



In situ detection of cutaneous melanoma by prompt gamma-ray spectrometry using melanoma-seeking 10B-dopa analogue

本田, 千博

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1990-01-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0863

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000863>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	はん だ ち ひろ 本 田 千 博 (兵庫県)
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	学博い第652号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与の日付	平成2年1月31日
学位論文題目	In Situ Detection of Cutaneous Melanoma by Prompt Gamma-Ray Spectrometry using Melanoma-Seeking ¹⁰ B-Dopa Analogue (黒色腫親和性 ¹⁰ B-ドーパ類似化合物を用いた即発ガンマ 線法による皮膚黒色腫の非観血的検出)
審 査 委 員	主査 教授 三 島 豊 教授 河 野 通 雄 教授 田 中 千賀子

論 文 内 容 の 要 旨

〔序 文〕

癌患者の治療方針を決定するには病期分類が欠かせない。強い転移能を有する皮膚悪性黒色腫においては診断的生検切除は望ましくない。本研究の目的は、外科的な処置なく、皮膚黒色腫病巣を検出することである。

熱中性子捕捉療法において、B(ボロン)を標的癌細胞に運搬させるために種々のB標識化合物が開発されてきたが、その中でも¹⁰B標識ドーパ類似化合物である¹⁰B₁-para-boronophenylalanine(¹⁰B₁-BPA)は、三島らの基礎実験より前臨床試験に至る長年の研究により、黒色腫に特異的親和性をもつことが示されている。それゆえ、¹⁰B₁-BPAとin situ¹⁰B測定系を組み合わせれば、黒色腫病巣の非観血的検出が可能である。

本研究では、¹⁰Bと熱中性子の反応：¹⁰B(n, α) Li反応に伴って発生する即発ガンマ線を探知することにより¹⁰B濃度を定める即発ガンマ線法を、黒色腫担癌生体に適用した。本法を用いたin situでの¹⁰B定量により、皮下の黒色腫病巣の検出に成功したヒト患者の最初の適用例を報告する。

〔材料・患者・方法〕

1. ¹⁰B₁-BPB

Snyder 等の方法により得た¹⁰B₁-BPA塩酸塩を生理的食塩水で溶解し、0.22 μmのフィルターにより滅菌した。

2. 即発ガンマ線法による in situ ^{10}B 測定

原理 ^{10}B (n, α) ^7Li 反応および生体に普遍的に存在するH原子と熱中性子の反応： $\text{H} (n, \alpha) \text{D}$ 反応より、それぞれエネルギーの異なる即発ガンマ線が発生する。熱中性子を target に照射することによって発生する ^{10}B およびH由来の即発ガンマ線の比 ($^{10}\text{B}/\text{H}$ 比) は、target中の B原子とH原子の比に比例する。

測定体系 京都大学原子炉実験所の中性子導管（熱中性子を導出する）、 ^6LiF タイル（中性子を遮蔽する）、Ge (Li) 探知器（エネルギーの異なる即発ガンマ線をカウントする）より成る。直径5 mmの熱中性子ビームをtargetに300～600秒間照射し、 $^{10}\text{B}/\text{H}$ 比を得る。

3. 黒色腫動物モデル

一側の腕の皮下に移植されたGreene黒色腫をもつ担癌ハムスターに $^{10}\text{B}_1\text{-BPA}$ を腹腔内投与（投与量：85mg/kg・BWまたは170mg/kg・BWに相当）。麻酔下にて腕の腫瘍部位に熱中性子ビームを照射し、経時的に $^{10}\text{B}/\text{H}$ 比を求めた。移植黒色腫をもたないハムスターにも、 $^{10}\text{B}_1\text{-BPA}$ を投与し、腕の正常部位における $^{10}\text{B}/\text{H}$ 比を経時的に求めた。

4. 患者

1985年12月に右母趾爪甲下原発の黒色腫病巣の広範囲切除術を受け、術後の免疫化学療法をくり返し施行された既往歴のある66歳の男性患者に、1987年後頭部に皮下腫瘍が発生した。腫瘍は静脈洞交会の直上に位置し、外科的に完全な切除は不可能と診断された。患者および家族は、著効の期待できる熱中性子捕捉療法を熱望した。病巣が黒色腫であることの確認と、本療法成功のためには不可欠な腫瘍内 ^{10}B 濃度等の情報収集のため、1987年7月7日即発ガンマ線法を適用した。

4 cm distant perilesional injection により、 $^{10}\text{B}_1\text{-BPA}$ 計10.9g (170mg/kg・BWに相当) を2回に分けて、9～10ヶ所の皮下に投与した。2回目の投与より4時間後に、患者の腫瘍部もしくはその周囲に、導管からの熱中性子ビームを照射し、 $^{10}\text{B}/\text{H}$ 比を得た。

ファントム実験 引き続き、患者と全く同じ測定体系のまま、患者病巣部位とその周囲を模倣して作製したファントム・モデルを用いて、被覆皮膚ファントム内および腫瘍ファントム内の ^{10}B 濃度を变化させ熱中性子照射によって得られる $^{10}\text{B}/\text{H}$ 比を求めた。これに基づき、被覆皮膚内または腫瘍内の ^{10}B 濃度と $^{10}\text{B}/\text{H}$ 比との関係を示す standard curve を描いた。

〔結果〕

1. 黒色腫担癌ハムスター

$^{10}\text{B}_1\text{-BPA}$ 投与後、黒色腫部位は、正常部位に比べて高い $^{10}\text{B}/\text{H}$ 比、すなわち ^{10}B 集積を示した。

2. 患者およびファントム実験

被覆皮膚内 ^{10}B 濃度 患者における腫瘍周囲部位（腫瘍の存在しない部位）での $^{10}\text{B}/\text{H}$ 比の分布パターン、および同部位を模したファントム実験で得られた standard curve より、腫瘍中心部の被覆皮膚の ^{10}B 濃度を3 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) と推定した。

腫瘍内¹⁰B濃度 患者における腫瘍部位での¹⁰B/H比の実測値を、被覆皮膚内¹⁰B濃度を3 ppmに一定して得られたファントム腫瘍内¹⁰B濃度と¹⁰B/H比の値との関係を示す standard curve と比較することにより、患者の腫瘍内¹⁰B濃度は平均で24ppmと決定した。

血液中の¹⁰B濃度は、約1 ppmであった。以上より、患者の後頭部腫瘍には選択的な高い¹⁰B集積が確認され、黒色腫転移巣の検出に成功した。

〔討 論〕

我々は10年以上にわたる集約的研究の結果、特異的代謝活性を利用した選択的熱中性子捕捉療法による皮膚黒色腫の根治に成功している。原子炉から取り出される熱中性子は、非放射性同位元素¹⁰Bに容易に吸収され、¹⁰B(n, α)⁷Li反応により、腫瘍細胞の直径にほぼ相当する10~14 μmの範囲に、高LETのエネルギーを遊離する。¹⁰Bを癌細胞に特異的に集積させることが出来れば、熱中性子照射により癌細胞だけを選択的に死滅させることができる。

我々の¹⁰B₁-BPAは、メラニン代謝の基質であるドーパに類似した¹⁰B標識化合物であり、黒色腫に対して選択的に親和性を示すことは、最近海外の研究者からも報告されている。

即発ガンマ線法による¹⁰B測定には、以下のような利点が挙げられる。

(1) 同一生体において、前処置や外科的処置なく、target での¹⁰B濃度を経時的に追跡することができる。

(2) 5~10分という短時間での測定が可能である。

(3) 京大炉中性子導管からの熱中性子のフラックスは小さいため、測定照射による target の破壊は極めて少ない。

(4) ¹⁰B₁-BPAなどの¹⁰B標識化合物は、それ自身非放射性であり、中性子導管での数時間にわたる測定によっても、患者が受ける被曝線量はほとんど無視できるレベルである。

(5) ¹⁰B₁-BPAの全身投与により、多発皮膚病巣、特に皮下転移巣の発見が、可能となる。

(6) 黒色腫患者の所属リンパ節腫大が、転移によるものかどうかの鑑別が、即発ガンマ線法を用いれば、生検することなく可能となるかもしれない。

(7) 一番重要なことは、熱中性子捕捉療法直前の in situ ¹⁰B測定によって、本療法による黒色腫治癒を得るために必要な情報が提供されることである。実際、本患者の場合、得られた情報に基づいて、熱中性子捕捉療法を施行した結果、後頭部腫瘍は著明な縮小を来とし、ついには治癒に至っている。照射部位の皮膚には、びらんや潰瘍は生じなかった。

¹⁰B₁-BPA投与と、即発ガンマ線法による in situ ¹⁰B測定系を組み合わせることにより、非観血的に黒色腫病巣の検出が可能となるだけでなく、黒色腫治癒に必要な最適熱中性子線量などの重要な情報を得ることができる。

論文審査の結果の要旨

悪性黒色腫は強い転移能を有し、その診断のための生検切除は死亡率を高めるので非観血性特異診断法の開発が急務である。

非放射性的の同位元素 ^{10}B は原子炉から取出し照射された熱中性子をよく吸収し $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$ 反応により ^{10}B 量に比例した即発 γ 線を放出する。この原理に基づき ^{10}B 濃度を測定するのが我々の開発した即発 γ 線法である。即ち、我々はメラニン生成の基質であるドーパanalogue と ^{10}B の複合物 $^{10}\text{B}_1$ -para-boronophenylalanine (以下 $^{10}\text{B}_1$ -BPAとよぶ)を合成し、本化合物の黒色腫への選択的親和性と薬理学的安全性をまず解明した上で、黒色腫担癌生体に投与し少量の熱中性子線を照射し即発 γ 線法による in situ での ^{10}B 測定をおこない黒色腫病巣の非観血的検出・診断を可能としたものである。

測定体系は、京都大学原子炉実験所の協力のもと、中性子導管から導出される熱中性子ビームをターゲット部位に300～600秒間照射し発生する即発 γ 線をGe (Li) 探知器により検出するものである。基礎実験として、黒色腫担癌ハムスターに $^{10}\text{B}_1$ -BPAを投与し、腫瘍部および正常皮膚における ^{10}B 濃度の推移についての実験解析を二十数回種々の条件でおこない、黒色腫部位には正常部位に比べて4倍以上の高い ^{10}B 集積を示し、1 ppmに至る精度で ^{10}B 濃度測定が可能であり、黒色腫診断の可能なことを確認した。斯る知見をもとに、科学技術庁等の許可を得て、はじめてヒト症例に適用した。即ち第1例は、右母趾原発巣の摘出手術後に後頭部皮下に腫瘍が発生した症例であり、患者の病巣部と、併行する実物大の腫瘍病巣部のファントム・モデルの両者の即発 γ 線法の実験結果の比較検討により、 $^{10}\text{B}_1$ -BPA (170mg/kg・BW) 投与後の被覆皮膚および腫瘍内の ^{10}B 濃度をそれぞれ3 ppm, 24ppmと決定し得た。血液中の ^{10}B 濃度は約1 ppmであった。以上より患者の後頭部腫瘍には選択的な高い ^{10}B 集積が確認され、転移黒色腫病巣の検出に成功し、この結果に基づき、至適熱中性子捕捉療法を決定・施行し、同病巣の治癒を得るに至った。

本研究は即発 γ 線法の開発を基礎研究よりはじめ、その結果を基に in situ での ^{10}B 測定を黒色腫患者に初めて適用成功に至ったものであり、極めて重要な価値ある業績であると認める。よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。