

**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**

**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**

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 宮武 伸一

平成 26 ( 2014 ) 年 3 月

## 研究報告書目次

### . 総括研究報告

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 . . . . . 1

宮武 伸一

含む T R I 進捗状況報告書

### . 分担研究報告

BNCT における事前の治療計画による線量と事後の線量評価の検証, BSH, BPA 併  
用の有用性の確認 . . . . . 12

小野 公二

2 種のホウ素化合物 (BSH, BPA) の精製・純度分析、保存法について検討 . . 14

切畑 光統

本臨床研究への患者登録、加療、およびフォローアップ . . . . . 16

黒岩敏彦、浅井昭雄、加藤天美、伊達勲、菊田健一郎、大畑建治、森内秀祐  
本プロトコルにおける X 線追加照射の検討 (3 層のグラデーションと均一照射の  
比較) . . . . . 29

川端信司

細胞内導入型のホウ素製剤の開発 . . . . . 32

道上宏之

. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 34

. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 37

**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）  
統括研究報告書**

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  
研究代表者 宮武 伸一 大阪医科大学医学部 脳神経外科学 特任教授

**研究要旨**

新規診断神経膠芽腫の標準治療は手術による可及的摘出後に、X線による60Gyの外照射とアルキル化剤であるテモダール(TMZ)の経口投与による化学療法の併用治療が近年、確立されている。しかしながら、この治療を行っても患者の生存期間はおよそ1年であり、満足すべき成績ではない。この疾患群の治療成績を向上させるため、細胞生物学的に腫瘍細胞のみを標的化する粒子線治療である、硼素中性子捕捉療法と24GyのX線外照射およびTMZの投与を組み合わせたプロトコルにより多施設共同臨床試験を展開している。本研究はすでにUMIN(試験コード: TRIBRAIN0902)やNCI(NCT00974987)にもプロトコルを登録、公開しており、平成25年3月時点で30例に実施していた。しかしながら東日本大震災の影響で日本原子力機構研究4号炉が使用できず、かつ京大炉の停止期間が当初の予定より伸びたこともあり、当初の計画より症例登録が遅れたため、当初の症例登録期間をさらに平成26年1月31日まで延長して、症例登録予定数の確保に努めた。にもかかわらず、国内で唯一稼働中の京大炉も平成25年度は耐震工事化が規制当局により義務つけられ、実質6、7月の2月間のみ稼働に終わり、本臨床試験もこの2月間に2例の登録を行ったのみである。今後はこれら症例の経過を観察して、データを公開する予定である。

研究分担者	小野 公二	(京都大学・原子炉実験所)	教授)
研究分担者	切畑 光統	(大阪府立大学大学院)	特認教授)
研究分担者	黒岩 敏彦	(大阪医科大学)	教授)
研究分担者	川端 信司	(大阪医科大学)	講師)
研究分担者	浅井 昭雄	(関西医科大学)	教授)
研究分担者	加藤 天美	(近畿大学)	教授)
研究分担者	伊達 勲	(岡山大学)	教授)
研究分担者	菊田健一郎	(福井大学)	教授)
研究分担者	大畑 建治	(大阪市立大学)	教授)
研究分担者	森内 秀祐	(市立泉佐野病院)	部長)
研究分担者	道上 宏之	(岡山大学)	助教)

## A . 研究目的

硼素中性子捕捉療法 (BNCT) は原子炉からの中性子線による細胞選択的高線量粒子線治療法である。われわれは破綻した血液脳関門のみを通過しうる sodium borocaptate (BSH) と、悪性腫瘍において亢進している蛋白代謝を利用し、アミノ酸トランスポーターを利用して硼素を運搬しうる boronophenylalanine (BPA) を用いて、腫瘍選択的な硼素の集積を可能ならしめ、この腫瘍選択的な硼素蓄積を、治療薬である BPA をトレーサーとした PET により確認証明している (J Neuro-Oncol 65:159-165, 2003)。正常神経組織に浸潤発育することから治療困難な膠芽腫の治療においては理想的な放射線治療法といえる。

この治療概念は既存の放射線治療の概念とは全く異なり、国民の関心は高く、われわれの申請は先端医療開発特区 (スーパー特区) にも選定され、新規中性子源としての加速器 BNCT の治験も再発悪性グリオーマ患者を対象として、当研究代表者が治験責任医師として、すでに 2012 年 10 月より開始している。

一方、膠芽腫の根治は困難である。X 線と新規アルキル化剤テモダール (TMZ) による放射線化学療法がようやく標準治療として認められてきたが、それとても X 線単独治療群の生存期間中央値 (MST) 12 ヶ月にわずか 2.5 ヶ月の上乗せを追加したに過ぎない (Stupp R, et al, NEJM 2005)。われわれは化学療法の併用抜きでの新規診断膠芽腫に対する BNCT+X 線追加照射で MST23.5 ヶ月の成績を出し、単一施設での第 2 相臨床試験として、BNCT の治療効果を報告している (ハザード比 0.399,  $p < 0.004$ )。

これに続く step として、BNCT+X 線追加照射+TMZ により、新規診断膠芽腫に対する多施設による比ランダム化第二相臨床試験を行い、その治療効果を客観的に評価することを目的として、本臨床試験を行なっている。

平成 24 年度より加速器 BNCT および GMP グレード硼素化合物による再発悪性神経膠腫に対する第 1 相臨床試験 (治験) を別途開始している。これが順調に稼働すれば、原子炉に依存しない、世界初の病院内 BNCT が可能となる。本臨床研究の成功を加速器による院内 BNCT の基礎的 evidence とすることも目的である。

## B . 研究方法

京都大学原子炉 (KUR) および日本原子力機構研究 4 号炉 (JRR4) を使用し、新規診断膠芽腫に対して BNCT plus X 線分割照射 (XRT) plus TMZ による化学療法併用の多施設共同第二相臨床試験のプロトコルを実施した。ただし、JRR4 は東日本大震災の影響を受け、実際には稼働し得なかったため KUR のみを用いた。プロトコルの骨子は、診断確定後の新規診断膠芽腫に対して、BNCT plus XRT plus chemotherapy の治療効果を検討解析することにある。具体的には、集積機序の異なる 2 種類の硼素化合物 (BSH, BPA) を用いた BNCT を BPA-PET の結果をもとにした線量計画下に行った。その後 X 線による分割外照射を追加した。腫瘍の再発は腫瘍底部からが多く、放射線壊死の発生は脳表からが多いことを考慮し、適当な線量の X 線外照射を 3 層に分けて gradient をかけて照射する。すなわち、BNCT の中性子照射方向に直交する対向 2 門照射とし、GTV (術前腫瘍造影域) plus 2.5cm を clinical target volume (CTV) として設定し、脳表より、CTV 最深部までを 3 層に分けた上 multi-leaf collimator を使用して、上記線量を half-field technique を用いて照射した。本法により、放射線壊死、深部再発双方が減少すると予想される。BNCT 直後より、外照射終了時まで TMZ 75mg/m<sup>2</sup> の連日投与を行い、放射線治療終了後より、腫瘍再発が認められるまで、TMZ 150-200mg/m<sup>2</sup> の投与を 5 days/28 days cycle で行う。治療効果の検討は全生存期間を以下の対照群と比較して行う予定である。すなわち 2006 年 9 月に TMZ が保健医療として認められて以来の各施設で行われている、標準治療 (いわゆる Stupp の regimen, Stupp, et al. NEJM 352: 987-996, 2005) を行った新規診断膠芽腫の治療成績を historical control として比較検討する。合わせて、予後別解析 (RPA) を EORTC の報告 (Mirimanoff, et al. J. Clin. Oncol. 24: 2563-2569, 2006) と比較して行う。

以上の臨床試験は大阪医科大学、岡山大学、近畿大学、兵庫医科大学、関西医科大学、市立泉佐野病院、大阪市立大学、福井大学さらに神戸大学も参加した多施設共同研究として施行している。症例の登録等のデータマネジメントや臨床試験の進捗案内、統計解析等は臨床研究情報センター (TRI) に業務委託している。

(倫理面への配慮)

これまでに、大阪医科大学で行ってきた BNCT の患者に対しては、BNCT を実施する際、その治療の原則、予想される治療効果、副作用等につき十分な説明の後、文書による同意を得てきた。よって、本プロトコル作成時にも、この臨床試験の必要性、主旨、方法等の説明文とともに、臨床研究の参加に対する同意書を作成し、倫理面での配慮を図った。また、本臨床試験に参加する諸施設でもこの同意書を作成し、症例ごとの同意を得ている。また、プロトコル、説明文、同意書も含めて参加各施設の倫理委員会および、TRI, 京都大学医療照射委員会のレビューを受けている。

C . 研究結果

1) 臨床試験の登録数

当初の症例登録期間を平成 26 年 1 月 31 日まで延長した。しかしながら、平成 25 年度は京大炉の耐震化工事が規制当局から義務つけられたため、平成 25 年度は 6, 7 月の 2 月のみの稼働に終わり、2 例のみの登録しか行えなかった。

総症例数は 45 例を予定していたが、そう登録数 32 名で登録打ち切りのやむなきに終わった。平成 26 年度を観察期間とし、その効果をそれぞれの施設で経験している X 線、TMZ 併用治療群 (historical control, HC 群) との間に全生存の差異の検討を予定している。本年度の報告は TRI より別の別添資料を参照いただきたい。

2) 登録症例の臨床経過と独立モニタリング委員会への諮問事項

臨床試験の性格上、いまだ各登録症例の経過は公表することはできない  
本年度は SAE に該当する重篤な有害事象の発生は認めず、独立モニタリング委員会への諮問事項は無かった。  
ただ、照射部位に一致した、脳血管の閉塞に起因下と思われる脳梗塞の報告を認めた。幸い無症候であり、SAE とは判定しなかったが、本臨床試験の参加施設には周知を行い、同様の症例の発生に備えるよう連絡を行った。

3) 分担研究者の研究

- A) 小野は「BNCT における事前の治療計画による線量と事後の線量評価の検証, BSH, BPA 併用の有用性の確認」に関する研究を行い、この成果に関しては分担研究報告書に詳述している。
- B) 切畑は「2 種のホウ素化合物 (BSH, BPA) の精製・純度分析、保存法」に関する研究を行い、その成果については分担研究報告書に詳述している。
- C) 黒岩、浅井、加藤、伊達、菊田、大畑、森内は「本臨床研究への患者登録、加療およびフォローアップ」を行い、その成果についてはそれぞれの分担研究報告書に詳述している。
- D) 川端は「本プロトコルにおける X 線追加照射の検討 (3 層のグラデーションと均一照射の比較)」を行い、その成果については分担研究報告書に詳述している。
- E) 道上は「細胞内導入型のホウ素製剤の開発」を行い、その成果については分担研究報告書に詳述している。

D . 考察および E . 結論

本臨床試験は 3 年計画であり、本年度が最終年度であり、当初は今年度に成績を公表する予定であったが、JRR4 が東日本大震災の影響により稼働できない状況となり、また京大炉の耐震化工事により症例登録の延長を必要としたので、本試験の成績公表は次年度以降に行わざるを得ない。

現在までの登録症例においては前述の様な副作用を経験しているのみであり、独立モニタリング委員会からは臨床試験の中止を勧告されるような事象は生じていない。

F . 健康危険情報

主任研究者および分担研究者にはなんら健康被害は認めていない。

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1)宮武伸一：症候性脳放射線壊死の診断と治療 脳神経外科 41(3):197-208, 2013.
- 2)Kawabata S, Miyatake S, et al.: Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. J Neurosurg. 119(4):837-44, 2013.
- 3)宮武伸一：腫瘍選択的粒子線治療「ホウ素中性子捕捉療法」と抗血管新生薬による症候性脳放射線壊死の治療 脳神経外科ジャーナル 22:605-612, 2013.
- 4) Miyatake S, et al.: Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases. Neuro Oncol.15(6):650-55, 2013.
- 5)Hirota Y, Miyatake S et al.: High linear-energy-transfer radiation can overcome radioresistance of glioma stem-like cells to low linear-energy-transfer radiation. J Radiat Res. 55(1):75-83, 2014.
- 6)Hiramatsu R, Miyatake S, et al.: Identification of early and distinct glioblastoma response patterns treated by boron neutron capture therapy not predicted by standard radiographic assessment using functional diffusion map. Radiat Oncol. 8(1):192, 2013
- 7)Miyatake S, et al.: Boron neutron capture therapy with bevacizumab may prolong the survival of recurrent malignant glioma patients: four cases. Radiat Oncol. 9(1):6, 2014.
- 8)Miyata T, Miyatake S, et al.: The roles of Platelet-Derived Growth Factors and their receptors in brain radiation necrosis. Radiat Oncol. 9(1):51, 2014
- 9)Yoritsune E, Miyatake S, et al.: Inflammation as well as angiogenesis may participate in the pathophysiology of brain radiation necrosis. J Radiat Res in press.

## 2. 学会発表

- 1)宮武伸一：アミノ酸 PET による脳腫瘍の診断と治療への応用：腫瘍選択的粒子線治療 BNCT とアバスタチンによる症候性脳放射線壊死の治療 第 6 回関西脳核医学研究会 特別講演, 2013 年 3 月 4 日
- 2)Miyatake S: Bevacizumab for progressive radiation necrosis: Institutional results and ongoing nation-wide clinical trial. 10th ASNO meeting , Mumbai, 2013 年 3 月 22 日
- 3)Miyatake S: Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. 10th ASNO meeting , Mumbai, 2013 年 3 月 23 日
- 4)宮武伸一：症候性脳放射線壊死に対する診断と治療 第 72 回日本医学放射線学会総会 教育講演、2013 年 4 月 12 日、横浜
- 5)宮武伸一、他 16 名：薬事承認を目指した多施設共同研究、第 3 項先進医療「症候性脳放射線壊死の核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」日本脳神経外科学会 第 7 2 回学術総会シンポジウム 2013 年 10 月 18 日、横浜
- 6)宮武伸一、他 16 名：「症候性脳放射線壊死の核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」薬事承認を目指した多施設共同研究、第 3 項先進医療 JASTRO 2013 2013 年 10 月 20 日、青森
- 7)Miyatake S: Bevacizumab for progressive radiation necrosis with the nuclear medicine diagnosis: institutional results and ongoing nation-wide clinical trial SNO meeting 2013 年 11 月 23 日, San Fransisco
- 8)宮武伸一：悪性脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法の現状と未来 第 31 回日本脳腫瘍学会 2013 年 12 月 9 日、宮崎

## 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



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 小野 公二 京都大学原子炉実験所・教授

研究要旨

膠芽腫に対する BNCT では、事前の治療計画の立案、実施、そして実施後には線量の精度検証が必須で、治療計画ソフトである SERA を用いて事前と事後の線量を検証した。以前から問題点として指摘されていた腫瘍線量の評価を、ホウ素の全血中濃度でなく、血漿中の濃度を用いて行い、腫瘍最低線量とも云うべきものを求めた。その結果、相対的に血漿中ホウ素濃度の高い BSH の臨床的意義が再確認され、BPA と BSH の併用の有効性も再確認できた。

A．研究目的

BNCTにおける正常組織と腫瘍間の線量比を改善する。

B．研究方法

1) 線量分布シミュレーションの為の条件

ホウ素化合物はBPAを想定し、その濃度の腫瘍と血液比は3.5を仮定した。血液中のホウ素濃度は25ppmとし、正常脳組織に対するBPAのCBE値は1.35、腫瘍に対するそれは3.8とした。血漿中のホウ素濃度は全血中濃度の1.3倍とした(臨床例から求めた平均値)。BSHにおいては、血液中のホウ素濃度は30ppmとし、正常脳組織に対するBSHのCBE値は0.38、腫瘍に対するそれは2.5とした。血漿中のホウ素濃度は全血中濃度の1.44倍とした(臨床例から求めた平均値)。さらに、腫瘍細胞の間質に存在するBPAのCBE値はBSHと同じと見なし、2.5とした。中性子のRBEは京大炉の中性子に対しては3.0とサイクロトロン中性子のそれは2.5とした。正常脳の線量は最大12Gy-Eq(生物学的光子等価線量)を制限線量とした。

2) 血漿中ホウ素濃度による線量の再評価

BSHでは血漿/全血 = 1.44、BPAではこの値は1.30になったので、このそれぞれの平均値を用いて、腫瘍線量を再評価した。

3) 治療計画ソフト

治療計画ソフトにはSERAを用いた。

(倫理面への配慮)

線量計算のモデルに用いた画像の患者は、倫理医員会での実施計画書の承認に加えて、個別にBNCTの適否を別委員会で審査し、承認を得た患者である。

C．研究結果

BPAを細胞内に取り込まなかった腫瘍細胞に対するBNCT効果は血漿中のホウ素濃度と、その場合のCBE値で決まると予想される。血漿中の濃度は、BSH BPAであるので、腫瘍ホウ素線量の最低値は、各々のホウ素化合物を単独で用いた場合、BSH使用時の方が高くなった。BSH > BPA+BSH > BPAの順であった。細胞への取り込みも勘案した最高線量は、BPA > BSH+BPA > BSHの順番であった。

D．考察

BNCTにおける腫瘍線量は確かさに関して多くの疑問がある。その所以はホウ素化合物のがん細胞による取り込みの不均一が避け難いからである。今回の検討では、血漿中のホウ素濃度を基礎に、この濃度で腫瘍間質に均一に分布しているとして、腫瘍線量を計算した。この血漿中ホウ素濃度を基礎に計算した線量は腫瘍最低線量とも云うことができる。その値では、BSHがBPAに優った。また、総合的に判断すると、2ホウ素化合物の併用の優位性が予想された。

E．結論

腫瘍の最低線量の視点に立つと、BSHの有用性が再確認でき、細胞への取り込みも考慮した最高線量の視点からは、BPAの優位性が確認できた。両線量を総合的に評価した場合には、併用の優位性が予想できる。局所予後には最低線量に関係すると考えられるので、ここで定義された最低線量の大小と局所予後との関係の解析が、今後、求められる。

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)Tanaka H, Ono K, et al.: Development of a simple and rapid method of precisely identifying the position of <sup>10</sup>B atoms in tissue: an improvement in standard alpha autoradiography  
Journal of Radiation Research, in press, doi: 10.1093/jrr/rrt110

### 2. 学会発表

- 1)7th Young Researchers BNCT Meeting, Sept. 22 - 26. in Granada,Spain. A study of boron-dose estimation using boron concentration in plasma.
- 2)7th Young Researchers BNCT Meeting, Sept. 22 - 26. in Granada,Spain. Invited Lecture : BNCT Research in KURRI and Start of Clinical BNCT Trial by Small Cyclotron Based Neutron Generator in KURRI

## 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 切畑 光統 大阪府立大学大学院・特認教授

研究要旨

膠芽腫の BNCT に供されている 2 つの硼素化合物 BPA および BSH・2Na の精製・純度分析、保存法について検討した。硼素化合物は固体（粉体）状態で供給・保存され、臨床現場で薬液に調製されている。このため、両ホウ素化合物の安定性確認や保存方法の最適化が重要である。本研究では、光、温度、酸素等の影響を評価、生成した不純物の化学構造と生成機構を推定、最適な保存法について考察した。

A . 研究目的

GMP品質BNCT用硼素化合物の調整、純度分析、安定性評価

B . 研究方法・C . 研究結果

BNCTに実用されている 2 つのホウ素化合物、すなわち BPA (*p*-boronophenylalanine) および BSH・2Na は、通常、医薬品質製品が固体（粉体）の状態で供給され、医療機関において保存、BNCTの実施直前に、適宜、薬液として調製される。本研究では、固体の硼素化合物を、酸素、温度、光等に暴露し、その純度を経時的に分析して、これらの外部要因が安定性に及ぼす影響を評価した。また、溶液状態に関しても同様に評価した。分析には高速液体クロマトグラフィー、質量分析計、核磁気共鳴スペクトル分析計等を用いて行った。

1 ) 固体 BPA の安定性と光、温度、酸素の影響

BPA の化学構造の中で外的要因に最も影響を受けやすいのは、ジヒドロキシボリル{-B(OH)<sub>2</sub>}基であるが、遮光下、窒素雰囲気的环境中、5 - 100日間、安定に保存された。しかし、通常の空気（含酸素、水分）雰囲気下、光存在下では、徐々に着色し、構造未確定の分解不純物が副生した。また、加温（60 以上）下では、ジヒドロキシボリル基部の分子間縮合物の副成生が認められ、過剰な脱水条件下の保存は適切でないと考えられる。

2 ) BPA 水溶液の安定性と温度、酸素の影響

中性および弱アルカリ、弱酸性領域の水溶液中で、BPA は比較的安定に存在するが、徐々に加水分解等の反応を受けて変化する。この分解反応は温度や酸素の存在によって促進され、特に酸素による影響が大であった。

脱ジヒドロキシボリル化によるフェニルアラニンやチロシンおよびホウ酸の生成が認められた。

3 ) 固体 BSH・2Na の安定性に及ぼす光、温度、酸素の影響

固体（粉状）BSH・2Na を、室温下、空气中に放置すると、水分を徐々に吸収して粘性状に変化した。また、反応性にメルカプト（-SH）基が変化したと考えられる副生成物が確認された。無酸素、無水条件下では 60 、5日間の保存でも副生成物の存在は認められなかった。

4 ) BSH・2Na 水溶液の安定性

水溶液中の BSH・2Na は、固体状態に比べて不安定であった。中性領域下の水溶液では、-SH 基間の-S-S-結合生成反応による 2 量体が副生した。2 量体の生成速度は、酸素、温度により促進され、特に酸素が 2 量体生成の鍵となっていた。また、2 量体が酸素存在下で更なる酸化したスルフォニル化 -S(O)-S(O)- やスルフォン化 -S(O<sub>2</sub>)-S(O<sub>2</sub>)-様酸化物の存在も確認された。

D . 考察・E . 結論

1 ) BPA の保存

BPA は外的物理的要因に対して比較的安定な物質であり、固体状態は溶液状態よりも安定である。外的要因の中では温度と酸素の影響が大きく、特に水溶液中では酸素の影響を大きく受けホウ酸が副生する。これらの事から、BPA の保存には遮光、無酸素、低温下の固体保存が望ましい。また、溶液状態（特に臨床用溶液）の長期保存を避け、脱気、窒素置換の配慮が肝要である。

## 2) BSHの保存

固体BSHは、水分、光を避け、無酸素、窒素雰囲気、低温下で長期保存が可能である。水溶液の保存では、酸素存在の有無が重要な要因であり、酸素存在下では酸化反応が進行し、-S-S-や-S(0)-等のイオウ原子酸化化合物が副生する。このため、無酸素、窒素雰囲気下での保存が最重要である。

## 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  
なし。
2. 学会発表  
なし。

## 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 黒岩 敏彦 大阪医科大学・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、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。本年度1例の症例登録（期間全体では17例）があり、プロトコール治療を実施した。

A．研究目的

多施設共同研究プロトコールによる初発膠芽腫に対するBNCTを主軸とした集学的後療法の有効性を検討する。

B．研究方法

大阪医大を中心とする多施設共同研究の体制を整え、策定したプロトコールにのっとり、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）

臨床研究プロトコールは大阪医科大学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、書面での同意を得た後に、適格審査を実施したうえで研究参加していただくこととした。

C．研究結果

平成22年度は5名の登録・治療を行い、平成23年度は4名を登録し3名に治療を実施した。24年度は7名の新規患者登録を行った。今年度は医療用原子炉稼働状況から、1例の登録にとどまり、期間総計17例の症例登録、16例に対しBNCTを含むプロトコール治療を実施した。

他に期間中数例の初発膠芽腫があったが、適格基準から本臨床試験への登録条件を満たさず、主に標準治療とされるテモゾロミド（TMZ）併用X線分割外照射が実施された。

D．考察

照射後早期・急性期の重篤な有害事象は経験しなかった。昨年度報告の有害事象である血液検査上のアミラーゼ高値（CTCAE v3.0 グレード4相当）は、本年度登録・治療の患者群でも認められたが、経過観察のみで軽快が得られている。

E．結論

今後もプロトコールを遵守し、引き続き観察は継続していく。

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) Kuroiwa T, Miyatake S et al. A surgical loupe system for observing protoporphyrin IX fluorescence in high-grade gliomas after administering 5-aminolevulinic acid. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013 Dec; 10(4):379-81.
- 2) Muragaki Y, Kuroiwa T et al. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. *J Neurosurg.* 2013 Oct; 119(4):845-52.
- 3) Masubuchi T, Kawabata S, Miyatake S, Kuroiwa T et al. Experimental study to understand nonspecific protoporphyrin IX fluorescence in brain tissues near tumors after 5-aminolevulinic acid administration. *Photomed Laser Surg.* 2013 Sep; 31(9):428-33.
- 4) Sun W, Miyatake S, Kuroiwa T et al. Gefitinib enhances the efficacy of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid in malignant brain tumor cells. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013 Feb; 10(1):42-50.

- 5) Ishikawa T, Miyatake S, Kuroiwa T et al. Role of Nrf2 in cancer photodynamic therapy: regulation of human ABC transporter ABCG2. *J Pharm Sci*. 2013 Sep; 102(9):3058-69.
- 6) Tamura Y, Kuroiwa T et al. Endoscopic surgery for hemorrhagic pineal cyst following antiplatelet therapy: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013; 53(9):625-9.

## 2. 学会発表

- 1) 脳腫瘍における18F-BPA PET画像の標準化を目指した解釈  
松下葉子、川端信司、黒岩敏彦、宮武伸一ほか  
**第51回日本癌治療学会学術総会** 京都  
2013/10/26
- 2) アミノ酸付加 BSHのBNCT用新規ホウ素化合物としての有用性および最適な投与条件の検討  
二村元、川端信司、宮武伸一、黒岩敏彦、切畑光統ほか  
**日本脳神経外科学会第72回学術大会**  
横浜 2013/10/16
- 3) アミノ酸付加 BSHのBNCT用新規ホウ素化合物としての至適投与プロトコール検討  
二村元、川端信司、宮武伸一、黒岩敏彦ほか  
**第10回日本中性子捕捉療法学会** 岡山  
2013/9/8

(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 浅井 昭雄 関西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25年度は症例登録なし。

**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) 稀な頭蓋骨 plasmacytoma の 2 例, Neuro-Oncology の進歩 2013 vol18-1 p54-57、大重英行、櫻井靖夫、岩田亮一、川口琢也、吉村晋一、浅井昭雄

2) 血管系脳腫瘍の画像と病理鑑別診断, Neuro-Oncology の進歩 2013 vol18-1 p40-45、河本圭司

3) INI-1 陽性を来した AT-RT の一例

Neuro-Oncology の進歩 2013 vol18-1、P60-61、瀬野敏孝、河本圭司、川口琢也、櫻井靖夫、吉村晋一、浅井昭雄

2. 学会発表

1) 前頭洞内発生髄膜腫の 1 例

岩田亮一、大重英行、亀井孝昌、川口琢也、櫻井靖夫、吉村晋一、浅井昭雄  
第 18 回日本脳腫瘍の外科学会 滋賀  
2013.9.19-20

2) 広範囲骨貫通性悪性脳腫瘍摘出後、チタンメッシュとアクリル樹脂を用いた一期的骨形成法の有用性

大重英行、櫻井靖夫、小原健太、永井泰輝、岩田亮一、川口琢也、吉村晋一、浅井昭雄

第18回日本脳腫瘍の外科学会 滋賀  
2013.9.19-20

3) 緩徐な腫瘍内出血増大を来した非小細胞性肺腺癌脳転移例(NSC)の特徴

大重英行、小原健太、永井泰輝、岩田亮一、川口琢也、櫻井靖夫、吉村晋一、浅井昭雄

第 72 回日本脳神経外科学術総会 横浜  
2013.10.16-18

**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 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25年度は1名の登録を行った。左後頭葉膠芽腫に対して5月に開頭腫瘍摘出術施行。術後本臨床試験に参加し、現在、経過観察中である。

D. 考察

新たな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)Okuda T, Hayashi H, Fujita M, Yoshioka H, Tasaki T, Nakagawa K, Kato A. Administration of gefitinib via nasogastric tube effectively improved the performance status of a patient with lung adenocarcinoma-derived meningeal carcinomatosis. *International Cancer Conference Journal* 2013

2)Okuda T, Kato A. Surgical Treatment for Multiple Brain Metastases. *Clinical Management and Evolving Novel Therapeutic Strategies for Patients with Brain Tumors*. 183-192, Intech 2013

2. 学会発表

1)奥田武司, 金田裕靖, 吉岡宏真, 田崎貴之, 藤田貢, 中川和彦, 加藤天美. 非小細胞肺癌の転移性脳腫瘍に対する治療戦略-driver oncogeneを標的とした個別化治療への展望-  
**第31回日本脳腫瘍学会学術集会(宮崎)**  
2013.12月

2)吉岡宏真, 藤田貢, 奥田武司, 田崎貴之, 加藤天美. グリオーマ幹細胞薬剤耐性化機序の解明とテモゾロミドの治療効果の向上  
**第31回日本脳腫瘍学会学術集会(宮崎)**  
2013.12月

3)田崎貴之, 奥田武司, 吉岡宏真, 藤田貢, 加藤天美. 海綿静脈洞経路にて胸膜転移を生じた膠芽腫の一例  
**第31回日本脳腫瘍学会学術集会(宮崎)**  
2013.12月

4)奥田武司,吉岡宏真,田崎貴之,藤田貢,加藤天美. 転移性脳腫瘍治療における脳神経外科医の役割-162例の外科的治療より考察-

**第51回日本癌治療学会総会(京都)**

2013.10月

5)奥田武司,吉岡宏真,田崎貴之,藤田貢,加藤天美. 転移性脳腫瘍の摘出術における手術工夫

**第18回日本脳腫瘍の外科学会(滋賀)**

2013.9月

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 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, 2013.07The 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 聡ら

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  
cilengitide, 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

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24年度は一例の登録を行い、25年度は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)基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第7回 神経鞘腫編. 脳神経外科速報  
23(4) : 410-414、2013
- 2)基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第8回 頭蓋咽頭腫編. 脳神経外科速報  
23(5) : 514-520、2013

- 3)基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第9回 トルコ鞍近傍部腫瘍:上皮系編.  
脳神経外科速報 23(6) : 642-648、2013
- 4)基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第10回 トルコ鞍近傍部腫瘍:グリオーマ編. 脳神経外科速報 23(7) :  
758-764、2013
- 5)基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第11回 髄芽腫:ロゼット構造の鑑別編.  
脳神経外科速報 23(8) : 872-878、  
2013
- 6)基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第12回 髄膜性腫瘍の鑑別編. 脳神経外科速報 23(9) : 1000-1007、2013
- 7)基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第13回 脳室内腫瘍編. 脳神経外科速報 23(10) : 1112-1019、2013
- 8)基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第14回 悪性リンパ腫編. 脳神経外科速報 23(11) : 1232-1239、2013
- 9)基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第15回 グリオースとグリオーマ編.  
脳神経外科速報 23(12) : 1350-1357、  
2013
- 10)Yoshida K, Sato K, Kitai R, Hashimoto N, Kubota T, Kikuta K : Coincident choroid plexus carcinoma and adrenocortical tumor in an infant. Brain Tumor Pathol. 2013 Apr;30(2):104-8.
- 11)Kitai R, Sasaki H, Matsuda K, Tsunetoshi K, Yamauchi T, Neishi H, Matsumura K, Tsunoda A, Takeuchi H, Sato K, Kikuta K : Measurement and cellular sources of the soluble interleukin-2 receptor in primary central nervous system lymphoma. Brain Tumor Pathol. 2013 Jan;30(1):34-9.

## 2. 学会発表

- 1) 竹内浩明、細田哲也、北井隆平、根石 拓行、常俊顕三、有島英孝、山田真輔、荒井大志、多田愛弓、菊田健一郎、佐藤一史、今村好章、伊藤浩史 .Pilocytic astrocytoma と pilomyxoid astrocytoma の上衣性分化と超微細構造の検討 2013.5.25 第 31 回日本脳腫瘍病理学会 東京 KFC ホール国際ファッションセンター
- 2) 竹内浩明、細田哲也、根石拓行 橋本智哉、有島英孝、小寺俊昭、北井隆平、菊田健一郎. Pilocytic astrocytoma の起源と発生についての新たな知見 : Piloid gliosis と pilomyxoid astrocytoma との関連 2013.10.18 第 72 回日本脳神経外科学会学術総会 横浜 パシフィコ横浜
- 3) 北井隆平、根石拓行、有島英孝、竹内浩明、菊田健一郎、佐藤一史 : DNA 修復および放射線感受性関連遺伝子 NBS1 ,RAD50 タンパクの脳腫瘍における発現 2013.05 第 31 回日本脳腫瘍病理学会

## 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25年度は症例の登録ができなかった。神経膠芽腫の症例は数例あったが、いずれもプロトコルに合わなかった。

**D．考察**

プロトコル対象症例がなかった。

**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) Ikeda H, Tsuyuguchi N, Kunihiro N, Ishibashi K, Goto T, Ohata K. Analysis of progression and recurrence of meningioma using (11)C-methionine PET. Ann Nuc Med. 2013 27:772-80, 2013
- 2) Uda T, Tsuyuguchi N, Okumura E, Shigihara Y, Nagata T, Terakawa Y, 2. Uda T, Takami T, Tsuyuguchi N, Sakamoto S, Yamagata T, Ikeda H, Nagata T, Ohata K. Assessment of cervical spondylotic myelopathy using diffusion tensor magnetic resonance imaging parameter at 3.0 tesla. Spine (Phila Pa 1976) 38:407-14, 2013
- 3) Kunihiro N, Goto T, Ishibashi K, Ohata K. Surgical outcomes of the minimum anterior and posterior combined transpetrosal approach for resection of retrochiasmatic craniopharyngiomas with complicated conditions. J Neurosurg 120:1-11. 2014
- 4) Takami T, Yamagata T, Ohata K. Posterolateral sulcus approach for spinal intramedullary tumor of lateral location: technical note. Neurol Med Chir(Tokyo).53:920-7.2013

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) Naohiro Tsuyuguchi, Kenichi Ishibashi, Hidetoshi Ikeda, Takehiro Uda, Kenji Ohata: The evaluation of Methionine PET and tumor proliferation for the prognosis of low grade glioma. 15th World Congress of Neurosurgery 2013/09/08-13, Seoul, Korea

2)Yuzo Terakawa, Naohiro Tsuyuguchi, Junya Abe, Hidetoshi Ikeda, Takeo Goto, and Kenji Ohata: The role of <sup>11</sup>C-methionine positron emission tomography in prediction of meningioma recurrence and progression. EANM'13 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2013/10/19-23 Lyon FRANCE

3)Junya Abe, Naohiro Tsuyuguchi, Yuzo Terakawa, Kenichi Ishibashi, Takashi Nagata, Kenji Ohata: Evaluation of pituitary adenoma and craniopharyngioma by Methionine positron emission tomography. EANM'13 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2013/10/19-23 Lyon FRANCE

4)Ohata K, Kunihiro N, Morisako H, Ishibashi K, Goto T: Surgery of Craniopharyngioma-Transcranial Approach. WFNS2013 XV WFNS World Congress of Neurosurgery 2013/9/8-13, Seoul, Korea

(国内学会)

1)露口尚弘、永田 崇、石橋謙一、大畑建治: 下垂体腫瘍および頭蓋咽頭腫におけるMethionine (MET) PETについて. 第23回日本間脳下垂体腫瘍学会 2013/03/15-16 鹿児島

2)大畑建治: 髄外腫瘍医学部脳神経外科. 第22回脳神経外科手術と機器学会 (CNTT) 2013/4/11-13 福岡

3)大畑建治: Master the Skull Base Surgery - Tumors 日本脳神経外科学会 第72回学術総会-2013/10/16-18 横浜

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 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**

**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りんくう総合医療センター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25年度は原子炉の稼働時間が限られたこともあり、症例登録がゼロであった。

**D．考察**

考察できる材料はない。

**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) 森内秀祐、他6名（1）Use of 5-aminolevulinic acid to detect residual meningioma and ensure total removal while avoiding neurological deficits. J Neurology Neurophysiology, 4:159-162, 2013

**2. 学会発表**

1) 森内秀祐、他3名（1）MGMTプロモーター非メチル化膠芽腫に対する免疫細胞治療およびベバシズマブ療法有効例. 日本脳腫瘍学会学術集会 2013Dec宮崎  
2) 森内秀祐、他5名（1）Use of 5-aminolevulinic acid for detection of residual meningioma for total removal and avoidance of neurological deficits 4th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology. 2013 Nov. San Francisco, CA, USA

**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 氏名 川端信司 機関名・職名 大阪医科大学・脳神経外科 講師

研究要旨

本臨床研究プロトコール“初発膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法、X線追加照射、化学療法が多施設第II相臨床試験”において提案した3層X線分割外照射（XRT）を解析し、通常のXRTを併用する場合と比較検討した。本研究で用いた8-, 16-, 24Gyの3層分割XRTでは、従来のBNCT併用XRTと同等の腫瘍線量を保ち、かつ正常脳の最大線量を減じた治療法となっていることが示された。

A．研究目的

多施設共同研究プロトコールによりBNCTに併用した3層X線分割外照射（XRT）について解析を加え、線量分布の妥当性に関する検討。

B．研究方法

多施設共同研究プロトコールによりBNCTに併用した3層X線分割外照射（XRT）の治療法は以下の如くである。

BNCT後にX線の外照射を2Gy×12回施行する。但し土曜日、日曜日、休日は照射を中止する。24GyのX線追加照射はBNCT後2週間前後に開始する。

腫瘍の再発は腫瘍底部からが多く、放射線壊死の発生は脳表からが多いことを考慮し、追加する。

24Gyを3層に分けて、脳表より、8, 16, 24Gyのgradientをかける。すなわち、照射はコプラナーにて行い、BNCTの中性子照射方向に可能な限り直交する対向2門照射とする。また、GTV（術前の造影MRIにおける造影陽性病巣）+2.0cmを臨床標的体積（CTV: clinical target volume）として設定し、脳表より、CTV最深部までを3層に分けた上multi-leaf collimatorを使用して、上記線量をhalf-field techniqueを用いて照射する。

但し、BNCT前の手術により造影域が全摘出された場合は、摘出腔プラス2.5cmをCTVとして設定する。また、CTV最深部の正常脳peak doseが8.7Gy-Eqを超える場合はXRT boost doseを減じ、total dose（分割換算、換算係数を3とする）として、50Gyを超えないようにXRT総線量を計算し、その1/3ずつのgradientを与えるものとする。本照射法において付与された腫瘍線量ならびに正常脳線量を、BNCTによる付与線

量と合算した。

BNCTの際の中心軸上線量分布に各臓器の / 値を元にしたLQモデルでの計算値との総和として評価した。

（倫理面への配慮）

治療に関する介入は行わず、治療後に後ろ向きとして追加評価のみを実施した。

C．研究結果

最初に腫瘍線量であるが、腫瘍塊の最深部を8cm、浸潤部を+2cmと想定した場合、BNCT単独での照射線量は12.9Gy（頭皮から10cm深部、 / =10）にとどまる。本プロトコール治療では36.9Gyとなり、従来の追加照射（+30Gy（2Gy×15fr））を実施した場合には42.9Gyであった。治療線量を60Gy-Eqと考えた場合、新旧両プロトコールではほぼ同等の約8.5cm深部に到達した。その際、BNCT単独では7.5cm（BPA単独では6.7cm）にとどまる。

また正常脳線量であるが、上記と同様に腫瘍最深部を8cmとすれば、BNCT単独での最大線量は、X線2Gy分割換算で43.9Gy（12.3Gy、 / =2、プロトコール規定の正常脳線量は13Gy）となり、+30Gyの従来プロトコールで73.9Gy、新プロトコールでは51.9Gyにとどまり、十分に耐用線量内に収まっている。また追加線量を20Gy均質照射に軽減しても正常脳の最大線量は63.9Gy、24Gyでも67.9Gyとなる。腫瘍最深部を5.5cm程度と比較的浅在性の場合を想定した場合、従来法で73.9Gy、新法で58.2Gyとなった。

D．考察

本試験で新たに用いた3層分割X線分割外照射法（8, 16, 24Gyのgradient）は、BNCTから寄与される比較的浅い部位での高線量を考慮した照射法であり、従来の20～30Gyの均一なX線分割外照射の追加で得られた

良好な抗腫瘍効果を維持しつつ、長期生存で危惧された浅部での照射線量を低減できている。

また個々の患者毎で異なる腫瘍深度を鑑みても、あらゆる状況で正常脳の線量低減と深部腫瘍の線量向上が可能であり、プロトコル規定によって、いずれの施設・症例においても均質な治療計画が実施できると考えられた。

#### E. 結論

本研究で用いた8-, 16-, 24Gyの3層分割XRTでは、従来のBNCT併用XRTと同等の腫瘍線量を保ち、かつ正常脳の最大線量を減じた治療法となっていることが示された。

#### 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) 悪性神経膠腫の放射線治療後再発例に対するホウ素中性子捕捉療法の成績. 川端信司、黒岩敏彦、小野公二、宮武伸一ほか **定位放射線治療** 18: 147-152. 2014
- 2) Identification of early and distinct glioblastoma response patterns treated by boron neutron capture therapy not predicted by standard radiographic assessment using functional diffusion map. Hiramatsu R, Kawabata Sほか *Radiat Oncol.* (査読有) 8: 192. 2013
- 3) Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. Kawabata S, Kuroiwa T, Miyatake Sほか *J Neurosurg.* (査読有) 119: 837-844. 2013
- 4) シリーズ 硼素中性子捕捉療法による治療症例 (1) 熱外中性子と2種類の硼素化合物併用による本邦初の脳腫瘍治療例. 川端信司、小野公二. *PET journal* 24: 10-11. 2013
- 5) 悪性脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法とPETのかかわり. 川端信司、黒岩敏彦、松下葉子、宮田至朗、平松亮、切畑光統、鈴木実、小野公二、宮武伸一. **CI 研究** 34: 119-125. 2012
- 6) 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、平松亮ほか (10人中1番) **定位放射線治療** 17: 75-81. 2013

- 7) 放射線治療の進歩・硼素中性子捕捉療法の現状と今後. 川端信司、栗飯原輝人. *PET journal* 22: 16-19. 2013
- 8) 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. **放射線治療かたろう会会誌** 18: 126-135. 2013
- 9) 悪性脳腫瘍の治療. 放射線治療のトピックス. ホウ素中性子捕捉療法. 川端信司、平松亮、宮武伸一. *Clinical Neuroscience* 31: 1174-1176, 2013

#### 2. 学会発表

- 1) Boron neutron capture therapy as a treatment modality for malignant brain tumors. S. Kawabata. **5th Trilateral Meeting on BNCT Research among KURRI, Taipei VGH and Tsing Hua University**. Clock Tower of Kyoto University 2013/04/06
- 2) Boron neutron capture therapy as a treatment modality for brain malignancies. S. Kawabata. **6th Trilateral BNCT meeting between Taiwan and Japan**. Medical Science & Technical Building, Taipei Veterans General Hospital, Taiwan 2013/12/13
- 3) 大阪医科大学における脳腫瘍治療例の報告 (悪性神経膠腫). 川端信司. **平成25年度京都大学原子炉実験所専門研究会** 熊取・大阪 2013/12/11
- 4) 大阪医科大学における脳腫瘍治療例の報告 (悪性髄膜腫). 川端信司. **平成25年度京都大学原子炉実験所専門研究会** 熊取・大阪 2013/12/11
- 5) ホウ素中性子捕捉療法による悪性神経膠腫の予後不良因子打開の可能性. 川端信司、平松亮、古瀬元雅、黒岩敏彦、近藤夏子、櫻井良憲、田中浩基、鈴木実、小野公二、宮武伸一. **第31回日本脳腫瘍学会学術集会** 宮崎 2013/12/8
- 6) 悪性脳腫瘍に対する原子炉中性子源によるBNCTの治療成績. 川端信司、平松亮、松下葉子、古瀬元雅、黒岩敏彦、鈴木実、小野公二、宮武伸一. **第51回日本癌治療学会学術総会** 京都 2013/10/24
- 7) 新規診断膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法を用いた多施設共同試験. 川端信司、平松亮、松下葉子、古瀬元雅、黒岩敏彦、近藤夏子、鈴木実、小野公二、宮武伸一. **日本脳神経外科学会第72回学術大会** 横浜 2013/10/18

- 8) 悪性脳腫瘍克服へ向けたホウ素中性子捕捉療法の試み. 川端信司、平松亮、古瀬元雅、松下葉子、宮武伸一、黒岩敏彦、鈴木実、増永慎一郎、近藤夏子、小野公二. **第72回日本癌学会学術総会** 横浜 2013/10/03
- 9) 新規診断悪性神経膠腫に対するBNCTの治療成績と多施設共同研究の近況報告. 川端信司、平松亮、二村元、弘田祐己、古瀬元雅、松下葉子、黒岩敏彦、宮武伸一、近藤夏子、鈴木実、小野公二、田中浩基、櫻井良憲、切畑光統. **第10回日本中性子捕捉療法学会** 岡山 2013/9/7
- 10) 悪性神経膠腫の放射線治療後再発例に対するホウ素中性子捕捉療法の成績. 川端信司、平松亮、古瀬元雅、二村元、大西宏之、黒岩敏彦、宮武伸一、近藤夏子、鈴木実、小野公二. **第22回日本定位放射線治療学会** 長島・三重 2013/5/25
- 11) 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、平松亮、松下葉子、古瀬元雅、宮武伸一、黒岩敏彦、鈴木実、小野公二. **第32回日本脳神経CI学会総会** 広島 2013/2/22
- 12) 初発膠芽腫の医療照射症例報告. 川端信司. **平成24年度京都大学原子炉実験所専門研究会** 熊取・大阪 2013/2/15
- 13) 初発膠芽腫多施設共同研究のプロトコールについて. 川端信司. **平成24年度京都大学原子炉実験所専門研究会** 熊取・大阪 2013/2/15
- 14) これまでに実施した医療照射の工夫. 川端信司. **平成24年度京都大学原子炉実験所専門研究** 熊取・大阪 2013/2/15

( 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進展させるためには、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, Sugi K, Shimazu Y, **Michiue H**, Tokunaga K, Date I. No Shinkei Geka. 2013 Jan;41(1):45-51.
- 2) Theranostic Protein Targeting ErbB2 for Bioluminescence Imaging and Therapy for Cancer. Han XJ, Sun LF, Nishiyama Y, Feng B, **Michiue H**, Seno M, Matsui H, Tomizawa K. Plos One 2013 17 ; 8(9):e75288
- 3) Cyclin G2 Promotes Hypoxia-Driven Local Invasion of Glioblastoma by Orchestrating Cytoskeletal Dynamics. Fujimura A, **Michiue H**, Cheng Y, Uneda A, Tani Y, Nishiki T, Ichikawa T, Wei FY, Tomizawa K, Matusi H. Neoplasia (2013) 15, 1272-1281
- 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 ;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 ;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 3;200:13-8.

2. 学会発表

- 1) 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.**
- 2) 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) 「細胞透過型ハウ素ペプチド」( 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.	15(6)	650-655	2013
Furuse M, Miyatake S-I, et al	Bevacizumab Treatment for Symptomatic Radiation Necrosis Diagnosed by Amino Acid PET	Jpn J Clin Oncol	43(3)	337-341	2013
Kawabata S, Miyatake S-I, et al	Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas	J Neurosurg	119	837-844	2013
宮武伸一	腫瘍細胞選択的粒子線治療「ホウ素中性子捕捉療法」と抗血管新生薬による症候性脳放射線壊死の治療	脳神経外科ジャーナル	22	605-612	2013
Miyatake S-I, et al.	Boron neutron capture therapy with bevacizumab may prolong the survival of recurrent malignant glioma patients: four cases	Radiation Oncology	9	6-	2014
Hirota Y, Miyatake S-I, et al	High linear-energy-transfer radiation can overcome radioresistance of glioma stem-like cells to low linear-energy-transfer radiation	Journal of Radiation Research	55	75-83	2014
Hiramatsu R, Miyatake S-I, et al.	Identification of early and distinct glioblastoma response patterns treated by boron neutron capture therapy not predicted by standard radiographic assessment using functional diffusion map	Radiation Oncology	8	192-	2013
Miyata T, Miyatake S-I, et al	The roles of platelet-derived growth factors and their receptors in brain radiation necrosis	Radiation Oncology	9	51-	2014
川端信司、 宮武伸一、ほか	悪性神経膠腫の放射線治療後再発例に対するホウ素中性子捕捉療法の成績	定位放射線治療	18	43-49	2014
川端信司、 宮武伸一、ほか	ホウ素中性子捕捉療法(Boron neutron capture therapy; BNCT)	Clinical Neuroscience	31	1174-1176	2013
Kuroiwa T, Furuse M, et al.	A surgical loupe system for observing protoporphyrin IX fluorescence in high-grade gliomas after administering 5-aminolevulinic acid.	Photodiagnosis and Photodynamic Therapy	10	379-381	2013

Muragaki Y, Kuroiwa T, et al.	Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors	J Neurosurg	119	845-52.	2013
Tanaka H, Ono K, et al.	Development of a simple and rapid method of precisely identifying the position of <sup>10</sup> B atoms in tissue: an improvement in standard alpha autoradiography	Journal of Radiation Research			in press doi: 10.1093/jrr/rrt110
Okuda T, Kato A, et al.	Administration of gefitinib via nasogastric tube effectively improved the performance status of a patient with lung adenocarcinoma-derived meningeal carcinomatosis	International Cancer Conference Journal 2013			DOI 10.1007/s13691-013-0148-0
Okuda T, Kato A.	Surgical Treatment for Multiple Brain Metastases.	Intech 2013		183-192	2013
Onishi M, Date I, et al.	Bimodal anti-glioma mechanisms of cilengitide demonstrated by novel invasive glioma models	Neuropathology	33	162-174	2013
Onishi M, Date I, et al.	Gene expression profiling of the anti-glioma effect of Cilengitide.	Springerplus	2	160	2013
Kitai R, Kikuta K, et al.	Measurement and cellular sources of the soluble interleukin-2 receptor in primary central nervous system lymphoma.	Brain Tumor Pathol	30	34-39	2013
Yoshida K, Kikuta K, et al.	Coincident choroid plexus carcinoma and adrenocortical tumor in an infant.	Brain Tumor Pathol	30	104-108	2013
Ikeda H, Tsuyuguchi N, Ohata K, et al.	Analysis of progression and recurrence of meningioma using <sup>11</sup> C-methionine PET	Ann Nucl Med	27	772-780	2013
Kunihiro N, Ohata K, et al.	Surgical outcomes of the minimum anterior and posterior combined transpetrosal approach for resection of retrochiasmatic craniopharyngiomas with complicated conditions	J Neurosurg	120	1-11	2014
Hang XJ, Michiue H, et al.	Theranostic Protein Targeting ErbB2 for Bioluminescence Imaging and Therapy for Cancer.	Plos One	17	e75288	2013



Fujimura A, Michiue H, et al.	Cyclin G2 Promotes Hypoxia-Driven Local Invasion of Glioblastoma by Orchestrating Cytoskeletal Dynamics.	Neoplasia	15	1272-1281	2013
Moriuchi S, et al	Use of 5-aminolevulinic acid to detect residual meningioma and ensure total removal while avoiding neurological deficits	J Neurology Neurophysiology	4	159-162	2013