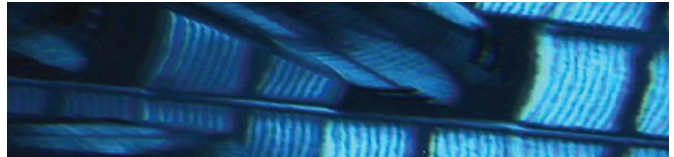
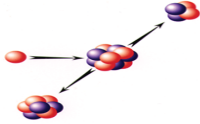


Boron Neutron Capture Therapy



保物セミナー2015
テーマ1 「ホウ素中性子捕捉療法の現状と未来」
BNCTの現状と問題点

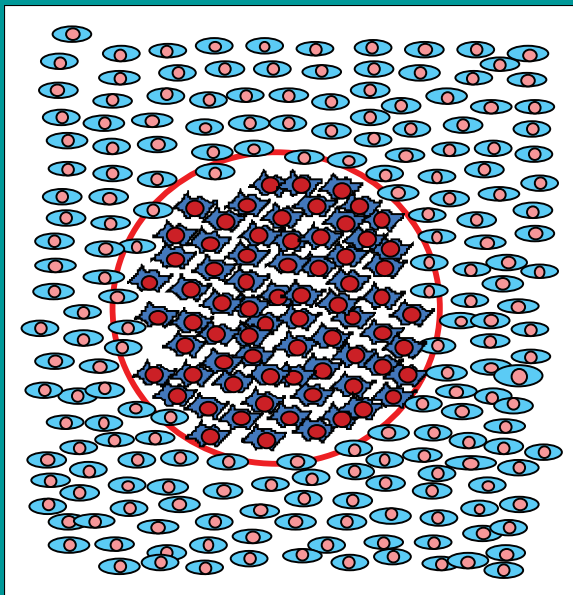


宮武 伸一
大阪医科大学、がんセンター

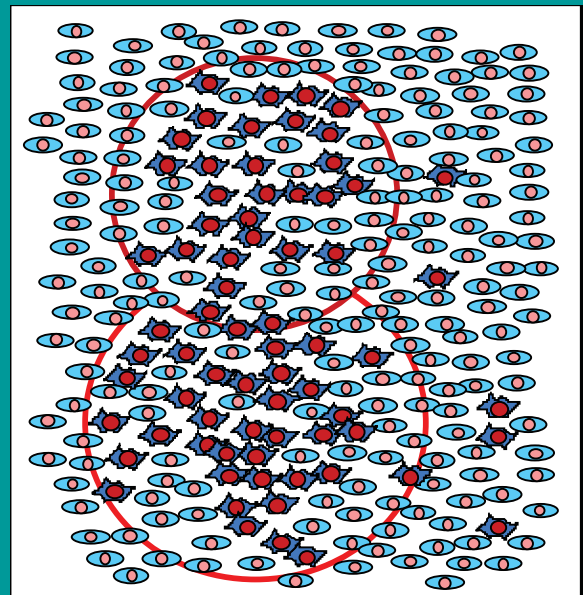
良性腫瘍と悪性腫瘍（癌）

 腫瘍細胞

 正常細胞

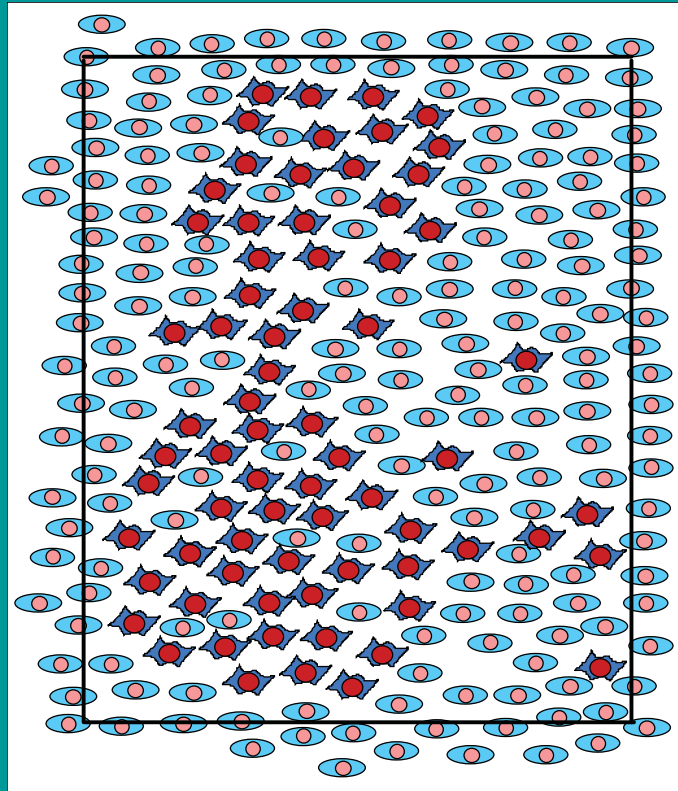


良性腫瘍

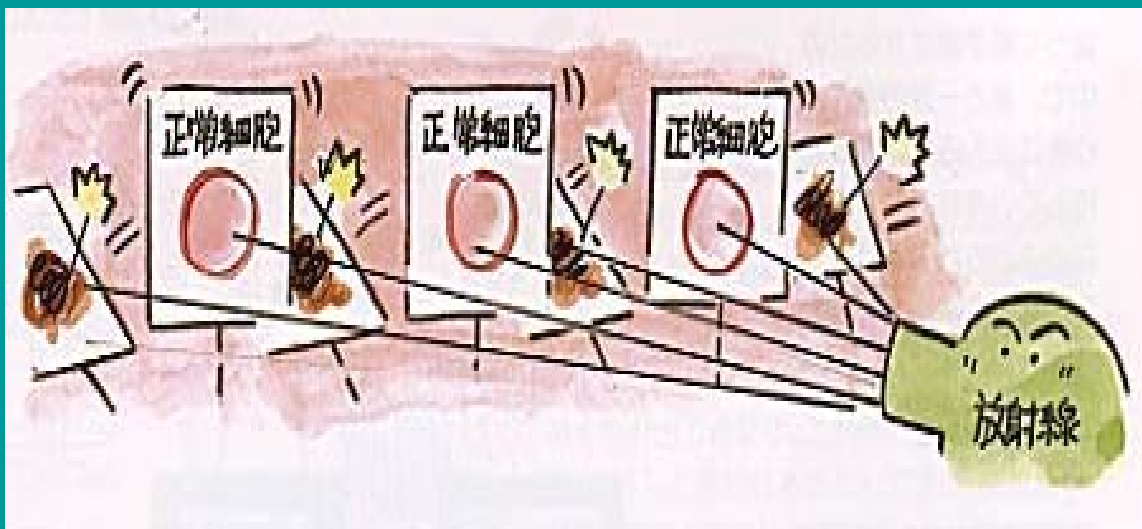


悪性腫瘍

通常のX線、ガンマ線照射



なぜ放射線で癌が治療できるのか

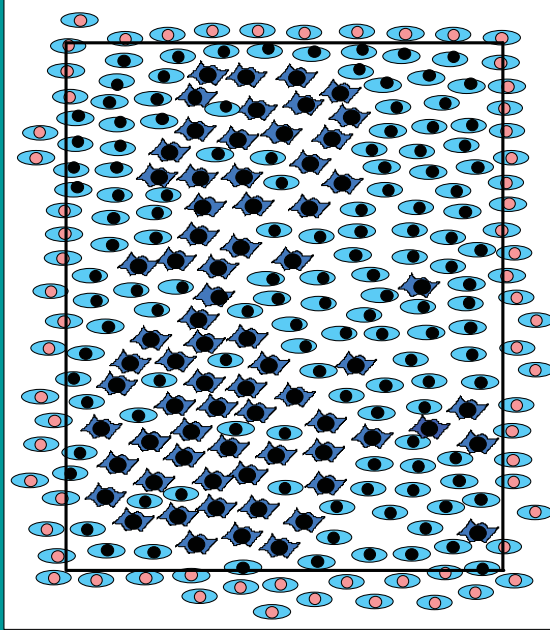


癌細胞の放射線感受性が
周囲の正常細胞より高い



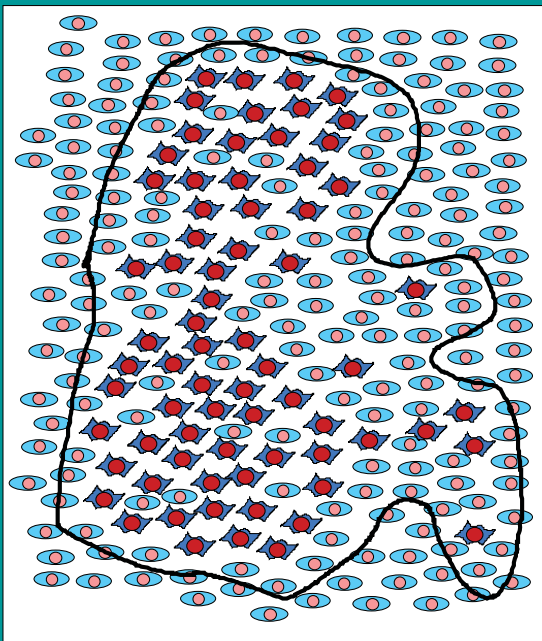
正常細胞が生存できる線
量で癌細胞は死滅

通常のX線・ガンマ線治療

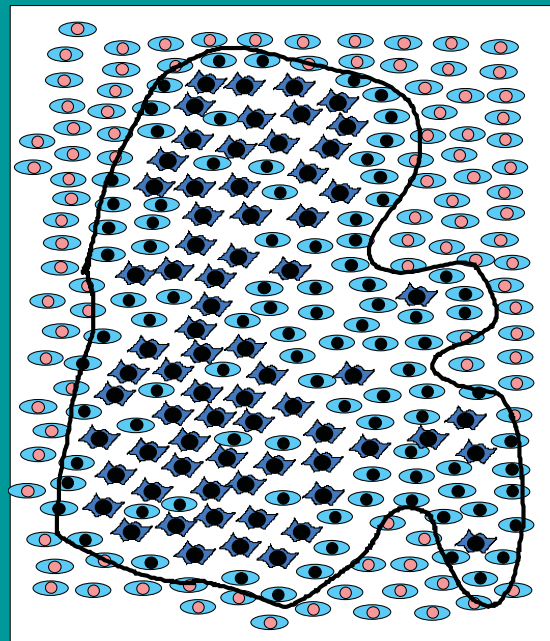


がん細胞と
正常組織細胞
の放射線感受性
に差がない。
むしろ、癌細胞
のほうが強い。

腫瘍に可及的に限局して照射する
- X線三次元原体照射、陽子線・炭素線照射

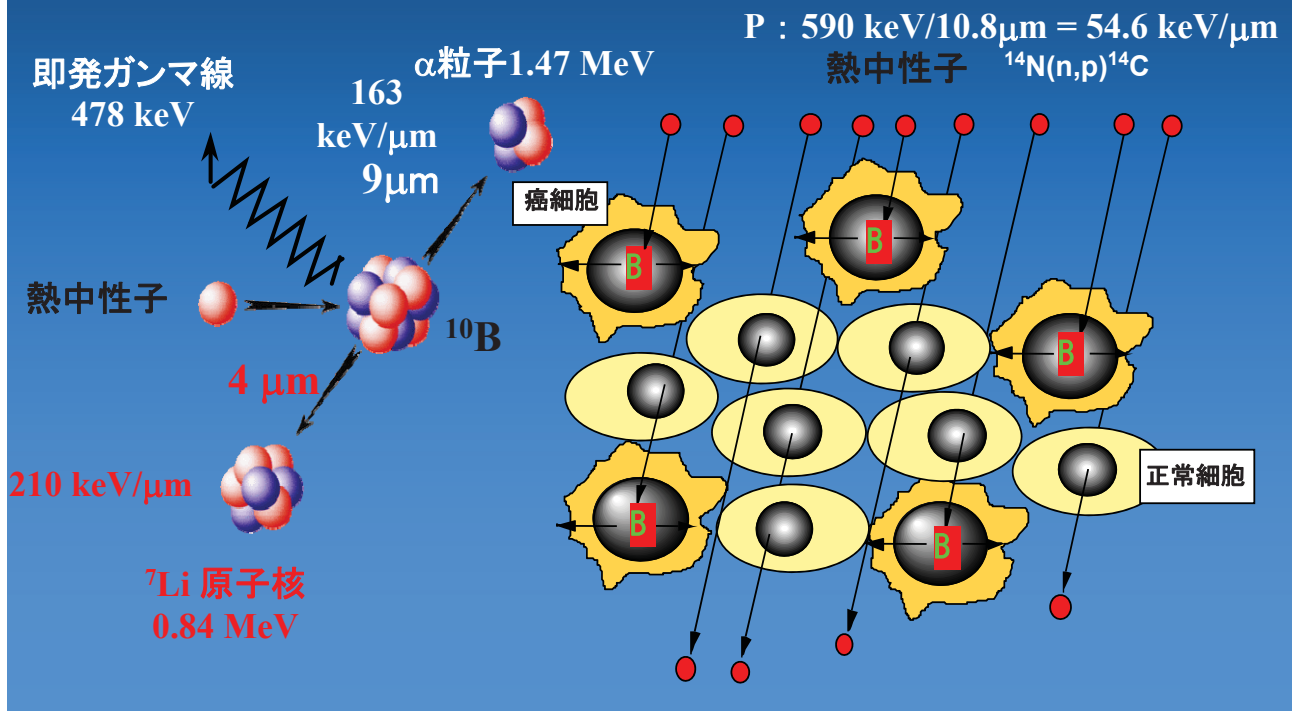


照射前

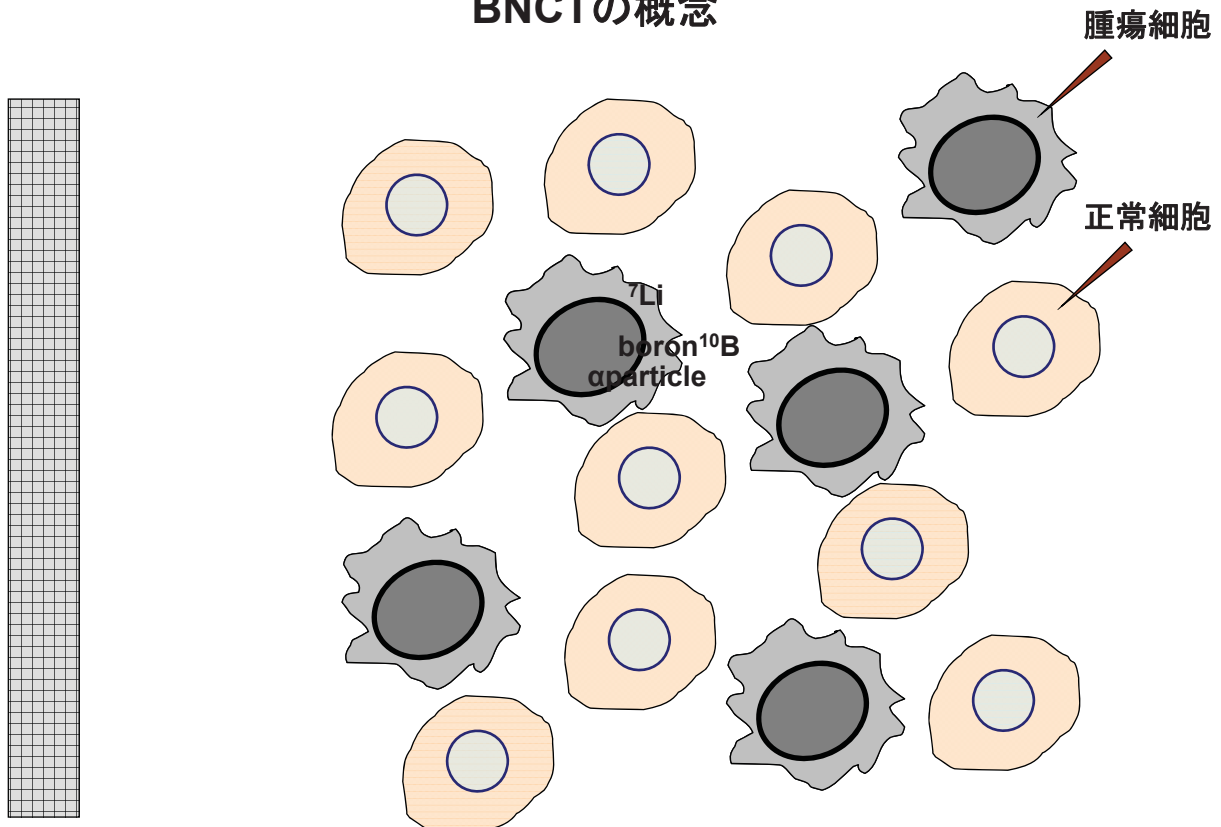


照射後

硼素中性子捕獲反応による 選択的癌細胞破壊



BNCTの概念



ガイアの夜明け 抜粋 8分

腫瘍選択性傍証1

難治性再発耳下腺癌に対するBNCTの効果

京大原子炉小野公二教授、大阪大学第二口腔外科加藤逸郎博士より供与



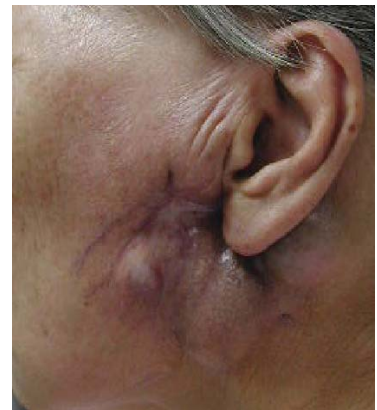
BNCT前

顕著な抗腫瘍効果.



2度目BNCT前

正常皮膚は損傷を受けない.



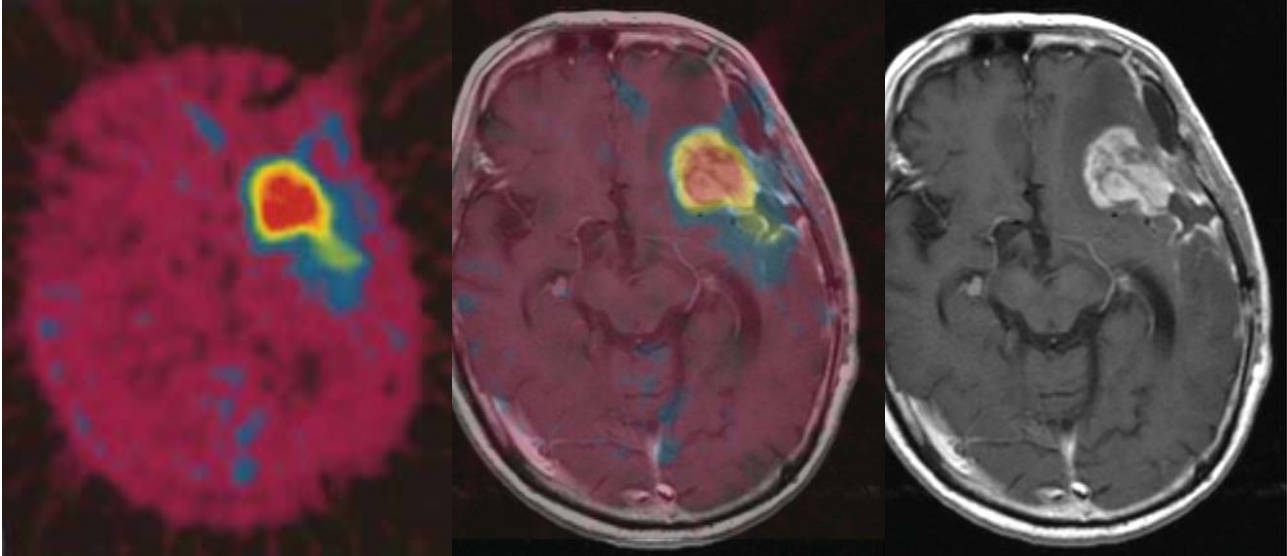
3度目BNCT2週後

悪性脳腫瘍に本治療を応用すると、浸潤腫瘍は攻撃されるが、正常神経組織は保たれることが予想できる。

¹⁸F-BPA-PET

BNCTの治療薬であるBPAをフッ素ラベルしたF-BPAがトレーサー

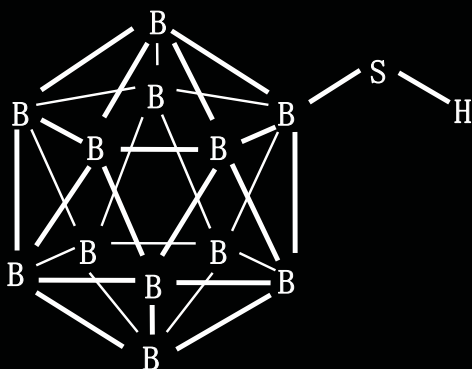
BPA-PET 造影域のみならず浸潤域にも集積 Pre BNCT
(T/N 7.8) BPAを用いたBNCTの有効性を担保 T1Gd



T/N : T / Normal Brain ratio

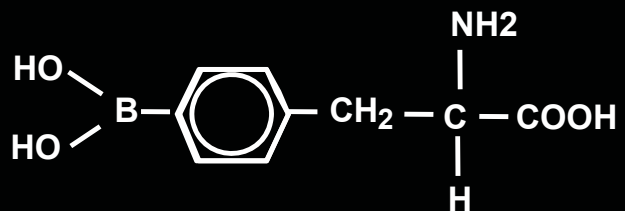
何故硼素化合物が腫瘍選択的に蓄積するか

BSH



BSHは分子量が大きく、血液脳関門は通過せず、正常脳には蓄積しない。腫瘍近傍ではこの関門が破壊されており、造影剤が蓄積するのと同じ理屈で、腫瘍内だけに蓄積するが、受動的拡散によるので、多量は蓄積しない。

BPA



BPA は硼素化したフェニルアラニンであり、蛋白代謝の亢進した腫瘍組織に能動的に蓄積するが、正常脳にもある程度は蓄積する。
両者併用によりその欠点を補っております。

悪性黒色腫



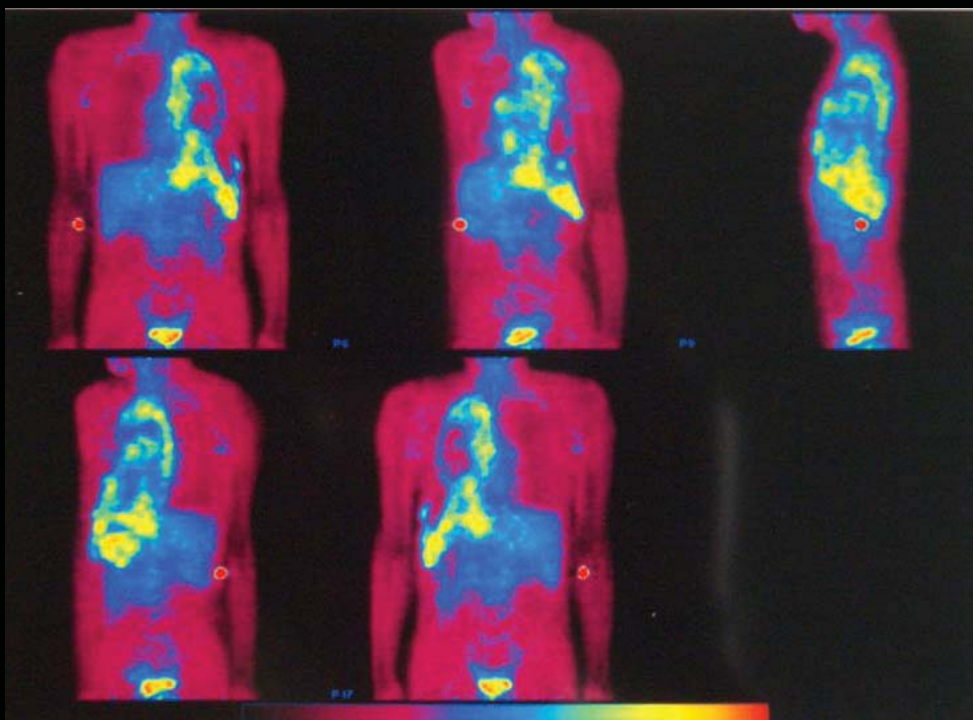
56歳/女性 1990年4月 **BNCT**

今も自分の足で元気に農業をされています。

黒班は今もあり単に【刺青】状態

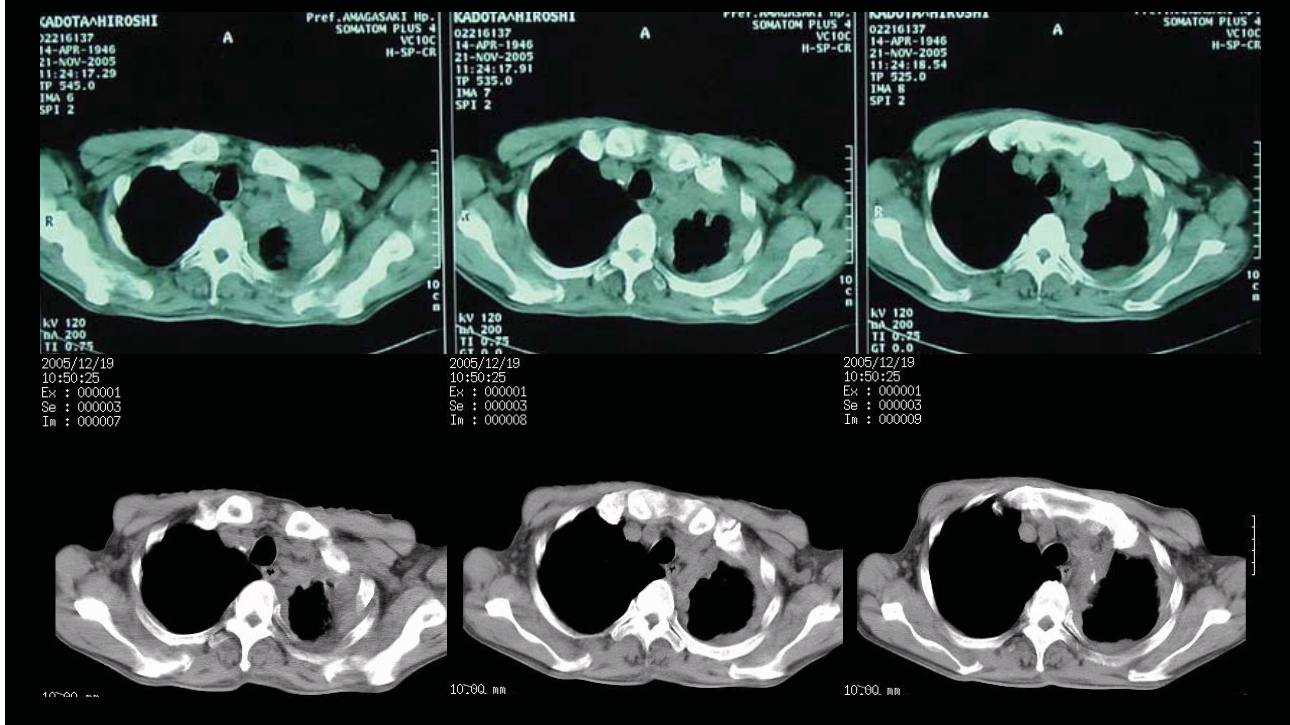


肺癌(中皮腫) ^{18}F -BPA PET



肺癌中皮腫(BNCT後のCT)

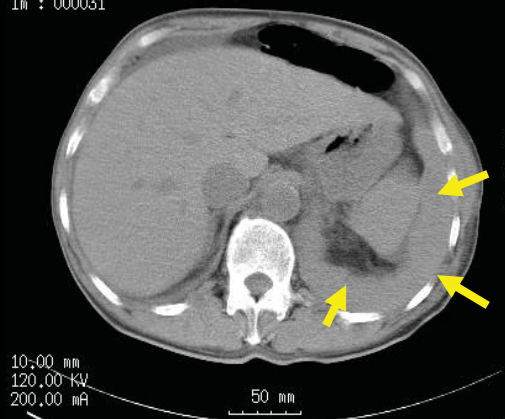
上段:治療3週間前、下段:治療5日後



治療経過

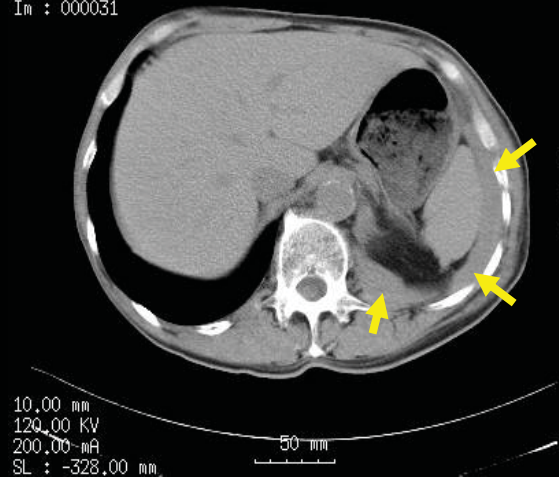
BNCT 5日後

2005/12/19
10:50:25
Ex: 000001
Se: 000003
In: 000031



BNCT 6M後

2006/06/05
10:03:45
Ex: 000001
Se: 000003
In: 000031



症例 1: 67歳女性:耳下腺癌 (粘表皮癌)

T/N比=3.5 縮小率: 94%



大阪大学 加藤先生より

症例 1: MR画像所見

BNCT前
癌は左咽頭壁を圧迫していた

BNCT後1ヶ月目
癌の縮小に伴って左咽頭壁の変位は改善した

6th JRAI 2.21.2009

当院口腔外科症例

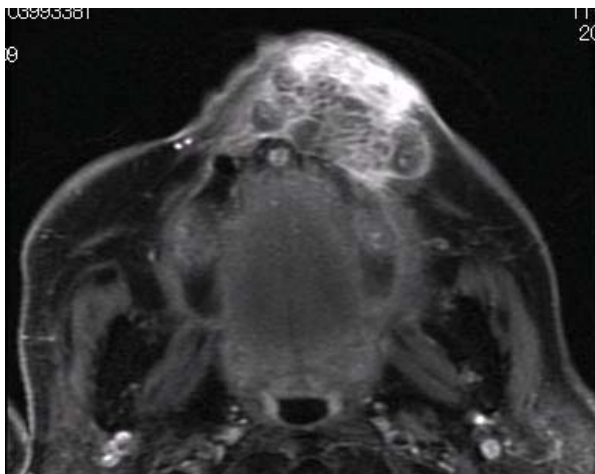
口唇腺がん

BNCT後

BNCT前



口唇腺がん



BNCT前

BNCT12ヵ月後

上顎粘膜表皮がん



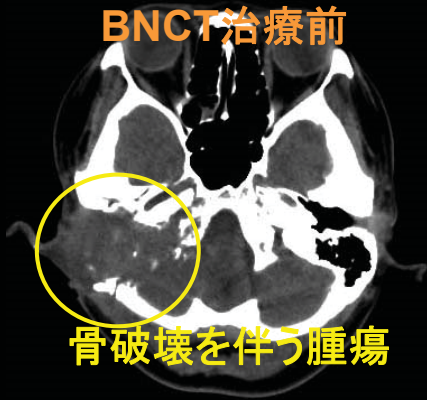
BNCT前



BNCT5カ月後
3年後に肺転移で死亡

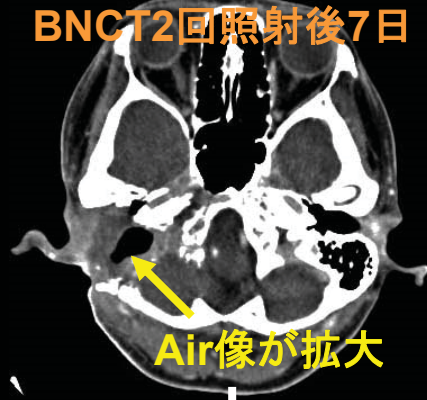
大阪医科大学耳鼻科症例、聴器癌 (SCC)

BNCT治療前



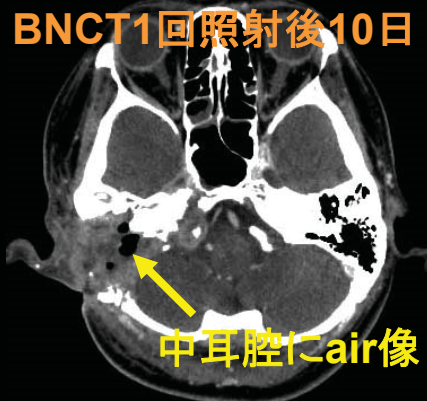
骨破壊を伴う腫瘍

BNCT2回照射後7日



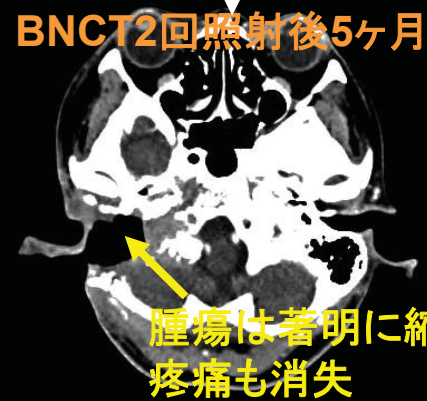
Air像が拡大

BNCT1回照射後10日



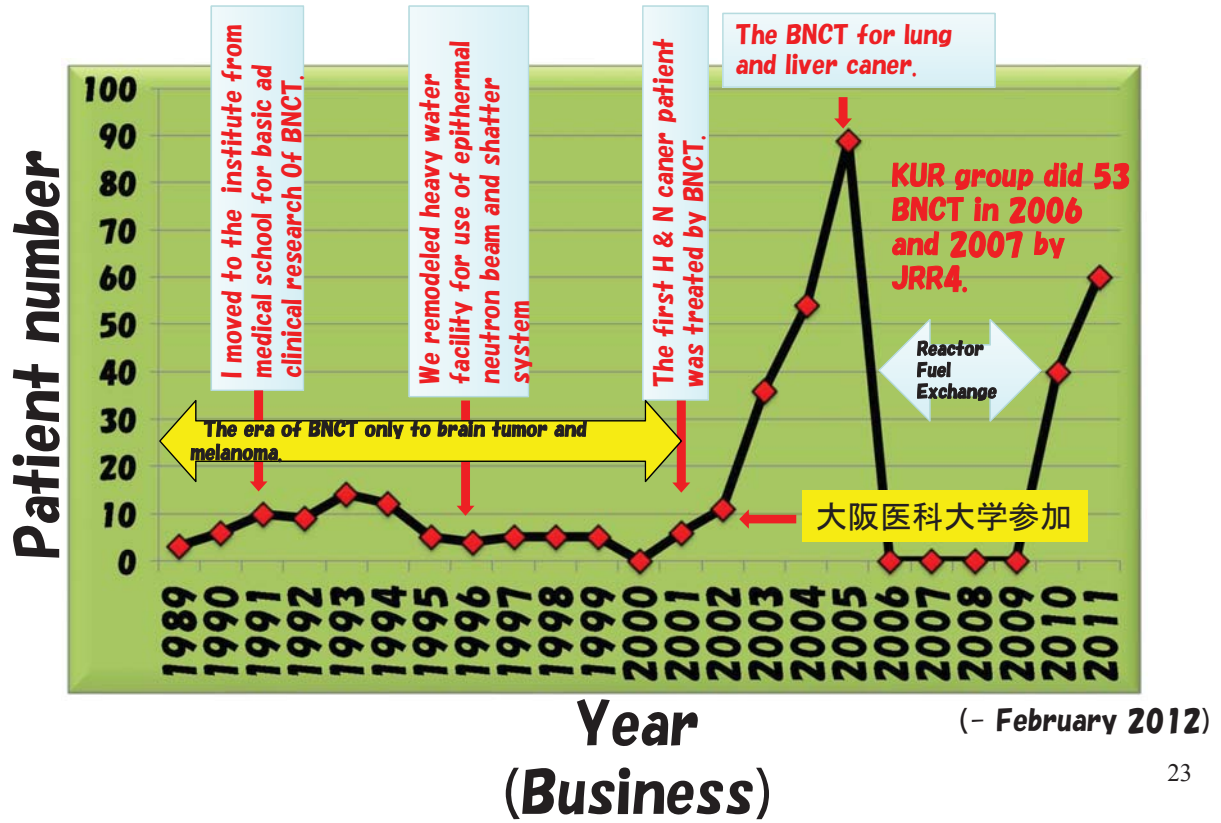
中耳腔にair像

BNCT2回照射後5ヶ月



腫瘍は著明に縮小
疼痛も消失

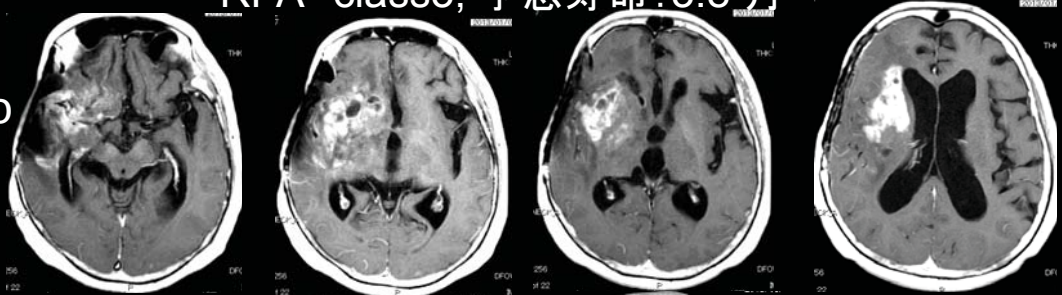
京大原子炉でのBNCT症例数推移



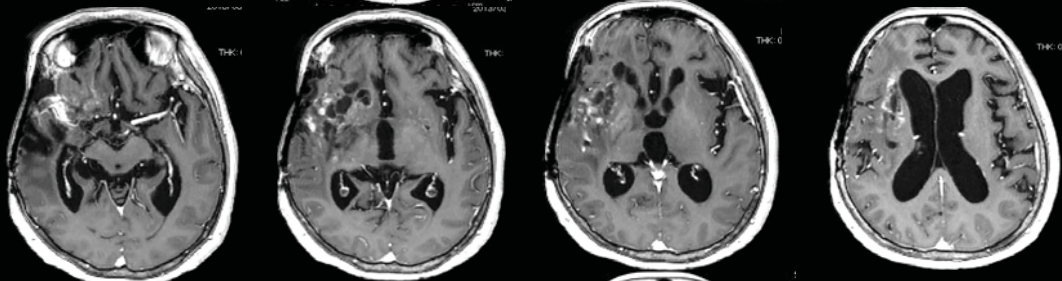
再発悪性グリオーマ (ガイアの夜明け5/7/2013)

RPA class3, 予想寿命: 3.8 月

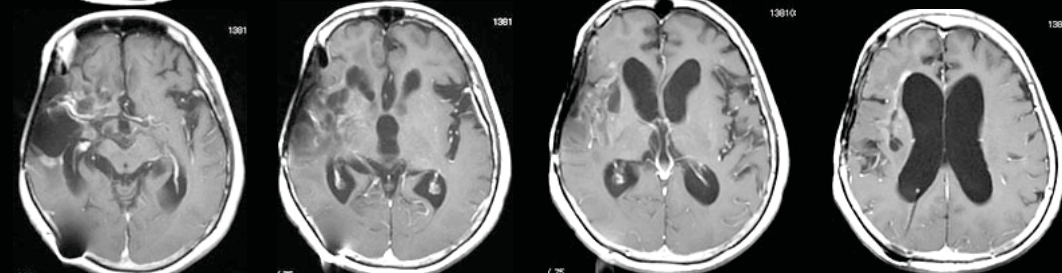
Prior to BNCT



2M after BNCT



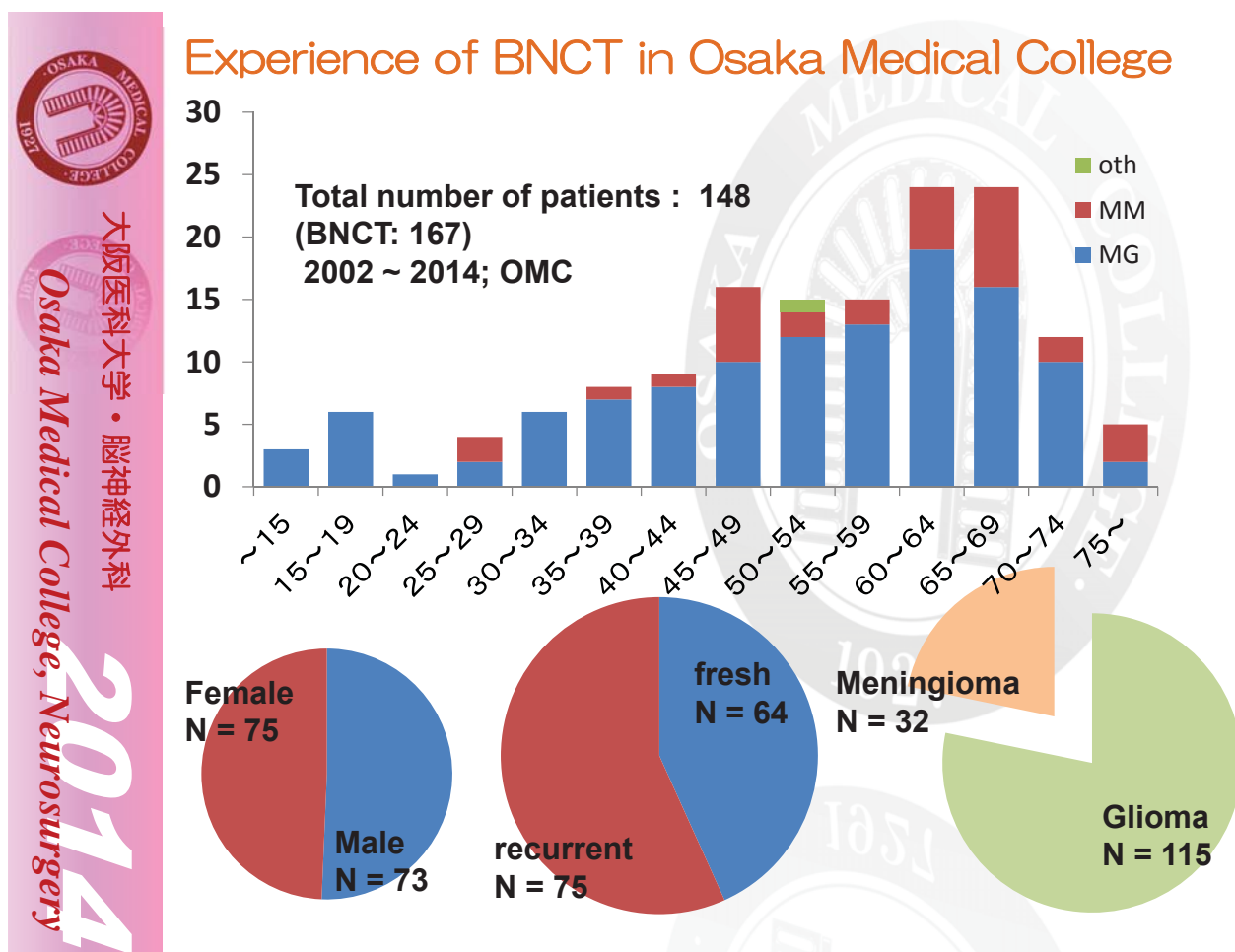
10M after BNCT



過去10年間における原子炉BNCT

- 新規診断GBM,GS(1): **58** cases
- 新規診断AA, AOA, Aependymoma : 6 cases
- 再発GBM,GS,GBMO: **37** cases
- 再発 AA, AOA, AO, Aependymoma: 13 cases
- 再発悪性髄膜腫:**32** cases
- 新規診断悪性髄膜腫 : 1 case
- 再発頭蓋骨肉腫 1 case
- 総計: 148 症例 (167 回照射)

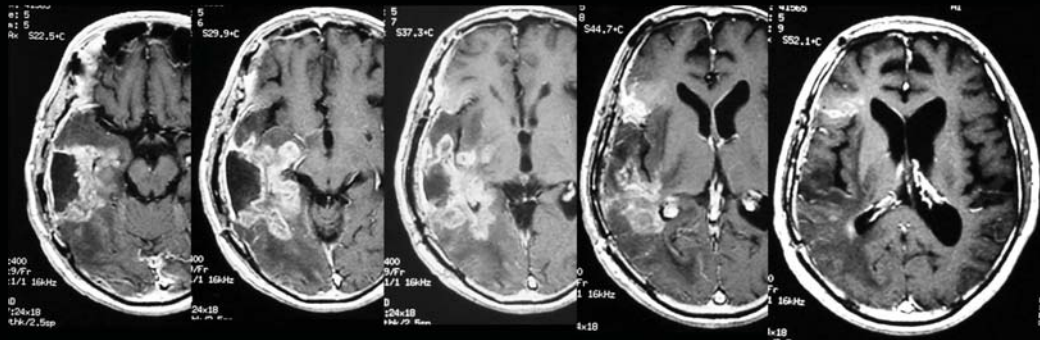
2014年5月31日現在



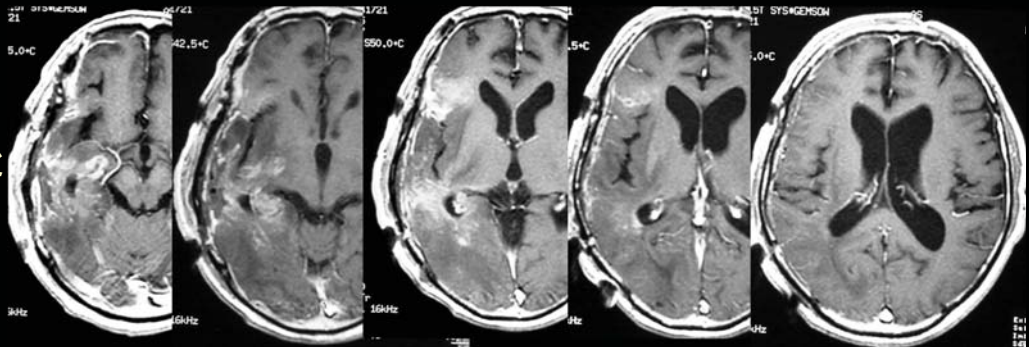
Case 1 再発膠芽腫

BNCTの初期効果 (T1-CE)

BNCT
前

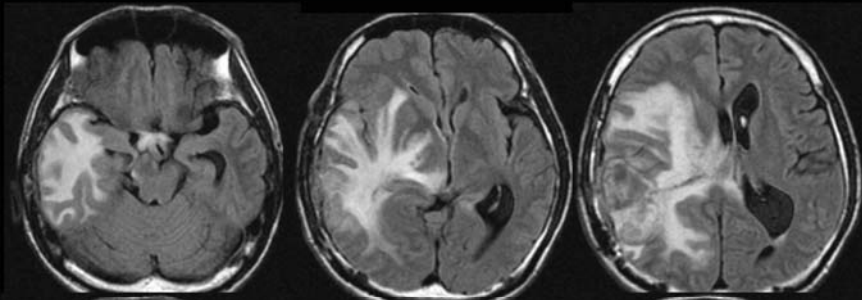


BNCT
48時間後

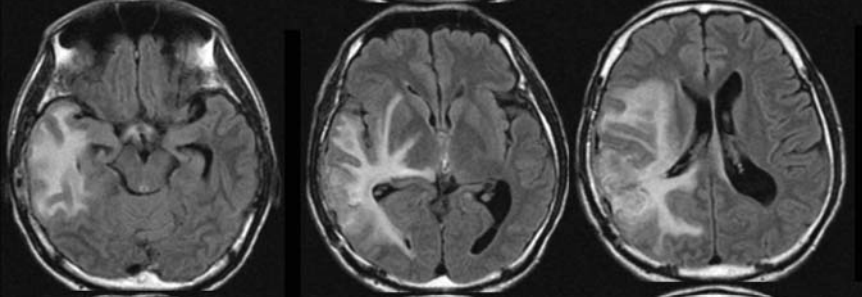


Case 12, T.N., 再発膠芽腫

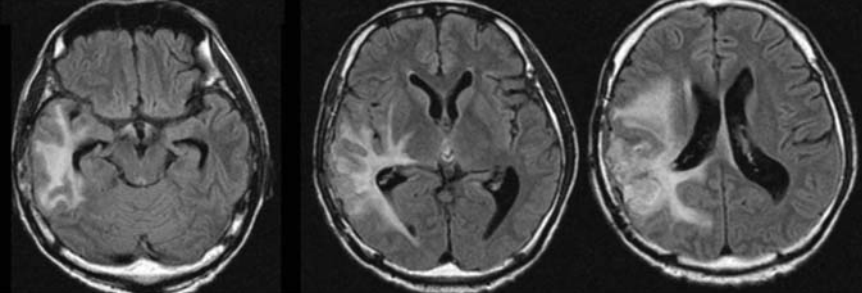
BNCT前
感覚性失語症
(lt.-handed)
左麻痺、歩行不能



BNCT36時間後



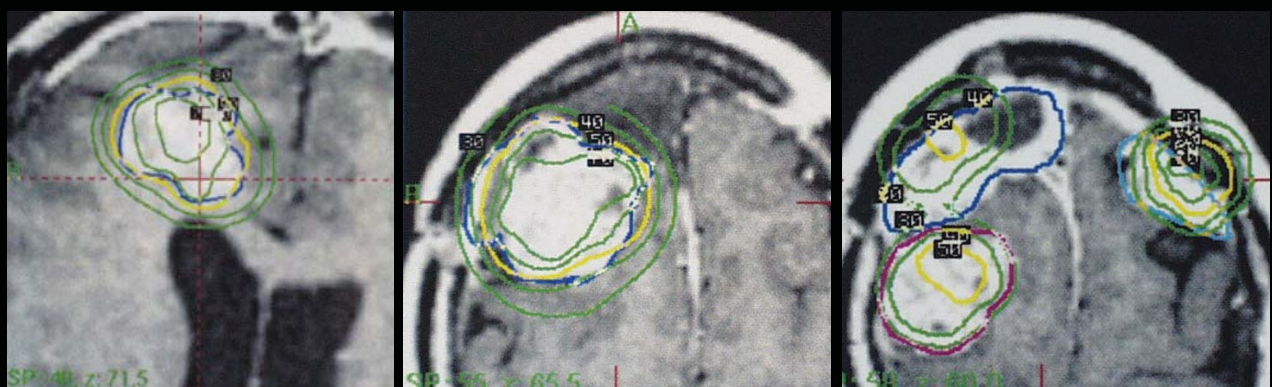
BNCT1週後
失語改善、
独歩可能



悪性髄膜腫

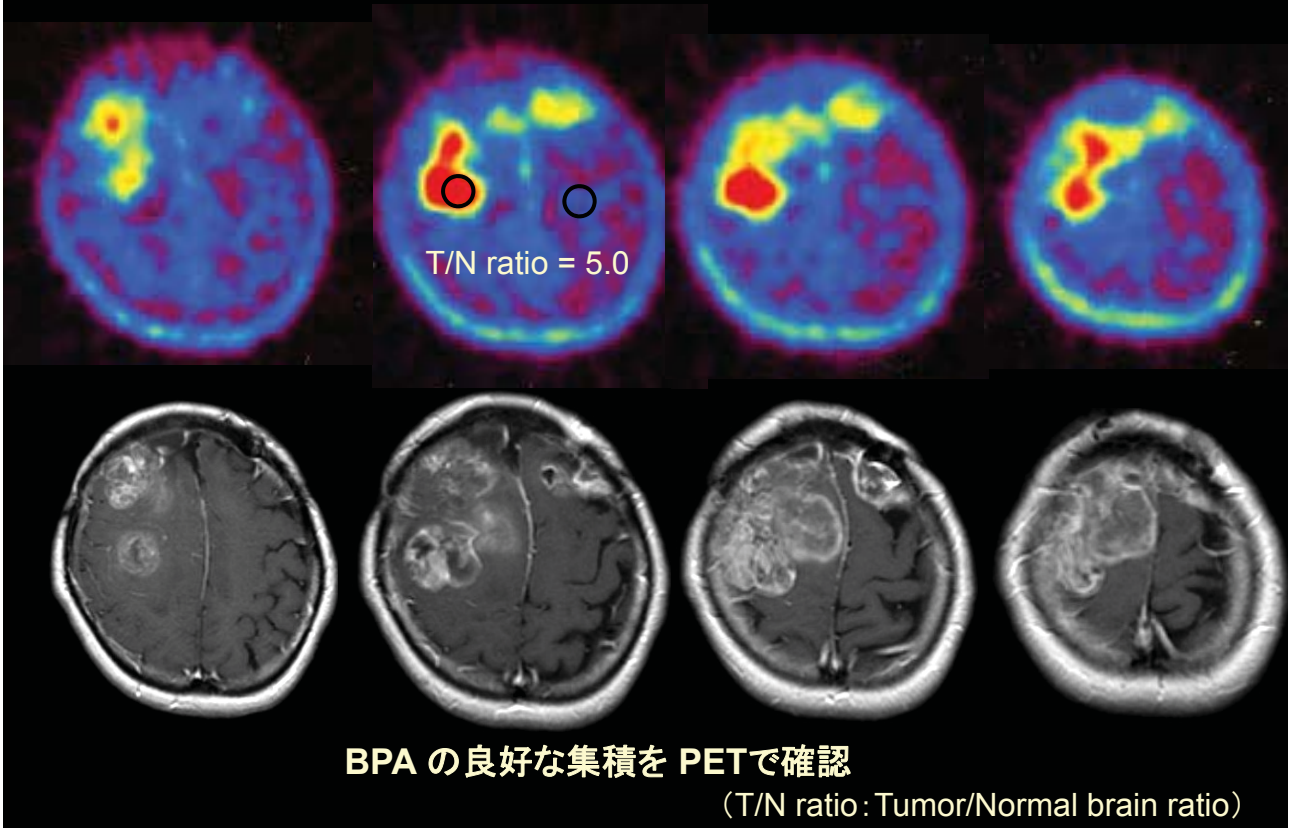
- 髄膜腫の1-2%
- WHO grade 3
- 組織学的にはanaplastic, papillary, etc.
- Median TTP:2年
- GTR後の5年PFS:39%
- 現行の治療では制御困難な難治性腫瘍
- 以下供覧の症例はすべて複数回の手術、放射線治療に反応せず、紹介となった症例である。
- 21症例にBNCTを施行。

悪性髄膜腫1例目 ガンマナイフ後

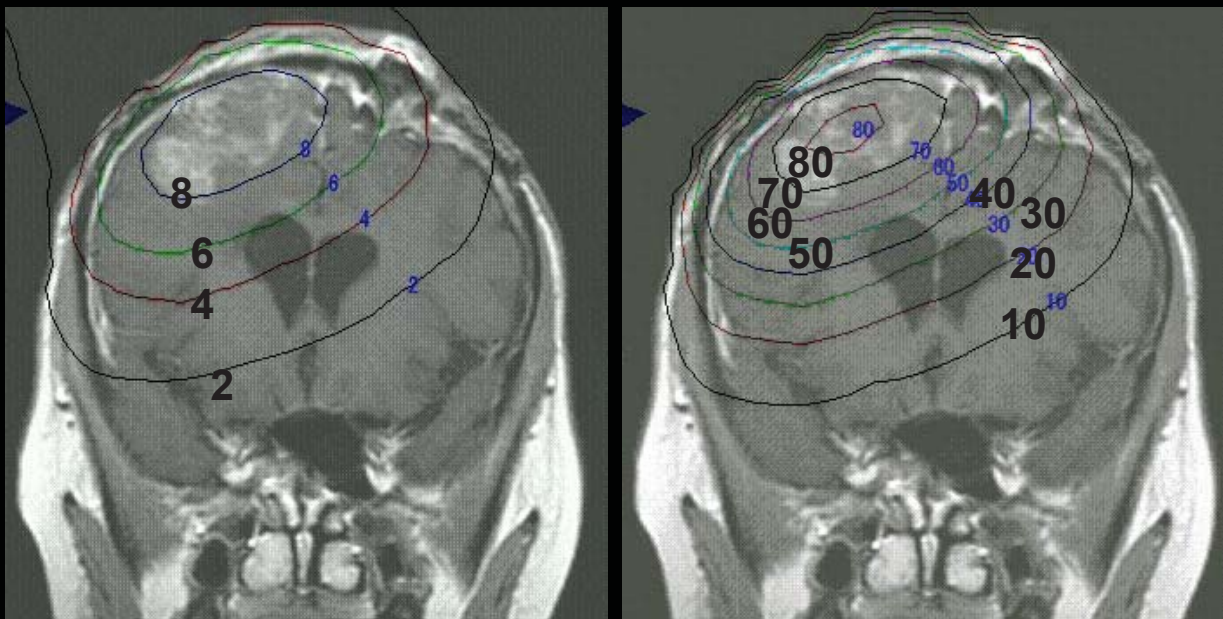


手術5回、ガンマ3回後、局所制御不能

F-BPA-PET (悪性髄膜腫1例目)



吸収線量評価 BNCT in Case 1



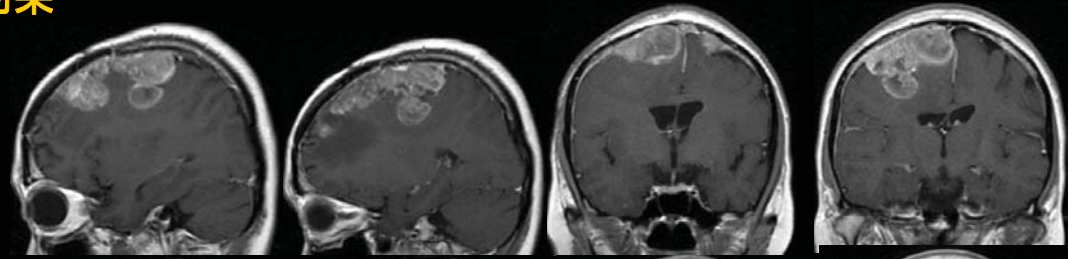
正常脳

腫瘍組織

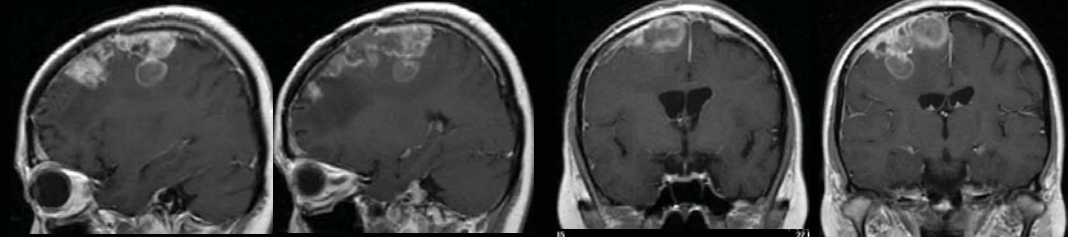
正常脳の9倍の粒子線が腫瘍に選択的に照射された

BNCT の効果

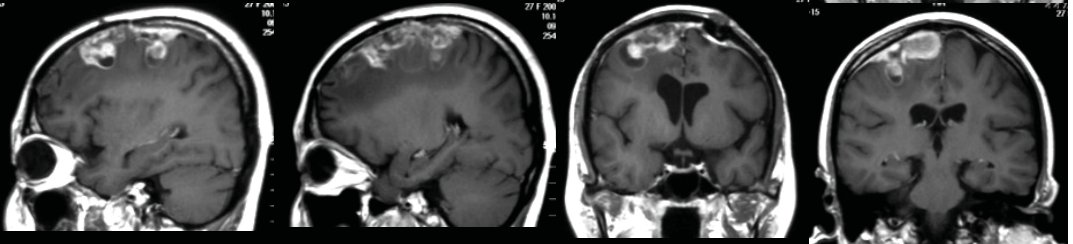
BNCT1週間前
65.6 cm³



BNCT2週後
49.0 cm³



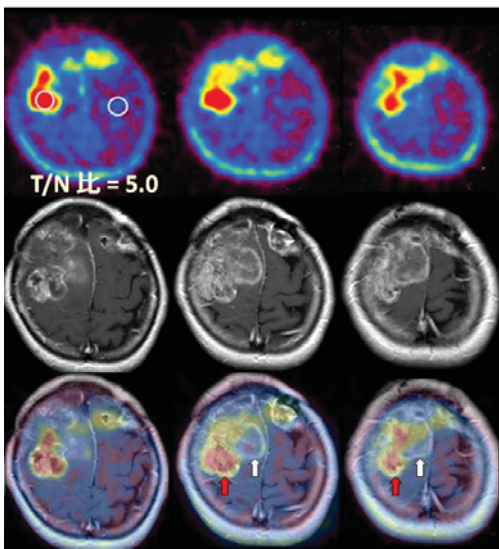
BNCT4月後
25.4 cm³



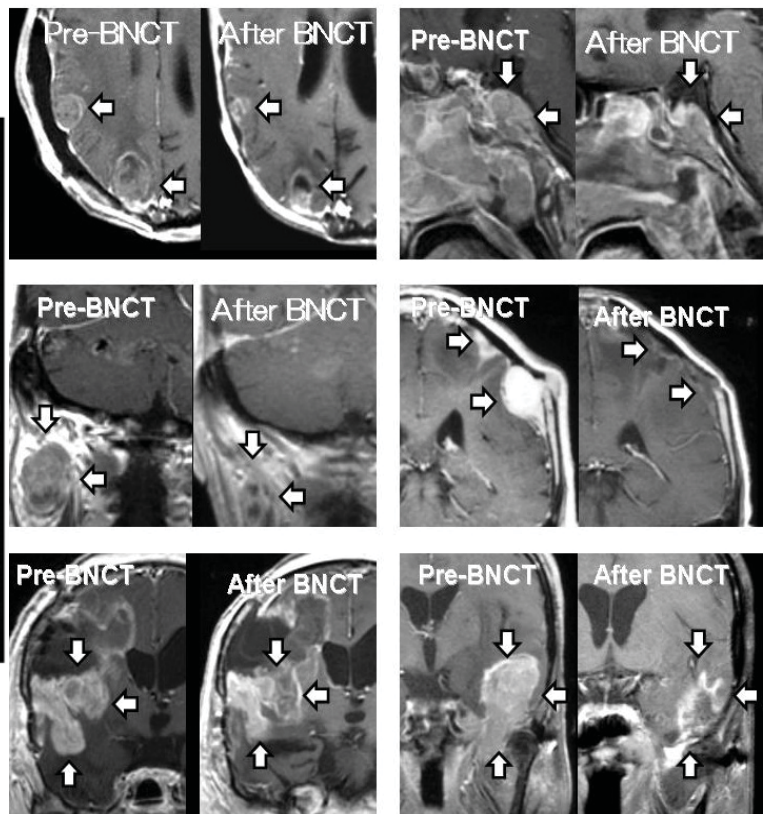
BNCT 1週間後より 歩行可能となる

悪性髄膜腫典型例

¹⁸F-BPA PET



Ave. L/N = 3.7 (n=20)



新規中性子源の開発

- 現行のBNCTは原子炉からの中性子を使用。これが本治療の一般化を障害している。
- 原子炉に代わる中性子源として、加速器に期待が集まる。
- 先進医療の申請に対して、厚労省の要求は加速器の開発と硼素化合物のGMP化。



患者は寝た姿勢で中性子の照射を受ける。頭部と照射口の位置を確認する宮武助教(左)

寝台に仰向けに横たわる患者の周りで、医師、看護師、医療技術者ら10人ほどが立ち働いていた。

ここは、京都大学原子炉実験所内にある「原子炉医療診療所」。診療所といっても、「病院」というイメージからは遠い。

寝台の患者の病名は、悪性腫瘍。脳の神経組織を包む膜である髄膜に生じる脳腫瘍だ。

2年前に病気が分かってから、患者は切除手術をすでに2回、ガンマナイフによる放射線治療を3回受けているという。

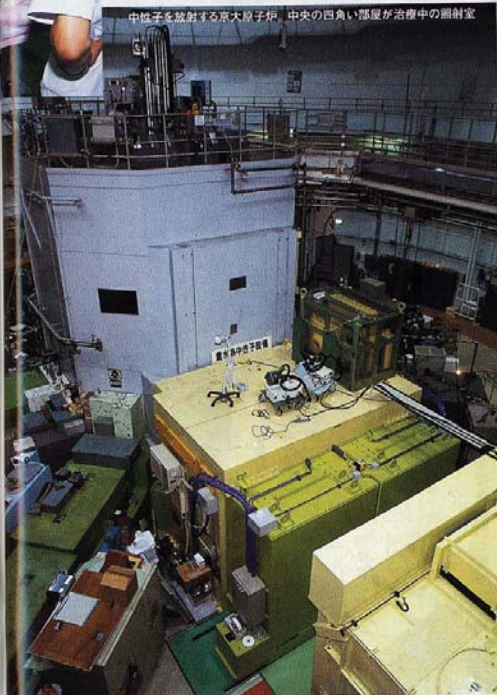
今回、BNCTを行う主治医は、大阪医科大学脳神経外科の宮武伸一助教授。2002年から、29人の脳腫瘍患者に対し、ホウ素中性子捕捉療法による治療を行ってきた。今回の患者が30人目。現在、悪性脳腫瘍へのBNCTの高度先進医療適用を国に申請中だという。

照射室でのセッティングが終わると、寝台上的の患者だけを残して、ドアが閉じられた。照射時間は当初予定で、約60分間。

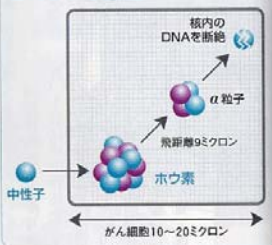
害の少ない中性子を照射

BNCTは、放射線治療の一つだ。その原理は70年も前、中性

中性子を放射する京大原子炉。中央の四角い部屋が治療中の照射室



BNCTの原理



開頭手術は、時間がかかるうえ、

「脳腫瘍のなかでも、悪性度が高い神経膠芽腫に対して、腫瘍の切除手術後、他の放射線治療をせずに、初めからBNCTを行った患者が2003年度までに6人いらっしゃいます。そのうち、お二人が2年を超えて生存されている。標準的な治療による神経膠芽腫の平均余命は、9か月から12か月。治療効果は高いと言えるといます」

肝・肺がんに適用拡大

夢の放射線治療

がん細胞だけ叩く

BNCTの可能性

周りの正常細胞を傷つけない、がん細胞だけを一気に叩く、夢の放射線治療の研究が進んでいる。「ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)」という、いささか長い名前の治療法が、それだ。現在の技術では治療が難しい悪性脳腫瘍や肝がん、肺がんの患者に対して、将来、大きな治療効果をもたらすかもしれない。

臨床研究中の治療の様子を京都大学原子炉実験所で見た。 本誌 渡辺理雄/撮影 明田和也

現行原子炉BNCT

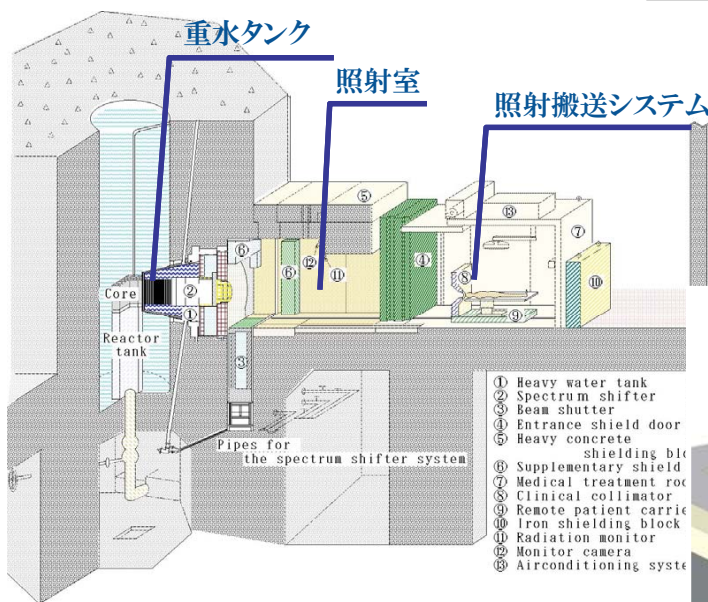


原子炉の使用がネックとなり、広がらない。

原子炉中性子源から加速器中性子源へ

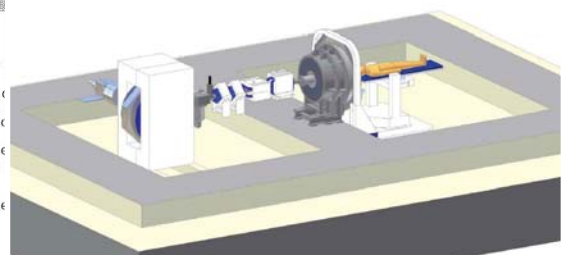
先端医療開発特区(スーパー特区)選定 (3)革新的な医療機器の開発
 2012年度より、再発悪性脳腫瘍に対する加速器BNCTの治験を3年計画で開始。
 この間に新規診断膠芽腫に対する**原子炉BNCT**を多施設第二相臨床試験として行う。

これまで 原子炉中性子源

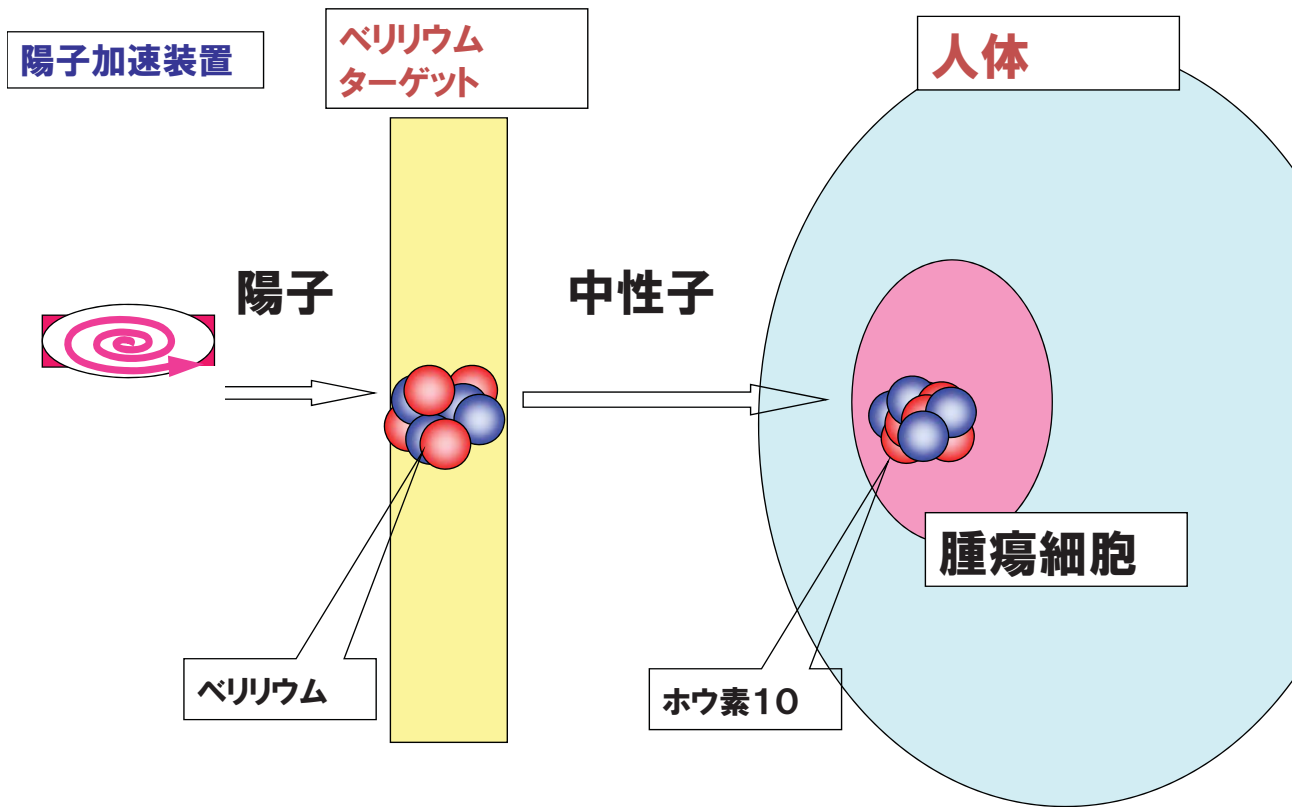


小型 簡単 安全

これから 加速器中性子源



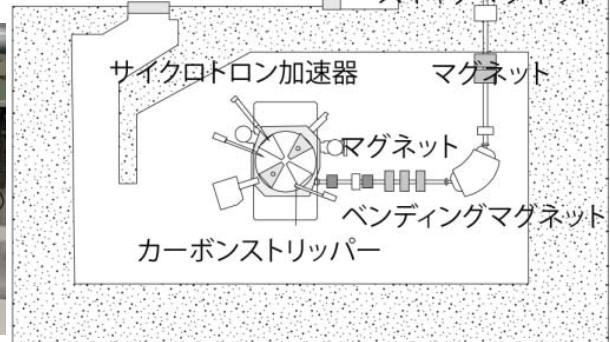
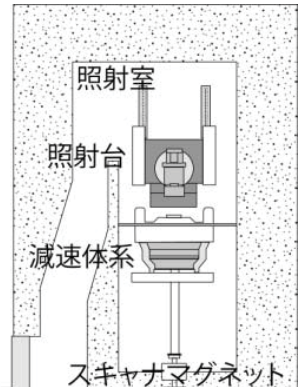
加速器BNCT 中性子の発生原理



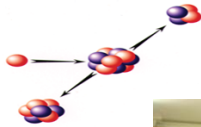
Accelerator for BNCT in hospital



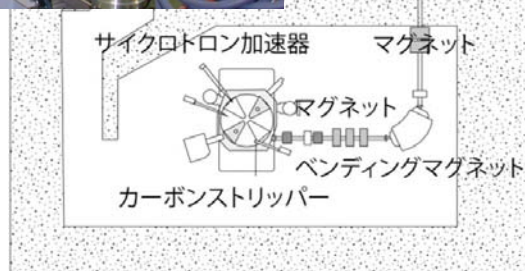
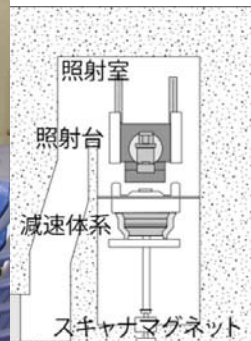
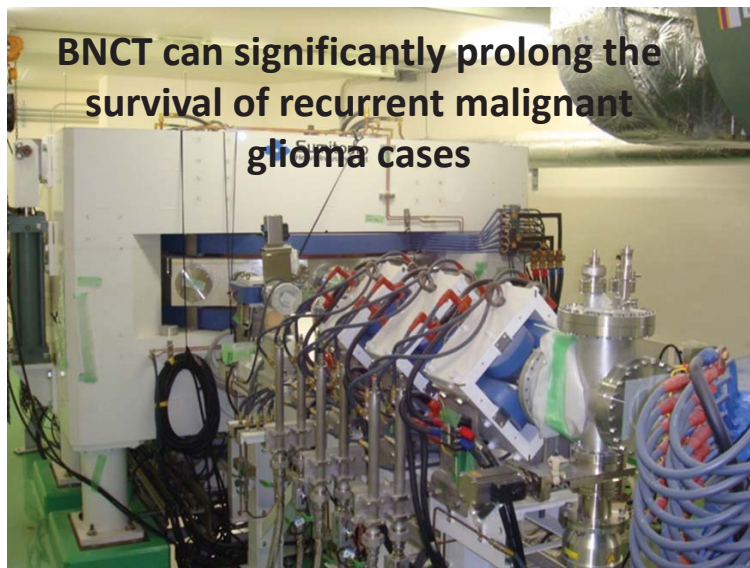
サイクロトン加速器を用いた再発悪性グリオーマに対する治験実施中



Boron Neutron Capture Therapy



Possible new title back of my presentation



Shin-Ichi Miyatake,
MD., Ph.D.
Osaka Medical College

SUNDAY NIKKEI

がん細胞をピンポイントで攻撃する最先端のがん治療法「ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)」の実用化が間近に迫ってきた。これまで研究の域を出なかったが、病院に導入できる加速器と呼ぶ治療用の装置が相次ぎ開発されたからだ。従来の放射線療法と並び、がんを闘う新たな治療法に注目が集まっている。

大阪医科大学脳神経外科の副部長・特任教授のクルーバは10月1日からBNCTの臨床試験(治験)を始めた。

他に治療法がなく希望する悪性脳腫瘍の再発患者9人を対象に、まず安全性を確かめる。その後、数人で治療効果を検証する。5年後をメドに薬剤や装置の薬事承認を目指している。

がん細胞だけを壊す仕組みはこうだ。患者にあらかじめがん細胞に取り込まれるホウ素薬剤を注射する。次に加速器で飛ばした陽子を金属に当て、飛び出してくる中性子をはがん細胞に当てる。

中性子が、がん細胞のホウ素にぶつくと、アルファ線とリチウム粒子が発生する。アルファ線とリチウム粒子が飛ぶ距離は、がん細胞内にとどまり、がん細胞だけを破壊する。がん細胞の周辺にある正常細胞は傷つけない。

このため、正常細胞への影響は、エックス線や陽子線、重粒子線を使う放射線療法よりも少ない。

いわば中性子を導火線として、がん細胞にしかけたホウ素薬剤という爆弾を爆発させるようなものだ。

中性子の照射時間は30分から1時間程度。悪性腫瘍

がん細胞、中から壊せ

癌や頭けい部がんのほか、がん細胞が正常細胞にしみ込んでいる浸潤性のがんなどで威力を発揮すると見られて

いる。ただ、中性子は今のところ体表面から8センチ程度までしか届かない。「体の深

いところまで来たがんの治療には、陽子線や重粒子線が有効」と宮武特任教授は話す。

京都 京大
大阪 阪大

The diagram illustrates the BNCT process. On the left, a patient receives a boron-containing drug. In the center, a neutron beam from an accelerator is directed at the tumor. On the right, the reaction between neutrons and boron is shown, producing alpha particles and lithium ions that destroy cancer cells. A map on the right indicates the location of the clinical trial at the National Hospital for Cancer Treatment in Chiba.

患者へ、ホウ素入り薬剤を投与する。がん細胞にホウ素が入る

ホウ素

がん細胞

正常細胞

患者部に中性子を照射

中性子ビーム

脳腫瘍

中性子とホウ素が反応し、アルファ線とリチウム粒子が発生

中性子線

アルファ線とリチウム粒子が、がん細胞を破壊する

治験を実施・計画中の施設

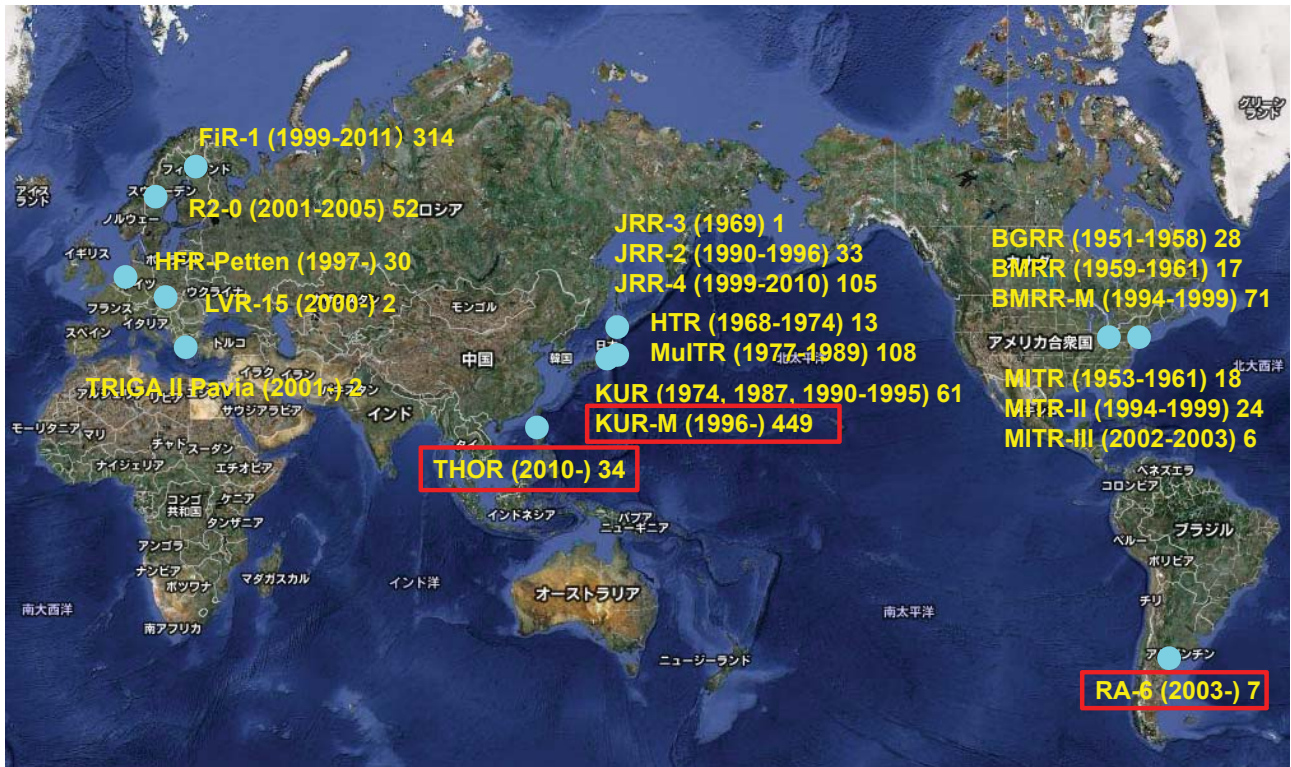
総合南東北病院

京都大学 原子炉実験所 加速器研究機構などが開発したBNCT専用加速器

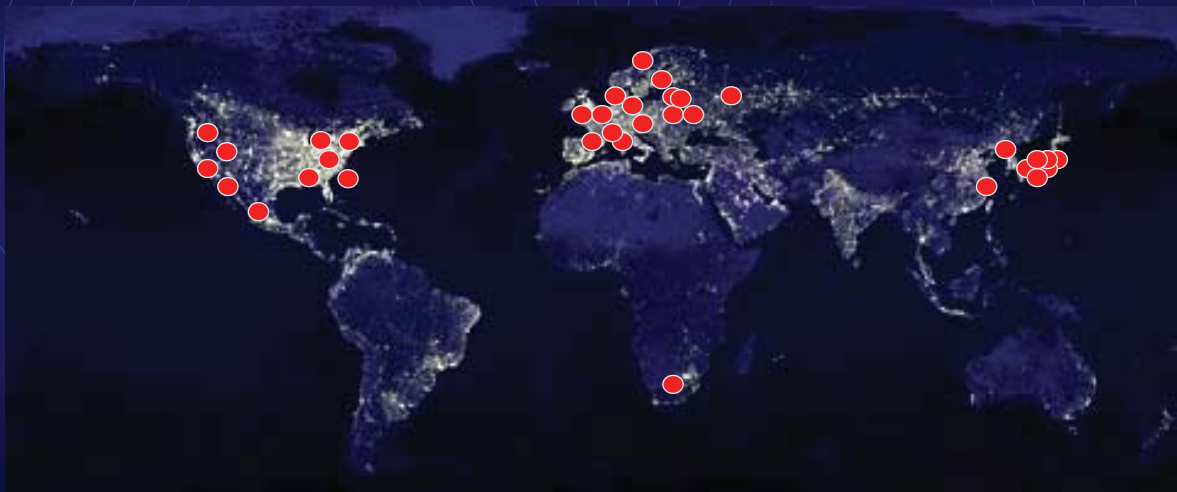
共同研究者

- 大阪医科大学・脳神経外科
川端信司、大西(飯田)恭子、宮田至朗、横山邦夫、土居 温、黒田雄三、野々口直助、梶本宜永、黒岩敏彦
- 大阪医科大学・放射線科
鳴海善文、吉田 謙
- 京都大学原子炉実験所
小野公二、増永慎一郎、鈴木 実、丸橋 晃、櫻井良憲ほか
- 岡山大学・神経病態外科学、細胞生理学
道上宏之、富澤一仁、松井秀樹
- 日本原子力研究開発機構
熊田博明、岸 敏明 ほか
- (株)住友重機械工業
大阪府立大学・農学部、ステラファーマ
切畑光統、浅野智之 ほか

Reactor-based neutron sources in the world

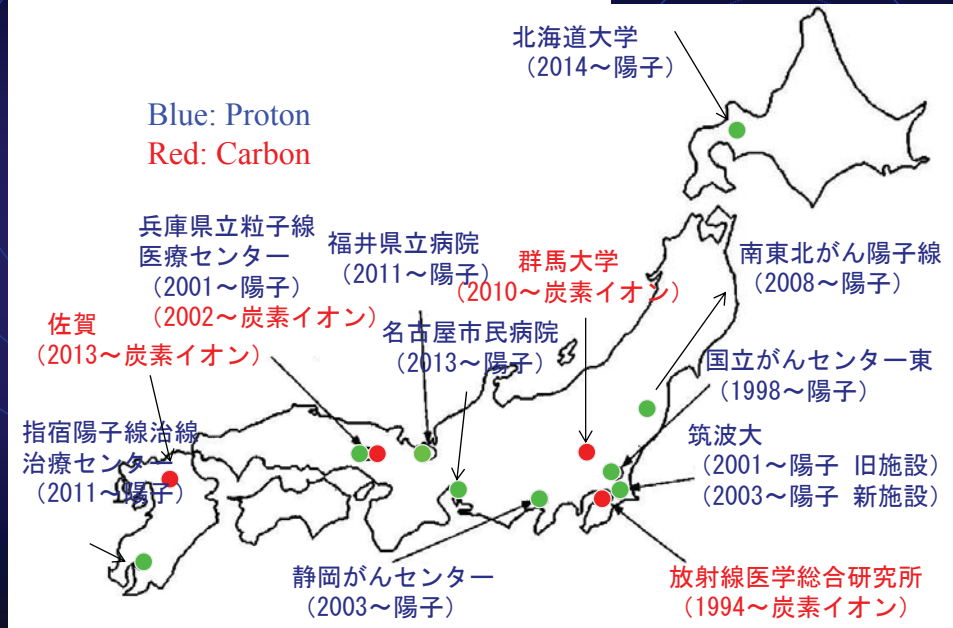


粒子線治療施設 (陽子43,炭素イオン7)

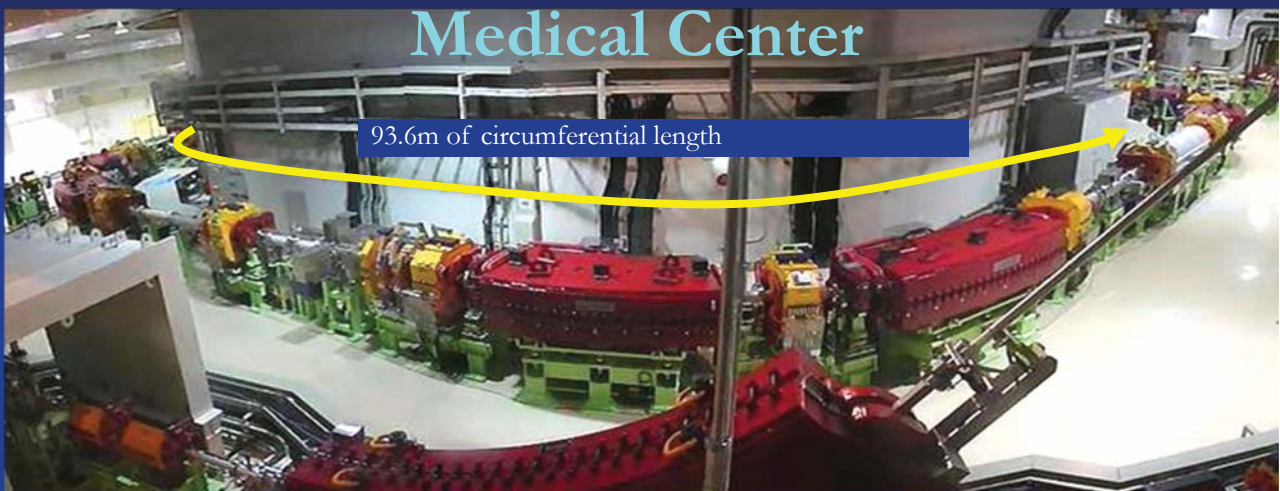


2014年：長野 陽子、Green:Proton, Red:Carbon
 2015年：神奈川 炭素
 2016年：岡山、大阪 札幌 陽子
 2017年：神戸 札幌 豊橋 陽子 大阪 炭素

今後の動向

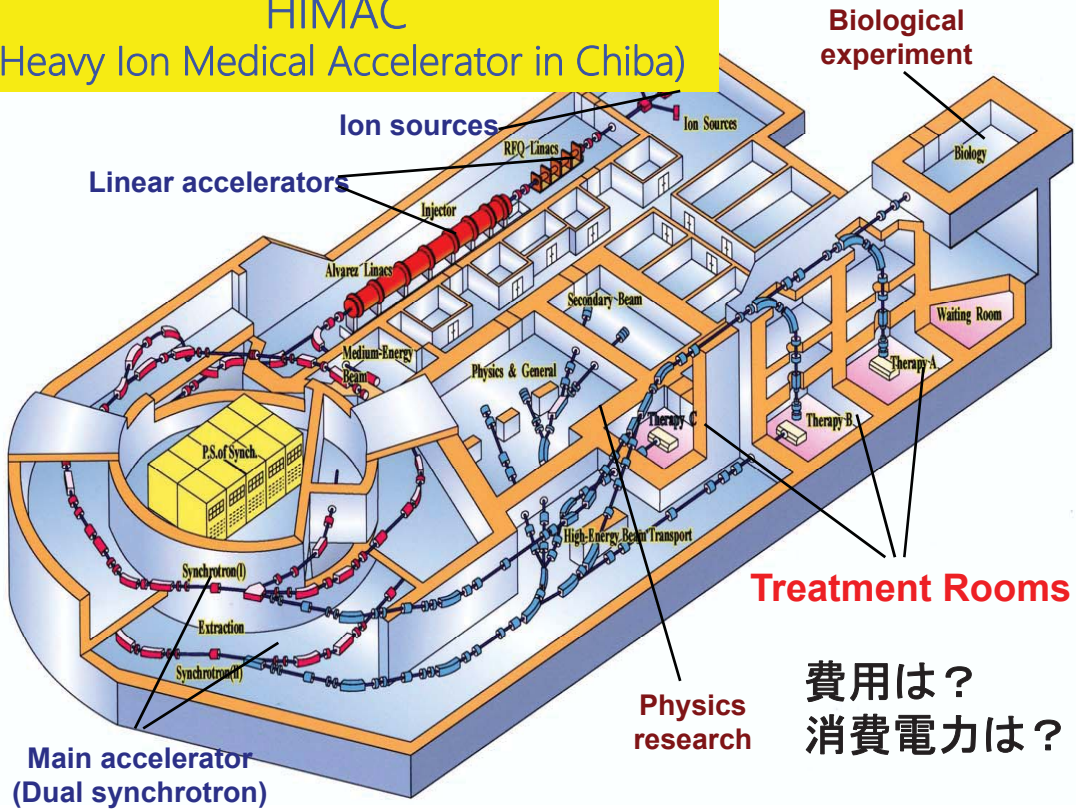


Synchrotron in Hyogo Particle Medical Center



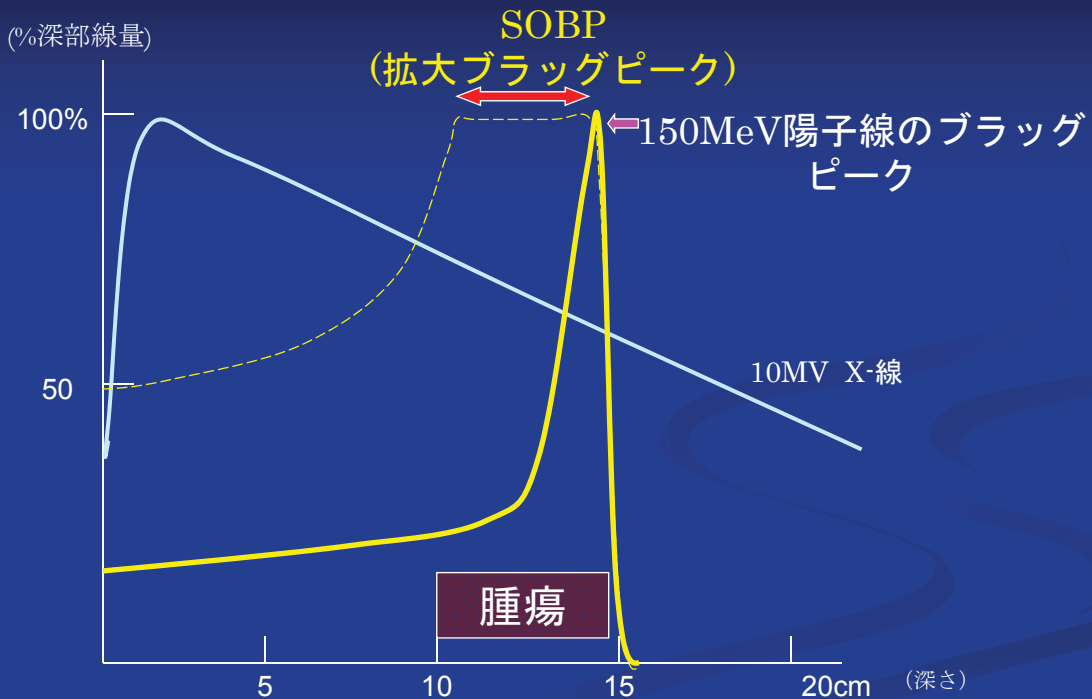
The synchrotron ring is a separated function type with a strong FODO focusing structure and its super periodicity of 6. The circumference of the ring is 93.6m. Beam is slowly extracted by the third-order resonance scheme.

HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba)



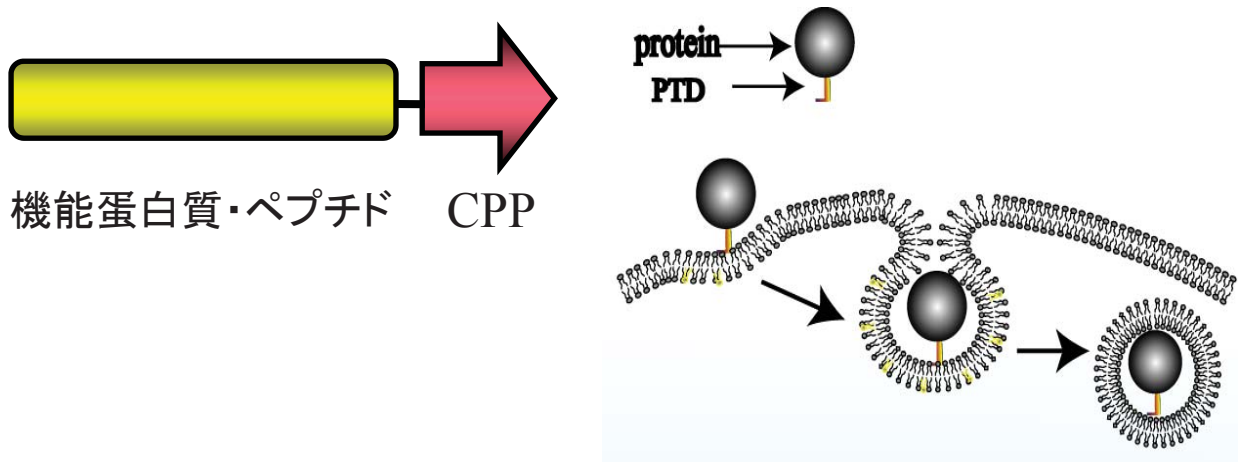
費用は？
消費電力は？

X線治療と陽子線治療との線量分布の違い



蛋白質導入法

Cell penetrating peptide (CPP) あるいはProtein transduction domain (PTD)と呼ばれる10 ~ 20個のアミノ酸からなる膜透過性ペプチドを蛋白質・ペプチド・低分子化合物などに付加することにより細胞内に導入・機能させる技術

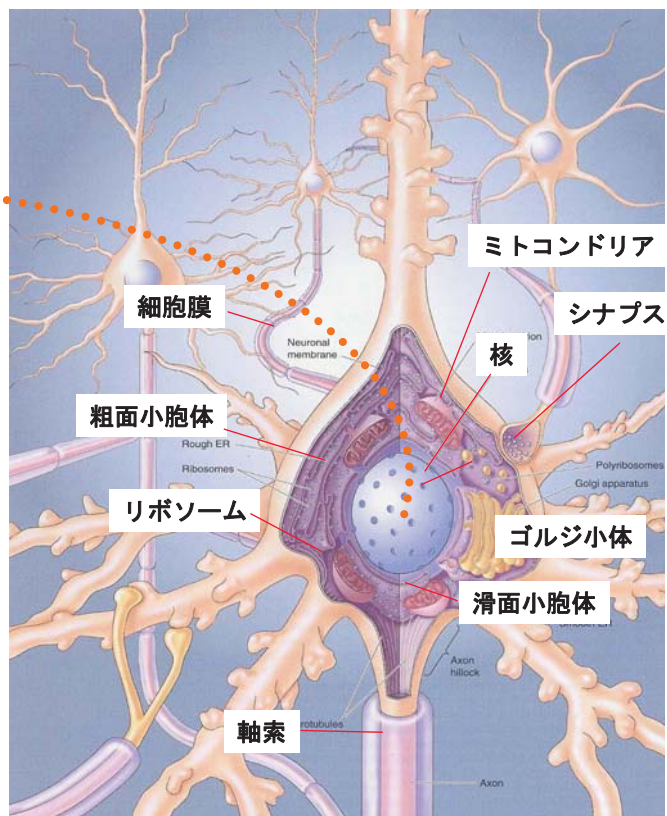


蛋白質導入法の細胞内局在化

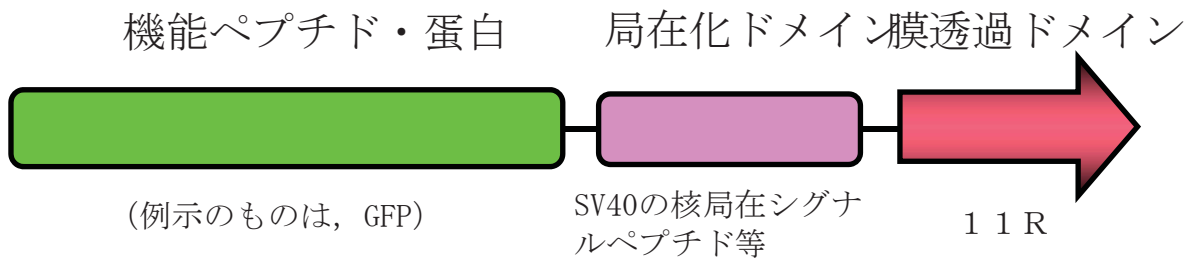


岡山大学生理学教室
松井秀樹、富澤一仁博士より供与

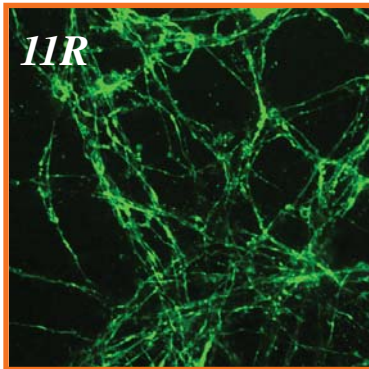
硼素原子を核に集積できれば、飛程の短い α, Li 粒子線による細胞破壊は10-100倍の効果増強が期待できる。



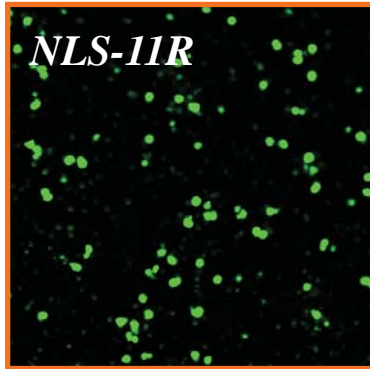
蛋白質導入法の細胞内局在化



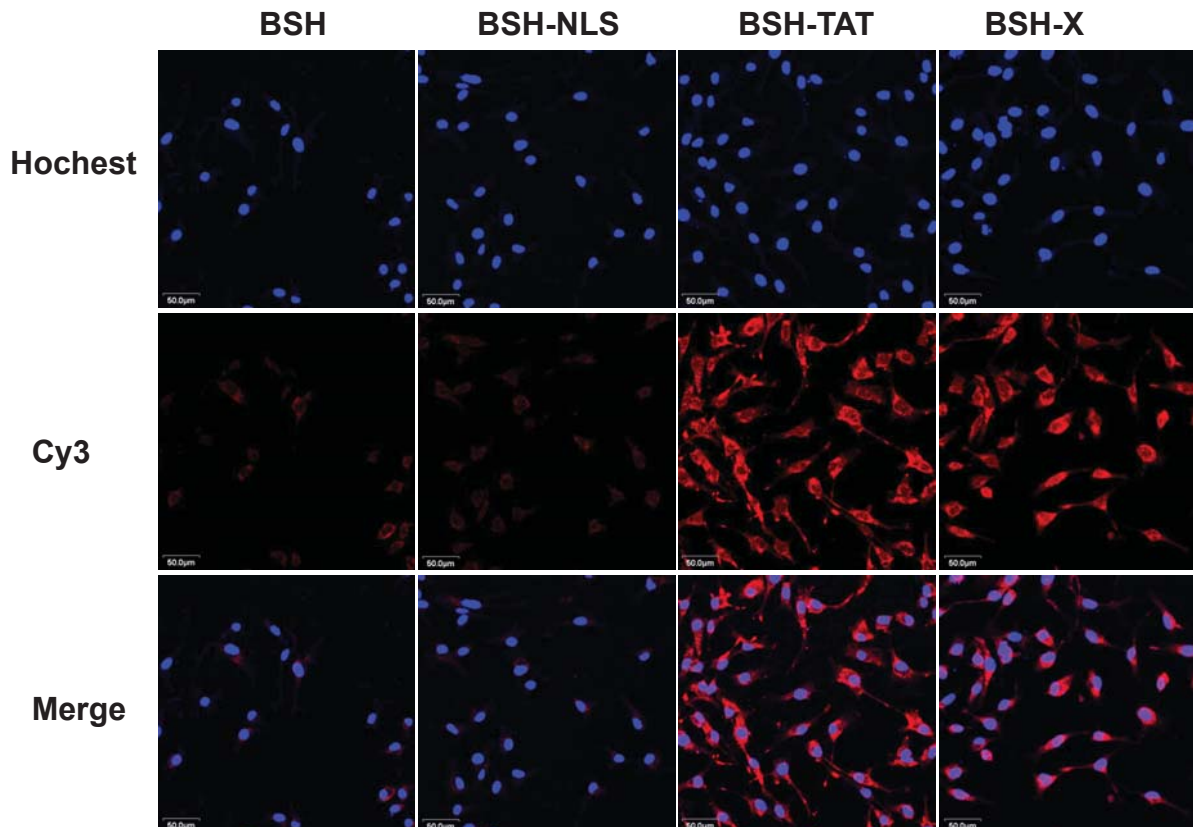
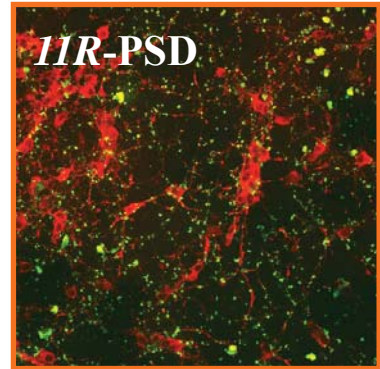
局在化ドメイン(-)



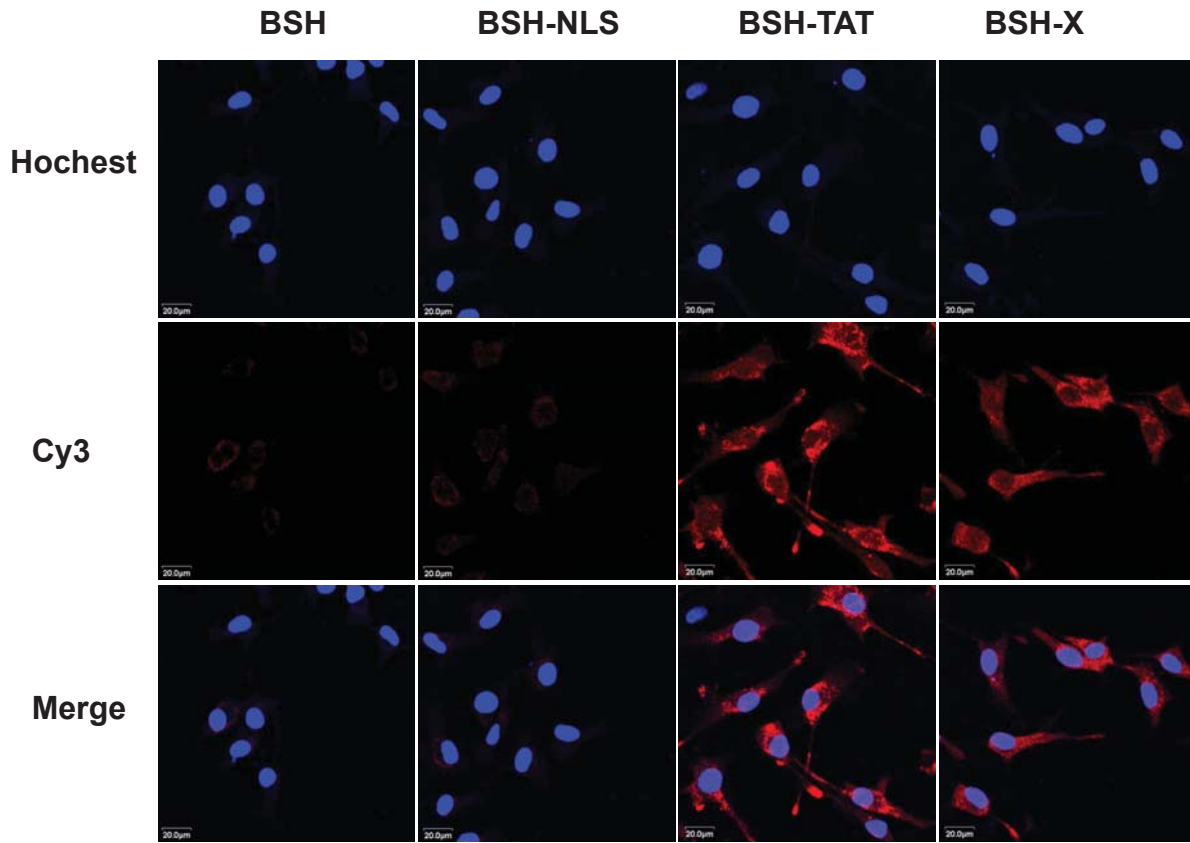
核



シナプス

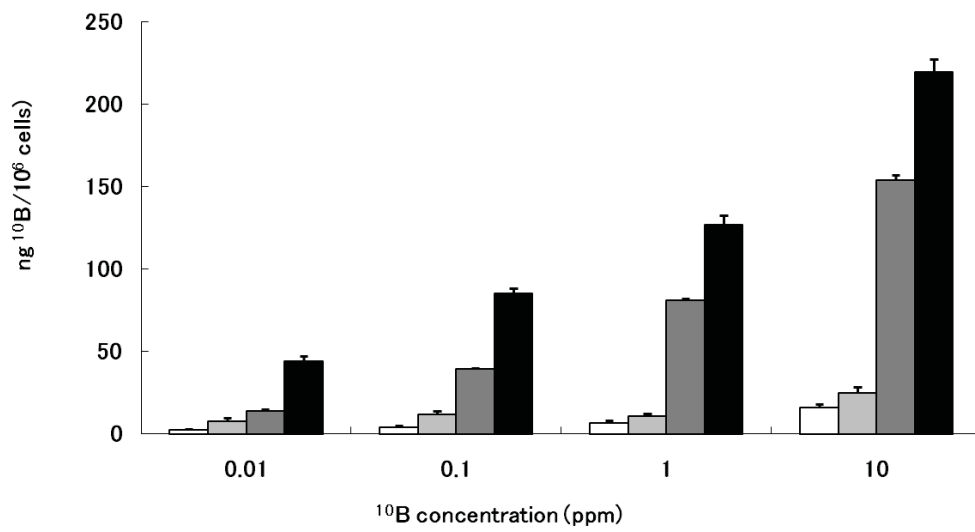


Incubation with U87 Δ EGFR for 12 h (40 \times)



Incubation with U87 Δ EGFR for 12 h (80 \times)

ICP-AES data



Bare BSH:

A436(BSH-NLS):

A490: (BSH-TAT):

A488 (BSH-X):

関西BNCT医療センター設立会見

