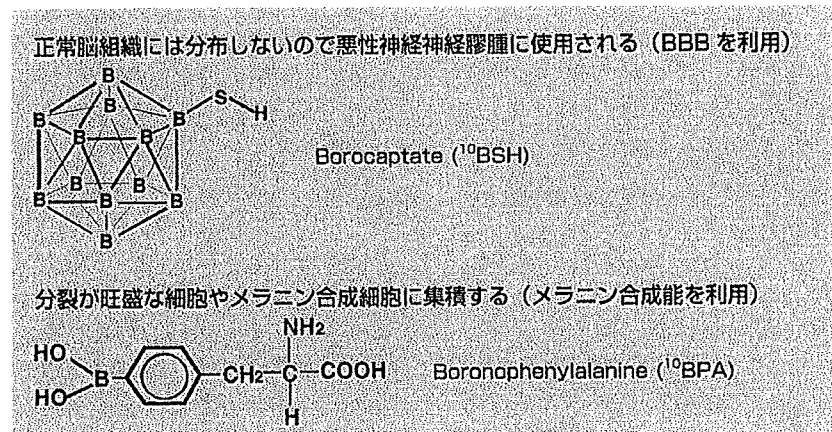


図2 中性子捕捉療法に使用されている2つのホウ素化合物
がん細胞へのホウ素キャリアとして用いられているホウ素化合物は2種類である。

常組織のホウ素濃度比が2.5以上あることを本治療実施の必須条件としている。言い換えれば、2.5以上であれば効果が期待でき、2.5以下であれば本治療は行わない。治療前にその効果が予測できるということは、効果の期待できない無駄な治療で患者さんが苦しむこともなく、限りある医療資源の無駄遣いを減らすことにも繋がる。治療前にその治療効果を数値として予測できるがん治療は、現在のところ存在しない(がん組織/正常組織のホウ素濃度比が大きければ大きいほど効果は期待できる)。

2. 照射範囲(治療範囲)が広く取れること

従来の放射線治療では、腫瘍の浸潤範囲と周辺正常組織の有害事象とのバランスの上に照射範囲を決定している。一方、BNCTでは比較的広い照射野設定が可能でがん細胞を照射野外に逃がさなくてすむ。何故なら、照射範囲に含まれても正常細胞にホウ素が取り込まれていなければ、中性子照射により核分裂反応は生じないので正常組織はほとんどダメージを受けないからである。事実これまでの局所効果は、照射範囲に含まれた正常組織にほとんどダメージを与えることなく治癒傾向を認めている。

3. 生物学的効果比が非常に高いこ

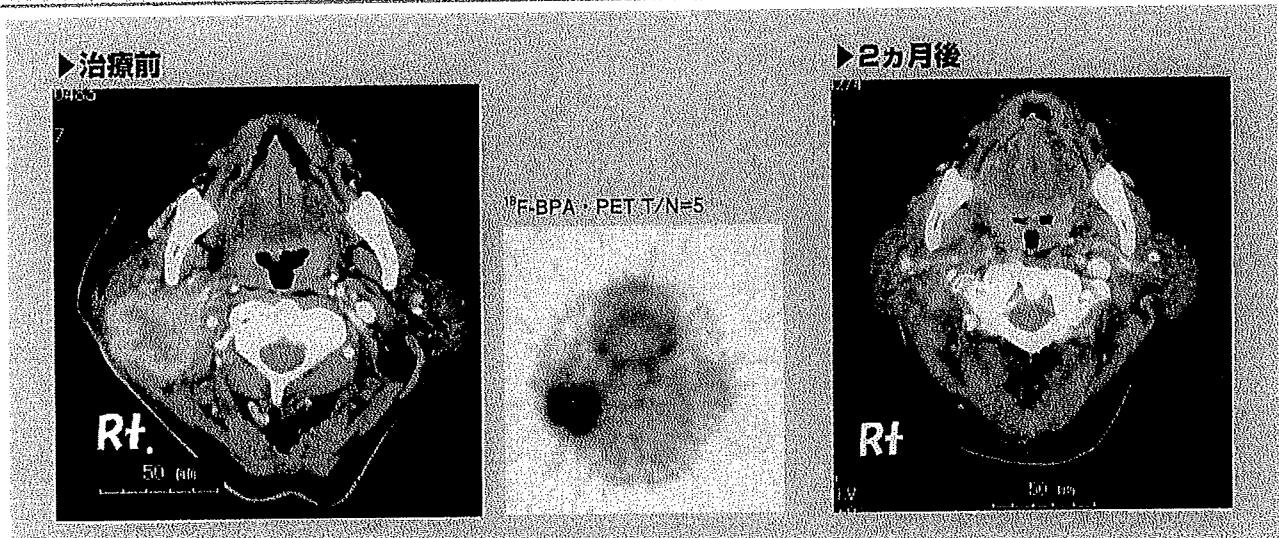


図3 右耳下腺がんの症例 74歳、女性。外科的切除を前提とした術前治療としてBNCT（25分間の照射）を施行した。BNCT直前と2ヶ月後のCT写真を示す。がん組織/正常組織のホウ素濃度比は、事前の¹⁸F-BPA PETで5.0と高い値を示していた。

と

ホウ素と熱中性子との核反応で生じる α 粒子の飛程は極端に短く、その間に有している全運動エネルギーを周囲に付与する。ボクシングに例えれば、従来の放射線治療で用いられるX線がフライ級のパンチとすると α 粒子はヘビー級のパンチに相当する（高LET放射線）。そのためX線照射が効くかどうかは腫瘍側の放射線感受性に大きく左右されるが、高LET放射線の α 粒子は放射線感受性に左右されず、放射線抵抗性がんにも効果を発揮する。

4. 原則1回の照射で終了すること

手術、放射線治療、抗がん剤治療では、1～2ヶ月間の入院・外来治療が必要であるが、BNCTの実質治療期間は1日である。

治療症例

BNCTの適応疾患として精力的に行われているのは、①悪性脳腫瘍 ②悪性黒色腫 ③難治性頭頸部がんである。

今回、難治性頭頸部がんの症例を提示する。

症例(図3)は、74歳の女性である。右耳下腺がん。外科的切除を目的に当院耳鼻咽喉科を紹介された。切除範囲をできるだけ縮小するために術前治療としてBNCT（25分間の照

射）を施行した。図3にBNCT直前と2ヶ月後のCT写真を示す。腫瘍の完全消失が認められたために今この手術はせず経過観察しているところである（3年経過）。頭頸部領域は、美容上重要な領域であると同時に食事摂取・呼吸・臭覚・発声など日常生活するうえで大変重要な機能を有しており、これら一つでも治療によって失われることがあれば、その後のQOL低下は避けられない。機能温存可能な治療法があれば患者にとって大変な福音であり、BNCTにはその可能性がある。

将来展望

1. 適応がん種の拡大

BNCTの適応疾患は、前述した①悪性脳腫瘍 ②悪性黒色腫 ③難治性頭頸部がんに限らず肺がん、肝臓がん、悪性中皮腫などに対する治療研究も始まっている。今後、まとまった局所効果、治療成績についての報告が発表されてくると思われる。

2. 原子炉から加速器中性子源へ

原子炉は安定した中性子源として十分な実績があるものの、特有の規制、設置場所選択の不自由性のために臨床利用する場合、非常に大きな制約要因になってきた。BNCTがこの制約から解放されて、真の意味での承認治療として発展していくた

めには、小型加速器中性子源の開発が重要な課題であった。これまでさまざまなアイデアが提出され検討されてきたが、現在、京都大学原子炉実験所施設内に加速器中性子源を設置して、医療用具・医薬品の申請承認を目標に準備が開始されている。その計画では、住友重機械工業(株)がサイクロトロン製作の長年の実績に立って、加速エネルギー30KeV、電流量2mAのサイクロトロンを製作し、その高速陽子をBeターゲットに当て発生する中性子を減速してBNCTに供するBNCT専用加速器中性子照射システムを開発する。また、もう一方の要素であるホウ素化合物については、BNCT臨床研究グループの要請によって、ステラファーマ(株)が医薬品として申請可能な製造工程の基準GMPに則したBPAおよびBSHの製造ラインを確立し、これに対応する計画である。2009年度中には、医療用具・医薬品の承認申請のための治験を開始するべく諸準備が進められているところである。

先進医療の承認が得られれば、更なる発展、普及に弾みがつくと予想される。近い将来、多くの悪性腫瘍に対する第一選択治療の1つとして加速器を用いたBNCTが大学病院等で行われることが期待される。

(P17) BNCTのための多重即発 γ 線テレスコープシステムの可能性検討

(京大原子炉) ○櫻井良憲、田中浩基、鈴木 実、菓子野元郎、劉 勇、木梨友子、
増永慎一郎、丸橋 晃、小野公二

1. はじめに

2001年以降、京都大学研究炉(KUR)の重水中性子照射設備(HWNIF)における硼素中性子捕捉療法(BNCT)は¹⁾、頭頸部、肝臓等へ適応拡大されてきている^{2,3)}。これらに伴う患者体位の複雑化は、線量評価を困難にするという問題を生み出している。頭頸部の場合、患部近傍のねじれや呼吸等による動きを考慮する必要がある。肝臓の場合、多方向照射による体位の変化を考慮する必要がある。治療効果を判断する上で、腫瘍部位の付与線量の正確な評価が重要となる。

我々は、線量シミュレーションシステムの改良と、即発 γ 線テレスコープシステムによるオンライン線量評価技術の構築を行っているところである^{4,5)}。現在のテレスコープシステムは、生体に均一に存在する水素(H)と患部に偏在する硼素 ^{10}B からの即発 γ 線を測定する。患部の動きや変形に応じた計数率の変化を見ることはできるが、単色の γ 線では変化の詳細を知ることは難しい。また、二種類の硼素化合物の併用や照射中の静注等、新しい化合物投与方法も⁶⁾、線量評価を困難にすることの一因である。

そこで、ガドリニウム ^{157}Gd を利用した「多重即発 γ 線テレスコープ」を検討している。 ^{157}Gd と中性子との反応により、最大8MeVまで様々なエネルギーの即発 γ 線が生じる。エネルギーにより生体の減弱係数が異なることから、複数の γ 線の計数の比較により深部方向の情報が得られる可能性がある。必要な ^{157}Gd 濃度がMRI造影用Gd薬剤の診断レベルであれば、診断情報との組み合わせが期待できる。また、ガドリニウム中性子捕捉療法(GdNCT)においても⁷⁾、本システムは有効なツールになりうる。

2. 方法

^{157}Gd の天然存在比は15.7%であり、低エネルギーの中性子と $^{157}\text{Gd} + n \rightarrow ^{158}\text{Gd} + \gamma + 7.94\text{MeV}$ という反応をする。熱中性子に対する捕獲断面積は255,000barnと、 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ の3,840barnの66倍である。Q値は $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ の2.79MeVの2.5倍である。Q値の99.2%が γ 線として放出される。

図1および2に、 $^{157}\text{Gd}(n, \gamma)^{158}\text{Gd}$ からの即発 γ 線エネルギースペクトルを示す^{8,9)}。前者は対数表示であり、後者は線形表示である。これらのグラフ中のデータは、10keVごとに積分した γ 線の個数として算出されている。両図中に、数10本の離散的な成分によるピークが見られる。低エネルギー側では79.5keV、182keV等が、高エネルギー側では6.75MeVのピークが判別しやすいことが分かる。

図3に生体組織に対する γ 線の減弱係数のエネルギー特性を示す¹⁰⁾。ここで、生体組織の組成は、重量比でH: 11.1%, C: 12.7%, N: 2%, O: 74.2%としている。79.5keVおよび182keVの γ 線の生体内での減弱係数は、それぞれ、6.75MeVのもの6.9倍および5.3倍である。例えば、厚さ1cmの生体組織の場合、

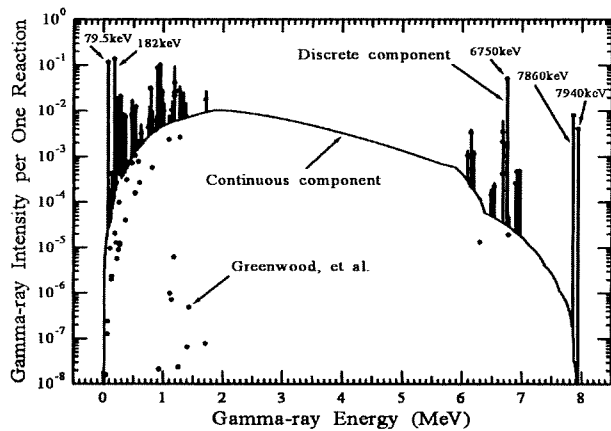


図1 $^{157}\text{Gd}(n,\gamma)^{158}\text{Gd}$ からの即発 γ 線エネルギー
スペクトル(縦軸：対数表示)

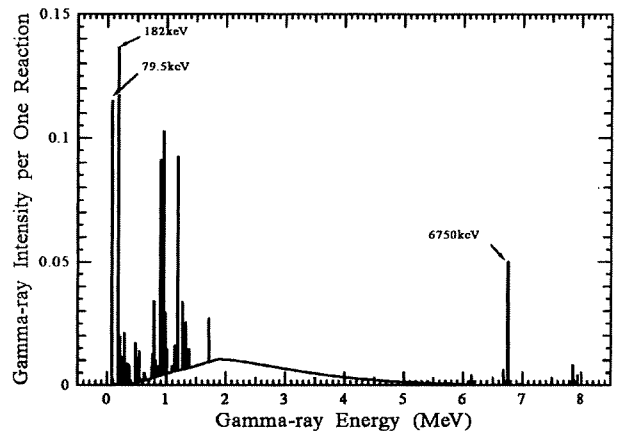


図2 $^{157}\text{Gd}(n,\gamma)^{158}\text{Gd}$ からの即発 γ 線エネルギー
スペクトル(縦軸：線形表示)

低エネルギーの即発 γ 線の透過率は90%、高エネルギーでは97%であり、前者と後者とで10%程度の違いである。生体組織の厚さが5cmになると、前者の透過率は50%、後者は90%であり、前者と後者とで倍近く異なる。

本検討で使用した「二系統 γ 線テレスコープシステム」は、現在KUR-HWNIFに構築中の「NCT医療照射時下線量評価統合システム」の構成要素の一つである⁴⁾。近年の患者体位の多様化・複雑化、ならびに、BSHおよびBPAの二種類の硼素化合物の併用等を考慮して、二系統のシステムとした。KUR-HWNIF照射室天井に設備の中心軸についてほぼ対称に設置している。

γ 線テレスコープユニットの概要を図4に示す。各系統は、(1)HPGe半導体検出器、(2)視野調整部およびコリメータシステム、(3)検出器位置決めおよび視野確認システムで構成されている。測定視野は、状況に応じて、縦および横を0~20cmの範囲で調整することができる。

本システムの可能性を確認するために、KUR-HWNIFにおいてファントムを用いた基礎的な実験を行った。実際のBNCT臨床に用いている基準熱外中性子照射モードを選択した¹⁾。体幹部を模擬した水ファントム、頭部を模擬した水ファントムおよびアクリルファントムを用いた。体幹部は40cm×40cm×20cmの直方体で模擬した。頭部は20cm×20cm×20cmの立方体で模擬した。これらのファントム内に、腫瘍を模擬したGd溶液を満たしたアクリル製の小容器を配置した。

まず、Gd濃度の測定下限を確認するための実験を行った(実験1)。頭部アクリルファントム内に1cm³の立方体の小腫瘍領域を配置した。腫瘍領域の ^{157}Gd 濃度は1~10,000ppmの間で変えた。腫瘍領域の中

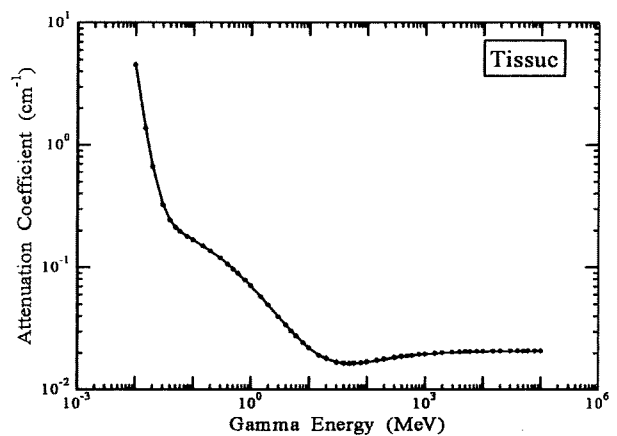


図3 生体組織に対する γ 線減弱係数

心位置は、照射野(直径 12cm)の中心軸上、照射面から 2cm の位置に固定した。ファントム上面からの深さは 1~9cm の間で 1cm ごとに変えた。測定視野は照射野の中心軸を含む水平面上で縦横 5cm に調整し、中心を腫瘍領域の中心に合わせた。

続いて、腫瘍領域の大きさによる γ 線エネルギースペクトル変化を確認するための実験を行った(実験 2)。腫瘍領域の大きさおよび形状は 1cm^3 の立方体、直径 4cm の球(体積 33cm^3)、直径 10cm の球(体積 524cm^3)とした。 ^{157}Gd 濃度は 1,000ppm とした。腫瘍領域の中心位置は、実験 1 と同様に照射野の中心軸上とし、ファントム上面から 10cm の深さに固定した。照射面と腫瘍領域表面の間の距離は 2cm に固定した。測定視野は照射野中心軸水平面上で縦 15cm、横 10cm 程度と広めにした。

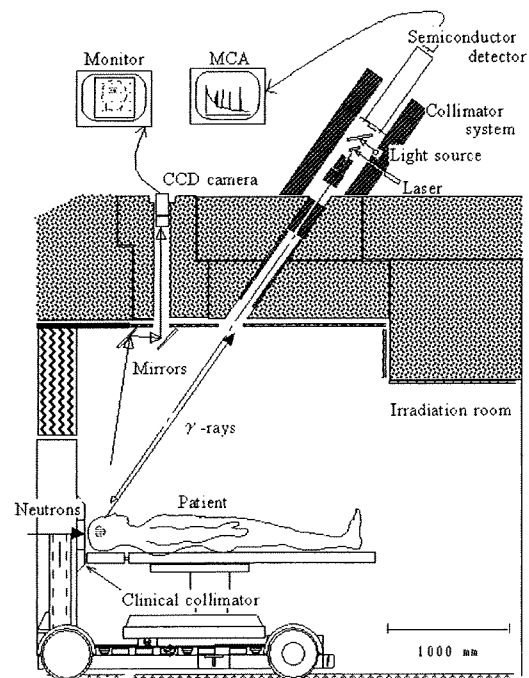


図 4 γ 線テレスコープユニットの概要

3. 結果

^{157}Gd 濃度 1,000ppm について実験 1 で得られた結果の一部を表 1 に示す。「Free-in-air」は、ファントムを用いずに腫瘍領域のみを空气中に置き、熱中性子照射モードで照射した場合である。

熱外中性子照射の場合、ファントム内の Gd は主にファントム内で生成された熱中性子と反応する。ファントム内での熱中性子束分布は照射野とファントムのサイズや位置関係等に大きく影響される。その結果としてテレスコープでの計数率も変化する。一方、182keV および 6.75MeV の γ 線発生数の相対関係は熱中性子束の変動によらない。従って、これらの γ 線の計数率比、特に Free-in-air のデータを基準に規格化した比に着目する。

規格化計数率比は、腫瘍領域の深さが 1、5、9cm それぞれで、0.88、0.57、0.37 であり、深さに応じて変化していることが分かる。これは、低エネルギーの 182keV γ 線の方がアクリル(あるいは水)による減衰が大きいことによる。これらの値は解析的に予測されるものとほぼ同じであった。 ^{157}Gd 濃度については、 1cm^3 という小体積では、1,000ppm

程度が限界であった。これは、検出効率の小さい 6.75MeV γ 線の測定限界によるものである。

図 5 に腫瘍体積 1cm^3 について実験 2 で得られた即発 γ 線エネルギースペクトル

表 1 実験 1 で得られた結果の一部(^{157}Gd 濃度 1000ppm)

Depth (cm)	Count rate (cps)		Ratio of count rates (182 keV / 6751 keV)	Normalized ratio
	182 keV	6751 keV		
Free-in-air	1330	1.65	801	1.00
1	173	0.242	717	0.88
5	168	0.365	460	0.57
9	97.2	0.330	295	0.37

の一例を示す。測定対象としている 182keV および 6.75MeV の両 γ 線が判別できている。実験 2 では、腫瘍体積 1、33、524cm³ それぞれで、規格化計数率比 0.32、0.40、0.56 という結果が得られた。なお、計数される γ 線の主な発生位置は、腫瘍体積が大きいほど、検出器に近い側にシフトする。

4. 結論

本実験により、多重即発 γ 線テレスコープシステムの可能性および限界が確認された。ここで得られた結果を踏まえて、現状のシステムを改良することを計画している。また、臨床例を模擬したファントム実験により、シミュレーションシステムと組み合わせ、患部の変形や動きに関する検証を行うことを考えている。

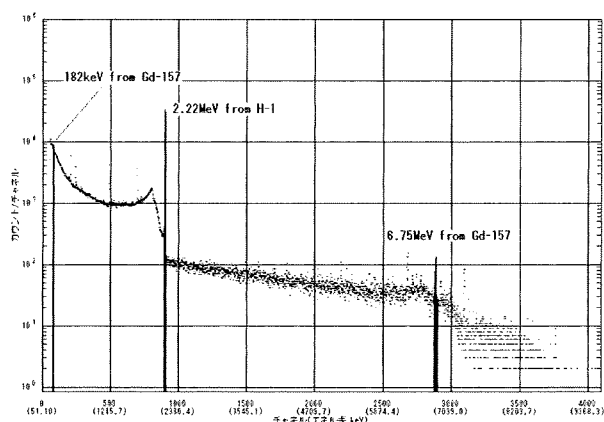


図5 γ 線テレスコープシステムで得られた即発 γ 線エネルギースペクトルの一例

参考文献

- 1) Y. Sakurai and T. Kobayashi, Nucl. Instr. Meth. A **453** (2000) 569.
- 2) I. Kato, et al., Appl. Radiat. Isot. **61** (2004) 1069.
- 3) M. Suzuki, et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **58** (2004) 829.
- 4) Y. Sakurai, et al., Appl. Radiat. Isot. **61** (2004) 529.
- 5) W. F. A. R. Verbakel and F. M. Stecher-Rasmussen, Nucl. Instr. Meth. A **394** (1997) 163.
- 6) S. Miyatake, et al., J. Neurosurg. **103** (2005) 1000.
- 7) G. A. Miller, et al., Nucl. Technol. **103** (1993) 320.
- 8) K. Kagehira, et al., Annu. Rep. Res. Reactor Inst. Kyoto Univ. **27** (1994) 42.
- 9) R. C. Greenwood, et al., Nucl. Phys. A **304** (1978) 327.
- 10) J. H. Hubbell, NSRDS-NBS 29 (1969).

A Feasibility Study on Multi Prompt-Gamma-Ray Telescope System for BNCT

Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka, Minoru Suzuki, Genro Kashino, Yong Liu, Yuko Kinashi, Shin-ichiro Masunaga, Akira Maruhashi and Koji Ono

yosakura@rri.kyoto-u.ac.jp

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）

主任研究者： 京都大学附属粒子線腫瘍学研究センター
小野 公二

副主任研究者： 京都大学原子炉実験所 附属粒子線腫瘍学研究センター
鈴木 実

秘密保持に関する供述：

本試験実施計画書は、本試験に直接係わる者及び倫理審査委員会以外の者に情報を開示してはならない。また、本情報は事前の書面による主任研究者 小野公二の承諾なしに本試験の実施あるいは評価以外の目的に利用してはならない。

本試験に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に従う。

略語一覧

略語	語形	
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartic Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BNCT	boron neutron capture therapy	ホウ素中性子捕捉療法
BNL	Brookhaven National Laboratory	米国ブルックヘブン国立研究所
BPA	p-boronophenylalanine	パラボロノフェニールアラニン
BSH	sodium borocaptate	ボロカプテイト
CBE	compound biological effectiveness	化合物の微視的集積パターンに依存する生物学的効果比
CRP	C-Reactive Protein	C 反応性蛋白
F-BPA-PET	fluoride-labeled boronophenylalanine-PET	フッ素で標識した BPA を用いた PET
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors	医学雑誌編集者国際委員会
IMIG	International Mesothelioma Interest Group	-
IMRT	intensity modulated radiation therapy	強度変調放射線治療
KPS	Karnofsky Performance Scale	-
KUR	Kyoto university reactor	研究用京都大学原子炉
MPM	malignant pleural mesothelioma	悪性胸膜中皮腫
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OS	overall survival	全生存期間
PEM	pemetrexed	ペメドレキセド
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層法
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
RBE	relative biological effectiveness	生物学的効果比
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SERA	Simulation Environment for Radiotherapy Applications	B N C T 用線量計画システム
T-Bil	total bilirubin	総ビリルビン

目次

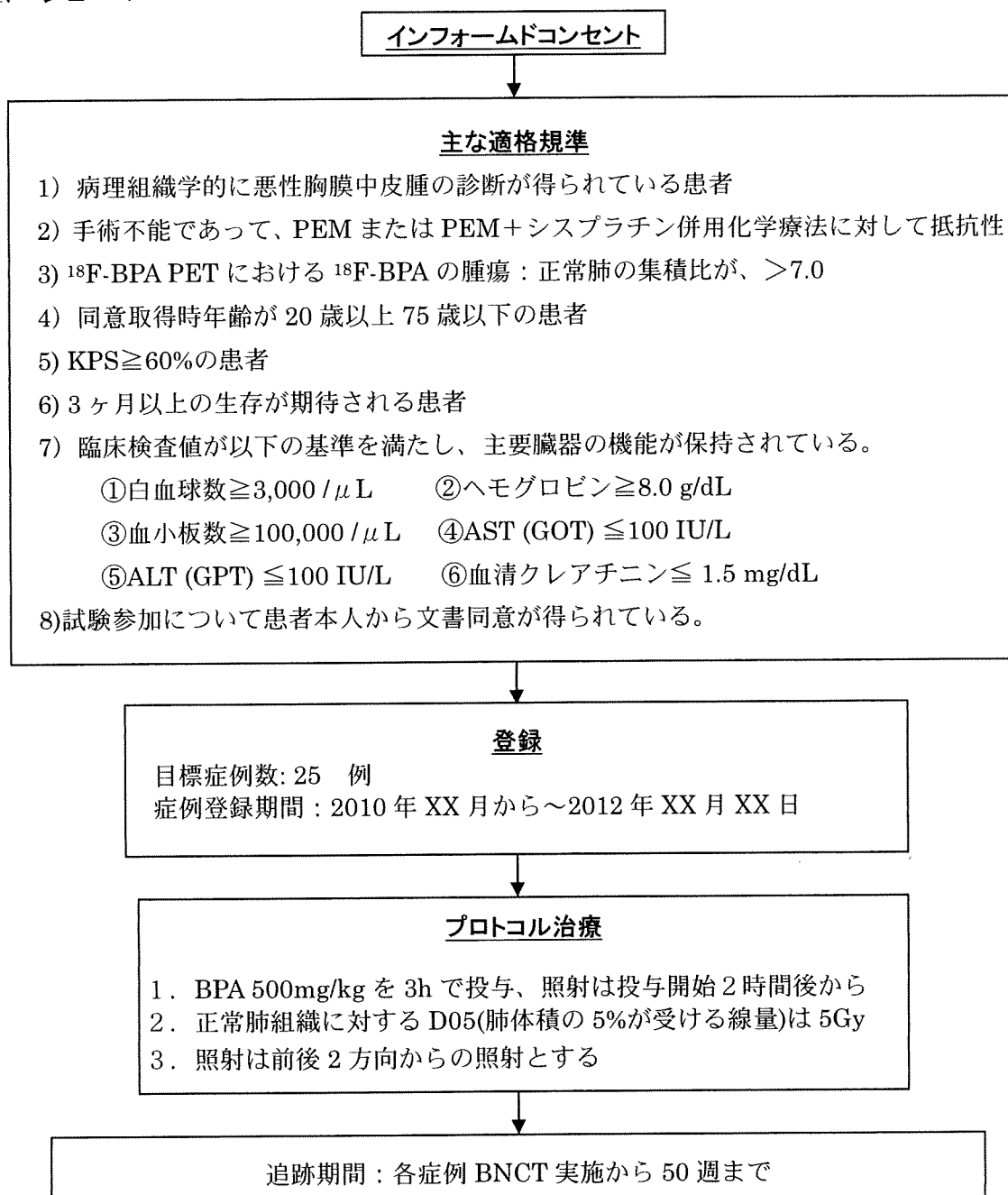
0. 概要	1
0.1. シェーマ	1
0.2. 目的	2
0.3. 主な適格規準	2
0.4. 目標症例数	2
0.5. 試験期間	2
0.6. 試験デザイン	2
0.7. 連絡先	3
1. 目的	4
2. 背景と根拠	4
3. ホウ素中性子捕捉療法情報および薬物情報	5
3.1. ホウ素中性子捕捉療法 (BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY, BNCT)	5
3.2. 試験薬: パラボロフェニールアラニン (P-BORONOPHENYLALANINE = BPA)	6
4. 診断基準と病期・病型分類	7
4.1. 組織型	7
4.2. 病期分類	7
4.3. KARNOFSKY PERFORMANCE SCALE	9
4.4. NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA)の心機能分類	9
4.5. WONG-BAKER FACES PAIN RATING SCALE	9
4.6. REST PAIN SCALE	10
5. 適格規準	10
5.1. 選択規準	10
5.2. 除外規準	10
6. 説明と同意	11
7. 登録	11
7.1. 倫理審査委員会の承認	11
7.2. 登録の手順	11
7.2.1. 施設登録	11
7.2.2. 症例登録	11
7.3. 次症例登録の判断	12
8. 治療計画	12
8.1. プロトコル治療	12
8.2. プロトコル治療中止規準	13
8.3. プロトコル治療中止症例の取り扱い	14
8.4. 併用療法	14
8.4.1. 許容される治療	14
8.4.2. 併用禁止治療	14

8.5. 後治療	14
9. 有害事象の評価・報告	14
9.1. 有害事象の定義	14
9.2. 有害事象の評価と報告	15
9.2.1. 有害事象の報告	15
9.2.2. 予期される有害事象	15
9.2.3. 緊急報告義務のある有害事象	16
9.2.4. 報告手順	16
9.2.5. 対応手順	16
9.2.6. 新たな安全性情報の伝達について	16
10. 観察・検査・報告項目とスケジュール	16
10.1. 観察・検査項目および報告すべき治療情報	16
10.1.1. 登録前(適格性の確認)	16
10.1.2. ホウ素中性子捕捉療法実施時(BNCT 実施時)	17
10.1.3. ホウ素中性子捕捉療法後(BNCT 後)	17
10.2. 観察・検査・報告スケジュール	17
11. 目標症例数と試験期間	18
11.1. 目標症例数	18
11.2. 試験期間	18
12. エンドポイントの定義	18
12.1. 主要評価項目	18
12.2. 副次評価項目	18
13. 統計学的考察	22
13.1. 目標症例数の設定根拠	22
13.2. 解析対象集団	22
13.3. 解析項目・方法	22
14. 症例報告書の記入と提出	22
14.1. 様式と提出期限	22
14.2. 紙症例報告書の記入方法	23
14.3. 症例報告書内容の確認と問い合わせ	23
15. モニタリング	23
15.1. 進捗管理	23
16. 各種委員会	23
16.1. 独立データモニタリング委員会	23
16.1.1. 独立データモニタリング委員会による審議	23
16.1.2. 独立データモニタリング委員会の審議内容	24
16.1.3. 独立データモニタリング委員会による勧告	24
16.2. 中央効果判定委員会	24

16.2.1. 中央効果判定委員会	24
17. 倫理的事項	25
17.1. 遵守すべき諸規則	25
17.2. 説明文書・同意書（様式）の作成と改訂	25
17.3. 個人情報の保護	26
18. 試験の費用負担	27
18.1. 資金源および財政上の関係	27
18.2. 試験治療に関する費用	27
18.3. 健康被害に対する補償	27
19. プロトコルの改訂	27
20. 試験の終了と早期中止	28
20.1. 試験の終了	28
20.2. 試験の早期中止	28
20.2.1. 試験の早期中止規則	28
20.2.2. 試験の早期中止決定の手順	28
21. 記録の保存	28
22. 研究成果の帰属と結果の公表	29
23. 研究組織	29
24. 文献	31
25. 付録	31
付録 3. NCI-CTCAE VER3.0 日本語版	32
付録 4. 概要書(BPA)	32
付録 5. 施設登録依頼書	32
付録 6. 症例登録票	32
付録 7. 匿名化番号対照表	33
付録 8. 重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル	35
26. 奥付	49

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 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。主要評価項目は有害事象の発現と重症度、副次評価項目は全生存期間 (overall survival, OS)、無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS)、疼痛の重症度および腫瘍縮小効果 (tumor response) とする。

0.3. 主な適格規準

- 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。
- 2) 手術不能であって、ペメドレキセド (PEM) または PEM+シスプラチン併用化学療法に対して抵抗性となっているか、医学的理由によって併用化学療法が施行できない
- 3) 同意取得前 28 日以内の CT、MRI 検査などによって、病巣が一側の胸部あるいは患側横隔膜への進展に限られている患者。気管分岐部リンパ節転移陽性例は除かれるが、脊椎における対側までの浸潤は含まれる。
- 4) ^{18}F -BPA PET における ^{18}F -BPA の腫瘍：正常肺の集積比が 7.0 より大きい。
- 5) 同意取得時年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- 6) Karnofsky Performance Scale (KPS) が 60% 以上である。
- 7) 手術後かつ同意取得前 28 日以内の臨床検査において以下の条件を満たし、主要臓器の機能が保持されている。

白血球数	3,000 / μL 以上
ヘモグロビン	8.0g/dL 以上 (同意取得前 28 日以内までに輸血を行っていないこと)
血小板数	100,000 / μL 以上
AST (GOT)	100 IU/L 以下
ALT (GPT)	100 IU/L 以下
血清クレアチニン	1.5 mg/dL 以下

- 8) 本試験への参加について本人の同意が文書で得られている。

0.4. 目標症例数

目標症例数 : 25 例

0.5. 試験期間

症例登録期間 : 2010 年 XX 月 XX 日～2012 年 XX 月 XX 日
追跡終了日 : 最終症例登録日から 1 年後

0.6. 試験デザイン

試験の相 : 第 I/II 相

試験のデザイン : 単アーム試験
対照の種類 : 無

0.7. 連絡先

➤ 試験内容に関する問い合わせ

研究事務局 鈴木 実 京都大学原子炉実験所 粒子線腫瘍学研究センター
〒590-0949 大阪府泉南郡熊取町朝代西2丁目1010番地
TEL : 072-451-2475 FAX : 072-451-2627
E-mail : onokoji@poh.osaka-med.ac.jp

➤ 登録・CRFに関する問い合わせ

TRI データセンター
住所 : 〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 1-5-4
財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター
施設登録に関する問い合わせ : TEL : 078-303-9116
症例登録、症例報告書記入に関する問い合わせ : TEL : 078-303-9115
FAX : 078-303-9117 e-mail : TRIMESO1006@tri-kobe.org