

氏 名	たか がき まさ お 高 垣 政 雄
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1612 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	脳腫瘍のホウソウ中性子捕捉療法に関する基礎的臨床的研究

論文調査委員 (主 査)
教 授 小 西 淳 二 教 授 内 海 博 司 教 授 菊 池 晴 彦

論 文 内 容 の 要 旨

脳腫瘍のホウソウ中性子捕捉療法は腫瘍細胞内に取り込まれたホウソウ (Boron-10) と熱中性子線との捕捉核反応により腫瘍細胞内に相当する約 $10\mu\text{m}$ の飛程内に放出される 3.3MeV の高 LET α 粒子及びその反跳 ${}^7\text{Li}$ 粒子により腫瘍細胞を選択的に破壊しようとする療法で、1950年代より基礎的臨床的研究が行われている。本療法の効果は(1)組織透過性の弱い熱中性子線を如何に深部腫瘍まで十分到達させるか、及び(2)ホウソウキャリアーの腫瘍選択性を如何に大きくできるかに依存している。

そこで、主論文1では1990年より京都大学原子炉実験所において16例のグリオブラストーマ患者に対し従来のホウソウキャリアー; sodium borocaptate (BSH) の投与法に再検討を加え、更に外科的工夫(可能な限りの減圧術と照射中の腫瘍腔への熱中性子透過体の留置(参考論文1))を試み本療法を施行したところ、治療効果が改善できたことを報告した。まず、至適ホウソウ濃度及び投与法をグリオブラストーマ新鮮11例の BSH 投与後の摘出腫瘍に対してアルファートラック法及び即発ガンマ法並びに ICP-AES 法を用いて検討した。その結果、BSH の腫瘍・血液中濃度比は投与15時間後で約 1、腫瘍・正常脳中比は 11.0 ± 3.2 であることを見出した。更に、BSH の細胞レベルでの分布を検討したところ、極めて不均一 ($\text{SD}=22\%$) で、組織レベルにおいても腫瘍血管や Virchow Rovin 腔に高い集積を認めるなど不均一な分布を示し、BSH の均一分布を仮定した現行の照射計画の問題点を指摘した。これらの結果を基に至適照射計画を立案しグリオブラストーマ患者に本療法を施行したところ50%2年生在率を得たことを報告した。主論文2では腫瘍選択性のより高いホウソウキャリアーの新規合成を行い、実験的脳腫瘍系で BNCT 効果を検討した。フェニールアラニンの脳腫瘍の代謝活性をキャリアーとして利用し、かつその水溶性化を謀ることにより正常脳への取り込みを低減させることを目的で水酸基2個を N 末端に有するボロノフェニールアラニン ($\text{BPA}(\text{OH})_2$) を新規合成し実験的脳腫瘍系(ヒト脳腫瘍培養細胞および C_6 グリオーマ移植ラット)を用いて毒性 (IC_{50}) 及びコロニー形成法による殺細胞効果並びに腫瘍選択性について検討した。その結果、水酸化により毒性は約2分の1、水溶性は2桁向上、更に殺細胞効果は約1.5倍高くなることが明らかにされた。更にホウソウの腫瘍・血液濃度比を低下させることなく腫瘍・正常脳度比を

約40%上昇させることができるなど、水酸化により腫瘍選択性が向上することを見出した。

論文審査の結果の要旨

悪性脳腫瘍に対する中性子捕捉療法の効果は深部腫瘍吸収線量分布をいかに高められるかに大きく依存している。そこで主論文(1)では1990年より京都大学研究用原子炉において16例のグリオブラストーマ患者に対し従来の硼素キャリアー (sodium borocaptate; BSH) の組織内分布を再検討し、最深部腫瘍吸収線量を 14-16Gy となるよう照射計画を立案し、更に外科的工夫 (可能な限りの減圧術と照射中の腫瘍腔への熱中性子透過体の留置) を加えることにより深部吸収線量を改善させ本療法を施行したところ、50% 2 年生存を得、治療効果が改善出来たことを報告した。主論文(2)では硼素の腫瘍内濃度を選択的に高めるためにフェニールアラニンの腫瘍代謝活性をキャリアーとして利用し、かつその水溶性化を謀ることにより正常脳への取り込みを低減させる目的で水酸基 2 個を N 末端に有するボロノフェニールアラニン (BPA) 誘導体 (BPA (OH)₂) を新規合成し実験的脳腫瘍系を用いて細胞毒性 (IC₅₀) 及び殺細胞効果並びに腫瘍選択性について検討した。その結果、水酸化により毒性は約1/2、水溶性は 2 桁向上、更に殺細胞効果は約1.5倍高くなることが明らかにされた。更に、硼素・正常脳濃度比を約40%上昇させることが出来るなど、本療法の硼素キャリアーとしての有効性を明らかにした。

以上の研究は悪性脳腫瘍の治療に寄与するところが多い。

従って、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 9 年 3 月 4 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。