

**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 23 - 25 年度 総合研究報告書

研究代表者 宮武 伸一

平成 26 ( 2014 ) 年 3 月

## 研究報告書目次

### . 総合研究報告

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 (4部)

### . 分担研究報告

BNCT における 1 門照射と 2 門照射の線量分布に関する比較検討 . . . . 31

小野 公二

2 種のホウ素化合物 ( BSH, BPA ) の精製・純度分析、保存法あるいはモノクロー  
ナル抗体の樹立と両化合物の細胞内分布 . . . . 34

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 . . . . 36

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、  
有田憲生

多施設共同研究プロトコルに関する背景因子の整理。2 . 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 B P A , B S H の併用投与方法と B P A 照射中  
静注 ) 測定結果の解析。3 . 多施設共同研究プロトコルにより BNCT に併用した  
3 層 X 線分割外照射 ( XRT ) について解析 . . . . 57

川端信司

より高い腫瘍集積性を求めて、細胞内導入型のホウ素製剤の開発 . . . . 63

道上宏之

. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 66

. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 71

**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）  
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平成 21 年度より展開している。研究遂行は本研究資金および平成 21 年度厚労科研費により遂行した。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、公開している。臨床研究の目標症例数は 45 例を設定していたが、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、また耐震工事のための休炉もあり、当初の計画より症例登録が滞った。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。しかしながら、京大炉の休炉のため、最終的には、上記日時において 32 例の症例登録にて臨床試験の打ち切りのやむなきにいたった。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）
研究分担者	有田 憲生	（兵庫医科大学	教授）

## 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。

上述のように平成 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 протокол 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 で行った。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) に業務委託した。

(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、総登録数 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。各年度登録数の報告は TRI より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 1 門照射と 2 門照射の線量分布に関する比較検討」に関する研究を行い、この成果につい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、保存法あるいはモノクローナル抗体の樹立と両化合物の細胞内分布」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、有田は「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「1 . 多施設共同研究プロトコルに関する背景因子の整理。2 . 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。3 . 多施設共同研究プロトコルにより 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」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「より高い腫瘍集積性を求めて、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、平成 25 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) Kawabata S, Miyatake S, et al.: Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. J Neurosurg. 119(4):837-44, 2013

2) 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.

- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Hiramatsu R, Miyatake S, et al.: Application of a novel boronated porphyrin (H2OCP) as a dual sensitizer for both PDT and BNCT. Lasers in Surgery & Medicine. 43(1):52-8, 2011.
- 10) Miyata S, Miyatake S, et al: CT imaging of transferrin targeting liposomes encapsulating both boron and iodine contrast agent by CED to F98 rat glioma for boron neutron capture therapy. Neurosurgery 68(5):1380-7, 2011.

- 11) Furuse M, Miyatake S, et al: Repeated treatments with bevacizumab for recurrent radiation necrosis in patients with malignant brain tumors: a report of 2 cases. J Neuro-Oncol. 102(3):471-5, 2011.
- 12) Nonoguchi N, Miyatake S, et al: The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical potential roles - " J Neuro-Oncol 105(2):423-31.2011.
- 13) 宮武伸一. II. 悪性脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法。癌と化学療法 38:927-932, 2011.
- 14) Kawabata S, Miyatake S, et al: Phase II clinical study of boron neutron capture therapy combined with X-ray radiotherapy/temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme-Study design and current status report. Appl Radiat Isot.69:1796-9, 2011.

## 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72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 Francisco
- 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実状と未来第31回日本脳腫瘍学会 2013年12月9日、宮崎
- 9) 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」第32回日本脳神経外科コンgres総会、2012年5月13日、パシフィコ横浜
- 10) 宮武伸一: PET Imaging, Using Amino-acid Tracer for the Analysis of Tumor and Brain Molecular Metabolism. 第30回日本脳腫瘍病理学会, ランチョンセミナー。2012年5月25日、名古屋国際会議場
- 11) Miyatake S: Effects of boron neutron capture therapy for malignant meningiomas. 19th International Brain Tumor Research and Therapy Conference. 2012年6月24日, Niagara Falls, Ontario, Canada.
- 12) Miyatake S: Bevacizumab for progressive radiation necrosis: Preliminary results and ongoing clinical trial. 2012年9月13日, 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, Tsukuba
- 13) Miyatake S.: BNCT can significantly prolong the survival of recurrent malignant glioma cases. 2012年9月14日, 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, Tsukuba
- 14) 宮武伸一: アミノ酸トレーサーPETによる放射線壊死と腫瘍再発の鑑別の重要性(薬事申請を目指して)。第71回日本脳神経外科学会学術集会シンポジウム。2012年10月17日、大阪国際会議場
- 15) 宮武伸一, 他: 悪性髄膜腫20例に対するBNCTの効果 第30回日本脳腫瘍学会学術集会。2012年11月25日、グランドプリンスホテル広島

- 16) Miyatake S: Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors, current status and future prospects. The 7th Pan-pacific Neurosurgery Congress. 2013年2月2日, Hilton Waikoloa Village, Waikoloa, Hawaii
- 17) Miyatake S: Review of BNCT studies related to treatment of malignant brain tumors BNCT: Past, Current and Future 14th International Congress of Radiation Research Satellite Symposium H23年8月、ワルシャワ
- 18) 宮武伸一: 高度医療(第3項先進医療)「症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」について。第51回日本核医学会学術総会 ワークショップ H23年10月、つくば
- 19) 宮武伸一: 脳腫瘍の放射線治療に伴う脳壊死 機序と対策。第24回日本放射線腫瘍学会学術総会 シンポジウム H23年11月、神戸
- 20) 宮武伸一: BNCT, Heavy particle。第24回国際がん研究シンポジウム H23年11月、東京
- 21) 宮武伸一: 高度医療(第3項先進医療)「症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」について。第70回日本脳神経外科学会学術総会 シンポジウム H23年10月、横浜
- 22) Miyatake S: Clinical application of BNCT for malignant brain tumor. 6th young researchers boron neutron capture therapy meeting H23年12月、台湾

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）（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 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、そして実施後には治療精度の検証が必須で、治療計画ソフトである SERA を用いて事前の計画を行った。先ず照射門数が線量の分布に如何に影響するかを検討した。京大炉の中性子ビームおよび現在、薬事治験第 1 相を実施中のサイクロトロンからの中性子ビームを用いて、正常脳が受ける線量を等しくした条件の下に、1 門照射と 2 門照射を比較検討した。シミュレーションには治療計画ソフトである SERA を用いた。いずれの場合も 2 門照射で顕著な分布の改善が得られたが、程度はサイクロトロン中性子ビームでより顕著であった。また、患者の位置固定装置に様々な工夫と改良を加えた結果、患部とコリメーターの近接性が改善し、中性子照射に必要な時間が短縮できた。また、腫瘍線量評価にホウ素の全血中濃度でなく、血漿中の濃度を用いると相対的に血漿中ホウ素濃度の高い BSH の意義が再確認された。

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。また、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) モデル腫瘍の占拠部位とビーム方向  
腫瘍は、後頭葉にある場合を想定し、1門照射にあっては、腫瘍の最深部を最短距離で照射出来る方向を選択した。また、2門照射ではビームが直交する2方向を選択した。
- 3) 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。
- 4) 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の適否を別委員会審査

し、承認を得た患者である。

C . 研究結果

得られた線量分布の比較

- 1) 京大炉の中性子ビームの場合  
1 門照射の腫瘍線量は30Gy-Eqから72Gy-Eqに分布した。2 門照射とした場合46Gy-Eqから82Gy-Eqに分布した。2 門照射を採用すれば顕著な最少腫瘍線量の大幅な増加が得られることが明らかになった。
- 2) サイクロトロンの中性子ビームの場合  
1 門照射の腫瘍線量は32Gy-Eqから76Gy-Eqに分布した。2 門照射とした場合54Gy-Eqから86Gy-Eqに分布した。2 門照射を採用すれば顕著な最少腫瘍線量の大幅な増加が得られることが明らかになった。その程度は、京大炉の中性子ビームを大きく凌いだ。
- 3) 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BSH使用時の方が高かった。

D . 考察

1 門照射においてもサイクロトロン中性子ビームでの線量分布が良好であったのは、サイクロトロン中性子のエネルギースペクトルが京大炉の中性子ビームのそれに比して高エネルギー側に偏っている故と考えられる。



高エネルギー中性子を含むビームを問題視する研究者もいたが、腫瘍への線量分布で有意に優れていることが分かり、問題点は氷解した。ただ、多門照射を採用した場合のビーム方向の変更に必要な時間を考えると、京大炉は勿論のこと、サイクロトロン中性子の場合においても更に中性子強度を高める必要がある。

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。腫瘍の最低線量と考えられる。その結果では、BSHがBPAに優れた。

#### E . 結論

多門照射は正常組織線量に対する腫瘍線量の比を大幅に上昇させることが可能であり、その線量比ではサイクロトロン中性子が有意に優れている。サイクロトロン中性子による多門照射では治療成績の更なる改善が期待される。また、BSHとBPAの併用は最低線量を引き上げると云う視点でも有効と考える。

#### 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)H.Tanaka, Y.Sakurai, M.Suzuki, S.Masunaga,T.Mitsumoto, K.Fujita, G.Kashino, Y.Kinashi, Y.Liu, M.Takada, K.Ono, A.Marubishi : Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source(C-BENS). Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1642-1645
- 2)M.Imoto, H.Tanaka, K.Fujita, T.Mitsumoto, K.Ono, A.Marubishi, 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(2011)1646-1648

3)H.Ueda, H.Tanaka, A.Marubishi, K.Ono, Y.Sakurai : The optimizations study of Bonnersphere in the epi-thermal neutron irradiation field for BNCT. Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1657-1659

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.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(2011)1803-1806

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(2011)1866- 1869

6)S. Masunaga, Y.Liu, H.Tanaka, Y. Sakurai, G. Kashino, M. Suzuki, N. Kondo, A. Marubishi, K. Ono : Effects of Employing a 10B-carrier and Manipulating Intratumor Hypoxia on Local Tumor Response and Lung Metastatic Potential in Boron Neutron Capture Therapy. Br. J. Radiol., 85(2012) 249-258

7)Fujii T, Ono K, et al.: Study on optimization of multi-ionization-chamber system for BNCT. Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1862-1865

8)小野公二、BNCTの課題と展望、PET Journal 18(2012)25-27

9)小野公二、射線治療・粒子線治療と日本における医学物理士教育、第2回ホウ素中性子捕捉療法(BNCT). ATOMO 原子力学会誌 Vol.54 No.9(2012) 47-51

##### 2. 学会発表

1)International Symposium for Radiation Research and Medical Physics, May 31 ~ June 2, 2011 in Shanghai, China, Invited Lecturer: Boron Neutron Capture Therapy for Cancers in Kyoto University Research Reactor Institute (KURRI)

- 2) ICRR-2011, Aug 27 ~ Sept 1 in Warsaw, Poland, Symposium Speaker: Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)-past, present and subjects in the future-
- 3) 6<sup>th</sup> Young Researchers BNCT Meeting, Dec 5 - 8 in Tsing Hua Univ. in Taiwan, Invited Lecturer: BNCT IN JAPAN • Experiences in Kyoto University Research Reactor Institute (KURRI)
- 4) 2011 BNCT Workshop on Clinical Applications, December 10<sup>th</sup> in VGH Taipei, Taiwan, Invited Lecturer: DEVELOPMENT OF ACCELERATOR NEUTRON SOURCE FOR BNCT - Present in KURRI and Future Prospects-, 7<sup>th</sup> Young Researchers BNCT Meeting, Sept. 22 - 26. in Granada, Spain. A study of boron-dose estimation using boron concentration in plasma.
- 8) 7<sup>th</sup> 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）（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 切畑 光統 大阪府立大学 21 世紀科学研究機構・特認教授

研究要旨

膠芽腫の BNCT 臨床に実用されている 2 つの硼素化合物、BPA 及び BSH の機器分析法及び免疫細胞化学的分析法に関して、原体の医薬品品質を検証・保証・分析する方法を確立した。また、抗 BPA 及び抗 BSH モノクローナル抗体を開発し、免疫細胞化学的手法による両硼素化合物の細胞分布の解析法を確立した。更に、高純度品の効率的な精製法、非臨床試験に関わる原体や薬液の安全な保存方法を開発した。

A. 研究目的

GMP品質硼素化合物の純度分析及び細胞内分布の確認法の開発、精製法の開発と非臨床試験に関わる安定性試験

B. 研究方法

膠芽腫BNCTに臨床実用されている 2 つの硼素化合物、*p*-boronophenylalanine (BPA) 及び disodium undecahydrododecaborate (BSH)を対象に、機器分析法及び免疫細胞化学分析法を確立した。薬剤原体や薬液の純度分析、不純物分析には、前者の方法を採用し、細胞内分布等の分析には後者の方法を採用する。また、これらの分析法を活用して高品質の精製法、保存法、類縁硼素薬剤の細胞内分布評価について検討する。

1) BPA及びBSH の機器分析

純度及び不純物測定を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)/質量分析、ICP(イオンプラズマ発光)分析を用いて行い、構造は核磁気共鳴(NMR)分析で確認する。

2) 免疫細胞化学分析法

別途、抗BPA及び抗BSHモノクローナル抗体を作製、培養がん細胞を用いて *in vitro*でのミクロ分布を分析する。

3) BPA、BSHの効率的精製法

無酸素、脱気純水を用いた再結晶化によるBPAの効率的な精製法を確立する。また、カチオン変換後のイオン交換樹脂カラムによるBSHの精製法についても検討する。

4) BPA、BSHの安定性評価と保存法の確立

固体(粉状)として供給されるBPA、BSH原体の外的物理要因(光、温度、酸素)に対する安定性、及び水溶液中の安定性を1)で得られた成果を基に評価する。また、外的要因により副生する不純物の生成機構と構造を推定し、最適保存法を確

立する。

C. 研究結果

1) BPA及びBSH の機器分析

BPAは、逆相HPLC/MSによるクロマト分析が効果的であった。BSHのHPLC分析も同様に可能であるが、精度の高い分析を行うには更なる検討が必要である。NMR分析、ICP分析による構造確認法も達成された。

2) 免疫細胞化学分析法

抗BPA及び抗BSHモノクローナル抗体を用いて、培養がん細胞におけるBPA及びBSHの細胞内ミクロ分布を可視化、画像化して解析・評価した。BPAは細胞質、核内に広く分布することが確認されたが、BSHでは鮮明な画像は得られず、分布を特定できなかった。

3) BPA、BSHの効率的精製法

沸騰直前の無酸素純水によるBPAの効率的な再結晶化精製に成功した。これにより品質の劣る粗BPAの精製が可能となった。

一方、BSH・2Na精製では、Naイオンを低水溶性のアンモニウム型に変換して精製した後、イオン交換樹脂カラムで再びナトリウム塩に変換する方法が最も効果的であった。

4) BPA、BSHの安定性評価と保存法の確立

固体粉末状のBPA、BSHは、比較的安定な化合物であるが、長期保存には無酸素下、低水分、低温、遮光の諸条件が必要であった。特に無酸素の条件が重要であった。中性領域の水溶液において、BPAはジヒドロキシボリル基が緩やかに加水分解され、ホウ酸、フェニルアラニン、チロシンが生じた。この反応は酸素存在下で加速された。一方、BSH水溶液では、酸素存在下でイオウ原子の酸化反応が起こり、2量体や

スルホンなどの酸化物の存在が推定された。

これらの事から、固体及び溶液の最適保存方法が提唱できた。

#### D . 結果およびE . 考察

##### 1 ) BPA及びBSH の機器分析

BPA は3つの極性な官能基を持つ難水溶性の化合物であり、UV 吸収を持つことから、逆相HPLC分析による純度分析が適していた。

一方、BSHはイオン性の無機化合物であり、UV吸収は非常に弱く検知が困難で、適切なHPLC分析法は報告されていない。今後、超高压HPLC分析法については検討課題である。

##### 2 ) 免疫細胞化学分析法

BNCTにおけるBPAの高い殺細胞効果は、BPAが核内に存在することが一因であるとされてきたが、本研究においても核内分布が改めて確認された。BSHは水溶性が高く、染色過程での流出や移動が予測され、この方法によるミクロ分布の確定は困難と考えられる。

この染色法は、短時間でホウ素薬剤分布を検知できることから、水溶性の低いBPAやBSH誘導体の検出に適していて、新規硼素薬剤開発のスクリーニング等において活用されている。

##### 3 ) BPA、BSHの効率的精製法

本研究で開発されたBPA、BSHの簡便で効果的な精製法は、原体の再生に有効で、分析用高純度標品の入手が可能となった。また、種々の誘導体精製にもこの方法が、応用され有効であった。

##### 4 ) BPA、BSH の安定性評価と保存法の確立

本研究により、両硼素化合物の安定性とこれに影響する外的要因が評価され、副生する不純物の構造が判明し、安全な保管方法が確立された。これらの結果は、今後、硼素薬剤保管や薬剤管理のガイドライン作製に役立つと期待される。

#### 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) Synthesis of optically active dodecaborate-containing L-amino acids for BNCT, *Applied Radiation & Isotopes*, **69** (2011) 1768-1770.

- 2) A Novel Modification Method of Peptides and Proteins by Anionic Dodecaborate Cage in Water, *Peptide Science* 2010 (2011) 105-108.

- 3) Dodecaborated-Containing L-Amino Acids as New Boron Carriers for Boron Neutron Capture Therapy, *Peptide Science* 2011 (2012) 19-22.

- 4) Biological Evaluation of Dodecaborate-Containing L- Amino Acids for Boron Neutron Capture Therapy, *J. Med. Chem.*, **55** (2012) 6980-6984.

- 5) Synthesis and Evaluation of Thiododecaborated □□□-Cycloalkyl Amino Acid for Boron Neutron Capture Therapy, *Peptide Science* 2012 (2013) 85-87.

##### 2. 学会発表

- 1) 負イオンホウ素クラスター含有アミノ酸の短段階合成法とBNCT用ホウ素薬剤としての評価, 日本化学会第92春季年会, 2012 (神奈川)

- 2) Synthesis and Evaluation of Thio-dodecaborated □□□□-Cycloalkyl Amino Acids for Boron Neutron Capture Therapy, 第49回日本ペプチド学会, 2012 (鹿児島)

- 3) ドデカボレート含有アミノ酸の*in vitro*における生理活性評価, 第10回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 2013 (岡山)

#### G . 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）（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 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。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。

**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、適格基準を逸脱（対側進展や造影病変の多発、髄腔内播種、高齢・若齢等）していたため、本臨床試験への登録条件を満たさなかった。これらの症例に対しては、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・急性期の重篤な健康被害は経験しなかったが、有害事象として血液検査上のアミラーゼ高値（CTCAE グレード4相当）を安全性評価委員会に報告を行った。

本事象は登録症例全体でも高率に認め、注意深く観察しているが、これに関連した臨床症状は経験せず、経過観察のみで軽快が得られている。

また、長期の経過観察で脳主幹動脈閉塞に伴う無症候性脳梗塞を経験したため、他施設に対しても観察期間中の脳血管評価に関し注意喚起を行った。

なお、登録後にプロトコール治療を行わなかった1例は、登録から治療までの間に病状（感覚性失語症）の進行があり、治療中の姿勢保持が困難と判断したことによる（医師判断）。

**E．結論**

国内で初めて計画・実施された原子炉中性子源を用いた悪性神経膠腫に対するホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の多施設共同研究に参加した。

これまでに大阪医科大学・単一施設で良好な成績を示してきた原子炉を中性子源とする本治療法であるが、本研究では統一プロトコールを用いて多施設での第2相試験として実施した。

医療用原子炉は年間の稼働期間が制限され、診断から治療まで急を要する悪性神経膠腫では計画通りのエントリーが難しい。しかしながら、試験期間内には多くの医師が本治療法に携わることができ、今後期待し得る加速器中性子源によるBNCTの人材育成という面でも本研究の意義は大きいと考える。

**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) 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.
- 7) Tamura Y, Kuroiwa T et al. Hemorrhagic colloid cyst with intraventricular extension. *J Neurosurg.* 2013 Mar; 118(3):498-501.
- 8) Tamura Y, Kuroiwa T et al. The use of intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in the microscopic resection of hemangioblastomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2012 Aug; 154(8): 1407-12; discussion 1412.

- 9) Ishikawa T, Miyatake S, Kuroiwa T et al. Transporter-Mediated Drug Interaction Strategy for 5-Aminolevulinic Acid (ALA)-Based Photodynamic Diagnosis of Malignant Brain Tumor: Molecular Design of ABCG2 Inhibitors. *Pharmaceutics.* 2011 Sep 14;3(3):615-35.

### 2. 学会発表

- 1) 脳腫瘍における<sup>18</sup>F-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
- 4) <sup>18</sup>F-BPA-PETを用いたグリオーマの悪性度診断(シンポジウム). 松下葉子、川端信司、宮武伸一、黒岩敏彦ほか、**第32回日本脳神経CI学会総会** 広島 2013/2/22
- 5) Fluorescence-guided neurosurgery for gliomas. T Kuroiwa, M Furuse, Y Kajimoto . **Joint Neurosurgical Convention The 6th International Mt.BANDAI Symposium for Neuroscience The 7th Pan - Pacific Neurosurgery Congress, Hawaii, USA.** 2013/1/29
- 6) 出血により急性水頭症をきたした脳室内良性嚢胞の2例. タッカー アダム, 黒岩敏彦ほか、第17回 日本脳神経外科救急学会, 2012/1/27
- 7) Hemangioblastomaに対する術中ICG血管撮影の有用性. 田村陽史、梶本宜永、黒岩敏彦、第12回 日本術中画像情報学会, 2012/7/7
- 8) <sup>18</sup>F-BPA-PETを用いた再発悪性脳腫瘍の確実な診断. 松下葉子、黒岩敏彦ほか、第71回 日本癌学会学術総会, 2012/9/19
- 9) 5-アミノレブリン酸を用いた悪性脳腫瘍の光線力学診断: ABCG2阻害剤の分子デザイン. 石川智久、黒岩敏彦、第71回 日本癌学会学術総会, 2012/9/19

- 10)悪性神経膠腫における分光蛍光輝度  
(スペクトラルラジアンズ)と病理組織  
学的因子との相関性について ~5-ALA  
蛍光診断能の向上を目指して~. 米田  
隆、黒岩敏彦ほか、第2回 ポルフィリン  
-ALA学会年会, 2012/4/28
- 11)当施設における悪性脳腫瘍治療の取  
り組み. 黒岩敏彦、第49回 愛媛脳神経  
外科懇話会, 2012/2/3 (特別講演)
- 12)悪性脳腫瘍治療における本学での取  
り組み. 黒岩敏彦、第19回 仙台脳神経  
外科セミナー, 2012/7/4 (特別講演)

(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）（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 浅井 昭雄 関西医科大学脳神経外科・教授

研究用紙

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関西医科大学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

Case1 74歳女性。

歩行障害、見当識障害で来院。CTにて右頭頂葉に4cm弱のring enhancementされる嚢胞性腫瘍を認め手術摘出した。全摘できPS2程度の状態でBNCT protocolを施行。その後、TMZ維持療法を施行。BNCT後20週のMRIで造影部分の増大から左半身麻痺、認知機能の低下を認めPSは増悪した。30週で痙攣を生じPS4で終末期管理となる。

Case2 67歳女性。

失語、記名力障害、視野障害にて来院。CTにて左側頭葉を中心とする長径5cmの腫瘍を認め手術摘出した。全摘でき、術後BNCTを施行した。外来にてTMZ維持療法を継続していたが、BNCT後10ヶ月で関連性を否定できないラクナ梗塞を発症し右半身麻痺となった。リハビリにてPS60程度まで回復。外来で経過観察を行い現在SDで生存中

D．考察

Case2で関連性を否定できない脳梗塞

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

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) Management of CNS tumors Brain tumor InTech 2011. 分担執筆. Research the Mechanism of Various Antineoplastic Agents With Use of Flow Cytometry in Vitro glioma cells Page 287-310. Hideyuki Oshige, Yoshihiro Numa, Takuya Kawaguchi, Kunikazu Yoshimura, Akio Asai, Keiji Kawamoto.

2) A case of metastatic brain tumor causing multifocal cerebral embolism Brain Tumor Pathology DOI 10.1007 p1-5 2011. Takuya Kawaguchi, Yasuo Yamanouchi, Yoshihiro Numa, Yasuo Sakurai, Takahiro Yamahara, Toshitaka Seno, Nobuaki Shikata, Akio Asai, Keiji Kawamoto.

3) 脳腫瘍外科の歴史 河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 2-3 医学書院 2011

4) 脳腫瘍の分類と発生頻度一分類 河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 4-5 医学書院 2011

5) グリオーマと類似疾患 泉山 仁、河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 18-23 医学書院 2011



- 6)術中迅速病理診断、河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 34-37 医学書院 2011
- 7)眼窩頬骨アプローチ 浅井昭雄、河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 64-67 医学書院 2011
- 8)鞍結節部髄膜腫 沼 義博、河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 148-151 医学書院 2011
- 9)頭蓋顔面領域の線維性骨異形成症 久徳茂雄、河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 226-229 医学書院 2011
- 10)日本における穿頭・開頭術の歴史 河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 28 医学書院 2011
- 11)ダンディの脳腫瘍用指剥離術 河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 46 医学書院 2011
- 12)先史時代の穿頭、西ヨーロッパでの発見 河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 111 医学書院 2011
- 13)先史時代の穿頭、アンデスでの発見 河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 171 医学書院 2011
- 14)先史時代の穿頭、穿頭の方法 河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 236 医学書院 2011
- 15)2007年WHO新分類について 河本圭司 病気の分子形態学 150-153 学際企画 2011.
- 16)星細胞腫 河本圭司 病気の分子形態学 154-156 学際企画 2011
- 17)A case of metastatic brain tumor causing multifocal cerebral embolism Brain Tumor Pathology vol29p63-67 2012. Takuya Kawaguchi, Yasuo Yamanouchi, Yoshihiro Numa, Yasuo Sakurai, Takahiro Yamahara, Toshitaka Seno, Nobuaki Shikata, Akio Asai, Keiji Kawamoto.
- 18)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
- 19)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
- 20)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

- 21)小脳血管芽腫 沼義博、河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 206-209 医学書院 2011
- 22)嗅神経芽腫 沼 義博、河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 217-219 医学書院 2011

## 2. 学会発表

- 1)9th Asian Neuro-Oncology Conference (Educational Course for Brain Tumor Pathology) 2011年5月. Clinico-pathological Angiomatous tumor in Central Nervous System. Keiji Kawamoto.
- 2)第2回広州国際脳腫瘍会議 2011年12月. Morphological and flow cytometric analysis of glioblastoma, comparison of neuroimaging and autopsy. Keiji Kawamoto
- 3)Dendritic cell therapy against recurrent malignant gliomas. Results of phase I/II study and future prospects. Akio Asai. The 19th International Brain Tumor Research and Therapy Conference. Canada 2012. June.
- 4)A miR-21 inhibitor enhances apoptosis and reduces G2-M accumulation induced by ionizing radiation in human glioblastoma U251 cells. Yi Li, Keiji Kawamoto, Shiguang Zhao, Yunbo Zhen, Qiang Li, Lei Teng, Akio Asai. The 5th Harbin International Neurosurgical Conference China 2012. July
- 5)The analysis of the GBM cell invasion with FCM & intraoperative immediate pathology. Toshitaka Seno, Keiji Kawamoto, Yi Li, Kazuhiro Yayama, Shiguang Zhao, Akio Asai. The 5th Harbin International Neurosurgical Conference China 2012, July
- 6)第61回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会 2011年4月. 放射線加療後の副鼻腔癌側頭骨頭蓋内進展例に対し姑息的開頭腫瘍摘出術を施行した1例: 永井泰輝、大重英行、上坂達郎、葛岡 桜、岩田亮一、津田快、吉村晋一、浅井昭雄
- 7)頭蓋内hemangiopericytomaの画像とWHO gradingの比較検討. 瀬野敏孝、沼義博、李一、山原崇弘、川口琢也、矢山和宏、山内康雄、浅井昭雄、河本圭司

- 8) 神経根に移行していた脊髄血管芽腫に対して外科的治療を行った一例. 川口琢也、瀬野敏孝、山原崇弘、櫻井靖夫、沼義博、山内康雄、河本圭司
- 9) 第34回日本脳神経C I学会総会 2011年2月. 頭蓋内 hemangiopericytoma の画像と WHO grading の比較検討. 瀬野敏孝、沼義博、李一、山原崇弘、川口琢也、矢山和宏、山内康雄、浅井昭雄、河本圭司
- 10) 多発性脳塞栓症で発症した転移性脳腫瘍の一例. 川口琢也、山内康雄、沼義博、櫻井靖夫、山原崇弘、瀬野敏孝、四方伸明、浅井昭雄、河本圭司
- 11) 第21回日本サイトメトリー学会学術集会 2011.6月. 抗グリオーマ薬インターフェロン、テモゾロマイド、それぞれのフローサイトメトリーによる作用機序の解析. 大重英行、沼義博、浅井昭雄
- 12) ガンマ線に誘導された U251 細胞に対する MiR-21 inhibitor による細胞周期の解析. 李一、瀬野敏孝、川口卓也、矢山和宏、大重英行、浅井昭雄、河本圭司
- 13) 第29回日本脳腫瘍病理学会 2011年5月. 頭蓋内 hemangiopericytoma の WHO grading と回顧的にみる MRI 画像の比較検討. 瀬野敏孝、沼義博、李一、山原崇弘、川口琢也、矢山和宏、山内康雄、浅井昭雄、河本圭司
- 14) 頭蓋並びに頭蓋内悪性リンパ腫の腫瘍細胞の大きさと免疫染色、DNA-ploidy 解析. 李一、李強、川口琢也、山原崇弘、瀬野敏孝、沼義博、浅井昭雄、河本圭司
- 15) 第23回日本頭蓋底外科学会 2011年6月. 若年者前頭蓋底 diploic meningioma の一例. 瀬野敏孝、沼義博、川口琢也、櫻井靖夫、山原崇弘、山内康雄、浅井昭雄、河本圭司
- 16) 第29回日本脳腫瘍病理学会回日本脳腫瘍学会 2011年11月. ダンベル型副神経鞘腫の1例. 吉村晋一、浅井昭雄
- 17) 第17回日本脳神経外科救急学会 2012.1月. 脳腫瘍による閉塞性水頭症にて神経原性肺水腫を来した1例. 岩田亮一、吉村晋一、藤田洋子、永井泰輝、高橋慧、川口琢也、大重英行、櫻井靖夫、浅井昭雄

- 18) 第30回日本脳腫瘍病理学会 2012.5月. Glioblastomaにおける術中迅速病理診断およびFCMによる腫瘍細胞浸潤検討. 瀬野敏孝、李一、矢山和宏、川口琢也、大重英行、河本圭司、浅井昭雄
- 19) 第30回日本脳腫瘍学会 2012.11月. グリオーマ再発時におけるACNU使用に関する検討. 大重英行、岩田亮一、亀井孝昌、新村学、川口琢也、津田快、櫻井靖夫、吉村晋一、浅井昭雄
- 20) 第64回日本脳神経外科学会近畿支部学術総会 2012.9月. 成人発症悪性視神経膠腫. 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
- 21) 第18回日本脳腫瘍の外科学会 滋賀 2013.9.19-20. 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
- 22) 第18回日本脳腫瘍の外科学会 滋賀 2013.9.19-20. 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
- 23) 第72回日本脳神経外科学術総会 横浜 2013.10.16-18. 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

#### 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）（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 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**

これまでに近畿大学より4例の症例登録を行った。この中で2例はすでに死亡されたが生存期間は18ヶ月以上であり、これまでの報告を上回る成績であった。他2例は生存、経過観察中であり、1例は現在までに照射後42ヶ月以上経過しており、長期生存が得られている。

**D．考察**

4例中1例に血液検査での異常を認め、プロトコル離脱となった。そのほか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、登録症例のフォローアップを行っていく。

**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)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)*

3)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. 19: 1719-1722 (2012)*

4)Okuda T, Kato A. Surgical technique for metastatic brain tumors. *Diagnostic Techniques and Surgical Management of Brain Tumors. 423-432, InTech(2011)*

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**

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**

- 3) 田崎貴之, 奥田武司, 吉岡宏真, 藤田貢, 加藤天美. 海綿静脈洞經由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**
- 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**
- 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**
- 6) 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**
- 7) 奥田武司, 吉岡宏真, 加藤天美. 転移性脳腫瘍に対するテラ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**
- 8) 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**
- 9) 吉岡宏真, 藤田貢, 奥田武司, 加藤天美. 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**
- 10) 田崎貴之, 奥田武司, 吉岡宏真, 藤田貢, 加藤天美. 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**
- 11) 奥田武司, 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-152例の外科的治療より考察-. **第70回日本脳神経外科学会総会**
- 12) 吉岡宏真, 奥田武司, 加藤天美. 膠芽腫に対するHigh-dose fluorescein sodiumと励起フィルターを併用した蛍光ガイド下手術. **第70回日本脳神経外科学会総会**

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）（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 9<sup>th</sup> 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

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 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報告し、経過観察中である。以上、問題なく治療プロトコルが遂行できた。

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、無事遂行された。

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) 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) 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.



- 11)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.
- 12)Ken Matsuda, Hiroaki Takeuchi, Yoshikazu Arai, Ryuhei Kitai, Tetsuya Hosoda, Kenzo Tsunetoshi, M.D., Hidetaka Arishima, Kazufumi Sato, Ken-ichiro Kikuta: Atypical and ischemic features in embolized meningiomas. Brain Tumor Pathology 29:17-24, 2012
- 13)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 29:140-147
- 14)Takeuchi H, Hosoda T, Kitai R, Kodera T, Arishima H, Tsunetoshi K, Neishi H, Yamauchi T, Sato K, Imamura Y, Itoh H, Kubota T, Kikuta K. Glioblastoma with oligodendroglial components: glioblastoma or anaplastic oligodendroglial tumors. Brain Tumor Pathol. 2012 Jul;29(3):154-9
- 15)Kitai R, Hashimoto N, Yamate K, Ikawa M, Yoneda M, Nakajima T, Arishima H, Takeuchi H, Sato K, Kikuta K: Lymphomatosis cerebri: clinical characteristics, neuroimaging, and pathological findings. Brain Tumor Pathol. 2012 Jan;29(1):47-53
- 16)Tetsuya Hosoda, Hiroaki Takeuchi, Norichika Hashimoto, Ryuhei Kitai, Hidetaka Arishima, Toshiaki Kodera, Yoshifumi Higashino, Kazufumi Sato, Ken-ichiro Kikuta: Contribution of Intraoperative CT in Surgery for Low-grade Gliomas: a comparative study between two series without and with intraoperative CT. Neurologia medico-chirurgica 51: 218-224, 2011

- 17)竹内浩明:基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断 正常脳細胞編. 脳神経外科速報 21(5) : 510-514、2011
- 18)竹内浩明:基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断 グリオブラストーマ編. 脳神経外科速報 21(6) : 631-637
- 19)竹内浩明:基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断 アストロサイトーマ編. 脳神経外科速報 21(7) : 749-753、2011
- 20)竹内浩明:基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断 オリゴデンドログリオーマ編. 脳神経外科速報 21(8) : 872-879、2011
- 21)竹内浩明:基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断 髄膜腫基本型編. 脳神経外科速報 21(9) : 510-514、2011
- 22)竹内浩明:基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断 髄膜腫亜型編. 脳神経外科速報 21(10) : 1122-1127、2011
- 23)竹内浩明 : IV-6 胎児性腫瘍 病気の分子形態学 日本臨床分子形態学会【編】 165-167、2011

## 2. 学会発表

(国際学会)

- 1)Kitai R, Yamada S, Tada A, Arai H, Neishi H, Tsunetoshi K, Isozaki M, Arishima H, Kodera T, Takeuchi H, Kikuta K, Miyoshi N. : The cellular density and fluorescent intensity of 5-ALA PDD in glioma: experimental analysis and clinical evaluation. The 4th China-Japan-Korea PDT Symposium 2012.09 Beijing (China)
- 2)Hiroaki Takeuchi: Proliferation of vascular smooth muscle cells in glioblastoma: pathological review. The 13th Asian-Australasian Congress of Neurological Surgeons (13th AACNS) 2011.12.1 台北 台湾 Taipei international convention center

(国内学会)

- 1)竹内浩明、細田哲也、北井隆平、根石拡行、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) 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, RAD 50 タンパクの脳腫瘍における発現。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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 北井隆平、竹内浩明、根石拓行、常俊顕三、山内貴寛、三好憲雄、菊田健一郎：病理組織から見た膠芽腫浸潤境界および再発 GBM における 5-ALA 蛍光手術の限界第 30 回日本脳腫瘍病理学会。2012.05
- 7) 竹内浩明、根石拓行、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
- 8) 竹内浩明、根石拓行、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

- 9) 竹内浩明、細田哲也、東野芳史、山内貴寛、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：Oligodendroglioma と diffuse astrocytoma の再発時の臨床病理組織学的検討 2011.5.20 第 29 回日本脳腫瘍病理学会 東京 タワーホール船堀
- 10) 竹内浩明、細田哲也、東野芳史、山内貴寛、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：Glioblastoma with oligodendroglioma component の問題点。2011.5.20 第 29 回日本脳腫瘍病理学会 東京 タワーホール船堀
- 11) 竹内浩明、山内貴寛、東野芳史、常俊顕三、細田哲也、小寺俊昭、有島英孝、北井隆平、新井良和、佐藤一史、菊田健一郎：グリオーマ手術における術中 CT の有用性 2011.9.1 第 16 回日本脳腫瘍の外科学会 横浜 パシフィコ横浜
- 12) 竹内浩明、北井隆平、常俊顕三、根石拓行、山内貴寛、小寺俊昭、有島英孝、菊田健一郎：診断に苦慮した松果体部腫瘍の 2 例 2011.8.7. 第 41 回ニューロオンコロジーの会 東京 東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医学研究教育施設
- 13) 竹内浩明、山内貴寛、東野芳史、常俊顕三、細田哲也、小寺俊昭、有島英孝、北井隆平、新井良和、佐藤一史、菊田健一郎：術中 CT を用いた low grade glioma 手術 2011.10.13 社団法人日本脳神経外科学会第 70 回学術集会 横浜 パシフィコ横浜
- 14) 竹内浩明、松田謙、根石拓行、山内貴寛、常俊顕三、有島英孝、小寺俊昭、北井隆平、新井良和、菊田健一郎、佐藤一史：腫瘍栄養動脈塞栓術後の髄膜腫の組織変化と Ki-67 に関する考察 2011.10.29 第 46 回北陸脳腫瘍懇話会 福井 福井大学医学部附属病院臨床教育研修センター白翁会ホール
- 15) 北井隆平、常俊顕三、竹内浩明、菊田健一郎、三好憲雄：5ALA-PDD の限界と注意点、特に再発グリオブラストーマ症例での無効例について。第 21 回日本光線力学会 2011.07

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）（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 大畑 建治 大阪市立大学脳神経外科・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大阪市立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23年度は1名の登録ができた。  
71歳男性。左上下肢運動障害 右頭頂葉島回部膠芽腫の患者。開頭腫瘍摘出術施行、肉眼的全摘出となる。病理診断確定後、本臨床試験登録し、BNCT 施行した。その後、プロトコル通りにテモダール内服、追加放射線治療を行った。現在まで、テモダール維持化学療法を継続し、再発や放射線性壊死所見は認めない。

平成24年度は1名の登録ができた。  
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。

平成25年度はプロトコルを満たした症例がなく登録ができなかった。

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

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) Nagata T, Goto T, Ichinose T, Tsuyuguchi N, Ohata K. Tentorial schwannoma mimicking meningioma. *Neurol Med Chir.* 51(5):382-5.2011
- 2) Nagata T, Tsuyuguchi N, Uda T, Terakawa Y, Takami T, Ohata K. Examination of <sup>11</sup>C-methionine metabolism by the standardized uptake value in the normal brain of children. *J Nucl Med.* 52(2):201-5. 2011
- 3) Terakawa Y, Ishibashi K, Goto T, Ohata K. Three-dimensional video presentation of microsurgery by the cross-eyed viewing method using a high-definition video system. *Neurol Med Chir.* 51(6):467-71.2011
- 4) Kunihiro N, Takami T, Yamagata T, Tsuyuguchi N, Ohata K. Spinal hemangioblastoma of cauda equina origin not associated with von Hippel-Lindau syndrome--case report. *Neurol Med Chir.* 51(10):732-5.2011
- 5) Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Takami T, Ohata K. Medulloblastoma manifesting as sudden sensorineural hearing loss. *J Korean Neurosurg Soc.* 50(1):51-3.2011

- 6) Chokyu I, Goto T, Ishibashi K, Nagata T, Ohata K. Bilateral subfrontal approach for tuberculum sellae meningiomas in long-term postoperative visual outcome. J Neurosurg. 115(4):802-10.2011
- 7) 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
- 8) 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. 27:772-80, 2013
- 9) 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
- 10) 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MRI fusion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

- 4) 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

(国際学会)

- 1) Ohata K, Kunihiro N, Ishibashi K, Goto T: Surgery of Recurrent Craniopharyngioma. 14th Interim Meeting Of The World Federation Of Neurosurgical Societies 2011/09/13-17 Recife, Brazil
- 2) Ohata K: Surgical management of craniopharyngiomas with outcomes (招待講演). 13th Annual Conference of the Skull Base Surgery Society of India 2011/10/20-22 Vellore, India
- 3) Ohata K: Orbitozygomatic Surgery for Meningioma(教育講演). Advanced Skull Base Microanatomy and Hands-On Dissection Workshop. 2011/09/18-09/20 Florida, USA
- 4) Ohata K: Surgery of Recurrent Craniopharyngiomas. The 11th Asian-Oceania International Congress on Skull Base Surgery 2012/10/27-28 Baijing, China
- 5) Ohata K: Venous consideration in petroclival meningiomas. 8th International Congress on Meningiomas and Cerebral Venous System & 3rd International Symposium on the Cavernous Sinus 2012/11/4-7 Arkansas, USA
- 6) 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 2012/10/16-18 横濱
- 5) 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
- 6) 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 横濱
- 7) 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

- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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

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）（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 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りんくう総合医療センター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年度以降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、無事遂行された。

F．健康危険情報

特に有害事象は認められなかった。

G．研究発表

1. 論文発表

1) 森内秀祐、他7名(8) Intramedullary spinal cord metastasis following spontaneous malignant transformation from giant cell tumor of bone 16 years after pulmonary metastasis. J Orthop Sci 16 119-124 2011

2) 森内秀祐、他6名(1) Use of 5-aminolevulinic acid for confirmation of deep-seated brain tumors during stereotactic biopsy (Case reports).

3) 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8名(1) 膠芽腫の新規・集学的治療 免疫療法とホウ素中性子補足療法併用治療. 日本脳神経外科学会総会 2011 Nov 横浜

2) 森内秀祐、他10名(1) 膠芽腫に対する細胞免疫療法とホウ素中性子補足療法併用療法の有効性について. 日本脳腫瘍学会学術集会 2011 Nov 岐阜

3) 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

4) 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, USA

5) 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

- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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ペバシズマブ療法有効例。日本脳腫瘍学会学術集会 2013Dec 宮崎
- 9) 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 2013Nov 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）  
総合（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。

**C . 研究結果**

研究期間を通じて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**

分担研究者の有田が平成25年3月を持って定年退官したので、平成25年度は参加できていない。

**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

なし

2. 学会発表

（国際学会）

1) Mori K, Arita N, et al: Expression analysis of Aurora kinase B in meningiomas.

The 16th Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology in Collaboration with the Section on Tumors of the AANS/CNS (SNO) 2011.11 Orange County

（国内学会）

1) 有田憲生. 悪性リンパ腫治療の進歩. (教育セミナー) 第 29 回日本脳腫瘍病理学会 2011.5 東京

2) 森鑑二、有田憲生、他: Real time PCR 法を用いた悪性神経膠腫における MGMT 遺伝子 promoter 領域メチル化の定量的評価の試み. 第 12 回日本分子脳神経外科学会 2011.10 横浜

3) 森鑑二、有田憲生、他: 膠芽腫における MGMT 遺伝子 promoter 領域メチル化の定量的評価の試み. 第 29 回日本脳腫瘍学会 学術集会 2011.11 岐阜

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）（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 川端信司 大阪医科大学 脳神経外科・講師

研究要旨

1. 多施設共同研究プロトコールに関する背景因子の整理。
2. 多施設共同研究プロトコー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。
3. 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を行い、本プロトコール治療の有用性を示した。

A. 研究目的

- 1) 多施設共同研究プロトコールに関する背景因子の整理。
- 2) 多施設共同研究プロトコー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。
- 3) 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

- 1) 大阪医科大学において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）の治療成績を解析し、多施設共同研究プロトコールに関する背景因子を整理した。
- 2) 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ー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ー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、プロトコー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）

- 3) 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  $\lambda$  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)

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。

### C. 研究結果

1) 初発膠芽腫に対してBNCTにより治療を行った例 (n=21) の生存期間中央値(MST)は15.6か月であり、同一施設での手術+X線分割外照射 (+/- 化学療法(ACNU)) での治療例 (n=27) のMST=10.3か月を有意に上回った。またBNCT治療例には長期生存例が含まれ、その2年生存率は25%である。BNCT治療例のうち11例においてBNCT後X線分割外照射を併用しているが、これによる治療成績はMST=23.5か月となり、通常治療とのハザード比は0.32であった。BNCTの特徴としては、2種類のホウ素化合物(BSHとBPA)の併用、空気置換法導入による深部線量の改善が挙げられる。

2) 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  $39.5 \pm 8.1 \mu\text{g Boron/mL}$  (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2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ールの結果があり、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。

3) 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、 $\lambda=10$ ) 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 x 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、 $\lambda=2$ 、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

1) これまでの大阪医科大学におけるBNCTの治療成績は、以前に国内・外で実施されてきた成績を上回る。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。近年標準治療法として確立したテモゾロミド併用・維持化学療法の成績は、これらの治療成績を約2.5か月改善しうる事が分かっており、またBNCT治療においても同様の上乘せ効果が報告され

ている。

このことから、治療成績に2.5か月の生存期間延長が期待できると仮定し、コントロールとなる手術+X線分割外照射+化学療法(テモゾロミド)に対する手術+BNCT+X線分割外照射+化学療法(テモゾロミド)のハザード比はおおむね0.4程度と概算できる。このことから治療成績を解析し得る治療実施症例は約20例ほどになるが、さらに条件を厳しく見積もり、登録目標症例数が45例に設定されている。今回の再解析では、生存期間中央値が18か月を達成した段階で有意な差を持って本研究で提唱した新規プロトコル“BNCT+X線分割外照射+化学療法”の有効性を示し得る。BNCTが原子炉中性子源に頼らざるを得ない現状では、目標症例数への予定期間内での到達困難も予想されたが、今回の解析結果から改めて計画の妥当性が見いだせた。

- 2) 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ルを踏襲し、ホウ素化合物としてBSHとBPA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、BPA 400 mg/kg/2hr + 100 mg/kg/hの単剤プロトコルから得られたBPA由来血中ホウ素濃度は、照射中に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BPA 250 mg/kgの治療プロトコルで得られるより高い値をとることが示されている。

BSH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、BSH由来のホウ素に関してはBPA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BNCT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。

- 3) 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

- 1) 本研究で提唱した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は、実施計画に無理がなく、十分にその有効性を示し得る計画立案である。
- 2) 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。
- 3) 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

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) 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.* 8: 192. 2013

- 3) Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. Kawabata Sほか、*J Neurosurg.* 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、切畑光統、小野公二、宮武伸一ほか、*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、粟飯原輝人 *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
- 10) Boron neutron capture therapy (BNCT) selectively destroys human clear cell sarcoma in mouse model. Fujimoto T, Kawabata S, Kirihata M, Ono Kほか、*Appl Radiat Isot.* 2013 Mar;73:96-100.
- 11) Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. Barth RF, Kawabata Sほか、*Radiat Oncol.* 2012 Aug 29;7:146.
- 12) Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Meningiomas. S Kawabata and S-I Miyatake. 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, 978-3-642-313, 34-9 (eBook)

- 13) 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 I2; Series: Radiation Me*
  - 14) *dicine Rounds Volume 3 Issue 2*. Arnab Chakravarti, Martin Fuss, Charles Thomas, Jr. (Eds.), (demosmedical publising, New York, 2012), ISBN 978-1-936287-76-5, 978-1-61705-148-7 (eBook)
  - 15) 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.
  - 16) Phase II clinical study of boron neutron capture therapy combined with X-ray radiotherapy / temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme - Study design and current status report. Kawabata S, Miyatake S, Kuroiwa T, Kirihata M, Ono Kほか、*Appl Radiat Isot.* 2011 Dec;69(12):1796-9.
  - 17) Convection enhanced delivery of carboranylporphyrins for neutron capture therapy of brain tumors. Kawabata S ほか、*J Neurooncol.* 2011 Jun;103(2):175-85.
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 2013/12/13
  - 4) 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** 2013/12/11

- 5)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 2013/12/11
- 6)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
- 7)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
- 8)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
- 9)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
- 10)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
- 11)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
- 12)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
- 13)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 2013/2/15
- 14)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 2013/2/15

- 15)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会 2013/2/15
- 16)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CI学会総会、2013/2/22-23
- 17)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
- 18)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
- 19)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
- 20)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
- 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
- 22)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
- 23)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
- 24)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
- 25)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 Alliance (JBTA) 関西地区セミナー、2012/11/3

- 26) 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**
- 27) 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
- 28) Re-irradiation for recurrent malignant glioma by boron neutron capture therapy.  
S Kawabata, et al. **103rd American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting, 2012/3/31-4/4**
- 29) 悪性脳腫瘍に対するBNCT施行症例の解析。川端信司, 宮武伸一, 平松 亮, 宮田至朗, 松下葉子, 古瀬元雅, 黒岩敏彦, 切畑光統, 丸橋晃, 小野公二。 **第8回 日本中性子捕捉療法学会 ~ 徳島2011/09/16-17**
- 29) ホウ素中性子捕捉療法を用いた悪性髄膜腫克服への挑戦。川端信司, 宮武伸一, 平松 亮, 宮田至朗, 松下葉子, 古瀬元雅, 田村陽史, 黒岩敏彦, 切畑光統, 小野公二。 **第29回日本脳腫瘍学会学術集会** 2011/11/27-29
- 30) 悪性脳腫瘍とBNCT. (シンポジウム4 「腫瘍選択的ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) - 現在地からの挑戦 - 」) 川端信司, 宮武伸一, 平松 亮, 宮田至朗, 松下葉子, 古瀬元雅, 黒岩敏彦, 切畑光統, 丸橋 晃, 小野公二。 **第24回 日本放射線腫瘍学会** 2011/11/17-19
- 31) ホウ素中性子捕捉療法を中心とした多施設共同第2相臨床試験の背景と進捗状況。川端信司, 宮武伸一, 古瀬元雅, 松下葉子, 平松 亮, 黒岩敏彦, 切畑光統, 小野公二。 **第49回 日本癌治療学会学術集会** 2011/10/27-29
- 32) ホウ素中性子捕捉療法は悪性神経膠腫に対する集学的治療の一角を担えるか? 川端信司, 宮武伸一, 平松 亮, 宮田至朗, 松下葉子, 古瀬元雅, 黒岩敏彦, 切畑光統, 丸橋 晃, 小野公二。  
**(社)日本脳神経外科学会 第70回学術総会** 2011/10/12-14

(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）（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 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の臨床研究を進めるのと同時に、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

膠芽腫に対する臨床研究において使用されるホウ素製剤は、BPA(ホウ素フェニルアラニン)とBSH(Sodium mercapto undecahydrododecaborato)の2種類である。BPAは、ホウ素一個に対してアミノ酸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は、ホウ素12個からなるホウ素原子がカゴ型に配列した化合物であり、多くのホウ素を効率よく運ぶ長所はあるものの、細胞内へ導入されないためBNCTの効果が低いといわれてい

る。今回我々は、ペプチドを用いた世界で初めてのホウ素ペプチド製剤の開発に成功した。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。本研究では、BSH-peptideと呼ばれる新規ホウ素製剤の開発に成功し、報告を行う。

(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て行われた。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60~100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。また、BSH-peptideに関する論文がアクセプトされた。(Biomaterials. 2014 Mar;35(10):3396-405)

#### 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

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)The acceleration of boron neutron capture therapy using multi-linked mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) fused cell-penetrating peptide. **Michiue H**, Sakurai Y, Kondo N, Kitamatsu M, Bin F, Nakajima K, Hirota Y, Kawabata S, Nishiki T, Ohmori I, Tomizawa K, Miyatake S, Ono K, Matsui H. Biomaterials. 2014 ;35(10):3396-405.
- 2)The transdermal inhibition of melanogenesis by a cell-membrane-permeable peptide delivery system based on poly-arginine. Ookubo N, **Michiue H**, Mizuki Kitamatsu M, Kamamura M, Tei-ichi Nishiki T, Ohmori I, Hideki Matsui M, Biomaterials, 2014 (in press)
- 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, Matsui H. Neoplasia. 2013 Nov;15(11):1272-81.

4)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 Sep 17;8(9):e75288

5)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

6)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.

7)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.

8)Antidepressant-like effect of sildenafil through oxytocin-dependent cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation. Matsushita H, Matsuzaki M, Han XJ, Nishiki T, Ohmori I, **Michiue H**, Matsui H, Tomizawa K. Neuroscience. 2012 Jan 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31回日本脳腫瘍学会学術集会. 悪性脳腫瘍に対する Drug Repositioning(DR)に基づく新規抗浸潤薬の研究開発. **道上宏之ら**

- 3) 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.	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
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
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
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
Michiue H, et al.	The acceleration of boron neutron capture therapy using multi-linked mercaptoundecahydrodecaborate (BSH) fused cell-penetrating peptide	Biomaterials	35	3396-405	2014
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

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
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
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
Onishi M, Date I et al.	Mechanisms of tumor development and anti-angiogenic therapy in glioblastoma multiforme.	Neurol Med Chir (Tokyo)	53	755-63.	2013
Maruo T, Date I, et al.	Proteomics-based analysis of invasion-related proteins in malignant gliomas.	Neuropathology	33	264-275	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
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

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.	19	1719-1722	2012
Hashimoto N, Kato A, et al.	Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas based on volumetric and biological studies	J Neurosurg	116	574-580	2012
Kurozumi K, Date I, et al.	Cilengitide treatment for malignant glioma: current status and future direction.	Neurol Med Chir (Tokyo)	52	539-47	2012
Matsuda K, Kikuta K, et al.	Atypical and ischemic features in embolized meningiomas.	Brain Tumor Pathology	29	17-24	2012
Takeuchi H, Kikuta K, et al.	Glioblastoma with oligodendroglial components: glioblastoma or anaplastic oligodendroglial tumors.	Brain Tumor Pathol	29	154-159	2012
Takeuchi H, Kikuta K, et al.	Clinicopathological features in the recurrence of oligodendroglioma and diffuse astrocytoma.	Brain Tumor Pathol	29	140-147	2012
Kawaguchi T, Asai A, et al.	A case of metastatic brain tumor causing multifocal cerebral embolism.	Brain Tumor Pathol	29	63-67	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
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

Matsushita H, Michiue H, et al.	Antidepressant-like effect of sildenafil through oxytocin-dependent cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation.	Neuroscience	200	13-18	2012
Mori K and Arita N	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	888-891	2012
Hattori Y, Kirihata M, et al.	Biological evaluation of dodecaborate-containing L-amino acids for boron neutron capture therapy. for Boron Neutron Capture Therapy	J. Med. Chem.	55	6980-6984	2012
Hattori Y, Kirihata M, et al.	A Novel Modification Method of Peptides and Proteins by Anionic Dodecaborate Cage in Water	Peptide Science	2010	105-108	2011
Nonoguchi N, Miyatake S-I, et al.	The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain. - Pathological consideration of their potential roles	J Neuro-Oncol	105	423-431	2011
Kawabata S, Miyatake S-I, et al	Phase II clinical study of boron neutron capture therapy combined with X-ray radiotherapy/temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme-Study design and current status report	Appl Radiat Isot.	69	1796-1799	2011
川端信司、宮武伸一、ほか	硼素中性子捕捉療法について	PET journal	15	9-12	2011
宮武伸一	悪性脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法	癌と化学療法	38	927-932	2011
Hiramatsu R, Miyatake S-I, et al.	Application of a novel boronated porphyrin (H <sub>2</sub> OCP) as a dual sensitizer for both PDT and BNCT	Lasers in Surgery & Medicine	43	52-58	2011
Miyata S, Miyatake S-I, et al.	CT imaging of transferrin targeting liposomes encapsulating both boron and iodine contrast agent by CED to F98 rat glioma for boron neutron capture therapy.	Neurosurgery	68	1380-1387	2011

Furuse M, Miyatake S-I, et al	Repeated treatments with bevacizumab for recurrent radiation necrosis in patients with malignant brain tumors: a report of 2 cases	J Neuro-Oncol	102	471-475	2011
Ando T, Miyatake S-I, et al	Boron neutron capture therapy for clear cell sarcoma (CCS): Biodistribution study of p-borono-L-phenylalanine in CCS-bearing animal models.	Appl Radiat Isot.	69	1721-1724	2011
Tanaka H, Ono K, et al.	Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source(C-BENS).	Applied Radiation and Isotopes	69	1642-1645	2011
Fujii T, Ono K, et al.	Study on optimization of multiionization-chamber system for BNCT.	Applied Radiation and Isotopes	69	1862-1865	2011
Nagata T, Tsuyuguchi N, Ohata K, et al.	Examination of <sup>11</sup> C-methionine metabolism by the standardized uptake value in the normal brain of children.	J Nucl Med	52	201-5	2011
Kawabata S, et al.	Convection enhanced delivery of carboranylporphyrins for neutron capture therapy of brain tumors.	J Neurooncol	103	175-185	2011
Kusaka S, Kiriata M, et al.	Synthesis of optically active dodecaborate-containing L-amino acids for BNCT	Applied Radiation and Isotopes	69	1768-1770	2011