

201114016A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小野 公二

平成24年(2012)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に関する研究	
小野公二	1 ~ 4
II. 分担研究報告	
1. 肺中皮腫に対するBNCT効果および抗癌剤併用効果の検索に関する研究	
中川 和彦	5 ~ 6
2. 肺中皮腫に対するBNCT効果および抗癌剤併用効果の検索に関する研究	
中野 孝司	7 ~ 9
3. BNCTの肺中皮腫および正常肺組織に対する効果の検索に関する研究	
平塚 純一	10 ~ 11
4. BNCTの肺中皮腫および正常肺組織に対する効果の検索に関する研究	
奥村 明之進	12 ~ 13
5. 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に関する研究	
切畑 光統	14
6. 肺における中性子分布の改善と照射技術の改良に関する研究	
櫻井 良憲	15 ~ 17
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	18 ~ 22
IV. 研究成果の刊行物・別刷	23 ~ 165
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	165 ~ 217

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に関する研究

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の三次元形状が複雑で放射線治療が困難であるが、BNCT では細胞選択的照射が可能であるので、斯うした腫瘍は良い標的と考えられる。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、参加各施設の倫理委員会より実施の承認を得た。7 例の症例が臨床試験に登録された。F-BPA PET を施行したところ、初回の PET で BNCT の適応基準とした  $T/B \geq 2.25$  に達しなかった。先行した抗癌化学療法の影響が継続していた可能性がある。その後、2-3 ヶ月後の再検査で T/B 値が上昇、再検査が実施出来た 4 例で基準値に到達した。その意味で PET の抗癌化学療法に対する効果評価における有用性を示すものと考えられる。腫瘍に対する平均線量は 14.5~26.8Gy-eq であり、平均すると 20.0Gy-eq であった。右肺が患側の場合、右肺に次いで、肝臓が第 2 の決定臓器となる。右肺が患側の症例は 2 件あったが、肝臓に対する線量は、最大 18.1 および 18.5Gy-eq、平均 5.5Gy-eq および 4.9Gy-eq と評価された。胸壁の激痛が BNCT によって減じた症例もあり、BNCT 効果が認められた。ホウ素薬剤を特異的に認識する抗 BPA 抗体および抗 BSH 抗体を用いた免疫化学的なホウ素薬剤の分析法を開発した。細胞内の分布が薬剤の性質によって顕著に異なることが確認できた。

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  
中野孝司・  
兵庫医科大学内科学呼吸器RCU科・主任教授  
平塚純一・  
川崎医科大学医学部放射線医学(治療)教授  
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  
切畑光統・  
大阪府立大学大学院生命環境科学研究科教授  
櫻井良憲・  
京都大学原子炉実験所准教授

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 線治療と異なり BNCT の特色でもある。京大炉ではホウ素化合物 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。BPA の腫瘍での集積の程度は 18F-BPAPET 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。これらに基づいて多施設共同研究による悪性胸膜中皮腫の BNCT を実施し安全性を確認し、更に有効性を検索する。また、新規のホウ素化合物開発の鍵となるホウ素のマイクロレベルでの分布解析の手法を開発する。

A. 研究目的

悪性胸膜中皮腫はアスベストの暴露に起因して発症し、今後 10 万人に及ぶ犠牲者が予測されながら十分に有効な治療法が開発されていない。進行期には複雑な病巣形状を呈するため、X 線治療の役割は限定的である。斬新なアイデアの放射線治療が切望されている。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で飛程が細胞径を超えない  $\alpha$  粒子が放出され、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を照射できる。更に  $\alpha$  粒子の生物効果は非常に大きく  $\alpha$  粒子が細胞核に届けば細胞破壊は確実に

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って効果的な研究体制が構築できる。そこで、これら専門家が研究課題を分担する。臨床研究者Gは、悪性胸膜中皮腫のBNCT臨床試験研究(多施設共同)計画を作成し、各々の機関の倫理委員会で実施の承認を得た。症例の登録業務等は、神戸市の臨床研究情報センター(CTRI)に作業を委託した。腫瘍のBPA集積能を把握するには $^{18}\text{F}$ -BPA PETが不可欠でこの結果によりBNCT実施の可否を判断した。又、棚素化合物(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。これは特に新規の化合物開発での鍵となる技術である。そこで単クローン抗体による分布解析の方法の開発を試みた。

(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。更に研究計画は各機関の倫理委員会で実施の承認を得ることを条件とした。更に、個別症例の実施に当たっては京都大学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し、対象の研究協力患者に不利益が及ばないようにした。

### C. 研究結果

7例の症例が臨床試験に登録された。F-BPA PETを施行したところ、初回のPETでBNCTの適応基準とした $T/B \geq 2.25$ に達しなかった。その後、2-3ヶ月後の再検査でT/B値が上昇、再検査が実施出来た4例で基準値に到達した。

腫瘍に対する平均線量は14.5~26.8Gy-cqであり、平均すると20.0Gy-eqであった。右肺が患側の場合、右肺に次いで、肝臓が第2の決定臓器となった。右肺が患側の2症例では、肝臓に対する線量が、最大18.1および18.5Gy-eq、平均5.5Gy-eqおよび4.9Gy-eqと推定された。胸壁の激痛がBNCTによって減じた症例もあり、BNCT効果が認められた。

ホウ素化合物BPAは腎から排泄されるが、時に尿中に析出する。これによる一過性の尿閉が1例で認められた。

ホウ素薬剤を特異的に認識する抗BPA抗体および抗BSH抗体を用いた免疫化学的なホウ素薬剤の分析法を開発した。BPAでは細胞質、核の両者でその分布が確認された。疎水性のBSH誘導體では核内にその分布を認めた。片や親水性のBSH(通常のBSH)では細胞内にその分布を認めなかった。この様に、細胞内の分布が薬剤の性質によって顕著に異なることが確認できた。

### D. 考察

初回のPETでBNCTの適応基準に達しなかった症例が、2-3ヶ月後に再検査が実施出来た4例でT/B値が上昇、基準値に到達したことは、先行した抗癌化学療法の影響が継続していた可能性を示すものと考えられた。これは抗癌化学療法に対する効果評価におけるPETの有用性を示すものとも考えられる。

胸壁の痛みがBNCT後に速やかに減じた症例を認めたことは、BNCTの有効性を示すものと思われた。また、計画の線量では肺、肝臓共にBNCTに伴う有害事象の発生を経験していない。これは今後の線

量増を考える基になる所見となる可能性が在る。

BPAの尿中への析出とそれによる一時的な尿閉は注意の必要な点と考えられ、事前の腎機能検査や尿路感染の有無の検索の重要性を示すものである。

単クローン抗体によるBPAとBSHの分布を細胞レベルのミクロの解像度で検索できる様になったのは今後の新規化合物の開発に大いに資する成果と考えており、この単クローン抗体によって、これまで議論が多かったBSHの細胞レベルでの挙動の議論に終止符を打つことができた。

### E. 結論

平成23年度の特に臨床研究はPETでの実施基準が予想以上に厳しく、実施件数が制限されたが、少し待機期間を置くと再検査で基準に到達することが分かったので、24年度にはその点を考慮して症例の登録を進めることとする。

また、早めに症例数を計画数に到達させて線量増も考えることを考えたい。

### 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. H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S. Masunaga, T. Mitsumoto, K. Fujita, G. Kashino, Y. Kinashi, Y. Liu, M. Takada, K. Ono, A. Maruhashi, Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source(C-BENS). Applied Radiation and Isotopes, 69, 1642-1645, 2011
2. M. Imoto, H. Tanaka, K. Fujita, T. Mitsumoto, K. Ono, A. Maruhashi, Y. Sakurai, Evaluation for activities of component of Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source(C-BENS) and the surface of concrete wall in irradiation room. Applied Radiation and Isotopes, 69, 1646 - 1648, 2011
3. H. Ueda, H. Tanaka, A. Maruhashi, K. Ono, Y. Sakurai, The optimizations study of Bonnersphere in the epi-thermal neutron irradiation field for BNCT. Applied Radiation and Isotopes, 69, 1657 - 1659, 2011
4. L. W. Wang, S. J. Wang, P. Y. Chu, C. Y. Ho, S. H. Jiang, Y. W. H. Liu, Y. H. Liu, H. M. Liu, J. J. Peir, F. I. Cho, S. H. Yen, Y. L. Lee, C. W. Chang, C. S. Liu, Y. W. Chen, K. Ono, BNCT for locally recurrent head and neck cancer: Preliminary clinical experience from a phase I/II trial at Tsing Hua Open-Pool

- Reactor. *Applied Radiation and Isotopes*, 69, 1803-1806, 2011
5. H. Kumada, K. Saito, T. Nakamura, T. Sakae, H. Sakurai, A. Matsumura, K. Ono. Multistep Lattice-Voxel method utilizing lattice function for Monte-Carlo treatment planning with pixel based voxel model. *Applied Radiation and Isotopes*, 69, 1866-1869, 2011
  6. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpawavong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, N akagawa K, Chu DT, Saijo N, Duffield EL, Ruk azenkov Y, Speake G, Jiang H, Armour AA, To KF, Yang JC, Mok TS. Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). *Journal of Clinical Oncology*, 29(21):2866-2874, 2011
  7. Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, Ando M, Takeda K, Seto T, Yamamoto N, Saka H, Asami K, Hirashima T, Kudoh S, Satouchi M, Ikeda N, Iwamoto Y, Sawa T, Miyazaki M, Tamura K, Kurata T, Fukuoka M, Nakagawa K. Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(36):5240-5246, 2011
  8. Tanizaki J, Okamoto I, Okamoto K, Takezawa K, Kuwata K, Yamaguchi H, Nakagawa K. MET Tyrosine Kinase Inhibitor Crizotinib (PF-02341066) Shows Differential Antitumor Effects in Non-small Cell Lung Cancer According to MET Alterations. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(10):1624-1631, 2011
  9. Ichinose Y, Seto T, Sasaki T, Yamanaka T, Okamoto I, Takeda K, Tanaka M, Katakami N, Sawa T, Kudoh S, Saka H, Nishimura Y, Nakagawa K, Fukuoka M. S-1 plus cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial (West Japan Thoracic Oncology Group 3706). *J Thorac Oncol*. 6(12):2069-2075, 2012
  10. Tada T, Chiba Y, Tsujino K, Fukuda H, Nishimura Y, Kokubo M, Negoro S, Kudoh S, Fukuoka M, Nakagawa K, Nakanishi Y. A Phase I Study of Chemoradiotherapy with Use of Involved-Field Conformal Radiotherapy and Accelerated Hyperfractionation for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: WJTOG 3305. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83(1):327-331, 2012
  11. Maeda R, Tabata C, Tabata R, Eguchi R, Fujimori Y, Nakano T. Is serum thioredoxin-1 a useful clinical marker for malignant pleural mesothelioma? *Antioxid Redox Signal*. 15:685-689, 2011
  12. Hirayama N, Tabata C, Tabata R, Maeda R, Yasumitsu A, Yamada S, Kuribayashi K, Fukuoka K, Nakano T. Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med*. 105:137-42, 2011
  13. Weder W, Stahel RA, Baas P, Dafni U, de Perrot M, McCaughan BC, Nakano T, Pass HI, Robinson BWS, Rusch VW, Sugarbaker DJ, Zandwijk N. The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncol*. 12:1093-1094, 2011
  14. Sato A, Torii I, Tao L, Song M, Kondo N, Yoshikawa Y, Hashimoto-Tamaoki T, Hasegawa S, Nakano T, Tsujimura T. Establishment of a cell line from a Japanese patient useful for generating and in vivo model of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Sci*, 102:648-655, 2011
  15. Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, Morinaga T, Fukuoka K, Yamada S, Murakami A, Kondo N, Matsumoto S, Okumura Y, Tanaka F, Hasegawa S, Hashimoto-Tamaoki T, Nakano T. Frequent deletion of 3p21.1 region carrying semaphorin 3G and aberrant expression of the genes participating in semaphorin signaling in the epithelioid type of malignant mesothelioma cells. *Int J Oncol*. 39:1365-1374, 2011
  16. H. Matsuzaki, M. Maeda, S. Lee, Y. Nishimura, N. Kumagai-Takei, H. Hayashi, S. Yamamoto, T. Hatayama, Y. Kojima, R. Tabata, T. Kishimoto, J. Hiratsuka and T. Otsuki. Asbestos-Induced Cellular and Molecular Alteration of Immunocompetent Cells and Their Relationship with Chronic Inflammation and Carcinogenesis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012
  17. N. Kumagai-Takei, M. Maeda, Y. Chen, H. Matsuzaki, S. Lee, Y. Nishimura, J. Hiratsuka and T. Otsuki. Asbestos Induces Reduction of Tumor Immunity. *Clinical and Developmental Immunology*. P9. 2011
  18. Nishimura Y, Kumagai N, Maeda M, Hayashi H, Fukuoka K, Nakano T, Miura Y, Hiratsuka J, Otsuki T. Suppressive effect of asbestos on cytotoxicity of human NK cells. *Int J Immunopath Pharmacol* : Jan-Mar ; 24(1Suppl) : 5S-10S. 2011
  19. Maeda M, Nishimura Y, Hayashi H, Kumagai N, Chen Y, Murakami S, Miura Y, Hiratsuka J, Kishimoto T, Otsuki T. Reduction of CXCR3 on an in vitro model of continuous asbestos exposure on a human T-cell line, MT-2. *Am J Resp Cell Mol Biol* : 45:470-479. 2011

20. Maeda M, Nishimura Y, Hayashi H, Kumagai N, Chen Y, Murakami S, Miura Y, Hiratsuka J, Kishimoto T, Otsuki T. Decreased CXCR3 expression in CD4+ T cells exposed to asbestos or derived from asbestos-exposed patients. *Am J Resp Cell Mol Biol* : 45:795-803. 2011
21. S. Kusaka, Y. Httori, K. Uehara, T. Asano, S. Tanimori, M. Kirihata, Synthesis of optically active dodecaborate-containing L-amino acids for BNCT. *Applied Radiation and Isotopes*, 69, 1768-1770, 2011.
22. T. Tsukamoto, H. Tanaka, H. Yoshinaga, T. Mitsumoto, A. Maruhashi, K. Ono and Y. Sakurai, "A phantom experiment for the evaluation of whole body exposure during BNCT using cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS)", *Appl. Radiat. Isot.* 69, 1830-1833. 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

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

肺中皮腫に対するBNCT効果および抗癌剤併用効果の検索

研究分担者 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抽出する。

- 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)  $\leq 100 \text{ IU/L}$
- 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

2011年3月31日の時点で当院より1例の症例登録を行っている。当院の症例は1回目の照射が2011年12月15日、2回目2012年1月12日に施行しており、2回目の照射後に発熱と血圧低下の

副作用が出現した。重篤な有害事象 (SAE) として研究事務局に報告した上で、原因は尿路感染症による敗血症と診断、抗生剤治療と補液にて症状は回復している。効果は、癌性疼痛の改善を確認したが3月のCTにて胸壁腫瘍の増大を認め、病状の進行を確認している。

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。臨床試験プロトコール、患者説明文書が作成、平成23年8月22日に当院倫理審査が終了し、臨床試験実施中である。当院の症例では照射直後は胸壁腫瘍による疼痛の改善を認めたが、治療3ヵ月後のCTにて病状の進行が確認された。

E. 結論

当院の症例においてSAEが発生したが、癌性疼痛の改善を確認しており、独立データモニタリング委員会によって試験の継続が決定されている。従って悪性胸膜中皮腫におけるBNCT治療の安全性の確立のためにも試験継続と症例集積が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, Nakagawa K, Chu DT, Saijo N, Duffield EL, Rukazenzov Y, Speake G, Jiang H, Armour AA, To KF, Yang JC, Mok TS. Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). *Journal of Clinical Oncology*, 29(21):2866-2874, 2011
2. Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, Ando M, Takeda K, Seto T, Yamamoto N, Saka H, Asami

- K, Hirashima T, Kudoh S, Satouchi M, Ikeda N, Iwamoto Y, Sawa T, Miyazaki M, Tamura K, Kurata T, Fukuoka M, Nakagawa K. Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(36):5240-5246, 2011
3. Tanizaki J, Okamoto I, Okamoto K, Takezawa K, Kuwata K, Yamaguchi H, Nakagawa K. MET Tyrosine Kinase Inhibitor Crizotinib (PF-02341066) Shows Differential Antitumor Effects in Non-small Cell Lung Cancer According to MET Alterations. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(10):1624-1631, 2011
  4. Ichinose Y, Seto T, Sasaki T, Yamanaka T, Okamoto I, Takeda K, Tanaka M, Katakami N, Sawa T, Kudoh S, Saka H, Nishimura Y, Nakagawa K, Fukuoka M. S-1 plus cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a multi-institutional phase II trial (West Japan Thoracic Oncology Group 3706). *J Thorac Oncol*. 6(12):2069-2075, 2012
  5. Tada T, Chiba Y, Tsujino K, Fukuda H, Nishimura Y, Kokubo M, Negoro S, Kudoh S, Fukuoka M, Nakagawa K, Nakanishi Y. A Phase I Study of Chemoradiotherapy with Use of Involved-Field Conformal Radiotherapy and Accelerated Hyperfractionation for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: WJTOG 3305. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83(1):327-331, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

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

肺中皮腫に対するBNCT効果および抗癌剤併用効果の検索

研究分担者：中野孝司 兵庫医科大学 内科学呼吸器RCU科 主任教授

研究要旨: 悪性胸膜中皮腫の胸腔穿刺部に見られる腫瘍播種の原因となる悪性中皮腫細胞遊走のメカニズムを *in vitro* の実験系にて解析した。悪性中皮腫細胞の旺盛な遊走能に PDGF-D/PDGF-ββ 受容体を介した経路が関与することが示された。今後、PDGF-D/PDGF-ββ 受容体を介したシグナル伝達経路が悪性中皮腫に対する治療のターゲットとなる可能性がある。

A. 研究目的

悪性胸膜中皮腫は胸腔穿刺部位に高率に播種巣を形成し、胸腔穿刺部からの中皮腫細胞の遊走が胸壁浸潤の引き金になり、高度のがん性疼痛の原因になる。穿刺部に予防的照射を行うこともあることから、中皮腫細胞の遊走に関わるメカニズムの解明を行う。

B. 研究方法

中皮細胞(Met5A)および4種類の悪性胸膜中皮腫細胞 (MSTO-211H, NCIH-2052, NCIH-2452, NCIH-28)の遊走能を、EZ-TAXIScan装置を用いて測定した。

C. 研究結果

Fetal bovine serum (FBS)添加刺激によって、中皮細胞 (Met5A) は影響を受けなかったが、悪性中皮腫細胞ではその遊走が促進された (Fig.7)。悪性中皮腫細胞の増殖には、他の癌細胞の増殖と同様に、Platelet-derived growth factor (PDGF)が極めて重要な役割を果たす。PDGF-D は、Urokinase plasminogen activator (uPA)によって細胞外で切断され、活性型である PDGF-DD を形成し、PDGF-ββ 受容体を活性化することで癌の進展に関与している。悪性中皮腫細胞の遊走は、uPA の阻害剤である Urinary Trypsin Inhibitor (UTI)によって抑制されたことから、その遊走には、PDGF-ββ 受容体を介した経路が重要であることが示唆された (Fig.1)。

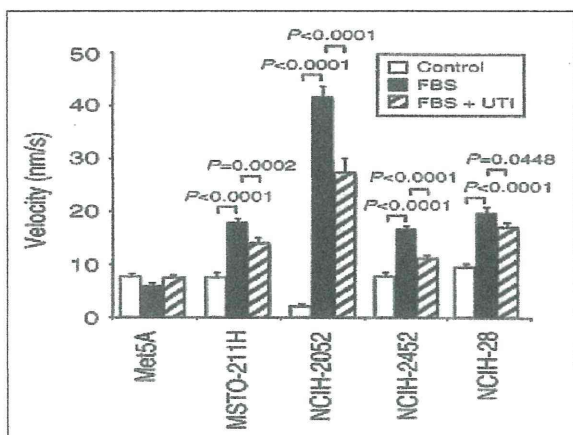


Fig.1. FBS 添加刺激による中皮細胞 (Met5A)、悪性中皮腫細胞(MSTO-211H, NCIH-2052, NCIH-2051, NCIH- 2452, NCIH-28)の遊走に対する影響と Urinary Trypsin Inhibitor (UTI)による遊走抑制効果

また、外因性の PDGF-D は、悪性中皮腫細胞の遊走を促進させた (Fig. 2)。

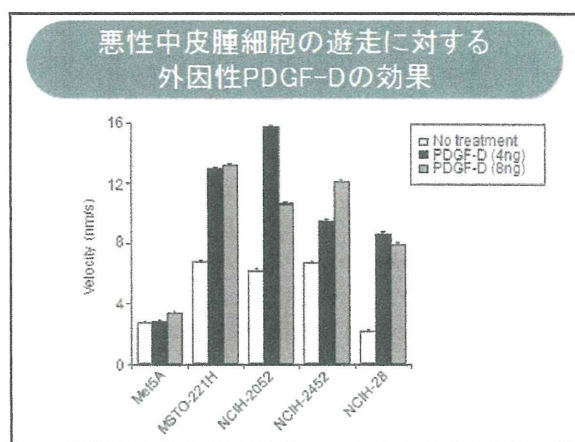


Fig. 2. 悪性中皮腫細胞の遊走に対する外因性 PDGF-D の促進効果

D. 考察

細胞遊走は癌の転移や浸潤に重要な役割を果たす。様々な癌の転移において増殖因子の関与が報告されているが、悪性中皮腫細胞に対する増殖因子の関与については未だ十分に解明されているとは言えない。本研究の成果から、1) FBS が悪性中皮腫細胞の遊走を促進すること、2) FBS による遊走促進は PDGF-D を活性化する uPA の阻害剤である UTI で抑制されること、さらには、外因性 PDGF-D によって、悪性中皮腫細胞の遊走が促進されることが明らかにされた。

## E. 結論

悪性中皮腫細胞の旺盛な遊走能に PDGF-D/PDGF-66 受容体を介した経路が関与することが示された。今後、PDGF-D/PDGF-66 受容体を介したシグナル伝達経路が悪性中皮腫に対する治療のターゲットとなる可能性があると考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yaguchi T, Muramoto M, Nakano T, Nishizaki T. Urinary trypsin inhibitor suppresses migration of malignant mesothelioma. *Cancer Lett*, 288:214-218, 2010.
2. Maeda R, Tabata C, Tabata R, Eguchi R, Fujimori Y, Nakano T. Is serum thioredoxin-1 a useful clinical marker for malignant pleural mesothelioma? *Antioxid Redox Signal*. 15:685-689, 2011
3. Hirayama N, Tabata C, Tabata R, Maeda R, Yasumitsu A, Yamada S, Kuribayashi K, Fukuoka K, Nakano T. Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med*. 105:137-42, 2011
4. Weder W, Stahel RA, Baas P, Dafni U, de Perrot M, McCaughan BC, Nakano T, Pass HI, Robinson BWS, Rusch VW, Sugarbaker DJ, Zandwijk N. The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* .12:1093-1094, 2011
5. Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, Giroux D, Hasegawa S, Kernstine K, Waller D, Rami-Porta R. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma. A consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer international staging committee and the International Mesothelioma Interest Group. *J Thorac Oncol*. 6:1304-1312, 2011
6. Sato A, Torii I, Tao L, Song M, Kondo N, Yoshikawa Y, Hashimoto-Tamaoki T, Hasegawa S, Nakano T, Tsujimura T. Establishment of a cell line from a Japanese patient useful for generating and in vivo model of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Sci*, 102:648-655, 2011
7. Weder W, Stahel RA, Baas P, Dafni U, de Perrot M, McCaughan BC, Nakano T, Pass HI, Robinson BWS, Rusch VW, Sugarbaker DJ, Zandwijk N. The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* .12:1093-1094, 2011
8. Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, Giroux D, Hasegawa S, Kernstine K, Waller D, Rami-Porta R. Recommendations for

uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma. A consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer international staging committee and the International Mesothelioma Interest Group. *J Thorac Oncol*. 6:1304-1312, 2011

9. Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, Morinaga T, Fukuoka K, Yamada S, Murakami A, Kondo N, Matsumoto S, Okumura Y, Tanaka F, Hasegawa S, Hashimoto-Tamaoki T, Nakano T. Frequent deletion of 3p21.1 region carrying semaphorin 3G and aberrant expression of the genes participating in semaphorin signaling in the epithelioid type of malignant mesothelioma cells. *Int J Oncol*. 39:1365-1374, 2011
10. Yamada S, Tabata C, Tabata R, Fukuoka K, Nakano T. Clinical significance of pleural effusion mesothelin in malignant pleural mesothelioma. *Clin Chem Lab Med*. 49:1721-6, 2011
11. Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, Emi M, Morinaga T, Fukuoka K, Yamada S, Murakami A, Kondo N, Matsumoto S, Okumura Y, Tanaka F, Hasegawa S, Nakano T, Hashimoto-Tamaoki T. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma. *Cancer Sci*, 39:1365-74, 2012
12. Murakami A, Fujimori Y, Yoshikawa Y, Yamada S, Tamura K, Hirayama N, Terada T, Kuribayashi K, Tabata C, Fukuoka K, Tamaoki T, Nakano T. Heme oxygenase-1 promoter polymorphism is associated with risk of malignant mesothelioma. *Lung* 190: 333-7, 2012.
13. Hasegawa S, Kondo N, Matsumoto S, Takuwa T, Hashimoto M, Orui H, Fukuda S, Yoneda K, Okumura Y, Tsubota N, Fukuoka K, Torii I, Tsujimura T, Nakano T. Practical approaches to diagnose and treat for T0 malignant pleural mesothelioma: a proposal for diagnostic total parietal pleurectomy. *Int J Clin Oncol*, 17: 33-9, 2012.
14. Tsujimura T, Torii I, Sato A, Song M, Fukuoka K, Hasegawa S, Nakano T. Pathological and molecular biological approaches to early mesothelioma. *Int J Clin Oncol*, 17: 40-7, 2012.
15. Eguchi R, Kubo S, Takeda H, Ohta T, Tabata C, Ogawa H, Nakano T, Fujimori Y. Deficiency of Fyn protein is prerequisite for apoptosis induced by Src family kinase inhibitors in human mesothelioma cells. *Carcinogenesis* 33: 969-75, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

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、まず正常肺組織の耐容線量を検討した。結果、 $V_{20}$  を20%以下にすることが肺障害を減少させることを昨年報告した。今年度は、アスベスト暴露が肺組織内の炎症反応、免疫反応に与える影響を調べることで、アスベスト暴露がベースにある中皮腫患者で、放射線誘発肺臓炎（線維症）の発生頻度が高まるかどうかを検討した。実験結果からは、放射線肺臓炎の発生頻度が高くなる事が示唆された。

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を目的に肺癌に対する定位放射線治療を参考に検討した。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昨年報告した。今年度は、アスベスト暴露が肺組織内の炎症反応、免疫反応に与える影響を調べることで、アスベスト暴露がベースにある中皮腫患者で、放射線誘発肺臓炎（線維症）の発生頻度が高まるかどうかを検討する。

B. 研究方法

アスベスト暴露細胞のケモカイン産生能力、免疫関与のサイトカインの変動を調べる。

C. 研究結果

アスベストの暴露があるとその生理学的特性のため、アスベスト線維は肺胞細胞、毛細血管内皮細胞、リンパ節、胸膜、リンパ管に留まる。アスベスト線維が留まった領域では活性酸素/窒素産生のため慢性炎症が誘導される事となる。また、免疫担当サイトカインの低下も観察された。

D. 考察

放射線誘発肺臓炎が活性酸素/窒素産生と関係があると言われており、ベースに慢性炎症を伴っている中皮腫患者では、放射線誘発肺臓炎（線維症）発生頻度が高まる可能性が高く、中皮腫BNCTでは一般的な肺癌治療時と比べ以後の観察がより重要であり、注意を要する。

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

生じると思われる。このような条件は、肺癌に対する定位放射線治療時にも認められることである。

アスベスト暴露の無い正常肺組織では、 $V_{20}$ 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は昨年報告し、定位肺放射線治療時にも言われている事である。しかし今回の検討で、アスベスト暴露肺で放射線照射誘発の肺臓炎（線維症）発生頻度が高まる可能性があることから、中皮腫BNCTでは、周囲正常肺への線量をより確実に減らす方法が求められる。

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「肺癌に対する定位放射線治療」時以上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）  
無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 平塚純一. 特集：硼素中性子捕捉療法最先端「はじめに」 PET ジャーナル. 17:31-32, 2012
2. H. Matsuzaki, M. Maeda, S. Lee, Y. Nishimura, N. Kumagai-Takei, H. Hayashi, S. Yamamoto, T. Hatayama, Y. Kojima, R. Tabata, T. Kishimoto, J. Hiratsuka and T. Otsuki. Asbestos-Induced Cellular and Molecular Alteration of Immunocompetent Cells and Their Relationship with Chronic Inflammation and Carcinogenesis. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2012

3. N. Kumagai-Takei, M. Maeda, Y. Chen, H. Matsuzaki, S. Lee, Y. Nishimura, J. Hiratsuka and T. Otsuki. Asbestos Induces Reduction of Tumor Immunity. *Clinical and Developmental Immunology*. P9. 2011
4. Tsujino K, Kashihara K, Kotani S, Hayakawa K, Imanaka K, Takada Y, Uno T, Hirata H, Kanayasu Y, Sekguchi K, Ogo E, Hiratsuka J, Yoden E and Soejima T. A Survey of patients with inflammatory skin recurrence corresponding to the area of previous irradiation after postoperative radiotherapy for breast cancer. *J. Radiat. Res.* 52,797-803. 2011
5. Nishimura Y, Kumagai N, Maeda M, Hayashi H, Fukuoka K, Nakano T, Miura Y, Hiratsuka J, Otuki T. Suppressive effect of asbestos on cytotoxicity of human NK cells.. *Int J Immunopath Pharmacol* : Jan-Mar ; 24(1Suppl) : 5S-10S. 2011
6. Maeda M, Nishimura Y, Hayashi H, Kumagai N, Chen Y, Murakami S, Miura Y, Hiratsuka J, Kishimoto T, Otsuki T. Decreased CXCR3 expression in CD4+ T cells exposed to asbestos or derived from asbestos-exposed patients. *Am J Resp Cell Mol Biol* : 45:795-803. 2011
7. Maeda M, Nishimura Y, Hayashi H, Kumagai N, Chen Y, Murakami S, Miura Y, Hiratsuka J, Kishimoto T, Otsuki T. Reduction of CXCR3 on an in vitro model of continuous asbestos exposure on a human T-cell line, MT-2. *Am J Resp Cell Mol Biol* : 45:470-479. 2011
8. 平塚純一. BNCT 基礎から臨床応用まで—BNCTを用いて治療にかかわる人のためのテキスト—悪性黒色腫の BNCT:113-118, 2011 (財)医用原子力技術研究振興財団・日本中性子捕捉療法学会編集

## 2. 学会発表

日本放射線腫瘍学会 24 回学術大会

平塚純一、小野公二

シンポジウム「腫瘍選択的ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) —現在地からの挑戦—」を企画

## 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

研究要旨

我々はこれまでの研究により、NROB1 (DAX1) 分子を発現する肺癌細胞が、癌幹細胞の性質を有することを報告してきた。今回、NROB1に結合することが知られているPPAR $\gamma$ 分子に着目し、癌細胞内でのこれらの分子の働きを解析した。その結果、NROB1発現亢進またはPPAR $\gamma$ 発現抑制により、腺癌細胞の発生に関与していると考えられているALDH3A1遺伝子の発現が上昇し、両者を組み合わせることで相乗的にALDH3A1 mRNAレベルが上昇した。またPPAR $\gamma$ の発現は手術後の予後とも関連していた。したがって、NROB1とPPAR $\gamma$ の発現を制御することは、予後不良の肺癌の新たな治療戦略への展開につながると期待される。

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。特に非小細胞肺癌は完全切除術後でさえ再発の可能性が高い難治性の腫瘍としよく知られている。さらに近年、肺癌発症の頻度が増加しており、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。

治療抵抗性の癌細胞が存在することは、近年、癌幹細胞の概念によって説明されつつある。癌幹細胞は、自己複製能力があり、薬剤排出能力が高く、各種の治療に抵抗する細胞と考えられている。我々はこれまでの研究により、NROB1分子(DAX1とも呼ばれている)を発現する肺癌細胞が、肺癌の癌幹細胞の性質を有することを報告してきた。そして、NROB1を強く発現する肺癌は予後不良であることも報告してきた。したがって、NROB1の発現機序・作用機序を解明することは、予後不良の肺癌の新たな治療戦略への展開につながると期待される。

今回、我々は、NROB1分子と結合し機能調節に関与すると推測されているPPAR $\gamma$ 分子に着目し、癌幹細胞内でのこれらの分子の働きを解析した。

B. 研究方法

(1) NROB1、PPAR $\gamma$ 発現ベクターを作製した。NROB1分子によるPPAR $\gamma$ の活性に対する作用を、A549およびPC9肺腺癌細胞株にtransient transfectionを行い、luciferase assayで評価した。

(2) NROB1のN末側を欠失させたdeletion construct (mNROB1)発現ベクターを作製した。PPAR $\gamma$ と、wild type NROB1またはmNROB1発現ベクターをHEK293T細胞株に導入し、coimmunoprecipitation assayを用いて両者がheterodimerを形成するかどうかを評価した。さらに、PPAR $\gamma$ 活性の変化につい

てもluciferase assayで評価した。

(3) A549細胞株用Tet-Express (tetracycline) 誘導性NROB1発現細胞株を作製した。この細胞株を用い、NROB1、PPAR $\gamma$ 発現の変化により腺癌細胞の腫瘍発生に関与すると考えられているALDH3A1遺伝子の発現を評価した。ALDH3A1のmRNA level、ALDH発現細胞数の変化を、それぞれQuantitative RT-PCRならびにAldefluor assayを用いて評価した。

(4) 当科にて1995年～2003年に手術を行ったp-IA期の肺腺癌症例における腫瘍細胞のNROB1とPPAR $\gamma$ の発現を免疫染色にて評価し、予後との相関を評価した。

C. 研究結果

(1) NROB1発現により、PPAR $\gamma$ の活性はdose-dependentに有意に抑制された。

(2) wild type NROB1はPPAR $\gamma$ とheterodimerを形成してPPAR $\gamma$ 活性を抑制したのに対し、mDAX-1はPPAR $\gamma$ とheterodimerを形成せず、PPAR $\gamma$ 活性の抑制もみられなかった。

(3) NROB1発現亢進またはPPAR $\gamma$ 発現抑制により、ALDH3A1のmRNAレベルは上昇し、両者を組み合わせることで相乗的にALDH3A1 mRNAレベルが上昇した。Aldefluor assayにおいて、NROB1発現の亢進またはPPAR $\gamma$ 発現の抑制により、ALDH発現細胞数は増加し、両者を組み合わせると相乗的にALDH発現細胞数が増加した。

(4) NROB1の発現の高い予後不良群において、PPAR $\gamma$ 発現の高い症例では比較的予後良好であったが、PPAR $\gamma$ 発現の低い症例では予後不良であり、生体内でも二つの分子に機能的関連が存在することが示唆された。

D. 考察

肺腺癌細胞内において、NROB1の機能はPPAR $\gamma$ に

よって負の制御を受けていることが明らかにされた。

上記の研究内容は論文として現在投稿中である。

#### E. 結論

PPAR $\gamma$ の発現を高めることにより、肺腺癌の癌幹細胞の機能を抑制できる可能性が示唆された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Susaki Y, Inoue M, Minami M, Sawabata N, Shintani Y, Nakagiri T, Funaki S, Aozasa K, Okumura M, and Morii E. Inhibitory effect of PPAR $\gamma$  on NROB1 in tumorigenesis of lung adenocarcinoma. Submitted.

##### 2. 学会発表

平成 24 年度 日本呼吸器外科学会総会 (2012 年 5 月、秋田)

“Stage I A 肺腺癌における DAX-1、PPAR $\gamma$  発現と予後の関連” 発表予定

#### 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

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に関する研究

研究分担者 切畑 光統 大阪府立大学生命環境科学研究科 教授

研究要旨 ホウ素薬剤を特異的に認識する2つのモノクローナル抗体、抗BPA抗体および抗BSH抗体を用いる免疫化学的なホウ素薬剤の分析法を開発する。また、ホウ素薬剤の組織内分布を明らかにするための免疫細胞化学的な手法を確立する。

A. 研究目的

2種類のモノクローナル抗体(Mab)、抗BPA抗体(2B10)および抗BSH抗体(A9H3)を用い、BPA・BSH併用B NCTにおける個別血中濃度を、臨床現場で簡便に分析し得る酵素抗体分析(ELISA)法を確立する。また、これらのMabを用いる免疫染色法を確立し、細胞内分布を含む組織内ホウ素薬剤分布を画像化・評価する方法の開発を目的とする。

B. 研究方法

2B10およびA9H3を固定化したプレートを作製し常法の工程を経るELISA分析法を検討した。

組織および細胞免疫染色は、文献記載の方法で検討した

(倫理面への配慮)

ELISA分析には、人工モデルサンプルを用いた。また、学内委員会の承認を得るとともに、規定に基づく実験動物指針を遵守して行った。

C. 研究結果

2種類のMabが固定化された1枚の固定化プレートを用いて、濃度が異なるBPAおよびBSHの混合サンプルを、分別分析することが可能なキットを開発した。最短分析時間には約40分を要した。BPAは腫瘍細胞の細胞質および核内に一様に分布した。また、疎水性を持つBSH誘導体は、核膜周辺に集積し核内には局在していなかった。一方、高水溶性のBSHでは、染色過程でBSHが切片から流出し、明確な染色画像は得られなかった。

D. 考察

用いた単クローン抗体は特異性が高く、正確にBPAとBSHを弁別した。

E. 結論

BPAおよびBSHが混在する試料中の成分濃度を、個別分析する方法として、本ELISA法は有効であると結論された。前処理法、更なる分析時間の短縮が今後の課題である。

2B10を用いるBPAの免疫染色は、組織内・細胞内局在を証明し得る有効な方法であった。流水性の高いBSHの免疫染色に関しては、有効な固定化方法を開

発しなければならない。本研究で開発された培養がん細胞を用いる免疫染色法は、BPA、BSHの組織内・細胞内動態を解明する有効な手段となるだけでなく、新規なホウ素薬剤開発の評価系にも応用可能と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Applied Radiation and Isotopes 69, 1768-1770, 2011.
2. Peptide Science 19-22, 2012.
3. Peptide Science 105-108, 2012.

2. 学会発表

日本中性子捕捉療法学会学術大会(2011年9月、徳島)、第48回ペプチド討論会(2011年9月、札幌)、日本化学会第92回春季年会(2012、横浜)にて発表。

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



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(BNCT)の高度化のために、中性子束分布改善および照射技術改良について検討を行う。当該年度も、一昨年度、昨年度に引き続き、(1) BNCT用照射場の特性評価、および、(2) BNCT用線量評価手法の検討、を継続して行った。また、(3) 京都大学研究炉(KUR)において実施された胸膜中皮腫BNCTの7症例(うち4症例が本臨床試験)に関する線量評価、を行った。

A. 研究目的

本分担では、悪性胸膜中皮腫に対するBNCTの高度化について、物理工学的な面から検討を行っている。特に、中性子束分布の改善および照射技術の改良に重点を置き、照射ビームの中性子エネルギー、方向性、照射野の大きさ、等に関する最適化を行うことを目的としている。当該年度も、一昨年度、昨年度に引き続き、悪性胸膜中皮腫BNCTのために必要となる基礎データの評価を行った。本実験所に設置されている2つのBNCT用設備、「重水中性子照射設備(HWNIF)」および「サイクロトロンベース熱外中性子源(C-BENS)」の照射特性評価を継続して行った。さらに、胸膜中皮腫BNCTが7症例、KUR-HWNIFにおいて実施されたことに関連して、事前および事後の線量分布シミュレーション、ならびに、線量評価を行った。

B. 研究方法

当該年度も、昨年度と同様に、特性評価実験およびシミュレーション計算の双方で研究を進めた。

(1) KUR-HWNIFの照射特性評価：KUR-HWNIFは、様々なエネルギースペクトルを持つ中性子ビームが利用可能であり、主にBNCTに利用されてきた。2006年2月以降、燃料低濃縮化によるKURの休止にとともに、本設備でのBNCTも休止していた。2010年5月、KURの運転再開とともに、BNCTも再開された。本設備は大型の設備であるため、KUR燃料の状況の影響を受けやすい。そこで、燃料低濃縮化後の本設備の照射特性の再評価を2年がかりで行った。当該年度は照射場の中性子エネルギースペクトルの再評価に重点を置いた。基準熱外モード、基準混合モードそして基準熱モードの代表的な3モードについて、評価を行った。本評価は、金、インジウム、アルミニウム、ニッケル等を用いた多重放射化箔法により行った。

(2) C-BENS の照射特性評価：C-BENS は 2008 年 10 月に本実験所に設置された。設置後、照射特性向上のために、マイナーチェンジが繰り返されており、当該年度も数カ所実施された。昨年度と同様に、

フリーインエアーでのコリメータ出口における照射特性、および、BNCT 臨床を想定したファントム内での線量分布特性の評価を行った。中性子束については、金箔、インジウム箔、アルミニウム箔等を用いた放射化箔法により評価した。γ線線量率については、熱ルミネッセンス線量計(TLD)を用いて測定した。多重電離箱等を用いて、中性子およびγ線の吸収線量率の評価も行った。

(3) 胸膜中皮腫BNCTのシミュレーションおよび線量評価：当該年度は、KUR-HWNIFにおいて、7例の胸膜中皮腫に対するBNCTが実施された。そのうち、4例が本臨床試験で実施されたものであった。胸膜中皮腫BNCTプロトコルでは、患側肺に対して、前方から上下2門、後方から上下2門、合計4門の照射を行う。前方あるいは後方からの2門照射は同日に続けて行い、逆方からの2門照射は1ヶ月程度の間隔を開けて同様に行う。BNCT用線量評価システムSERAを用いて事前シミュレーションを行い、照射体位および照射条件の決定を行った。照射中の熱および熱外中性子束の評価を行った。照射中の<sup>10</sup>B濃度は、照射直前に採取した血液試料から、即発γ線分析装置(PGA)を用いて評価した。得られた実測データを用いて照射中の中性子束および<sup>10</sup>B濃度の補正を行い、事前シミュレーションで得られたDVHを参考に、トータルの正常右肺平均線量を5Gy-cq程度に抑えるという観点から、照射時間を決定した。照射後は、全時間照射用の金線およびマンガン線の測定データから中性子束を、照射直後に採取した血液試料から<sup>10</sup>B濃度を再評価し、事後シミュレーションに反映させて最終的な評価線量を得た。

### C. 研究結果

(1) KUR-HWNIFの照射特性評価：各モードの中性子エネルギースペクトルについて、低濃縮化前後の公称値と比較すると、低濃縮化後のスペクトルの方がやや軟らかいことが確認された。中性子ビーム強度は、低濃縮化後の方が全体的に大きいことが確認された。高速中性子エネルギー領域で10～20%、熱外中性子エネルギー領域で20～30%、ビーム強度が増加していた。なお、スペクトル評価における不確定さは、熱中性子領域で±20%、熱外中性子領域で±15%、高速中性子領域で±20%であった。燃料低濃縮化により、中性子エネルギースペクトルについてはやや軟らかくなり、中性子ビーム強度については10～30%増加したという結果が得られた。相対的な観点からは、これらの照射特性変化はBNCT臨床に影響を及ぼすほどではないと結論づけられた。

(2) C-BENSの照射特性評価：フリーインエアーの照射特性に関して、中性子強度についてはマイナーチェンジ前とほぼ同じであった。混在する高エネルギー中性子およびγ線については、若干の改善が見られた。これら混在成分は、昨年度に比べて数%程度低減した。ファントム内の分布についても、マイナーチェンジ前とほぼ同じであった。マイナーチェンジによる変化はほとんど無いと結論づけられた。

(3) 胸膜中皮腫BNCTのシミュレーションおよび線量評価：いずれの症例についても、事前シミュレーションの結果を参考に、照射体位は座位で、各門の照射野は直径20cmで実施された。1例を除き、①前方向上部、②前方向下部、③後方向上部、④後方向下部、の4門の分割照射が行われた。シミュレーション結果を参考に、特に重篤な部位がある症例ではその部位を含む門のウェイトを大きくし、全門合わせて患側肺の正常部位平均線量を5Gy-eqにすることが目標とされた。各門の中性子束と<sup>10</sup>B濃度を補正して事後評価を行った結果、4門照射が実施された6症例では、患側肺正常部位の平均線量は4.7～5.4Gy-eqであり、目標線量との誤差は-6～+8%であった。腫瘍線量については、硼素濃度とT/B比に左右されるが、腫瘍全体での平均線量は14.5～26.8Gy-eqであり、6症例で平均すると20.0Gy-eqであった。右肺が患側の場合、右肺に次いで、肝臓が第2の決定臓器となる。右肺が患側の症例は2件あったが、肝臓に対する線量は、最大18.1および18.5Gy-eq、平均5.5Gy-eqおよび4.9Gy-eqと評価された。

### D. 考察

本分担の主なテーマとなっている胸膜中皮腫BNCTに関する中性子束分布改善および照射技術改良について考察する。一昨年度より継続して検討してきたように、胸膜中皮腫BNCTについては、熱外中性子照射による多方向照射が必要不可欠である。また、直径20cm程度の比較的人口径の照射野が必要である。これらを踏まえて、一昨年度および当該年度の8症例は、患側肺全体に対して、

前上、前下、後上、後下、からの4門照射で計画された。患側肺の正常部位に対して平均5Gy-eqを目標線量にするという観点から照射時間が決定され、実際の照射も上述のようにほぼ計画通りに行うことができた。腫瘍平均線量については、4門照射が実施された6症例の平均値が20.0Gy-eqであり、腫瘍領域のほぼ半分が、治癒に十分な線量が与えられなかったと評価された。腫瘍線量の増強、および、正常組織線量の低減、の2つの観点から、さらなる照射技術の改良が必要であると考えられる。

### E. 結論

KURの運転が再開して2年を経過したが、燃料低濃縮化後のHWNIFの照射特性の変化は、BNCT臨床に影響を及ぼすほどではないことが、中性子エネルギースペクトルに関しても確認された。マイナーチェンジが行われたC-BENSの照射特性に関しては、熱外中性子ビーム強度については昨年度と大きな変動がないことが確認された。本実験所では、近い将来、KUR-HWNIFおよびC-BENSの双方において、BNCTが実施される予定である。その対象として胸膜中皮腫も含まれている。胸膜中皮腫BNCTにおける中性子束分布改善、照射技術改良そして線量評価手法の高度化について、双方の照射場の照射特性を踏まえてさらなる検討を進めていきたい。

### F. 健康危険情報(あれば記入下さい)

特に無し。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S. Masunaga, T. Mitsumoto, K. Fujita, G. Kashino, Y. Kinashi, Y. Liu, M. Takada, K. Ono and A. Maruhashi, "Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS)", *Appl. Radiat. Isot.* 69, 2011, pp.1642-1645.
2. M. Imoto, H. Tanaka, K. Fujita, T. Mitsumoto, K. Ono, A. Maruhashi and Y. Sakurai, "Evaluation for activities of component of Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source (C-BENS) and the surface of concrete wall in irradiation room", *Appl. Radiat. Isot.* 69, 2011, pp.1646-1648.
3. H. Ueda, H. Tanaka, A. Maruhashi, K. Ono and Y. Sakurai, "The optimization study of Bonner sphere in the epi-thermal neutron irradiation field for BNCT",

- Appl. Radiat. Isot. 69, 1657-1659. 2011,
4. T. Tsukamoto, H. Tanaka, H. Yoshinaga, T. Mitsumoto, A. Maruhashi, K. Ono and Y. Sakurai, "A phantom experiment for the evaluation of whole body exposure during BNCT using cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS)", Appl. Radiat. Isot. 69, 1830-1833, 2011.
  5. T. Fujii, H. Tanaka, A. Maruhashi, K. Ono and Y. Sakurai, "Study on optimization of multiionization-chamber system for BNCT", Appl. Radiat. Isot. 69, 1862-1865, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
特に無し。
2. 実用新案登録  
特に無し。
3. その他  
特に無し。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S. Masunaga, T. Mitsumoto, K. Fujita, G. Kashino, Y. Kinashi, Y. Liu, M. Takada, K. Ono, A. Maruhashi	Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS)	Applied Radiation and Isotopes	69	1642-1645	2011
Imoto, H. Tanaka, K. Fujita, T. Mitsumoto, K. Ono, A. Maruhashi, Y. Sakurai	Evaluation for activities of component of Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source (C-BENS) and the surface of concrete wall in irradiation room	Applied Radiation and Isotopes	69	1646 - 1648	2011
H. Ueda, H. Tanaka, A. Maruhashi, K. Ono, Y. Sakurai	The optimization study of Bonnersphere in the epithermal neutron irradiation field for BNCT	Applied Radiation and Isotopes	69	1646 - 1648	2011
L. W. Wang, S. J. Wang, P. Y. Chu, C. Y. Ho, S. H. Jiang, Y. W. H. Liu, Y. H. Liu, H. M. Liu, J. J. Peir, F. I. Chou, S. H. Yen, Y. L. Lee, C. W. Chang, C. S. Liu, Y. W. Chen, K. Ono	BNCT for locally recurrent head and neck cancer: Preliminary clinical experience from a phase I/II trial at Tsing Hua Open-Pool Reactor	Applied Radiation and Isotopes	69	1803-1806	2011
Kumada, K. Saito, T. Nakamura, T. Sakae, H. Sakurai, A. Matsumura, K. Ono	Multistep Lattice-Voxel method utilizing lattice function for Monte-Carlo treatment planning with pixel based voxel model	Applied Radiation and Isotopes	69	1866-1869	2011