

|                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Conference</p> <p>成人発症悪性視神経膠腫</p> <p>亀井孝昌、岩田亮一、辻優一郎、新村学、津田快、川口琢也、大重英行、櫻井靖夫、吉村晋一、浅井昭雄</p> <p>第 64 回日本脳神経外科学会近畿支部学術総会 2012.9 月</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況<br/>(予定を含む。)</p> <p>1. 特許取得なし</p> <p>2. 実用新案登録<br/>なし</p> <p>3. その他<br/>特記事項なし</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |
|--|
|  |
|--|

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）  
（分担）研究報告書

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究  
研究分担者 加藤天美 近畿大学・医学部 教授

研究要旨

初発膠芽腫に対してホウ素中性子捕捉療法（BNCT）、X線の分割外照射、Temozolomide（TMZ）による化学療法の併用療法を行い、これまでのX線とTMZとの併用治療群と比較することにより、BNCTの有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

腫瘍のみに選択的に放射線治療を行うBNCTの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコルに乗っ取り、同意を得た患者にBNCTによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは近畿大学医学部の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成22年度2例、平成23年度は1例の登録を行った。2例はプロトコルを順調に消化可能であったが、1例は途中離脱となった。

D. 考察

途中離脱症例に関して、直接的なBNCTの有害事象とは断定できないが今後も検討していく。

E. 結論

プロトコルを順守し、症例登録に協力していく。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

Okuda T, Yoshioka H, Kato A. Fluorescence-guided surgery for glioblastoma multiforme using high-dose fluorescein sodium with excitation and barrier filters. J Clin Neurosci 2012;19:1719-1722

2. 学会発表

①奥田武司, 吉岡宏真, 加藤天美. 悪性脳腫瘍手術に対するFluorescein sodiumを使用した術中染色の有用性. 第17回日本脳腫瘍の外科学会

②奥田武司, 吉岡宏真, 加藤天美. 転移性脳腫瘍に対するテーラーメイド的治療戦略-自験140例の摘出術より考察-

第71回日本脳神経外科学会総会

③吉岡宏真, 奥田武司, 中野直樹, 加藤天美. 悪性脳腫瘍におけるレベチラセタムの使用経験. 第71回日本脳神経外科学会総会

④吉岡宏真, 藤田 貢, 奥田武司ら. ABC輸送体タンパクによるグリオーマ幹細胞薬剤耐性化機序の解明. 第30回日本脳腫瘍学会

⑤田崎貴之, 奥田武司, 吉岡宏真ら. 悪性脳腫瘍における術前FDG-PETの有用性 -不必要な手術を回避するために- 第30回日本脳腫瘍学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

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）  
（分担）研究報告書

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究  
研究分担者 伊達 勲 岡山大学 教授

研究要旨

「初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究参加の多施設共同研究」

岡山大学より初発神経膠芽腫に対する BNCT 臨床研究及び追加放射線療法・化学療法の有効治療法確立プロジェクトへ多施設共同研究者の一人として臨床研究へ参加。

A. 研究目的

現在、悪性神経膠腫に対する治療法は、手術療法・放射線療法・化学療法による集学的治療法であるが、予後は極めて悪い。また、他の癌腫では、分子標的薬の登場により生命予後の改善が報告されているが、神経膠腫の発生する脳は、血液脳関門を有しており、多くの分子標的薬の適応が困難である。その中で、大阪医科大学脳神経外科単施設で行われていたホウ素中性子捕捉療法（BNCT）は、初発神経膠芽腫の中央生存期間が23.5ヶ月という結果を報告をしている。BNCTはホウ素の取り込んだ細胞に対して中性子線の照射を行うと、核反応を引き起こし、細胞障害を引き起こす。今回我々は、岡山大学にて治療を行っている初発膠芽腫患者に対するBNCTの臨床研究を行い、他施設共同研究として、BNCT臨床研究へ参加し、その結果を臨床研究情報センタ（TRI）へと登録を行う。

B. 研究方法

臨床研究を開始するにあたり、岡山大学臨床研究倫理委員会にて、承認を得た。その後、岡山大学病院脳神経外科にて、外科的手術を行い、組織学的に初発神経膠芽腫と診断した患者より、臨床研究へ同意を得た患者に対してBNCT臨床研究を行った。BNCTで用いるホウ素製剤は、主任研究者である大阪医科大学脳神経外科宮武伸一氏より提供を受けた。提供を受けたホウ素製剤を投与するにあたり、岡山大学病院薬剤部調剤部にて、特殊調剤を行い、点滴製剤とした。また、ホウ素製剤投与後の中性子照射は、大阪府熊取町にある京都大学原子炉実験所にて、岡山大学脳神経外科医師が同行し、中性子照射日にJR等を使い、岡山大学病院より同行した。

臨床研究への岡山大学病院の患者参加決定後、患者を臨床研究情報センター（TRI）へ登録した。原子炉の使用期間内であり、本臨床研究の患者選定基準に適合する初発膠芽腫患者3名に対して、平成24年度臨床研究を施行した。

C. 研究結果

平成24年度、計3回（試験全期間中計4回、平成23年度1回、平成24年度3回）岡山大学よりホウ素中性子捕捉療法を施行。

平成24年度1例目、平成24年9月27日施行、右側頭葉初発神経膠芽腫患者。BNCT終了後、追加放射線治療時に、けいれん発作を認めたが、その後は経過良好。現在、再発無く、外来にて化学療法継続中。ADLは極めて良好。

平成24年度2例目、平成24年12月20日施行、右側頭・頭頂葉初発神経膠芽腫患者。BNCT終了後、追加放射線治療時に、けいれん発作を認めたが、その後は経過良好。現在、再発無く、外来にて化学療法継続中。ADLは極めて良好。

平成24年度3例目、平成25年1月24日施行、右側頭葉初発神経膠芽腫患者。BNCT終了後、追加放射線治療時に、薬疹（抗生物質、抗がん剤、抗けいれん薬のいずれかが原因と思われる）を認め、抗けいれん剤を含むすべての薬剤中に、けいれん発作を認めた。その後は経過良好。現在、再発無く、ADLは極めて良好。

D. 考察

BNCT終了後、追加の24Gyの放射線治療及び化学療法を施行した。BNCT後の有害事象としては、BNCTとの関連性については不明であるが、全身けいれん発作や重症薬疹等が認められた。標準治療群では、術後の放射線治療法が約1.5～2ヶ月程度必要であるが、BNCT後は2～3週間程度の追加放射線治療で終了するため、入院期間の短縮につながった。

E. 結論

岡山大学脳神経外科より計4症例（平成23年度1症例、平成24年度3症例）のBNCT臨床研究の多施設共同研究者の分担者として、臨床研究を行った。計4名の患者に対してBNCT臨床研究を行ったが、重篤な副作用なく、BNCT後の後療法を行うことにも成功した。大学倫理委員会・ホウ素薬剤の調剤、原子炉への患者輸送等、岡山大学でのBNCT推進にあたっての組織的な取り組みに関しても着実に推進出来た。今後の臨床研究の発展および治験への展開を含め十分な成果を収めたと思われる。

F. 健康危険情報  
総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Proteomics-based analysis of invasion-related proteins in malignant gliomas.

Maruo T, Ichikawa T, Kanzaki H, Inoue S, Kurozumi K, Onishi M, Yoshida K, Kambara H, Ouchida M, Shimizu K, Tamaru S, Chiocca EA, Date I.  
Neuropathology. 2012 Nov 1;1440-1789.

2. Bimodal anti-glioma mechanisms of cilengitide demonstrated by novel invasive glioma models. Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, Fujii K, Yoshida K, Inoue S, Michiue H, Chiocca EA, Kaur B, Date I.  
Neuropathology. 2012 Sep;1440-1789

3. Cilengitide treatment for malignant glioma: current status and future direction. Kurozumi K, Ichikawa T, Onishi M, Fujii K, Date I.  
Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52(8):539-47

4. Therapeutic effect of suicide gene-transferred mesenchymal stem cells in a rat model of glioma.  
Kosaka H, Ichikawa T, Kurozumi K, Kambara H, Inoue S, Maruo T, Nakamura K, Hamada H, Date I.  
Cancer Gene Ther. 2012 ;19(8):572-8.

5. Role of VEGF and matrix metalloproteinase-9 in peritumoral brain edema associated with supratentorial benign meningiomas. Iwado E, Ichikawa T, Kosaka H, Otsuka S, Kambara H, Tamiya T, Kondo S, Date I.  
Neuropathology. 2012 Dec;32(6):638-46.

6. Usefulness of endovascular treatment for delayed massive epistaxis following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: a case report].  
Oka T, Sugiu K, Ishida J, Hishikawa T, Ono S, Tokunaga K, Date I.  
No Shinkei Geka. 2012 Jan;40(1):55-60

7. Anti-high mobility group box-1 antibody therapy for traumatic brain injury.  
Okuma Y, Liu K, Wake H, Zhang J, Maruo T, Date I., Yoshino T, Ohtsuka A, Otani N, Tomura S, Shima K, Yamamoto Y, Yamamoto H, Takahashi HK, Mori S, Nishibori M.  
Ann Neurol. 2012 Sep;72(3):373-84.

2. 学会発表

1. The 9<sup>th</sup> meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, Taipei in Taiwan 2012 April  
Multiple mechanisms of cilengitide treatment for malignant glioma]  
Date I et al.

2. 第30回日本脳腫瘍病理学会 名古屋2012年5月「小児テント上悪性グリオーマにおける予後因子の分子生物学的検討」伊達勲ら

3. 第18回日本遺伝子治療学会年次学術集会 熊本、2012年6月  
Integrin inhibitor cilengitide enhances anti-glioma efficacy of Oncolytic viral therapy  
Date I et al.

4. 第40回日本小児神経外科学会 岡山2012年6月  
小児テント上悪性星細胞腫における予後因子の分子生物学的検討  
伊達勲ら

5. 第26回中国四国脳腫瘍研究会 高松2012年8月  
テント上異所性上野腫の臨床像と治療結果  
伊達勲ら

6. European Association of Neurooncology 10<sup>th</sup> Meeting Marseille, France, 2012, Sep.  
Bimodal anti-glioma mechanisms of cilengitide demonstrated by novel invasive glioma model.  
Date I et al.

The Integrin antagonist cilengitide enhances anti-tumor effect of vasculostatin-expressing oncolytic virus  
Date I et al.

7. 日本分子脳神経外科学会 熊本2012年9月  
グリオーマに対する脳腫瘍溶解ウイルス療法におけるCysteine-rich61 (CYR61) の発現  
伊達勲ら

分子標的薬cilengitideの抗グリオーマ作用-DNAマイクロアレイを用いたOmics解析-  
伊達勲ら

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
特記事項なし

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）  
分担研究報告書

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究  
研究分担者 菊田健一郎 福井大学・医学部・脳脊髄神経外科 教授

研究要旨

初発膠芽腫に対してホウ素中性子補足療法（BNCT）、X 線の分割外照射、Temozolomide（TMZ）による化学療法の併用療法を行い、これまでの X 線と TMZ との併用治療群と比較することにより、BNCT の有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

腫瘍のみに選択的に放射線治療を行う BNCT の臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコルに乗っ取り、同意を得た患者に BNCT による治療を施行し、患者のフォローアップを行う。（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは福井大学医の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成22年度症例（007-001）に関しては、BNCT 後96週においても生存中であることを報告した。平成24年度は1名の登録ができ、現在、プロトコルにしたがい経過観察中である。

D. 考察

有害事象は認められなかった。

E. 結論

プロトコルを順守し、症例登録に協力していく。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ken Matsuda, Hiroaki Takeuchi, Yoshikazu Arai, Ryuhei Kitai, Tetsuya Hosoda, Kenzo Tsunetoshi, Hidetaka Arishima, Kazufumi Sato, Ken-ichiro Kikuta, Atypical and ischemic features in embolized meningiomas. Brain Tumor Pathol 29:17-24 2012

2. Hiroaki Takeuchi Tetsuya Hosoda Ryuhei Kitai Toshiaki Kodera Hidetaka Arishima Kenzo Tsunetoshi Hiroyuki Neishi Takahiro Yamauchi Kazufumi Sato Yoshiyuki Imamura Hiroshi Itoh Toshihiko Kubota Ken-ichiro Kikuta. Glioblastoma with oligodendroglial components: glioblastoma or anaplastic oligodendroglial tumors. Brain Tumor Pathol 29:154-9 2012
3. Hiroaki Takeuchi, Tetsuya Hosoda, Ryuhei Kitai, Toshiaki Kodera Hidetaka Arishima Kenzo Tsunetoshi, Hiroyuki Neishi, Takahiro Yamauchi, Kazufumi Sato, Yoshiyuki Imamura, Hiroshi Itoh Toshihiko Kubota, Ken-ichiro Kikuta. Clinicopathological features in the recurrence of oligodendroglioma and diffuse astrocytoma. Brain Tumor Pathol 2012 29:140-7 2012

2. 学会発表  
（国内学会）

1. 竹内 浩明、山内 貴寛、根石 拓行、常俊 顕三、有島 英孝、小寺俊昭、北井 隆平、菊田 健一郎、佐藤 一史、今村好章、伊藤浩史。Pilocytic astrocytoma と反応性アストロサイト：脳内海綿状血管腫周囲グリオーシスとの比較 2012. 5. 24 第4回国際脳腫瘍病理シンポジウム 名古屋 名古屋国際会議場
2. 竹内 浩明、山内 貴寛、根石 拓行、常俊 顕三、有島 英孝、小寺俊昭、北井 隆平、菊田 健一郎、佐藤 一史、今村好章、伊藤浩史。小児アストロサイトーマに関する問題点：pilomyxoid astrocytoma と悪性度分類に関して 2012. 5. 26 第30回日本脳腫瘍病理学会 名古屋 名古屋国際会議場

3. 竹内浩明、根石弘行、常俊顕三、磯崎誠、荒井大志、山田真輔、多田 愛弓、有島英孝、小寺俊昭、北井隆平、佐藤一史、菊田健一郎。術中画像(i-CT)を用いたグリオーマ手術摘出の検証 2012.9.7 第17回日本脳腫瘍の外科学会 横浜 ホテルニューグランド
4. 竹内浩明、根石弘行、常俊顕三、磯崎誠、荒井大志、山田真輔、多田 愛弓、有島英孝、小寺俊昭、北井隆平、佐藤一史、菊田健一郎 術中イメージ(i-CT)を用いた low grade glioma の手術治療戦略 2012.10.17 第71回日本脳神経外科学会学術総会 大阪 大阪国際会議場

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  
特記事項なし

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）  
分担研究報告書

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究  
研究分担者 大畑建治 大阪市立大学大学院・医学研究科・脳神経外科 教授

研究要旨

初発膠芽腫に対してホウ素中性子補足療法（BNCT）、X線の分割外照射、Temozolomide（TMZ）による化学療法の併用療法を行い、これまでのX線とTMZとの併用治療群と比較することにより、BNCTの有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

腫瘍のみに選択的に放射線治療を行うBNCTの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコルに乗っ取り、同意を得た患者にBNCTによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは大阪市立大学医の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成24年度は1名の登録ができた。一人目は、67歳女性。2012年10月に開頭腫瘍摘出術を施行した左側頭葉腫瘍の患者。組織診断は神経膠芽腫であった。Methionine-PETにて腫瘍の浸潤範囲を確かめた。2012年11月にBNCTを施行。施行途中、体動のため中止となっている。BNCT後の放射線照射と化学療法を施行し、腫瘍の増大は抑制されている。

D. 考察

有害事象は認められなかった。

E. 結論

プロトコルを順守し、症例登録に協力していく。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Chokyu I, Ishibashi K, Goto T, Ohata K. Oncogenic osteomalacia associated with mesenchymal tumor in the middle cranial fossa: a case report. J Med Case Rep. 2012;6(1):181, 2012

2. Uda T, Tsuyuguchi N, Okumura E, Shigihara Y, Nagata T, Terakawa Y, Sakamoto S, Ohata K: Extension of Quantifiable Modification of sLORETA for Induced Oscillatory Changes in Magnetoencephalograph. Open Neuroimag J 6:37-43, 2012

2. 学会発表

（国際学会）

1. Ikeda H., Tsuyuguchi N., Kunihiro N., Uda T., Goto T., Takami T, Ishibashi K, Ohata K: Analysis for the recurrence of meningioma using 11C-methionine PET. The 6th International Congress of the World Federation of Skull Base Societies and the 10th European Skull Base Society Congress 2012 2012.5.17 Brighton, UK

2. Ohata K, Ikeda H, Tsuyuguchi N, Kunihiro N Uda T, Goto T: Prediction of proliferative activity in meningiomas. Skull Base 2012 Conference 2012.9.24 Mumbai, India

（国内学会）

1. 露口尚弘、宇田武弘、池田英敏、國廣誉世、石橋謙一、大畑建治: メチオニンPETでのMRIfusion画像の有用性について. 第69回日本脳神経外科学会学術総会 2011.10.12 横浜

2. 露口尚弘、宇田武弘、池田英敏、國廣誉世、石橋謙一、大畑建治: Low grade gliomaの治療予後とMethionine-PETでの評価. 第29回日本脳腫瘍学会 2011.11.27 岐阜

3. Tsuyuguchi N, Ikeda H, Terakawa Y, Ohata K: Reconsideration of 11C-methionine Positron Emission Tomography for Differentiation between Recurrent Brain Tumor and Radiation Necrosis after Radiotherapy. 日本脳神経外科学会 第71回学術総会 2012.10.20 大阪

|                                                                                                            |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>H. 知的財産権の出願・登録状況<br/>(予定を含む。)</p> <p>1. 特許取得<br/>なし</p> <p>2. 実用新案登録<br/>なし</p> <p>3.その他<br/>特記事項なし</p> |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|



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）  
（分担）研究報告書

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究  
研究分担者 森内秀祐 りんくう総合医療センター・脳神経外科 部長

研究要旨

初発膠芽腫に対してホウ素中性子補足療法（BNCT）、X 線の分割外照射、Temozolomide（TMZ）による化学療法の併用療法を行い、これまでの X 線と TMZ との併用治療群と比較することにより、BNCT の有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

腫瘍のみに選択的に放射線治療を行う BNCT の臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコルに乗っ取り、同意を得た患者に BNCT による治療を施行し、患者のフォローアップを行う。（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは福井大学医の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成22年度は1名の登録ができたが、平成23年度、24年度は登録がゼロであった。

D. 考察

有害事象は認められなかった。

E. 結論

プロトコルを順守し、症例登録に協力していく。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：以下

①森内秀祐、他5名（1） 髄膜腫手術における 5-aminolevulinic acid を用いた術中蛍光顕微鏡手術：摘出率向上と神経障害回避を目指して

日本脳神経外科手術と機器学会 2012 Mar 大阪

②森内秀祐、他6名（1）

Cellular immunotherapy and boron neutron capture therapy for glioblastoma  
2012 ANNS Annual Scientific Meeting  
2012 Apr Miami, FL

③森内秀祐、他6名（1） 髄膜腫手術における 5-ALA を用いた術中蛍光診断の応用：摘出率向上と神経障害回避のために

日本脳神経外科学会総会 2012 Oct 大阪

④ 森内秀祐、他5名（1）

髄膜腫における 5-ALA を用いた術中蛍光顕微鏡手術：摘出率向上と神経障害回避のために  
日本脳腫瘍学会学術集会 2012 Nov 広島

⑤森内秀祐、他5名（6）

5-ALA による術中蛍光観察が摘出範囲の決定に有用であった SFT の 1 例  
日本脳腫瘍学会学術集会 2012 Nov 広島

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

特記事項なし

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）  
（分担）研究報告書

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究  
研究分担者 有田憲生 兵庫医科大学・脳神経外科 教授

研究要旨

初発膠芽腫に対してホウ素中性子補足療法（BNCT）、X 線の分割外照射、Temozolomide（TMZ）による化学療法の併用療法を行い、これまでの X 線と TMZ との併用治療群と比較することにより、BNCT の有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

腫瘍選択的高線量放射線治療であるBNCTを放射線局所照射とTemozolomide (TMZ) 併用化学療法に加えることで、初発膠芽腫に対する治療成績が改善することを証明し、新たな治療法を確立する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコールに乗っ取り、同意を得た患者にBNCTによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言及び厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して本試験を実施する。本研究は、兵庫医科大学倫理委員会の承認を得ている。患者に対しては、研究の意義、予測される治療効果、副作用などについて書面を用いて説明し、文書による同意を得る。

C. 研究結果

本年度の患者登録はなかった。

D. 考察

原発事故の影響で、原子炉を線源とすること、治療のためには研究施設まで赴かねばならないことに対する患者、患者家族の抵抗が強くなった。原子炉稼働時期と手術時期によっては術後BNCTまで通常の放射線治療よりも待機時間が長くなる場合があったことが患者の同意が得られなかったり、患者登録ができなかった主因と考えられた。

E. 結論

原子炉を使用せず、時間的、地理的にも有利な加速器を用いた院内BNCTの、早期臨床利用が待たれる。

F. 健康危険情報  
総括研究報告書参照

G. 研究発表  
1. 論文発表

著書

Izumoto S. Peptide Vaccine In.  
Yamanaka R. Glioma  
Immunotherapeutic Approach  
Texas:Landes Bioscience 2012:166-77

学術論文

[総説]

Izumoto S. Peptide vaccine. Review. Adv  
Exp Med Biol 2012:746:166-77

森鑑二, 有田憲生. Central Nervous  
System Tumor 脳腫瘍 中枢神経系原  
発悪性リンパ腫 中枢神経系原発悪性  
リンパ腫の標準治療と問題点. 癌と化学  
療法 2012:39(6):888-91

[原著]

大月道夫, 齋藤洋一, 笠山宗正, 有田憲生, 岡  
本新悟, 佐藤文三. オクトレオチド LAR  
治療が先端巨大症患者の QOL・臨床症  
状に与える影響. 日本内分泌学会雑誌  
2012:88(Suppl.):37-8

Morimoto S, Oka Y, Tsuboi A, Tanaka Y,  
Fujiki F, Nakajima H, Hosen N,  
Nishida S, Nakata J, Nakae Y, Maruno  
M, Myoui A, Enomoto T, Izumoto S,  
Sekimoto M, Kagawa N, Hashimoto N,  
Yoshimine T, Oji Y, Kumanogoh A,  
Sugiyama H. Biased usage of T cell  
receptor  $\beta$ -chain variable region genes  
of WT1 (Wilms' tumor gene)-specific  
CD8(+) T cells in patients with solid  
tumors and healthy donors. Cancer Sci  
2012:103:408-14

泉本修一, 森鑑二, 藤田重一, 友金祐介, 有田  
憲生, 田中春美. 高次機能障害の観点から  
みた高齢者に対する髄膜腫の手術治療  
Geriatric Neurosurgery 2012:24:15-20

[症例報告]

五十嵐陽子, 安藤久美子, 若田ゆき, 高田恵  
広, 石蔵礼一, 廣田省三, 白川学, 有田憲生, 関  
口昌弘, 松井聖. 下垂体に発生した  
Wegener 肉芽腫症の 1 例. 臨床画像  
2012:28(11):1388-91

2. 学会発表

[国際学会]

Arita N, Uchida K, Izumoto S, Tomogane  
Y, Ando K, Ishikura R. Late radiation

injury evaluated by MR susceptibility  
weighted images in long-term  
survivors of intracranial germ cell  
tumors. The 19th International Brain  
Tumor Research and Therapy  
Conference 2012.6 Niagara Falls

Izumoto S, Hashimoto N, Yoshimine T,  
Tsuboi A, Oka Y, Sugiyama H, Arita N,  
Clinical and immunological evaluation  
of WT1(Wilms'tumor gene 1) peptide  
vaccination for patients with recurrent  
adult PNET and glioblastoma. The  
19th International Brain Tumor  
Research and Therapy Conference  
2012.6 Niagara Falls

Oji Y, Berneman, Keilholz U, O'Reilly R,  
Saglio G, Wagner N, Heike Y, Lundin E,  
Mori E, Pauwels P, Papotti M, Anguille  
S, Cilloni D, Letsch A, Ohashi H, Ohno  
Y, Waelpu W, Duregon E, Hirota N,  
Udaka k, Izumoto S, Ohno S, Iwafuchi  
M, Fukuda M, Tatsumi N, Kaji M,  
Utada M, Oka Y, Sugiyama H.  
International harmonization on  
evaluation of WT1 positivity in solid  
cancers. The 6th International  
Conference on WT1 in Human  
Neoplasia 2012.11 kyoto

Mori K, Ishikura R, Tomogane Y, Izumoto  
S, Arita N. Usefulness of  
3D-PRESTO-MRI for the  
differentiation of malignant brain  
tumors. The 17th Annual Scientific  
Meeting and Education Day of the  
Society for Neuro-Oncology (SNO)  
2012.11 Washington, D.C.

Kanemura Y, Sumida M, Yoshioka E,  
Yamamoto A, Kanematsu D,  
Matsumoto Y, Fukusumi H, Takada A,  
Nonaka M, Nakajima S, Mori K, Goto  
S, Kamigaki T, Maekawa R, Shofuda T,  
Moriuchi S, Yamasaki M. Systemic  
adoptive immunotherapy using  
autologous lymphokine-activated killer  
cells improves temozolomide-induced  
lymphopenia of glioblastoma patients.  
The 17th Annual Scientific Meeting  
and Education Day of the Society for  
Neuro-Oncology (SNO) 2012.11  
Washington, D.C.

[国内学会]

泉本修一, 白川学, 笠山宗正, 有田憲生. ラト  
ケ嚢胞における血清 IGF-1 の経時的変化・  
非手術例と手術例について. 第 22 回日本  
間脳下垂体腫瘍学会 2012.2 東京

【国内学会つづき】

泉本修一,白川学,笠山宗正,有田憲生. ラトケ嚢胞における血清 IGF-1 の経時的変化-非手術例と手術例について. 第 22 回日本間脳下垂体腫瘍学会 2012.2 東京

白川学, 泉本修一, 有田憲生. 非機能性下垂体腺腫における術前後 IGF-1 値の経的变化-内視鏡単独手術と顕微鏡手術の比較- 第 22 回日本間脳下垂体腫瘍学会 2012.2 東京

友金祐介,森鑑二,蒲恵蔵,泉本修一,石蔵礼一,安藤久美子,若田ゆき,藤田重一,白川学,有田憲生. 小脳橋角部腫瘍の鑑別における MRI 磁化率強調画像(PRESTO 法)の有用性について. 第 35 回日本脳神経 CI 学会総会 2012.3 横浜

有田憲生. 頭蓋咽頭腫に対する手術アプローチ. (ビデオシンポジウム指定講演) 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 2012.10 大阪

泉本修一,森鑑二,友金祐介,有田憲生. 中枢神経原発悪性リンパ腫に対する標準治療とその問題点.(ビデオシンポジウム指定演者) 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 2012.10 大阪

森鑑二,泉本修一,友金祐介,有田憲生. 個別化大量メソトレキサート療法に向けた、薬物血中動態と投与量調節に関する検討. 日本脳神経外科学会第71回学術総会 2012.10 大阪

友金祐介,森鑑二,蒲恵蔵,泉本修一,石蔵礼一,安藤久美子,若田ゆき,藤田重一,白川学,有田憲生. 小脳橋角部腫瘍の鑑別における MRI 磁化率強調画像(PRESTO 法)の有用性について. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 2012.10 大阪

泉本修一,森鑑二,友金祐介,有田憲生. 悪性脳腫瘍における組織 WT1 タンパク発現形式の検討とワクチン治療効果. 第 30 回日本脳腫瘍学会学術集会 2012.11 広島

森鑑二, 泉本修一, 友金祐介, 有田憲生. 大量メソトレキサート療法における薬剤初回投与直後の血中濃度に関する検討. 第30回日本脳腫瘍学会学術集会 2012.11 広島

金村米博,隅田美穂,吉岡絵麻,山本篤世,兼松大介,松本有佳子,福角勇人,高田愛,埜中正博,中島伸,森鑑二,後藤重則,神垣隆,前川隆司,正札智子,森内秀祐,山崎麻美. テモゾロミド治療実施中の悪性グリオーマ患者に対するLAK細胞免疫療法の

有用性. 第30回日本脳腫瘍学会学術集会 2012.11 広島

【地方会等】

飯田倫子,友金祐介,藤田重一,森鑑二,蒲恵蔵,泉本修一,有田憲生. 視覚障害で発症した基底核 germinoma の一例. 第 63 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会 2012.4 豊中

飯田倫子,友金祐介,森鑑二,泉本修一,有田憲生. 腫瘍内出血で発症した Pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation(PPTID)の一例. 第 64 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会 2012.9 大阪

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  
特記事項なし

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）  
（分担）研究報告書

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究  
研究分担者 川端信司 大阪医科大学・脳神経外科 講師

研究要旨

大阪医科大学でこれまでに実施してきた、初発膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法（BNCT）における血中ホウ素動態を解析し、多施設共同研究プロトコルにおける血中ホウ素濃度と比較検討した。これまでに実施してきた同プロトコル（BPA、BSHの併用投与方法とBPA照射中静注）と本研究での薬物動態はほぼ一致し、照射中の血中濃度を各薬物由来の濃度として算出する手法の妥当性が見いだせた。

A. 研究目的

多施設共同研究プロトコルにおける血中ホウ素濃度（特にBPA、BSHの併用投与方法とBPA照射中静注）測定結果の解析。

B. 研究方法

大阪医科大学においてこれまでに実施してきた、膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法（BNCT）における血中ホウ素動態を解析し、多施設共同研究プロトコルでの薬物動態と比較検討した。

採血に関しては以下に示すプロトコル規定および実施マニュアル・ワークシートに則り実施した。

最初に、ホウ素化合物BSH 100mg/kgを照射13時間前から1時間かけて点滴静注する。ついで照射2時間前からBPA 500 mg/kgの静脈内投与を行う。投与速度は200 mg/kg/hr、2時間終了時より原子炉（KUR）にて熱外中性子の照射を開始し、照射中は100 mg/kg/hrで持続投与を行う。

実施マニュアルには以下の記載を行い、採血スケジュールはワークシートとして別に配布し実施している。

患者担当医は、プロトコルで規定されたスケジュールに則り、BSH・BPAの投与を行う。投薬後の採血は血中ホウ素濃度の測定用であり、指定した時間の採血をBNCT当日にKURへ持参のこと。（実施マニュアル）

採血ポイント：BSH投与終了、BSH投与終了から7, 8, 9, 10時間後、BPA投与開始の1時間後、照射直前・直後（ワークシート）

（倫理面への配慮）

当該治療は大阪医科大学および京都大学原子炉実験所両倫理委員会において承認を受け、実施した。血中濃度測定に関しては各施設とも共通した試験実施マニュアルに則り行った必要不可欠・最小限の実施にとどまる。

C. 研究結果

大阪医科大学においてこれまでに実施してきた、膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法（BNCT）における血中ホウ素動態を解析した結果、照射5時間前（BSH投薬から7時間）は $70.5 \pm 21.8 \mu\text{g}^{10}\text{Boron/mL}$ 、照射4時間前（BSH投薬から8時間）は $52.7 \pm 11.4 \mu\text{gBoron/mL}$ 、照射3時間前（BSH投薬から9時間）は $45.1 \pm 14.2 \mu\text{gBoron/mL}$ 、照射2時間前（BSH投薬から10時間）は $39.5 \pm 8.1 \mu\text{gBoron/mL}$ （n=29）であったのに対し、本研究における多施設共同臨床試験（n=29）ではそれぞれ、照射5時間前 $56.8 \pm 13.2$ 、照射4時間前 $50.7 \pm 12.3$ 、照射3時間前 $45.7 \pm 12.6$ および照射3時間前 $41.3 \pm 11.6$ とほぼ一致した。

照射中静注としたBPA 400 mg/kg/2hrs + 100 mg/kg/hrに関しては、既にBPA単剤での同一プロトコルの結果があり、照射前のホウ素濃度は $28.9 \pm 5.3 \mu\text{g}^{10}\text{Boron/mL}$ に対して照射直後（投薬から3時間後）の濃度は $28.1 \pm 4.6$ であり、照射中のBPA由来ホウ素濃度はほぼ一定（照射前に対し $0.98 \pm 0.06$ ）に保たれている。本試験では、照射前 $62.5 \pm 13.5$ 、照射直後（投薬から3時間後） $58.1 \pm 14.9$ （93%）であり、この間のBSH由来ホウ素濃度の減衰から単剤使用同様に血中濃度は良好に維持されている。

BSH由来血中ホウ素濃度の算出値は、照射前 $33.6$ 、照射後 $30.2 \mu\text{g/mL}$ となり、これをもとに計算したBPA由来ホウ素濃度は照射前 $28.9$ 、照射後 $27.9 \mu\text{g/mL}$ （照射前に対し $0.97$ ）となった。

D. 考察

これまでの大阪医科大学で実施された新規診断膠芽腫の原子炉BNCTの治療成績は、以前に国内・外で実施されてきた治療成績を上回る。これにはホウ素化合物の投与方法の改良、中性子深達性の工夫およびX線分割外照射の併用といった要因が考えられる。

本研究では今回臨床試験で得られた薬物動態を解析し、照射中のホウ素濃度は非常に良好に保たれていることが示された。ま

た、本研究ではこれまでの大阪医科大プロトコールを踏襲し、ホウ素化合物としてB SHとB P Aを併用しているが、2剤併用の際に問題となる個々の薬物由来の腫瘍・組織内硼素濃度の推定に関してはおおむね良好に算出できていたといえる。すなわち、B P A 400 mg/kg/2hr + 100 mg/kg/hの単剤プロトコールから得られたBPA由来血中ホウ素濃度は、照射中にはほぼ減衰することなく一定値を示し、その値は以前に実施されてきたB P A 250 mg/kgの治療プロトコールで得られるより高い値をとることが示されている。

B SHを併用することで、照射後のホウ素濃度は照射前より緩やかに減衰しているが、B SH由来のホウ素に関してはB P A投薬までの採血で得られる値（血中ホウ素濃度）から算出可能であり、照射中の各々の由来ホウ素濃度が算出可能となっており、これらは事後評価の値と良好に相関し、照射前の採血のみでB N C Tにより付与される腫瘍・正常組織の線量がシミュレーション可能であった。

#### E. 結論

これまでに実施してきた同プロトコール（B P A、B SHの併用投与法とBPA照射中静注）と本研究での薬物動態はほぼ一致し、照射中の血中濃度を各薬物由来の濃度として算出する手法の妥当性が見いだせた。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Fujimoto T, Andoh T, Sudo T, Fujita I, Moritake H, Sugimoto T, Sakuma T, Akisue T, Kawabata S, Kirihata M, Suzuki M, Sakurai Y, Ono K, Fukumori Y, Kurosaka M, Ichikawa H. Boron neutron capture therapy (BNCT) selectively destroys human clear cell sarcoma in mouse model. *Appl Radiat Isot.* 2013 Mar;73:96-100.

Barth RF, Vicente MG, Harling OK, Kiger WS 3rd, Riley KJ, Binns PJ, Wagner FM, Suzuki M, Aihara T, Kato I, Kawabata S. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. *Radiat Oncol.* 2012 Aug 29;7:146.

Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Meningiomas. Shinji Kawabata and Shin-Ichi Miyata

ke. Pp399 - 406. In *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications*, Sauerwein, W.A.G.; Wittig, A.; Moss, R.; Nakagawa, Y. (Eds.), (Springer Heidelberg New York Dordrecht London, 2012) ISBN 978-3-642-31334-9, 978-3-642-31334-9 (eBook)

Boron Neutron Capture Therapy as a Treatment Modality for High-Grade Gliomas.

Rolf F. Barth, M. Graca H. Vicente, Otto K. Harling, Kent J. Riley, Peter J. Binns, W. S. Kiger III, and Shinji Kawabata. Pp209 - 226. In *Malignant Gliomas: RMR V3 12; Series: Radiation Medicine Rounds Volume 3 Issue 2* Arnab Chakravarti, Martin Fuss, Charles Thomas, Jr. (Eds.), (demosmedical publishing, New York, 2012) ISBN 978-1-936287-76-5, 978-1-61705-148-7 (eBook)

#### BNCTとPETによる脳腫瘍の治療

川端信司, 松下葉子, 平松亮, *PET journal* (18): 28-30, 2012.

#### 2. 学会発表

病態診断にもとづいたホウ素中性子捕捉療法  
の適応と治療  
川端信司ほか  
第36回 日本脳神経C I学会総会, 2013/2/2-23

加速器中性子源に向けた原子炉BNCTの臨床  
経験の解析  
川端信司ほか  
第30回 日本脳腫瘍学会学術集会, 2012/11/25

悪性脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法  
10年の経験と近未来像  
川端信司ほか  
第50回 日本癌治療学会学術集会, 2012/10/25-27

Convection Enhanced Delivery (CED) が  
切り開く高分子ホウ素化合物のBNCTへの  
応用  
川端信司ほか  
第50回 日本癌治療学会学術集会, 2012/10/25-27

放射線治療後の再発悪性神経膠腫に対する  
ホウ素中性子捕捉療法  
川端 信司ほか  
第71回 日本癌学会学術総会, 2012/9/19-21

Background and trial design of the Phase I, open label, dose escalation study for safety and tolerability of boron neutron

capture therapy (BNCT) using boronophenylalanine (SPM-011) / accelerator BNCT system (BNCT30) for the patients with recurrent malignant glioma

S. Kawabata, et al.

The 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2012/9/10-14

Boron neutron capture therapy for the patients with malignant meningioma

S. Kawabata, et al.

The 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2012/9/10-14

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) について  
～難治性脳腫瘍治療への取り組み～

川端信司 (教育講演)

第113回 放射線治療かたろう会, 2012/9/8

High grade gliomaに対するホウ素中性子  
捕捉療法(BNCT)～10年のまとめと加速器  
中性子源に向けて～

川端信司ほか

日本脳神経外科学会 第71回学術総会,  
2012/10/17

ホウ素中性子捕捉療法について

川端信司(特別講演)

第3回 Japan Brain Tumor Allience  
(JBTA) 関西地区セミナー, 2012/11/3

Recent progress of boron neutron capture  
therapy (BNCT) for malignant glioma

S. Kawabata, et al.

Union for International Cancer Control  
(UICC) 2012 World Cancer Congress,  
2012/8/27-30

ホウ素中性子捕捉療法による悪性髄膜腫  
の治療成績

川端信司ほか

第21回 日本定位放射線治療学会,  
2012/6/1

Re-irradiation for recurrent malignant  
glioma by boron neutron capture  
therapy.

Shinji Kawabata, et al.

103rd American Association for Cancer  
Research (AACR) Annual Meeting,  
2012/3/31-4/4

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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  
特記事項なし

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）  
（分担） 研究報告書

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究  
研究分担者 道上宏之 岡山大学 助教

研究要旨

「新規ホウ素製剤の開発による BNCT の発展を目指した研究」  
現在の臨床研究において、BNCT による脳腫瘍患者の生存期間の延長が期待される。しかし、腫瘍組織でのホウ素濃度の上昇は認められるが、腫瘍細胞内部までの取り込みが認められないことが多い。ホウ素中性子捕捉反応の効果を十分に生かすために、細胞内導入型のホウ素製剤の開発を目指す。

A. 研究目的

現在、悪性神経膠腫に対する治療法は、手術療法・放射線療法・化学療法による集学的治療法であるが、その予後は極めて悪い。その理由として、血液脳関門に囲まれた脳という特殊な環境に発生した腫瘍であるため、他の癌腫で使用可能な分子標的薬等の多くの抗がん作用を有する薬剤の使用が非常に困難である。その中で、大阪医科大学脳神経外科を中心とするBPAとBSHの2種類のホウ素製剤を併用した中性子捕捉療法が、非常に高い効果をあげている。BNCTはホウ素の取り込んだ細胞に対して中性子線の照射を行うと、核反応を引き起こし、細胞障害を引き起こす。しかしながら、細胞内にホウ素を取り込んでいない腫瘍細胞に対しては効果が非常に少ない。この弱点を克服し、さらなるホウ素中性子捕捉療法を発展させるためには、新規のさらなる効果をもたらすホウ素製剤の開発が急務である。今回は、初発膠芽腫患者に対するBNCTの臨床研究をするのと同時に、その臨床研究から出た知見を研究へと盛り込み、新規ホウ素製剤開発の基礎研究も行う。

B. 研究方法

2種類のホウ素製剤のうちBPA(ホウ素フェニルアラニン)は、ホウ素一個に対してアミノ酸のフェニルアラニンが結合した化合物であり、アミノ酸の取り込みの高い増殖スピードの速い腫瘍細胞に多く取り込まれる。一方、BSHと呼ばれるホウ素12個からなるクラスター分子であり、非常に多くのホウ素を効率よく運ぶ長所はあるものの、細胞内への導入が出来ないため、ホウ素中性子捕捉療法による効果が低いといわれている。今回我々は、世界で初めて、ホウ素の細胞内局在を変化させ、中性子を照射した時の核へのダメージをシミュレーションすることにより、細胞内にホウ素を導入することが重要であるかの検討を行った。また、BSHに細胞膜を通過させることが可能なペプチドを細胞膜通過ペプチドを結合させ、細胞内への取り込みを検討した。本研究では、BSH-peptideと呼ばれる

新規ホウ素製剤の開発に取り組む。

（倫理面への配慮）

動物実験棟に関しては、岡山大学動物実験の規約に従い、委員会の承認を得て行う。

C. 研究結果

ホウ素化合物の細胞内局在による中性子照射後の核へのダメージのシミュレーションは、京都大学原子炉実験所にて共同研究に手行われた。細胞内導入効果のない細胞外膜に付着しただけのホウ素は、核へと局在するホウ素と比較して効果が60倍程度違うことが判明した。

細胞膜通過ペプチド（11R）は分解によりアミノ酸へと変化するため、非常に安全な新規ホウ素製剤であることが確認された。また、BSHを多数搭載したmulti-BSH-peptideを作製することに成功し、ペプチドによるホウ素製剤開発の分野の開発に成功した。腫瘍細胞に対しての投与で、投与2時間目よりホウ素の細胞内導入及び核への局在を確認した。さらに、担癌モデル動物を用いて、腫瘍のある腫瘍部位へ特異的にBSH-peptideが局在することを証明した。このホウ素製剤は、細胞内及び核へと導入されていることを動物実験レベルにて確認した。中性子照射により、従来のBSHと比較して1/100以下の低濃度にて効果を呈することを証明した。

D. 考察

腫瘍部におけるホウ素濃度が高い方が中性子捕捉療法により効果をもたらすことは周知の事実であるが、シミュレーションにより効果を定量したのは世界で初めてである。今回作製したBSH-peptideは、「細胞透過型ホウ素ペプチド」（2011年10月19日出願）特願2011-230059として、承認された。今後、このようなBSH-peptideが臨床応用される日も遠くないと思われる。げんざい、新規ホウ素製剤に関する論文を作製、投稿直前である。

E. 結論

ペプチドを用いた新規ホウ素製剤の開発に成功し、特許取得、今後の発展が期待される。



F. 健康危険情報  
総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Surgical and endovascular treatment for superior cerebellar artery aneurysms: report of two cases.  
Haruma J, Sugiu K, Shimazu Y, Michiue H, Tokunaga K, Date I.  
No Shinkei Geka. 2013 Jan;41(1):45-51.
2. CACNA1A variants may modify the epileptic phenotype of Dravet syndrome.  
Ohmori I, Ouchida M, Kobayashi K, Jitsumori Y, Mori A, Michiue H, Nishiki T, Ohtsuka Y, Matsui H.  
Neurobiol Dis. 2012 Oct 25;50C:209-217.
3. Induction of autophagic cell death of glioma-initiating cells by cell-penetrating D-isomer peptides consisting of Pas and the p53 C-terminus.  
Ueda Y, Wei FY, Hide T, Michiue H, Takayama K, Kaitsuka T, Nakamura H, Makino K, Kuratsu J, Futaki S, Tomizawa K.  
Biomaterials. 2012 Dec;33(35):9061-9.
4. Bimodal anti-glioma mechanisms of cilengitide demonstrated by novel invasive glioma models.  
Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, Fujii K, Yoshida K, Inoue S, Michiue H, Chiocca EA, Kaur B, Date I.  
Neuropathology. 2012 Sep 19. doi: 10.1111/j.1440-1789
5. Combining poly-arginine with the hydrophobic counter-anion 4-(1-pyrenyl)-butyric acid for protein transduction in transdermal delivery.  
Candan G, Michiue H, Ishikawa S, Fujimura A, Hayashi K, Uneda A, Mori A, Ohmori I, Nishiki T, Matsui H, Tomizawa K.  
Biomaterials. 2012 Sep;33(27):6468-75.
6. A protein transduction method using oligo-arginine (3R) for the delivery of transcription factors into cell nuclei.  
Hitsuda T, Michiue H, Kitamatsu M, Fujimura A, Wang F, Yamamoto

T, Han XJ, Tazawa H, Uneda A, Ohmori I, Nishiki T, Tomizawa K, Matsui H.

Biomaterials. 2012

Jun;33(18):4665-72.

7. Antidepressant-like effect of sildenafil through oxytocin-dependent cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation.  
Matsushita H, Matsuzaki M, Han XJ, Nishiki TI, Ohmori I, Michiue H, Matsui H, Tomizawa K.  
Neuroscience. 2012 Jan 3;200:13-8.

2. 学会発表

2012.9.10-14 15th International Congress on Neutron Capture Therapy

「Multi-linked BSH fused cell-penetrating peptide (multi-BSH-peptide) accelerated Boron Neutron Capture Therapy」

H. Michiue et al.

第30回日本脳腫瘍学会学術集会

「低酸素誘導による膠芽腫新規浸潤規定因子の発見とその機能解析」

道上宏之ら

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

1. 「細胞導入ペプチドと皮膚導入促進剤とを組み合わせた皮膚導入システム及び美白剤」 (2011年8月31日) 特願2011-189687
2. 「細胞透過型ホウ素ペプチド」 (2011年10月19日出願) 特願2011-230059
3. 「ペプチドタグによるタンパク質の細胞内運搬」 (2011年10月25日) 特願2011-233812
4. 「アクチン重合定量測定法を利用した抗浸潤薬新規スクリーニング法」 (2012年6月19日出願) 特願2012-137489
5. 「抗がん剤」 (フルボキサミンを配合することを特徴とする抗脳腫瘍治療薬剤 第二医薬用途) (出願日2012年11月30日) (特願2012-263317)

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
特記事項なし

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  |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|----------------|------|
| Miyatake S-I, et al.               | Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases. | Neuro Oncol.                    | [Epub ahead of print] |                | 2013 |
| Furuse M, Miyatake S-I, et al      | Bevacizumab Treatment for Symptomatic Radiation Necrosis Diagnosed by Amino Acid PET                                                           | Jpn J Clin Oncol                | [Epub ahead of print] | 1796-1799      | 2013 |
| 古瀬元雅、宮武伸一                          | 脳放射線壊死に対するベバシズマブ（アバスチン）療法                                                                                                                      | Annual Review 神経 2013           |                       | 150-155        | 2013 |
| 宮武伸一                               | 症候性放射線壊死の診断と治療                                                                                                                                 | 脳神経外科                           | 41(3)                 | 197-208        | 2013 |
| 宮武伸一、古瀬元雅                          | 高度医療（第3項先進医療）制度を用いた症候性脳放射線壊死の診断と治療                                                                                                             | PET journal                     | 18                    | 11-13          | 2012 |
| 宮武伸一、古瀬元雅                          | 脳放射線壊死の成因と治療 — 高度医療（第3項先進医療）の申請 —                                                                                                              | 脳神経外科ジャーナル                      | 21(6)                 | 472-479        | 2012 |
| Hitsuda T, Michiue H, et al        | A protein transduction method using oligo-arginine (3R) for the delivery of transduction factors into cell nuclei                              | Biomaterials                    | 33                    | 4665-4672      | 2012 |
| Candan G, Michiue H, et al         | Combining poly-arginine with the hydrophobic counter-anion 4-(1-pyrenyl)-butyric acid for protein transduction in transdermal delivery         | Biomaterials                    | 33                    | 6483-6475      | 2012 |
| Onishi M, Michiue H, Date I, et al | Bimodal anti-glioma mechanisms of cilengitide demonstrated by novel invasive glioma models                                                     | Neuropathology In press         |                       |                |      |
| Chokyu I, Ohata K, et al.          | Oncogenic osteomalacia associated with mesenchymal tumor in the middle cranial fossa: a case report                                            | Journal of Medical Case Reports | 6                     | Online journal | 2012 |
| Okuda T, Yoshioaka H, Kato A.      | Fluorescence-guided surgery for glioblastoma multiforme using high-dose fluorescein sodium with excitation and barrier filters.                | J Clin Neurosci                 | 19                    | 1719-1722      | 2012 |

|                              |                                                                                                           |                       |                          |           |      |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------|------|
| Tamura Y, Kuroiwa T. et al   | Hemorrhagic colloid cyst with intraventricular extension.                                                 | J Neurosurg           | 118(3)                   | 498-501   | 2013 |
| Barth RF, Kawabata S. et al. | Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. | Radiat Oncol          | 7:146<br>On line journal | 4274-4280 | 2012 |
| 森鑑二, 有田憲生                    | Central Nervous System Tumors 脳腫瘍 中枢神経系原発悪性リンパ腫 中枢神経系原発悪性リンパ腫の標準治療と問題点.                                   | 癌と化学療法                | 39(6)                    | 888-91    | 2012 |
| Kawaguchi T, Asai A, et al.  | A case of metastatic brain tumor causing multifocal cerebral embolism.                                    | Brain Tumor Pathology | 29                       | 63-67     | 2012 |
| Takeuchi H, Kikuta K, et al. | Glioblastoma with oligodendroglial components: glioblastoma or anaplastic oligodendroglial tumors.        | Brain Tumor Pathology | 29                       | 154-9     | 2012 |
| 小野公二                         | BNCTの課題と展望                                                                                                | PET Journal           | 18                       | 25-27     | 2012 |
| Hattori Y, Kirihata M, et al | Biological Evaluation of Dodecaborate-Containing L-Amino Acids for Boron Neutron Capture Therapy          | J. Med. Chem          | 55                       | 6980-6984 | 2012 |

# Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases

Shin-Ichi Miyatake, Motomasa Furuse, Shinji Kawabata, Takashi Maruyama, Toshihiro Kumabe, Toshihiko Kuroiwa, and Koji Ono

*Department of Neurosurgery, Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka, Japan (S.-I.M., M.F., S.K., T.K.); Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical College, Shinjuku, Tokyo, Japan (T.M.); Department of Neurosurgery, Tohoku University, Sendai, Miyagi, Japan (T.K.); Radiation Oncology and Particle Radiation Oncology Research Center, Research Reactor Institute, Kyoto University, Kumatori, Osaka, Japan (K.O.)*

**Background.** Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, has been used for the treatment of radiation necrosis. Thus far, however, there has been no definitive report on its use for the treatment of symptomatic pseudoprogression. Here we report 2 cases of successful treatment with bevacizumab for symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy (BNCT) was applied for recurrent malignant gliomas.

**Methods.** Two recurrent malignant gliomas received BNCT. Both cases were treated with intravenous administration of bevacizumab at the deterioration that seemed to be symptomatic pseudoprogression.

**Results.** The first case was recurrent glioblastoma multiforme and the second was recurrent anaplastic oligoastrocytoma. Both cases recurred after standard chemoradiotherapy and were referred to our institute for BNCT, which is tumor-selective particle radiation. Just prior to neutron irradiation, PET with an amino acid tracer was applied in each case to confirm tumor recurrence. Both cases showed deterioration in symptoms, as well as on MRI, at intervals of 4 months and 2 months, respectively, after BNCT. For the first case, a second PET was applied in order to confirm no increase in tracer uptake. We diagnosed both cases as symptomatic pseudoprogression and started the intravenous administration of 5 mg/kg bevacizumab biweekly with 6

cycles. Both cases responded well to this, showing rapid and dramatic improvement in neuroimaging and clinical symptoms. No tumor progression was observed 8 months after BNCT.

**Conclusions.** Bevacizumab showed marked effects on symptomatic pseudoprogression after BNCT. BNCT combined with bevacizumab may prolong the survival of patients with recurrent malignant gliomas.

**Keywords:** bevacizumab, boron neutron capture therapy, malignant gliomas, pseudoprogression.

With the advent of temozolomide (TMZ), concomitant chemoradiation and maintenance chemotherapy with TMZ have become the worldwide standard treatment for malignant gliomas (MGs), especially glioblastoma multiforme (GBM).<sup>1</sup> In GBM treatments, pseudoprogression (psPD) can be encountered with a relatively high frequency, especially in O<sup>6</sup>-DNA methylguanine-methyltransferase (MGMT) promoter methylated cases,<sup>2</sup> and intensive treatment might be the primary factor in psPD, as Brandsma et al reported.<sup>3</sup> Boron neutron capture therapy (BNCT) is biochemically targeted radiation based on the nuclear capture and fission reactions that occur when nonradioactive boron-10, which is a constituent of natural elemental boron, is irradiated with low-energy thermal neutrons to yield high linear energy transfer alpha particles and recoiling lithium-7 nuclei. Because these particles are released within a very short range, such as 9  $\mu$ m, the cytotoxic effects are confined within boron-10-containing cells.<sup>4</sup> Boron-10-containing compounds can be accumulated selectively into tumor cells by several mechanisms. For example,

Received October 8, 2012; accepted January 25, 2013.

Corresponding Author: Shin-Ichi Miyatake, MD, PhD, Department of Neurosurgery, Osaka Medical College, 2-7 Daigaku-machi, Takatsuki City, Osaka 569-8686, Japan (neu070@poh.osaka-med.ac.jp).