
第2回中性子医療研究センターシンポジウム

新しいがん治療の 実現にむけて

～中性子捕捉療法の現状と岡山大学の挑戦～

日時 平成30年 12月 12日(水) 10:00～17:10

場所 岡山大学 Junko Fukutake Hall (岡山大学Jホール)

この講演録は 2018年 12月 12日に、「第 2回中性子医療研究センターシンポジウム」副題 新しいがん治療の実現に向けて～中性子捕捉療法の実現と岡山大学の挑戦～で、執り行われたパネルディスカッション(コーディネーター 中性子医療研究センター 井川和代准教授)の内容にNTRCスタッフが、パネリストとしてご登壇いただいた先生方と協力しつつ、手を加えて文章としたものになります。内容が煩雑になる事を回避するために、簡略化した部分があるなど、その内容の一部が割愛されていることを、あらかじめお断りさせていただきます。

BNCT治療の現実とこれから

コーディネーター

井川 和代 岡山大学中性子医療研究センター准教授

パネリスト

宮武 伸一 大阪医科大学がんセンター特務教授

瀬戸 暁一 総合南東北病院口腔がん治療センター長

鈴木 実 京都大学複合原子力科学研究所粒子線腫瘍学研究センター教授

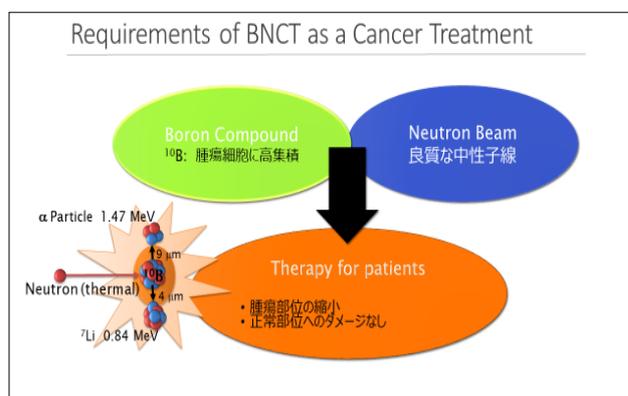
切畑 光統 大阪府立大学研究推進機構 BNCT 研究センター長

道上 宏之 岡山大学中性子医療研究センター准教授

井川： 本日のテーマ「BNCT治療の現実とこれから」で討論していただきます。パネラーの皆様は本日も講演頂きました、脳外科の宮武伸一先生、口腔外科の瀬戸皖一先生、放射線腫瘍科の鈴木実先生、BNCTの化学分野の切畑光統先生、当センターより道上宏之先生です。そして、コーディネーターを務めさせていただきます井川和代と申します。よろしくお願いいたします。

今回は、フロアの皆様も一緒に参加してご意見を頂きたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。本日も講演されました皆様のスライドにも出てきましたように、BNCTのがん治療に必要な要素は、ホウ素10が腫瘍細胞に高集積すること、ガンマ線のコンタミが少ない良質な中性子線であることです。この要素が、正常部位へのダメージが少なく、腫瘍が縮小するキーポイントと考えられます。

まず、「ホウ素化合物の現実とこれから」というテーマでお聞きしていきたいと思っております。ホウ素化合物は、切畑先生、宮武先生のスライドにもございましたように、1950年代からボラックス、その後B SHがメインとなり、現在ではBPAがホウ素薬剤として使用されております。そこで皆様には、「BNCTで使用するホウ素薬剤は、BPAが有効」であるかというテーマでご討論頂ければと思います。現在、たくさんのBNCTに関わるホウ素薬剤が研究されております。現状とこれからという事ですので、BPAが有効なのか、それともこのような薬剤が必要、というあたりを宮武先生、切畑先生中心にご討論頂ければと思いますので、宮武先生、まず宜しくお願いします。



宮武： 私の講演でもご紹介したと思いますが、三島先生がBPAを発表されてからほぼ30年経っているけれど、BPAを超える性能のあるホウ素化合物を人を使った報告はまだ一切ないです。だから現状では、ポテンシャルはもちろんあると思いますが、BPAに勝る化合物は無い、まだ人には使われていないという事は事実だと思います。

井川： 切畑先生いかがでしょう。

切畑： 宮武先生のおっしゃった通りだと思います。可能性はあるけれども現在の治験のシステムとか、医療としてのBNCTの治療薬としてどのようなハードルを越えて行かなければいけないかということになると大変難しい。制がん剤、普通の抗がん剤と同じような治験をクリアしないと多分認められない。そうすると非臨床試験、臨床試験に何年かかるかということを考えると、どんなに早くても11年かかる。その間ずっと先行投資をできるような企業がどれだけあって、というような現実的な問題を考えると、今のBPA、三島先生、畠中先生の最大の功績はそれを人に使ったということだと私は思います。

井川： どうもありがとうございます。フロアから誰かございませんでしょうか。はい、お願いします。

寺石： 岡山大学消化器外科の寺石といいます。昔、ボルテゾミブを実験で使ったことがあり、切畑先生にお伺いします。BNCTに直接関係があるかわからないのですが、例えばベルケイドもそれらに入っていると思う

んですけど、それをがん細胞にふりかけるといふか、インビトロでもやっぱり全然入らないんでしょうか。

切畑： 私たちの研究室でやっているのは培養がん細胞に対してベルケイドを培地に入れて、そしてベルケイドが細胞内のミクロ分布をどのようにしているかということ、抗体で染めたことがあります。しかし実際の問題として、ベルケイドを20 ppmも腫瘍細胞に入れることができるか、多分不可能でしょう。

寺石： そうですね。それぐらい入れたらがん細胞も死んでしまうんじゃないですかね。わかりました。ありがとうございます。

井川： その他にございませんでしょうか。

白川： 福山大学の白川と申します。先ほどBPAを超える化合物というお話があったと思うんですけど、何をもってしてそのBPAを超えたという風に判断ができるのかをお伺いしたくて。というのはコントロールとして担がんマウス等にBPAと同じホウ素濃度を投与して、同等の効果やそれよりももう少し効くぐらいの効果は得られている化合物がいくつかあると思うんですけど、比較する方法等があったら教えて頂ければと思います。

宮武： 切畑先生のご講演で明解な答えを示されたと思うんですけどね。ポテンシャルの高い化合物はいくつか出たけれどもトキシシティが強くて使えなかった、これが一番多いと思います。トキシシティの中でも、ニュートロンを当てる前のトキシシティがおそらく一番大きな問題だと思います。それと水溶性の問題もあります。生体に入るだけの量を調整して入れると、結局トキシシティですけど、動物が死んでしまう。それで大きな問題が起こっているという風に理解していません。切畑先生いかがでしょう。



切畑： 実際に新しいホウ素薬剤がBPAに取って代わって認可されるという状況を考えると、BPAを凌駕するような集積量、選択性、毒性、要するに非臨床試験の全ての項目にわたって、BPAよりも優れているということを証明しないと認可はおりません。だから研究をされて論文を書くときに、いつもコントロールにBPAを用いてそれよりも何が優れているかということを常に証明をしていく、そういうことが必要だと思います。これは古矢先生の方が詳しいけれども、今の厚労省のスタンスは、既存の薬と比べてどれだけ優れているかということがスタンダードになっていて。それはいろんな項目がある、例えば遺伝変異原性が無いとかですね。

白川： ありがとうございます。

井川： 古矢先生追加のご意見いかがでしょう。

古矢： 司会をしておりますので、議論に加わる事が適当かどうかわかりませんが、切畑先生、宮武先生がおっしゃっていることは全て正しいと思います。既存の薬剤、先ほどどなたかの先生にコメントあったかと思うんですが、既存の薬剤の有効の濃度とですね、BNCTに必要な濃度、これは名古屋大学の瓜谷先生に計算頂いた計算式から、1万倍濃度の差がある。何を意味しているかと言うと、普通の医薬品にホウ素をつけただけでは当たらないんです。もっと濃い濃度のできるものでないとBNCTのホウ素薬剤にはなり得ない、ここが一番大きなネックで、切畑先生が何度もおっしゃっているように、じゃあ1万倍濃い濃度になった時に、そういう薬剤がそもそもあるのかということと、高濃度になった時に毒性が問題にならないかということ。この二つの点からこの長期間でたった二つあるいは三つの化合物しか



事前

出てこない、大きな要因はそこにあると思います。それで、今回はメディショナルケミスト、化学の先生がおられると伺っておりますので、是非がんの分子標的薬の考え方を取り入れつつ、がんにとってプラスになるもの、例えば先ほどグルコースの話で切畑先生がされましたが、がん細胞には栄養素になるようなもので、がんがどんどん取り込んでも、体や正常組織には問題無いようなものに上手にホウ素をつけるという方法に、私はポテンシャルがあるんじゃないかと思っております。

井川： どうもありがとうございました。

加来田： BPAに関して一つ思うところがあるんですが、LATで入ることがとても重要で、皆さん議論されてるんですけど、入ったら今度は浸透圧の問題があります。それを考えるとこの出るというのも実は重要で、細胞周囲の濃度がある程度に保たれている、そういうことによる浸透圧の調整のバランスが良いのが実はBPAなのかなと思うところがあります。今までの議論では主に取り込みについて話されていましたが、排泄という観点でのバランスという議論は実際あるんでしょうか。教えて頂けると非常に興味があります。

切畑： BPAは少なくとも培養細胞では、先ほど講演の時お話ししたように、1分から2分で取り込みが終了し、外側の濃度と平衡状態になります。トランスポーターですから交換反応です。従ってBPAを取り込ませておいて、外側に例えばバリンとかロイシンなんかのLAT系で取り込まれるアミノ酸を入れるとすぐ交換されますので、出て行くのがめちゃくちゃ早い。そういうことから考えると、浸透圧というのは分子の濃度の積ですから、入るけど何かが出て行くから浸透圧は同じです。

加来田： 取り込みの方に目が向けられがちですが、そのような観点での創薬というのが実はすごく重要で関心があるところです。

切畑： 例えば、コンパートメントモデルのK1とK2のように、入るけども出て行く速度が遅いような何か、例えば電子論的に細胞の内膜か何かで引っかかって出て行くのが遅いような、そういうBPAの親戚みたいなものを創るということは非常に大事で、私達は今それにかかなり精力を使ってやっています。

加来田： ありがとうございます。

宮武： よろしいでしょうか。実は動物モデルも使ってBPAを入れてからどれくらいのタイミングで照射するのが一番良いのか検討したことがあります。結構滞留して、腫瘍細胞の中に残っています。そして血中濃度が下がって腫瘍内濃度が保てる場所を狙って照射をするのが良いように思います。いろんな化合物使用によってケースバイケースですし、BPAの濃度もできるだけ大量をゆっくり入れた方が滞留時間が長く、血中濃度が低い時に照射ができます。

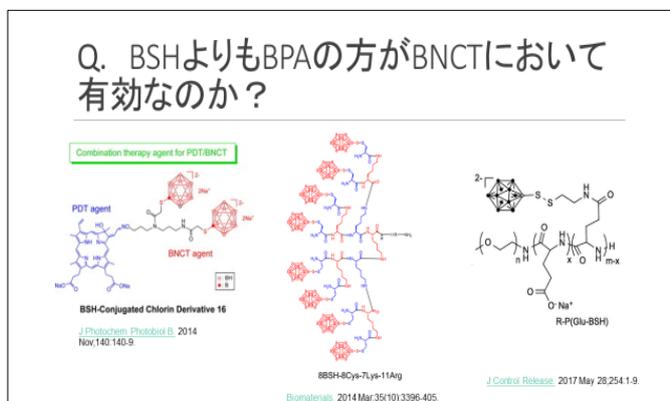
切畑： ワタナベ君が書いた大変面白い論文があったね。

井川： 鈴木先生コメントいかがでしょうか。

鈴木： 2時間3時間ほとんど濃度が一緒ですね。創薬とは違うかもしれませんが、小野教授が開発した2時間急速に入れて1時間ゆっくり維持するという投薬方法があります。結局細胞の中に入った方がいいんですけども、間質といいますか、細胞の外にあっても届くんですね。届くということでそれでBPAのLAT1の関係なしで、不均整が少しでも改善されるという発想です。創薬プラス投与方法ですね。そういったいろんな工夫もこれからより良い方法があるかもしれませんし、そちらの研究も進めていけたらなと思っております。

井川： どうもありがとうございます。今のところはBPA、でもこれから10年後はわからない。いいホウ素薬剤に期待したいところかと思えます。

ところで、BSHの臨床データを宮武先生含め、皆様ご講演で紹介されておりました。また、BSHに関するDDSの開発がたくさん行われており、論文報告されていると思いますが、やはりBSHよりもBPAの方がBNCT



において有効ということでよろしいのでしょうか、というのが第2の質問です。宮武先生含めBSHやBPAを使ったり、この二つのコンビネーションをされたりした治療の経験がおありですが、その比較の論文というのは少ないかと思しますので、皆様からご意見いただければと思います。

宮武： 新規診断の膠芽腫のマルチセンタースタディーでは、BSHとBPAは併用しています。櫻井先生のレポートを後で読み直したんですけども、血中濃度からBSHとBPAのそれぞれのボロンのコントリビューションですね、使用線量のコントリビューションを計算し見直してみたんですけど、BSHを5g/body、BPAを500mg/kgで入れた時に腫瘍に入っている線量のうちのBSHからの寄与は2割ぐらいしかないんです、実際のところは、8割はBPAなんですね。とすると、併用の意味は本当にあるのかどうか、ちょっと疑問に思っています。もう少しコンビネーションの割合を考えてみた方が併用のメリット

を活かされたのかもしれない、というふうに思っています。お答えになっているかどうか分かりかねますが。

井川： ありがとうございます。鈴木先生それに関していかがでしょうか。

鈴木： BSHをいわゆるBNCTの薬剤として使える、そういうストラテジーとして成り立つのは基本的に脳腫瘍です、BBBのこともありますので。私は放射線治療医ですので、放射線治療の発想というのは、副作用はしょうがないというところはあるんですね。No pain No gainという言葉もありますので、多少の副作用はしょうがない。実際BSHもそうなんですけども、BSHとBPAの頭頸部領域での副作用の違いというのは粘膜反応です。BSHを使っても、これはいろんな基礎論文があり、動物実験の話ですけど、粘膜細胞には取り込まれませんので、非常に粘膜反応が弱いんですね。BSHは頭頸部領域では選択性はありませんので、腫瘍には集まりません。ですが頭頸部領域でBPAを入れると副作用が強いので、BSHでちょっと底上げするんですね。そうすると、腫瘍にも粘膜にも均等に入る。そう仮定しますと、BSHは粘膜反応が弱くなりますので、BPAの粘膜反応を若干そこで緩和させるといった発想、計画があります。実際は加藤先生がされた症例、あれはBSHを併用してますけれども、基本的に治っている、完治したんですね。完治してはいますが、BSHがどれだけコントリビュートしたかはわかりませんし、腫瘍細胞に特異的に入ったわけではありませんけれど、BPAが入らなかったところにBSHが入ったということです。基礎研究では、BSHとBPAを併用したほうが根治率が上がるという小野先生の論文がありますので、それを実践していたのかもしれない。先ほどおっしゃったように、今薬剤は二つか三つしかありません。今ファースト・イン・マン試験に進むのは大変ですので、そういうところで言いますと人体に一回入っているBSHはBPAの次なるターゲットとして極めて有望かなと思います。

井川： その他の先生ご意見いかがでしょう。道上先生、いかがでしょうか。



道上： ありがとうございます。先ほどちょっと新規化合物のところ、宮武先生がいつもBPAの次と言われていたんですけども、コンビネーションという意味でBPAに何か新規薬剤を足して次の治験といいますか、結果を出していくというのもひとつのストラテジーかなと思っております。BPAをすぐに超えなくてもBPAプラスAという化合物で超えることができれば、我々も貢献できるかなという風には思っております。

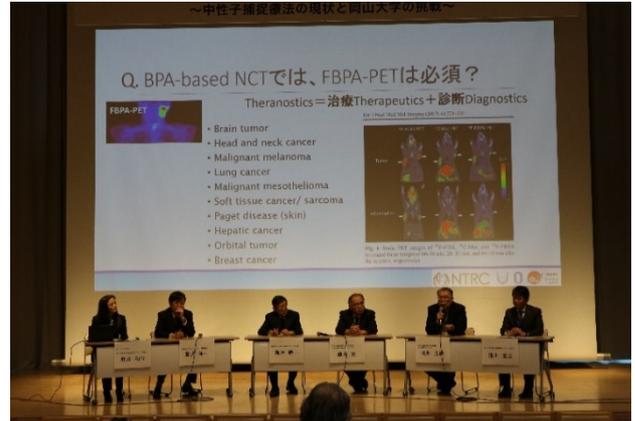
井川： どうもありがとうございます。

切畑： BSHとBPAを併用するときには、血中のBPAとBSHの弁別定量ということが非常に重要になってくるんですね。例えば、ICPで測るとトータルのボロン量しかでない。それを弁別してBSH濃度がどれだけBPAがどれだけかという事を定量しないといけない。これが結構難しいのですが、私たちの持っているエライザシステムというのをを使うとそれが弁別定量できますし、組織内の濃度もわかるんですね。だから

そうことから攻めていかないと、なかなかちょっと大変かなと思います。

井川： ありがとうございます。その他フロアからございますでしょうか。B S Hである程度底上げしてB P Aを使っていくと効果があると思われま。

次の質問です。切畑先生からもお話がありましたように、やはりB P Aを用いたB N C Tにおきましても、セラノスティック、治療と診断を組み合わせたものが今の医療における診断薬のターゲットになっていると思います。治療と診断を同時に行うということです。B P Aを用いたB N C Tにおいて、頭頸部がんも含めいろんな腫瘍に適応できるようになったのは、腫瘍においてホウ素集積するかわかること、正常組織にダメージを与えていないということがわかることかと思ひます。切畑先生のスライドにもあったマウスのF D G - P E T と、M E T - P E T、F B P A - P E Tの論文ですが、今後B N C Tを行うにあたってやはりF B P A - P E Tは必須となってくるのかということについて、順番に討議していただければと思ひます。宮武先生からお願いします。



宮武： B P Aを治療用のコンパウンドとして用いる場合は、F B P A - P E Tは非常に良いツールです。ただ、他のコンパウンドをB N C Tに用いる場合は、それぞれそれなりの評価を考えなければいけない。一つは、道上先生がやっておられるように例えば、B S HをP E Tで評価するのは非常に有用かなと思ひております。

井川： 瀬戸先生宜しくお願いします。

瀬戸： 皆さんおっしゃったようにいろいろと問題点はあるんだけど、今はF B P A - P E Tを併用してやる以外にはないと思ひてます。ただ患者さんにとってはですね、非常に長い間、2時間くらい前からずっと点滴というよりは灌流ですので、そうするとやっぱり副作用の可能性は非常にある。もう一つ患者さんにとって辛いことは、線源に近づけなければいけないので、そのコリメーターに近づけるということで非常に長時間、30も40分も1時間も同じ姿勢で縛り付けないといけません。このことはやっぱり何とか解消してあげたいと思ひております。

鈴木： B P A - B N C TにおいてもF B P A - P E Tは必須だと思ひております。何例かやっていると、ワールドに抜ける症例もあります。そういう症例をやっぱりやるべきでないと思ひます。私が気になっているのは、これからF B P A - P E Tとかがいろんな病院に普及して、B N C Tも普及してどんどん当たり前のようにF B P A - P E TでB N C Tやるとなったときに、臨床では当たり前のことなんですけれども、F B P A - P E Tの値で選定することがあるんですが、そういう時に意外と深さとか考えてないですね。例えば極端な話をしますとF B P A - P E Tで1.5くらいでも、浅ければ十分な治療はできます。それはそれなりの副作用が出るかもしれませんが、1.5あって腫瘍にもききます。ただ、1.5では深い所は無理です。そこまでは届きません。意外とそういうところが理解されないままに、F B P A - P E Tを取り込んで2くらいだった

らもうできないとか、そういうところがありますね。そこは医学物理の先生とかに伺って線量分布をしっかりと理解してですね。だからもうFBPA-PETでは一つまず定性的に切って、0とかに戻るまでは、グレーと言いましょか、1.5とか2.5ぐらいのところは、それでBNCTできませんとかでなくて、当たり前ですがやはりその時それを仮定して線量分布をしっかりと見て、放射線腫瘍医あるいは医学物理士と十分ディスカッションしてですね、それぞれBNCTやってみましょか。FBPA-PETの数値だけでこうスパッと切るといのは、知ってる先生は知っているんですけども、もう少しこのやり方が普及して単純に2以上でやりましょかといった流れにならないように、これは人材育成かもしれませんけども十分に注意していかないと。我々もいつもそういうことを見ながら治療していますので、そういうところがあると思います。またFBPA-PETもBPAを使う以上はもう極めて有用なツールですので絶対に必要だと思います。

井川： 貴重なご意見ありがとうございます。切畑先生お願いします。

切畑： まず基本認識として、FBPAとBPAは別の物質です。このことをきちっと理解しないといけません。FBPAのFの半減期は117分くらいです。私達はワタナベ君と一緒に論文を書いていますけれどもFBPAのFをコールドのFに変えてBPA-BNCTと同じ投与量のFBPAを動物に投与して両方の挙動を見えています。PETに使うFBPAは100ガンマぐらいしか体の中に入れません。それに対してBNCTで使う量がそれのおそらく1万倍とかですね。もっとはるかに大きいのでその挙動が同じであるはずがありません。だからBPAとFBPAが別の物質であって、そしてそれが別の物質だけほとんどの化学構造がよく似ている、特にアミノ基とカルボキシル基の位置がよく似ているので、ほぼ同じ動態を示すということを示しています。そういうことをまず一つ一つ追いかけていかないと。それからPETの限界は1mmか2mmです。それから下のことはわかりません。PETの原理から言ってそうです。物理的なファクターです。このこともちゃんと押さえておかないといけません。私どもは今、ある研究費を申請しております、それはFBPAの挙動の数学的モデルを作るということです。コンパートメントモデルでやってるんですけど、そのためには大量のFBPAが必要なんです。そして経時的にずっとカメラで追っかけていかないと。その中で問題になってきているのがFBPAの投与してからの測定時間です。先ほどちょっと申し上げたんですがBPAとFBPAがほぼ同じ挙動を示すということは、FBPAの体内に取り込まれる速度は非常に早い。



だからPET測定が一番良い時間というのがあるはずなんです。国立がんセンターのデータを見てもがんの種類によって少しばらつきがあって、非常に早い時期で測定してなくて、結構何時間も経ってから測定しているデータとか色々あります。これからBNCTを進めていく上では、がん腫によってとかあるいは、年齢、そういう色々なファクターによって、きちっと決めていく必要があるんじゃないかな、ということをはちらっと思います。

道上： 宮武先生にお聞きしたいんですけども、先生はFBPA-PETと病理のいわゆる腫瘍部の組織像と両方見ていらっしゃると思います。FBPA-PET時に思うのは、やはり腫瘍部というのは非常に細胞密度が高く、例えば1平方センチメートル当たり腫瘍部は1000個あり、正常部には100個しかないとしま

すと、そもそもの細胞の数が違うので一個一個の細胞がたくさんそのホウ素を取り込んでいるかどうかわからない面があると思います。そういったところに関しましてはどういう風に評価するのか、イメージとしてそこに腫瘍が広がっているのは非常によく分かるんですけども、ホウ素の取り込みということに関しましてはどのような風に評価するのがよろしいのでしょうか。

宮武： 非常に良い質問です。私も答えはありません。PETの造影されているところが赤いのは取り込みも高いし、細胞密度が多いんですね。浸潤しているところが薄いのは/c e l lベースのBPA取り込みが低いのか、腫瘍細胞密度が低いのかおそらく両方だと思います。それは区別がつかない。それからもう一つ追加でコメントすると、FBPA-PETというのはアベレージしか見てないんです。切畑先生のおっしゃるように空間分解の問題もあるし、もっと言うと例えば100個細胞があってもそのなかの実際のディバイディングセルは2割とか3割くらいしかないと思います。そこにはたくさん入っていると思います。だけれども休止セルにも入ります。けれども量は少ないはず、それが時間をかけて復活してきたり、叩き漏れはいつも考えておくべきです。だから私たちはBSHを併用したわけです。ただそのコンビネーションの量がちょっとまずかったかなというのが反省点なんですけれども、そういう風に考えております。

道上： ありがとうございます。

井川： ありがとうございます。鈴木先生のご回答に関連して櫻井先生、線量評価の観点からいかがでしょうか。

櫻井： どういうコメントをしていいかちょっと難しいですが、結局宮武先生が言われていたBSHとBPAを大体同じ量、血中濃度で30ppmぐらい併用しても効果無いというのは、単純に言ってCBEというファクターですね。BSHとBPAでTB比が違います。それでですね、どういった回答を私が言えばいいか難しいところなんですけど、どういうことを回答いたしましょうか。

鈴木： 私も実は論文書くときにはFBPA-PETの値を使って、特に治療計画論文は書いてしまうんですね。それは治療計画論文だから許されるんで、皆さんおっしゃるように腫瘍遺伝子の問題とかですね。切畑先生がおっしゃるようにFBPA-PETの値を実際の線量評価にするのは基本的には間違ってる。誤りが絶対多すぎます。参考値程度に書くのはいいんですけども、100Gyも当てているのに治らないとかいうようなものがあるのはそういうことです。ですからFBPA-PETで0とかそういう人は外すべきだと思うんですけども、微妙に取り込むときとかはかなり詳細に、生検情報があったらそのセルデンシティも見たりして、低いけどもこの人は、と。実際あったのは、肉腫の患者さんで非常に粘液細胞が多くて大型の細胞で、その解析をしたところBNC Tをやってる先生が、これ実はBNC T効いたんじゃないでしょうかと言われて、ああそうかもしれませんねという話をしたことがあります。ですからやはり組織を見たりです



ね、数値だけに影響されずにそこまで深くみてやらないと、数値だけで線量評価をすることは基本的にはよろしくないというのを思っています。それプラス、対象患者さんの選択をするときにもかなり注意して選択しないと、本当いうとできた人、効いたかもしれない人を落としている可能性もありますので。僕はそういうのは臨床研究だと思います。臨床研究をこれからされて、組織も見て、FBPA-PETの値も見て、その結果を見て、という臨床研究、サブ解析になるかもしれませんが、どんどんやって頂けたらなあと思います。

井川： ありがとうございます。フロアからご質問ありませんでしょうか。

加来田： 切畑先生ちょっと教えて下さい。FBPAにすごく関心があるんですが、FBPAそのものを医薬品として使うという事は現実的ではないんですか。

切畑： 大阪大学の畑澤さんがあるとき私の所に来て、BPAじゃなくてFBPAをホウ素薬剤に使うのはどうか、と。なぜですかと聞いたら、FBPAの方がよく入っている、TN比も高いからという事で言われたことがあります。可能性はあると思いますけど、おそらくフッ素を入れると10倍値段が高くなります。入れることはそれほど難しくはないけれども、毒性が、フッ素が2つ入ったりすると、確かTCAサイクルのすごい阻害剤だから危険性は高くなる。

加来田： なぜ私がそれを質問したかというのは、一番最初に切畑先生が話された、FBPAとBPAはものが違う、まずこれが一つすごく重要。もう一つがですね、フッ素はMRIができるはずなので、その点でも私は関心があったんです。その点いかがですか。

切畑： 古い時代に服部さんと近大の若宮さんとで、BPAのフッ素化デリバティブの論文、DフロードBPAとか、そういうのを書いてるんですね。その狙いはフッ素をMRIでディテクションするという事です。そういう可能性は無いことはない。今BNCTはかなり大量の薬剤を使うが、ご存知の様にフッ素NMRをとろうとするとNMR装置に特別な高周波のを入れないといけないから、そういう問題もある。

加来田： そうですね。一方でその被ばくという観点、実際に使う薬剤の濃度という観点からすれば、考えようによっては非常にまた魅力的なのかなと思ひまして。

井川： ありがとうございます。その他ございませんでしょうか。では、ちょっと関連して、宮武先生のご発言にもありましたように、FBPAとLAT1の発現の関連の論文報告があります。BPA-based BNCTにおきまして抗LAT1抗体を用いた免疫染色などのBNCT診断の可能性などというのは皆さんいかがでしょうか。

宮武： 道上先生もおっしゃったように、プレジジョンメディスンというのかな、治療する前にどのような症例がBPA-BNCTにとって有利かについては、LAT1の発現というのは非常にあてになると思います。ただ、おそらく道上先生はデータを持つてると思ふんですけれど、ほとんどあらゆるがんにはBPAは入るんですけれども、膵がんには入らない。おそらくLAT1が低い、そういうことも検討に役立つと

で取り込まれていると思います。必ずしもLAT1が全てではない。それからLAT1の阻害剤というのが最初市販されていたんだけど、そのあと商業的に売っている会社と作った人の間に特許関係でもめて、最初のものは手に入らなくなっている。神戸のチームはその最初の阻害剤を使っていないので、その点は留意が必要。



井川： 詳しくご説明いただきましてありがとうございます。その他、フロアの方ご意見ございますでしょうか。

もうちょっと時間がありますので、ホウ素薬剤の投与方法についてご意見いただければと思います。現在、ホウ素薬剤は静脈内投与されていると思います。BPAや他のホウ素薬剤、新しい開発中のホウ素薬剤の他の投与方法とかいうのは考えられますでしょうか。鈴木先生お願いします。

鈴木： やはり腫瘍に均一になると基本的に静脈投与になると思います。昔はBPAを使う時に溶けませんので、私も一番最初にやった実験の時には、ねずみに飲ませてたんですね。経口でチューブを突っ込んで。それでもやっぱり量は当然必要なんですけれども、経口投与でいけば患者さんも楽というのがあると思います。経口でも血中に吸収されるからですから血流ののっていきますので。肝臓がんの時は動注がありましたけど、それはちょっと特殊ですね。一般論としてはやっぱり静脈投与になると思います。

井川： その他の先生いかがでしょうか。宮武先生いかがでしょうか。

宮武： 私は脳腫瘍を治療することが多いんですけども、脳腫瘍の治療には、Dr. バースは動脈からBBBを高浸透圧力で開いておいてBPAを入れると、たしかに腫瘍内濃度は上がります。だけれども、正常の組織にもある程度入るのでちょっと私は怖いのでやったことがないんですが、一つの手かもしれません。それから、何らかの薬剤でダイレクトにブレインに入れる、ゆっくり入れる方法、コンベクションエンハンストデリバリー等でBPAの入りにくい細胞に入れることは可能かと思います。でも、あくまでもやっぱりBPAの静注がベースにあって、次のセカンドルートを考えるべきだと思います。

井川： 瀬戸先生お願いします。

瀬戸： 先ほど鈴木先生がちょっと言っておられた動注の可能性ですけども、頭頸部においては動注も可能ではないかなと思います。無責任なことを言っはいけないんですけども、他の部位よりも頭頸部は動注がやりやすい、かなり超選択的にできますので、それも手かなと思っております。

道上： 瀬戸先生がおっしゃられたように、表面に出ているような頭頸部がんですとか、メラノーマといった例は、投与量も考えますと局注も考えられます。切畑先生よくおっしゃいます、いわゆる総額といいますか、お薬の値段というのも大事ですので、実際今使っている値段よりも何十分の一になる可能性はあると思います。実際は局注でどのくらい入るのかとか、全体に均一にいきわたるのかということもありますけども、そういっ

た手法も考えていく必要があるのかなという風に思っております。



井川： フロアから特にご質問ありませんでしょうか。では治療について少しご質問させて頂きたいと思います。切畑先生のスライドにもありましたように、1951年の時代はボラックス、ホウ砂というものをを用いて原子炉の熱中性子を使用していました。その後1968年にBSH、1987年にはBPAが開発されました。さらに、1994年からは熱外中性子を使うようになり、6年前からは加速器を用いたBPAと熱外中性子の組み合わせで現在行っている状況です。現状ですけれども、厚生労働

省の発表で、薬も中性子線も先駆け指定されたということで、1年かかる審査も半年で終わるので、来年ぐらいにはBNCTの治療が病院で始まるのではないかと考えております。皆さまご存知の頭頸部がんの第一症例の患者様は、平成19年に「医用原子力だより」でお手紙を書かれています。お医者さんの目線ではなくて患者さんの目線から言うと、まずBNCTはQOLがすごく良かった。そしてもう一つは、第一選択としてBNCTをうけたかったという声が届いております。この患者さんのケースですと、再発であったということと放射線治療を途中で断念した患者さんだったということで、BNCTをはじめに受けたかったということです。最後に病院でBNCTを受けたかったということ、それはやっと叶えられたかなと思っております。そこで、前回の第1回の時も議論になったと思いますが、BNCTファーストチョイスとしての可能性について皆さんにお伺いできればと思います。宮武先生、いかがでしょう。

宮武： 第一選択でやるためには、それだけの十分なデータを出さないと。新規診断の膠芽腫で私たちがやったのはそういう意味なんです。正直に言って、今でもそうですが、標準治療には負けなかった、というのは事実です。再発の悪性神経膠腫には、BNCTぜひやった方がいいですよ、と私は自信を持って言えます。だけれども、新規診断の症例で絶対BNCT最初がいいと言われると、コストとベネフィットを考えると、んーってというのが正直なところだと思います。それに打ち勝つためには、やはり臨床試験を繰り返して、あきらかにファーストチョイスの治療としてもこれが自信を持って勧められることを証明した上でなら、もちろんありだとは思いますが。

井川： ありがとうございます。瀬戸先生いかがでしょう。

瀬戸： もちろん宮武先生のおっしゃる通りです。今度治験をやったのは再発頭頸部がんなんですけど、将来的には再発例ではなくて、もっとアリーステージのがんに適用したいというのが私の夢でございます。1回の照射で歯医者さんに行くような感じをもってがんを治したいと。そういうような夢をもっておりますが、多分私の生きている間にはその夢は実現しないだろうと思っております。ありがとうございました。

井川： 鈴木先生お願いします。

鈴木： 僕も皆様と同意見なんですけれども、ファーストチョイスは、特に放射線治療医の立場でいきますと、まず放射線が当たっていない患者さんですね。その患者さんでまずBPAを使うというところを少し気にするかもしれません。やっぱり理論的にはBPAは休止細胞とか入らない細胞がありますので、1回の照射で、新規の時にやると理論上は放射線がしっかり当たらない細胞があるというラショナルになってしまいますね。そうすると通常放射線治療はIMRにしろ何にしろターゲットのGTVに関してしっかりあてられますので、BNCTのファーストチョイスは理論的に難しい。もしするんでしたら、例えば2回、3回とか分割してしまう。その基礎データをしっかりとって、ある程度いろんなデータを集める。例えば少なくとも動物実験レベルで3カ月するとBPAがほとんど全部入るとか。方法はわかりませんが。なかなかファーストチョイスでBNCTっていうのは難しいかなと思います。進行頭頸部がんでは放射線治療と抗ガン剤が標準治療であります。手術もありますけれど、やはり一定の割合で再発しますので、臨床研究をしっかりやっていって、本当に慎重にファーストチョイスとして、症例を選んで臨床研究でデータを積んでいくしかないんじゃないかなと。ただ、BPA-BNCTを1回治療というところは潜在的にあります。やはり再発でやってきたというのは、放射線治療をやった患者さんでは、もう1回通常放射線は受けられないので、BNCTと放射線というラショナルが成り立ちますから、臨床研究は組みやすいんです。しかしファーストチョイスでBNCTというのは、BPA-BNCTでまず1回治療者のやり方でやる時には、なかなか倫理的な問題とか、かなりハードルも高いんじゃないかなという風に思っております。



井川： 道上先生いかがでしょうか

道上： メラノーマという事を考えますと、やはりメラノーマセンターの山崎先生と相談します。メラノーマで行われております、1期症例の5年生存率が95~100%と言われますと、やはりメラノーマセンターの先生方には、まず手術をお願いするという事になってくると思いますので、なかなかそこで最初からBNCTというのは言えないですが、進行例ですとか再発例に関しましては、積極的にBNCTをオンしていくといったことを考えていくのがいいと思います。

井川： ありがとうございます。フロアからごさいませんでしょうか。

では、先生方から新しい治療法、特に瀬戸先生から新しいがん治療のご紹介がございました。今様々な新しいがん治療が出てきてまして、がん治療もトリートメントからマネジメントへという時代です。1900年代の切除する治療法からノーベル賞の免疫療法など様々な治療法が確立されていると思います。BNCTと放射線治療も含め、新しいがん治療の使い分けや選択について、皆様のご意見をお願いいたします。南東北病院も大阪医科大学もBNCTを導入されておりますので、宮武先生、どうやってBNCTを患者さんに説明するか、どういう風に運営するかも含めてお願いします。

宮武： FBPA-PETでスクリーニングして、BPAの取り込みがある程度広がれば、やっぱり殺す作

用の担い手がHIGH LETですのでX線の感受性を問わない、これはすごく大きな魅力だと思います。ですから、僕の考えは再発でFBPA-PETで取り込みがあれば積極的にやれば良いと思うし、道上先生が話されたようにオブチーボなんかの併用は私は大いに可能性があると思っています。

井川： ありがとうございます。

瀬戸先生、南東北病院もBNCT施設なので、どうでしょうか。

瀬戸： BNCTはまだ治験中で何も言えないんですが、基本的に全く先生方おっしゃる通りで、きちっと地道に進めていかなければならないということは、重々わかっているんです。BNCTのいいところは、1回照射してもまたもう1回照射ができるという事、2回ぐらい照射ができるという事。それから、手術ができるという事です。うまくいかない場合に、すぐそれをキャッチすれば、そこから手術ができる。普通のリニアックの放射線治療をファーストにした場合には、大体再発してまわってくる時には焼け野原になってまして、手が付けられない状態なんです。そういう事からして、いろんな可能性をもっているんで、できればファーストチョイスにするという事も、一つの選択肢として考えて頂きたいという風に思っている次第です。



井川： 鈴木先生お願いします。

鈴木： 他の治療の組み合わせということですね。新しいがん治療ということで放射線治療に言及しますと、やはり大きい肉腫とかは、重粒子治療の今井先生、非常に著名な放医研の先生がスライドで講演してくれたんですけど、マルチイオンセラピーと言って、より難治性が高い所にはもうちょっと重い原子を使う、重粒子もさらに使い分けをするということを報告してるんですね。その時のスライドで皮膚直下、皮一枚の所はBNCTでとスキームも書いてくれたんです。医療機関の状況として重粒子などはまだ普及しませんけども、陽子線治療とかでいきますと、BNCTは深いところは今現在、基本的には無理ですので、そういう放射線治療ですね、皮膚直下の難治性の肉腫とか、大きい腫瘍を作った場合、体幹部に作った場合にはBNCTがいい。四肢ですと、加速器でいろんな方法ができますので、多方向いければ、結構いけるんじゃないかなと。体幹部で大きいと普通重粒子線治療になるんですけども、皮膚直下ですと重粒子線治療だと結構皮膚損傷が強すぎて、なかなか治療に難渋すると聞いておりますので、そこはBNCTでやってもらって、深いところは重粒子線治療でしっかり治すというような形で、いろんな放射線治療と組み合わせれば、加速器がありますと年間100例200例は治療できますので、いろんな使い方をしてほしいな、という風に思っております。

道上： そうですね、宮武先生に教えて頂いたんですけども、やっぱり抗血管新生療法なんかを併用する場合というのは、腫瘍の血管がなくなっていくしますので、ひょっとしたらBPAの取り込みなんか非常に悪くなってくる場合もあると考えます。やはりそれはBNCTの効果を減弱する可能性もありますので、タイミング

ですとか、治療法の併用をきちんと考えないと、BNC Tを実際にやったけど思うほど効果が出なかったという可能性もあるんじゃないかなという風に思います。

宮武： 実際にベバシズマブ併用下で再発してきたGBMは僕は1回か2回スキップします。それで、ある程度血管が生えたときの方がBPAの取り込みが高いというPETのデータも持っていますので、その間はステロイド等で少し粘って、BNC Tをすれば後はベバシズマブを再開するというようなストラテジーで挑んでいます。

切畑： 僕は臨床医でないから今のような議論にはなかなか入っていけないんだけど、ホウ素薬剤、BNC Tのホウ素薬剤を作っているものとしては、ポスト抗体医薬という事を考慮したホウ素薬剤を作る必要がある。それは、実際の治療にどれだけ役に立つかという事ではなくて、次の研究費を稼ぐために。ポスト抗体医薬としてどのような可能性があるかという中でのひとつは、中分子だと思う。もちろん私達も、中分子をやっているわけですけども、抗体と同じような効果のある中分子というのが幾つか出てきているので、そういうものにホウ素を入れてに利用していく、その中には当然がん幹細胞なんかに対しても効果があるとか、そういうものが出てきている。恐らくこの中におられる研究者の方がそういうところにターゲットを絞って研究をされると、次の研究費が獲得できるんじゃないかという風に思います。

井川： 貴重なご意見ありがとうございます。では、フロアからそれぞれの先生に質問したい方がいらっしゃったら是非お願いします。おられませんでしょうか。大丈夫でしょうか。それでは今日は本当に長い間皆さんお付き合い頂きましてありがとうございます。盛大な拍手を最後をお願いします。

