

氏 名 (国 籍)	張 天 (中 国)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 2923 号
学位授与年月日	平成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	医学研究科
学 位 論 文 題 目	The basic study of neutron capture therapy for malignant brain tumors with new targeting compounds (新しい化合物を用いた悪性脳腫瘍の中性子捕捉法のための基礎研究)
主 査	筑波大学教授 博士 (医学) 秋 根 康 之
副 査	筑波大学教授 医学博士 吉 川 裕 之
副 査	筑波大学助教授 工学博士 丸 橋 晃
副 査	筑波大学講師 博士 (医学) 飯 島 達 生

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

中性子捕捉療法は、悪性腫瘍に対する特殊な放射線治療法であり、Boron化合物を用いた中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy : BNCT) と Gd 化合物を用いた中性子捕捉療法 (Gadolinium Neutron Capture Therapy : Gd-NCT) が研究の対象となっている。BNCT は低エネルギーの熱中性子と腫瘍選択性の boron キャリヤーに含まれる boron 同位体 ( $^{10}\text{B}$ ) との核捕捉反応で生じる極めて短飛程の (10 ミクロン)、線エネルギー付与 (LET) の高い  $\alpha$  粒子線 ( $\alpha$  粒子線は腫瘍細胞一個分の飛程有しており、周囲の正常脳組織を傷つけることなく腫瘍細胞だけを選択的に破壊することができる) を用いる治療法であり、現在臨床研究も進行中の腫瘍選択性放射線治療法である。一方、Gd-NCT は Gd と熱中性子の核反応によって生じるガンマ線、電子線を利用した治療法である。

しかし、Gd-NCT で従来研究に用いられてきた Gd キャリヤーは MRI 造影剤として広く用いられている Gd-DTPA であり、体内からの排泄も極めて速いことが知られている。この研究では、新規 Gd 化合物の腫瘍内への取り込み、体内からの排泄、正常組織および腫瘍周囲の浮腫領域への取り込みなどについて検討し、Gd-NCT の Gd キャリヤーとしての有効性について検討し、Gd-NCT の治療効果の改善を目指した。

さらに、BNCT と Gd-NCT のそれぞれの特徴を考慮し、 $^{10}\text{B}$  と  $^{157}\text{Gd}$  を併用することにより相乗効果が出現するか否かを検討した。

### (対象と方法)

実験 1. 新規 Gd 化合物 (Gd-BOPTA) の脳腫瘍の中性子捕捉療法のキャリヤーとしての研究

Gd-BOPTA は肝臓造影剤として知られており、臨床診断に応用されている。しかし、Gd-BOPTA の中枢神経系、とくに脳腫瘍においてはその有用性や動態はまだ明らかでない部分が多い。そこでラット実験腫瘍を動物用 MRI でその造影効果を時間経過で計測し、Gd-DTPA との比較を行った。また、Gd の腫瘍内集積、臓器内濃度分布とその時間の推移について ICP-ACE を用いて定量的に測定し、2 種類の Gd 化合物における Gd 濃度の生体内動態を詳細に検討した。

## 実験2. Gd-BOPTAを含めた新しいGd化合物による脳腫瘍中性子捕捉療法の基礎研究

実験1により、Gd-BOPTAの腫瘍集積性が濃度と時間的にGd-DTPAに比べて優れていることより、Gd-BOPTAを用いた治療実験を行った。Gdの腫瘍内、血中濃度の結果から最適な時間条件を設定し、動物腫瘍モデルにおいて治療実験を行った。実験動物に移植した腫瘍を中性子で照射し、照射後の腫瘍サイズ、腫瘍制御率、病理組織の変化をエンドポイントとして検討を行った。コントロールとしてはGd-DTPAを用いて同様の実験を行って、比較検討した。In vitro系においてもV79と9L細胞を用いて2種類のGd-化合物における中性子照射後のcolony forming assayによりその殺細胞効果を検討した。

## 実験3. Gd-NCTとBNCTの併用による治療効果の改善に関する基礎実験

Boron中性子捕捉療法とGd中性子捕捉療法の併用についての可能性を探るために、in vitroでV79と9L細胞を用いた中性子照射実験を行って、boronとGdの濃度による相乗効果について検討し、その最適条件と治療効果の改善についてcolony forming assayを用いて検討した。

## (結果)

### 実験1

Gd-BOPTAは脳腫瘍内に効率よく取り込まれ、体内からの排泄も遅く、正常脳および腫瘍周囲の浮腫領域への取り込みの少なく、中性子捕捉療法において従来のGd-DTPAに比してより適した化合物であると考えられた。

### 実験2

In vitroとin vivo中性子照射実験の結果、両実験群ともGd-BOPTAがGd-DTPAに比べて優れた治療効果あるいは殺細胞効果を示した。

### 実験3

BNCTとGd-NCTの併用実験での結果は、低濃度のboronとGdの併用では相乗効果が認められたが、boronとGdの濃度が増すにつれ相乗効果以下となり、さらに濃度が増すと併用効果が消失した。

## (考察)

MRIとICP-AESの結果によると、Gd-BOPTAは腫瘍集積性が優れており、脳腫瘍MRI造影剤として、その有用性があると考えられた。さらに、in vitroとin vivo中性子照射実験結果では、Gd-BOPTAは優れたキャリアーとしての可能性が示唆された。

In vitro中性子照射実験の結果によると、Gd-BOPTAはGd-DTPAと同濃度でもより優れた生物学的効果がみられ、腫瘍細胞での薬剤の分布がGd-DTPAと異なることが考えられ、細胞内に分布している可能性も示唆された。

BNCTとGd-NCTの併用実験ではboronとGdの濃度によって、併用効果に様々な結果が見られた。その原因は、まず、 $^{157}\text{Gd}$ と $^{10}\text{B}$ は熱中性子に対する反応断面積の違いがあり、濃度が高くなるにしたがってその中を通過する熱中性子の減衰が生じたからと考えられた。もうひとつの理由としては $^{157}\text{Gd}$ と $^{10}\text{B}$ 両者の濃度が高いとoverkillingの状態が生じている可能性が考えられた。

## (結論)

今回検討したGd-BOPTAは、二重の用途があると考えられる。一つは優れた脳腫瘍MRI造影剤としての役割であり、もう一つは中性子捕捉療法における新しい優れたGdキャリアーとしての役割である。

BoronとGdの併用においてはin vitroの実験において濃度により中性子照射の相乗効果を認められており、さらに動物実験において最適な濃度の選択により効率的な治療条件を検証していく必要性が考えられた。

将来、boronとGdの併用により腫瘍への線量分布が改善できれば、中性子捕捉療法の効果と有用性がさらに増すことが期待される。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究はGd-BOPTAが実験動物に移植した脳腫瘍に集積し、比較的長時間腫瘍に留まる事を初めて示した。この事で、Gd-BOPTAが脳腫瘍のMRI診断の造影剤として使える可能性があると共に、Gd-NCTにも用いられる可能性がある事を示した意義は大きい。

Gd-BOPTAをGd-NCTに用いる場合の検討には、より現実的なGd濃度の設定などが必要であり、臨床応用に向けて今後の更なる研究が期待される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。