

氏名(本籍)	しば た やすし 柴 田 靖 (千葉県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1533号
学位授与年月日	平成11年4月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Neutron capture therapy with a new boron-porphyrin compound in the rat 9L glioma model (新しいボロンポルフィリン化合物によるラット脳腫瘍モデルに対する中性子捕足療法)
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 野口雅之
副査	筑波大学教授 医学博士 大塚藤男
副査	筑波大学助教授 博士(医学) 大原 潔

## 論文の内容の要旨

### (目的)

悪性神経膠腫及び神経膠芽腫は脳内を浸潤性に発育するため、集学的治療にもかかわらず非常に予後不良で、平均生存期間は1年前後である。中性子捕捉療法(BNCT)はボロン化合物を腫瘍に取り込ませて中性子を照射する治療法で、理論的には腫瘍細胞を選択的に破壊することができるため、正常脳を傷害せずに腫瘍のみを根治することが可能である。現在、アメリカ、ヨーロッパ、日本において臨床治験が行われている。著者らはBNCTの臨床成績をさらに改善するために新しいボロンポルフィリン化合物を開発し、この化合物を用いてラット実験脳腫瘍に対するBNCTの照射実験を行い、ラットの生存期間、死亡後のラット脳組織についての検討を行った。

### (方法と対象)

9L gliosarcomaをラット脳内に移植しラット脳腫瘍モデルを作成した。MRIにて腫瘍の存在を確認し、照射をしない群(対照群)、ボロンポルフィリン化合物であるSTA-BX900を静注6時間後に頭部に30分の中性子照射をした群(治療群)、静注せずに中性子照射した群(中性子群、すべてn=12)に分けた。STA-BX900の投与量は0.05mmol/kgで、6時間後の腫瘍内ボロン濃度は1ppm以上を期待できる。照射は京都大学原子炉にて行い、照射中の中性子束、 $\gamma$ 線は金線、TLDにてそれぞれ測定した。ラットの生存期間を測定し、死亡後直ちに脳を摘出しホルマリンを固定した。冠状断にて腫瘍中心を切り出し、HE染色にてプレパラートを作成し、腫瘍直径、断面積、腫瘍の進展、水頭症、播種、腫瘍及び正常脳内の出血、うっ血、壊死の有無を組織学的に検討した。

### (結果)

平均生存期間は対照、中性子、治療各群でそれぞれ12.8、14.8、16.2日であり、治療群は対照群に比して有意に生存期間が延長した。中性子群と治療群間に統計的有意差は認められなかった。平均腫瘍断面積はそれぞれ43.9、39.0、36.4mm<sup>2</sup>であり、対照群で広く、治療群で狭いが有意差はなかった。腫瘍の進展、水頭症、播種は各群間で差はなかった。出血、うっ血、壊死は腫瘍内のみに見られ、正常脳組織の組織学的損傷はなく、放射線壊死や血管の硝子様変性はみられなかった。うっ血は対照、中性子、治療群でそれぞれ3、6、11例、壊死は3、2、10例、

出血は1, 2, 4例にみられ, 治療群は対照, 中性子群に比較して有意にうっ血と壊死を多く認めた。

#### (考察)

BNCTではボロン濃度は腫瘍内で高く, 正常脳, 血液内で低いことが必要である。これまでBNCTの臨床試験はborocaptate sodium (BSH) が使用されてきたが, STA-BX900はBSHより高い腫瘍内濃度, 高い腫瘍血液比を示し, また正常脳内にはほとんど取り込まれないことを予備実験にて確認している。今回の実験における腫瘍内ボロン濃度は腫瘍を破壊するための十分量ではない。計算された物理的照射線量は中性子群で6.0Gy, 治療群で7.2Gyと違いは少ない。にもかかわらず組織学的に大きな違いがでたことより, STA-BX900は腫瘍選択的に作用し, 特に腫瘍の循環障害を起こしたと考えられる。腫瘍血管内皮が障害の標的になっている可能性が高く, 今後, 組織, 細胞レベルで薬剤の分布や作用機序を検討する必要がある。STA-BX900は光反応性のないポルフィリンであり, 毒性及び至適投与量などは今後明らかにすべきであるが, 今回の投与量では明らかな臨床的副作用は認めなかった。今回のボロンポルフィリン化合物を用いたBNCT治療実験では治療群での生存期間延長, 腫瘍成長抑制が示唆された。これは腫瘍内の壊死及び循環障害が大きな因子と思われるが, 同時に腫瘍内出血も多く臨床的に注意すべきである。今後より腫瘍選択的で治療効果の高い薬物の開発と, さらに有効で安全な治療をめざして研究を進展させる予定である。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は新しく合成されたボロンポルフィリン化合物を用いてラットの移植脳腫瘍に対して中性子捕捉療法を行い, 生存および腫瘍の病理学的変化を指標に新化合物を評価したものである。生存については統計学的有意差を認めなかったが, 病理学的には治療群は対照群よりもうっ血や壊死が多く見られた。

本研究が本療法において有望と思われるボロンポルフィリン新化合物の評価を試み, 病理学的所見においてその有効性を示したことは評価できる。生存においてその有効性を示すことが出来なかったが, 投与量や照射時間などの調整可能な要件が原因なのか, 新化合物自体の問題なのかは今後の研究を待たねばならない。

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。