

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）（総合）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。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している。BNCTはホウ素を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、他施設共同研究の分担研究者として、BNCT臨床研究へ参加し、その結果を臨床研究情報センター（TRI）へと登録を行う。

B．研究方法

【倫理面・薬事への配慮】

臨床研究にあたって、岡山大学倫理委員会（平成21年11月24日、受付番号756）より承認を得た。岡山大学病院内でのホウ素製剤（BPA/BSH）の使用に当たっては岡山大学病院薬事委員会（平成23年6月15日開催）承認。

【臨床研究】

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4名（平成23年度1名・平成24年度3名・平成25年度0名）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。調剤に関しては、調剤部の複数の薬剤師が担当し、今後、岡山大学での調剤が可能な、体制

を構築した。

また、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。岡山大学病院から京大原子炉の往復に関しては、安全にかつ照射に合わせた、最適な経路を考慮し、事故や治療に影響なく遂行できる体制を確立した。

臨床研究登録に関しては、神戸の臨床研究情報センター（TRI）へ登録した。いずれも患者の同意を得て、患者の権利を最大限尊重する形で行われた。

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）合計4症例に対して、分担研究者所属の岡山大学よりホウ素中性子捕捉療法（BNCT）を施行

【1例目】53歳・女性・左側頭葉膠芽腫

平成23年6月23日 BNCT施行

【2例目】45歳・女性・右側頭葉膠芽腫

平成24年9月27日 BNCT施行

【3例目】63歳・女性・右側頭葉膠芽腫

平成24年9月27日 BNCT施行

【4例目】63歳・男性・右側頭葉膠芽腫

平成24年12月20日 BNCT施行

BNCT終了後、追加の24Gy（2 Gy X12回）の放射線治療及びTMZ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薬疹等が副作用として認められた。

D．考察

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、本臨床研究期間中に、計4症例（平成23年度1症例、平成24年度3症例）のBNCT臨床研究を行った。この症例数は、本研究の主管である大阪医科大学脳神経外科17症例に次ぐ症例数であり、多施設共同研究者の分担者として、十分に責務を全うしたと思われる。また、臨床研究を中止するほどの臨床事故も経験せず、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

研究代表者による総合研究報告書参照

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1)Mixed germ cell tumor and hemangioblastoma in the cerebellum: report of a rare coexistence. Ichikawa T, Hamazaki S, Sakai N, Otsuki Y, Wataya T, Kambara H, Shuin T, **Date I.** Brain Tumor Pathol. 2011 Jul;28(3):279-84.
- 2)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.
- 3)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
- 4)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

- 5)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.
 - 6)Mechanisms of tumor development and anti-angiogenic therapy in glioblastoma multiforme. Onishi M, Kurozumi K, Ichikawa T, **Date I.** Neurol Med Chir (Tokyo).2013;53(11):755-63.
 - 7)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.
 - 8)The integrin inhibitor cilengitide enhances the anti-glioma efficacy of vasculostatin-expressing oncolytic virus. Fujii K, Kurozumi K, Ichikawa T, Onishi M, Shimazu Y, Ishida J, Chiocca EA, Kaur B, **Date I.** Cancer Gene Ther. 2013 Aug;20(8):437-44.
- ### 2. 学会発表
- 1)The 4th International Neurosurgical Winter Congress joint convention with Hakuba Seminar and Korean Brain Tumor Society Winter Meeting, Hokkaido, 2011.02. Antiangiogenic and anti-invasive effect of cilengitide on experimental glioma model. **Date I** et al.
 - 2)日本脳神経外科学会第70回学術総会, 横浜, 2011.10, 浸潤性動物脳腫瘍モデルを用いたグリオーマ浸潤形態規定因子 Protein Xの検討, **伊達 勲**ら
 - 3)The 9th meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, Taipei in Taiwan 2012.04, Multiple mechanisms of cilengitide treatment for malignant glioma, **Date I** et al.
 - 4)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

- 5) 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. 6) The Integrin antagonist
cilengitide enhances anti-tumor effect
of vasculostatin-expressing oncolytic
virus. **Date I** et al.
- 7) 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, in oncolytic
viral therapy for malignant gliomas,
Date I et al.
- 8) XV WFNS World Congress of Neurosurgery
(WFNS 2013), Omics analysis of the
anti-glioma effect by vasculostatin
expressing oncolytic viral therapy
combined with cilengitide, **Date I** et
al.

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