

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員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。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、ホウ素製剤を取り込んだ腫瘍細胞内部で、核反応を引き起こし、腫瘍選択的な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、研究を行った。原子炉の点検のため、中性子照射が行えないため、平成25年度の臨床研究は、行えなかった。これまでの、臨床研究を行った症例について、外来にて治療継続を行った。

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）平成25年度（原子炉休止中のために症例なし）により岡山大学よりホウ素中性子捕捉療法を施行。

平成25年度は、中性子源である京都大学原子炉実験所の原子炉の点検等により、ホウ素中性子捕捉療法は行うことが出来なかった。

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。平成25年度は、原子炉の都合上臨床研究を行えなかった。ホウ素中性子捕捉療法は、粒子線治療の1つの分野であるが、ホウ素の投与方法並びに中性子照射等の幾つかの治療に関わる要素が存在し、数多く中性子捕捉療法を行っている施設と、比較的少ない症例の施設間で、技術的な差が生まれるかどうかは、不安視されていたが、岡山大学では、主管の大阪医大と同等の成績及び安全性の確保は出来たと考えられる。

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。

平成25年度は、京都大学原子炉実験所の中性子源の点検等による、不可避な事情により、臨床研究は出来なかったが、岡山大学にて、

ホウ素中性子捕捉療法を完遂できる十分な体制は出来たと思われる。
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。多施設共同研究における、分担研究者として、岡山という、中性子源のある京都大学原子炉実験所（大阪府泉南郡熊取町）遠方の地ではあるが、十分に臨床研究が行えることを証明した。

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

- 1)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, 2013, 33(2), 162-174
- 2)Gene expression profiling of the anti-glioma effect of Cilengitide. Onishi M, Kurozumi K, Ichikawa T, Michiue H, Fujii K, Ishida J, Shimazu Y, Chiocca EA, Kaur B, **Date I**.
Springerplus. 2013 Apr 15;2(1):160.
- 3)Proximal vertebral body fracture after 4-level fusion using l1 as the upper instrumented vertebra for lumbar degenerative disease: report of 2 cases with literature review. Yasuhara T, Takahashi Y, Kumamoto S, Nakahara M, Yoneda K, Niimura T, Tanoue T, Kusumegi A, Sennari T, Hijikata Y, Manabe H, Miyoshi Y, **Date I**, Ogawa K, Nishida K. Acta Med Okayama. 2013 Jun;67(3):197-202.
- 4)Assessment of the difference in posterior circulation involvement between pediatric and adult patients with moyamoya disease. Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, **Date I**.
J Neurosurg. 2013 Oct;119(4):961-5.4

- 5)Cognitive functions in Parkinson's disease: Relation to disease severity and hallucination. Wakamori T, Agari T, Yasuhara T, Kameda M, Kondo A, Shinko A, Sasada S, Sasaki T, Furuta T, **Date I**.
Parkinsonism Relat Disord. 2014 Jan 13. pii: S1353-8020
 - 6)Anti-HMGB1 antibody therapy for traumatic brain injury and neuropathic pain]. Okuma Y, **Date I**, Nishibori M. Nihon Yakurigaku Zasshi. 2014 ;143(1):5-9
 - 7)Epidemiology of Dural Arteriovenous Fistula in Japan: Analysis of Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET2). Hiramatsu M, Sugiu K, Hishikawa T, Haruma J, Tokunaga K, Date I, Kuwayama N, Sakai N. Neurol Med Chir (Tokyo). 2014;54(1):63-71.
2. 学会発表
- 1)第19回日本遺伝子治療学会年次学術集会 (The 19th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy), 岡山, 2013.07
Induction of an angiogenic factor, CYR61, oncolytic viral therapy for malignant gliomas, **Date I** et al.
 - 2)第19回日本遺伝子治療学会年次学術集会 (The 19th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy), 岡山, 2013.07
Analysis of combination therapy of the adenovirus vector carrying REIC/DKK-3 (AD-REIC) and the integrin antagonist cilengitide, **Date I** et al.
 - 3)第19回日本遺伝子治療学会年次学術集会 (The 19th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy) 岡山, 2013.07
The integrin antagonist cilengitide increases anti-tumor effects of vasculostatin-expressing oncolytic virus, **Date I** et al.
 - 4)第11回日本Awake Surgery研究会 東京, 2013.08
腫瘍摘出術中に言語機能の低下がみられる症例に対するマッピング・モニタリングの工夫, **伊達 勲**ら

5) XV WFNS World Congress of Neurosurgery (WFNS 2013) Seoul, Korea, 2013.09
Omics analysis of the anti-glioma effect by vasculostatin expressing oncolytic viral therapy combined with cilengtide, Date I et al.

6) XV WFNS World Congress of Neurosurgery (WFNS 2013) Seoul, Korea, 2013.09.
CYR61 as a prognostic factor in glioblastoma: the multivariate analysis of its immunohistochemical expression, Date I et al.

7) 第14回日本分子脳神経外科学会
横浜, 2013.10
C末端ペプチドによるオートファジー細胞死の誘導とクロロキン併用による抗腫瘍効果の増強, 伊達 勲ら

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