

加速器中性子源による癌中性子捕捉療法の高度化に関する研究

(受託者) 国立大学法人京都大学

(研究代表者) 小野公二 原子炉実験所

(再委託先) 学校法人大阪医科大学、学校法人川崎医科大学、公立大学法人大阪府立大学、

独立行政法人放射線医学総合研究所、独立行政法人日本原子力研究開発機構

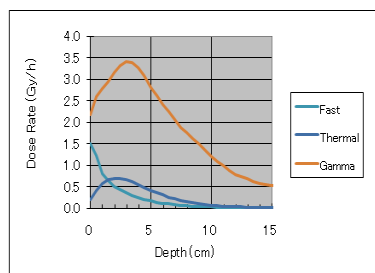
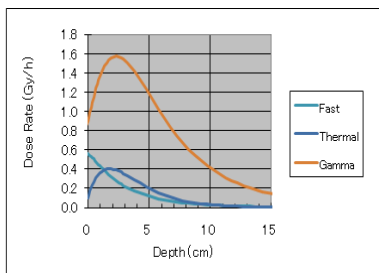
(研究開発期間) 平成20年度～22年度

1. 研究開発の背景とねらい

本事業は京大原子炉実験所と住友重機械工業が共同で開発し、平成20年度に原子炉実験所に設置されたサイクロトロンを使った中性子源を確立し、以て癌中性子捕捉療法の高度化を図るために実施した。X線発見以来、放射線治療の研究者が追求してきたのはマクロの病巣に可及的に線量を集中する技術、例えば、三次元原体照射、定位放射線治療、強度変調放射線治療、腫瘍追跡放射線治療、更には陽子線治療、炭素イオン線治療の開発であった。これらの高度に完成された技術は大きな成果を生み治療成績の改善に貢献している。しかし、浸潤性の強い腫瘍や周囲組織の感受性が高い腫瘍、再発腫瘍はその恩恵を受けていない。一方、本研究で取り上げる硼素中性子捕捉療法 (BNCT) は、核反応による極短飛程で線エネルギー付与 (LET) の大きい α 粒子を利用して癌細胞を破壊する高 LET 放射線治療の一種である。硼素化合物が選択性良く腫瘍に集積すれば腫瘍が選択的に破壊される。従来、この研究は中性子が取り出し易い京大炉 (KUR) と原研開発機構4号炉 (JRR-4) を用いて行われてきた。その結果、癌細胞レベルで選択性の高い照射が可能であり、再発癌やX線抵抗性の進行癌に良好な効果を示すことが分かった。BNCTを承認医療として確立するためには立地条件、運転、安全管理が厳しい条件の制約を受けない加速器中性子源の開発とそれによる BNCT の高度化研究が必要な段階に達した。まだ斯かる加速器中性子源 BNCT は確立しておらず、世界的にも最初の研究である。

2. 研究開発成果

①中性子ビームの物理学的特性の検証と分布のモデレーション：開発した加速器中性子源は熱外以上エネルギーの中性子照射に特化しており、陽子電流1mAの条件での中性子束はコリメータ出口の患者直前で $1 \times 10^9 \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ 以上が得られ、KURの重水中性子照射設備 (HWNIF) の1.7倍以上となり、治療の所要照射時間が大幅に短縮できる。ファントム中での熱中性子束を5cm深部で比較すると、KURビームの2倍となり線量分布が改善した (左図：KUR 右図：加速器)。



の中性子束が得られることも確認された。以上より、世界最初のBNCT中性子源であると共にKURのビーム性能を大きく上回る中性子束と分布の特性が確認された。

②複数の硼素化合物を含む生体試料 (ヒト及びマウス) における由来別硼素濃度の迅速測定法の開発と評価：蛍光分光法によるボロノフェニルアラニン (BPA) の濃度測定法を開発した。本法は全血に硼素化合物を加え作成した標準試料および試験試料の両者

より分離した血漿中の硼素化合物濃度を測定し全血の硼素濃度を求めるもので、非常に簡便な手法でin vitroの試料では精度良く測定できることが、即発ガンマ線分析 (PGA) などの他の測定法との比較で確認できた。しかし、BNCT患者の血液試料では本法とPGAでの全血濃度測定値に乖離がみられた。その後の検討で硼素化合物が経時的に血漿から細胞成分へと以降するらしいことが分かり、これが乖離の理由と判明した。ただ、本法は血漿中の濃度測定の精度に問題はなく、今後は臨床でも使用可であり、更にPGAと誘導結合プラズマ発光分析とを組み合わせることによってボロカプタイト (BSH)+BPAの血液試料で各濃度を弁別測定できる有用性も確認できた。

③加速器中性子の生物効果の特性の実験動物およびヒト試料による検索：4種類の培養細胞株を用いて中性子ビームの光子に対する相対生物効果比 (RBE) を求めた。値は2.0から2.6の間になり、平均は2.4となった。治験ではこの値を用いる。RBEの小さい細胞株はγ線の感受性が高いものであり、これまでの放射線生物学の常識と矛盾しない。

細胞種	基準ガンマ線 D10 (Gy)	中性子線+混在ガンマ線 D10 (Gy)	混在ガンマ線 (Gy)	中性子線 RBE
SAS	5.52	2.90	0.82	2.3
SCCVII	9.05	4.31	1.22	2.5
U87-MG	7.03	3.24	0.91	2.6
B1RGB	2.83	1.62	0.46	2.0

マウスの口腔死で調べるとRBEはやや高く2.8となった。患者の全身被曝影響を細胞を用いて調べると、KURより

も加速器中性子源でやや高くなったが、治療に影響するものではないと判断された。

④硼素化合物の化学修飾、DDS 応用による腫瘍集積性の向上：BSH と BPA が臨床研究の硼素薬剤として登場してから各々、43年、24年になるが、その後臨床研究で使われたり、ヒト投与が可能と考えられている新規の硼素薬剤は登場していない。こうした状況で、BSH や BPA を親物質として其の修飾を図った硼素化合物の研究は重要で、BSH の修飾中間体を用いて腫瘍指向性を持ったチオール基を含むペプチドやタンパク質に BSH を導入する手法が開発できたこと、アミノ酸修飾 BSH の合成法の確立によって、今後、硼素を効果的に腫瘍へ送達できる BSH 修飾体を実現する可能性が拓けた。

⑤悪性脳腫瘍の加速器中性子源による中性子捕捉療法の適応の高度化：悪性脳腫瘍に対し BPA 単独投与で BNCT を行った症例の解析から、治験で想定されている BPA 投与量 (500mg/kg) における血中硼素濃度、腫瘍の推定硼素濃度が明らかに出来た。その結果と加速器中性子ビームの物理・生物特性とを勘案すると、十分安全かつ効果的な BNCT を加速器中性子ビームによって実現できることが分かった。悪性神経膠腫ではテモダールの併用が標準治療とされており、其の効果を勘案して BNCT の効果を評価する必要がある。本研究で事前の手術試料からはテモダールの効果に関与する遺伝子の状態が確実に確認できることが分かったこと、其の評価に習熟したことは科学的な治験の実施に大いに資すると考える。

⑥再発・進行頭頸部癌の加速器中性子源による中性子捕捉療法の適応の高度化：加速器BNCTはこれまでの原子炉BNCTと同等か、投与可能な線量的にはより優れた安全性の高いものと推測された。また、¹⁸F-BPAによる陽電子放射断層撮影 (PET) のデータはBNCT

の実施可否の判断や組織影響の予想を得る上で有用で、特に正常組織の反応は推定線量のそれと大きな乖離はなかった。再発頭頸部癌の加速器BNCTへ向けて頸部の動脈を囲む腫瘍の場合の安全なBNCT適応基準がある程度明らかになった。

⑦適応症例の適正な選択に資する診断法の開発：炭素 14 標識メチオニン ([C-14]MET)の細胞内取込パターンがトリチウム標識 BPA([H-3]BPA)に近いこと、また腫瘍モデルでの腫瘍集積の結果から、[H-3]BPA と [C-14]MET の集積には、統計学的に有意な正の相関が認められたこと、オートラジオグラフィーによる腫瘍内集積のパターンも [H-3]BPA に近いことが示された。中性子捕獲療法では、脳腫瘍が主な治療の標的であるが、[C-11]MET は、ルーチンでの合成が可能であり、脳腫瘍の画像診断にも使用されている PET トレーサーである。これらのことから、中性子捕獲療法の適応患者の適正な選択には、[C-11]MET による PET 診断が適していることが示唆された。

⑧中性子捕捉療法における中性子分布および線量分布のシミュレーション：モンテカルロ輸送コード PHITS の改良により PHITS を使い従来の線量換算係数に基づく γ 線量の評価が可能となった。また、KUR で使用の治療計画システム、Simulation Environment for Radiation Application (SERA)、に適用されている係数を組み合わせることも可能であり、JRR-4 で使用の JAERI Computational Dosimetry System (JCDS) を使って SERA と同等の γ 線量値を算出することもできるようになった。新しいモデリングアルゴリズムを用いてより大きな人体モデルを設定して線量計算を実施できるようになった。ヘルシンキ大学の治療計画システム SERA と JCDS との比較結果から熱中性子及び γ 線の評価結果は SERA と JCDS で統計誤差の範囲内で一致することを確認した。ファントム実験値との比較から JCDS の方がより精度の高い評価を実施できていると考えられた。JCDS への機能追加によって JRR-4 だけでなく京大 KUR 及び加速器施設に対する線量評価/治療計画を実施できるようになった。患者の照射条件に対して、ビーム軸に平行する面、及び、直交する任意の面の CT 画像を表示し、照射時の患者の位置合せを支援する機能も完成した。また、全てピクセルベースのボクセルモデルでの計算に対して、計算時間を約半分に低減できることを確認した。

3. 今後の展望

本件研究事業によって世界発のヒト BNCT 用加速器中性子源の開発に資するデータを収集することが出来た。この装置は、現在、世界で唯一ヒト BNCT が可能なそれであり特に其の中性子ビームの生物・物理特性を把握し治験に向かう準備を進めることが出来た意義は大きい。また、新たな化合物開発を目指した合成法の開発でも一定の成果が得られ、中性子源開発後の最重要課題の一つである新規硼素化合物開発を加速出来る見とおしを得た。原子炉 BNCT 症例の解析に基づいたシミュレーションによって適応症例の選択や加速器 BNCT の安全性と効果が原子炉 BNCT のそれを凌ぐことを明らかに出来た点は、治験の促進に直接的に繋がる。症例選択における核医学検査の最適プローブ、BNCT 用治療計画システムの改良なども、今後の BNCT 発展の基礎となる。

斯くの如く、本事業で得られたデータはサイクロトロンによる加速器 BNCT の実用化に不可欠であるばかりでなく、今後、同種の装置が開発されるに当たっての基準となる。どの様なデータの収集が必要なのかを示すことになった。其の意味で本事業と其の成果は非常に大きい。更に加速器開発ばかりでなく化合物、最適症例の選別の為の診断、治療計画など今後の BNCT 全体の発展を促すと考える。

4. 参考文献

- A. Doi, S. Kawabata, Kyoko Iida, K. Yokoyama, Y. Kajimoto, T. Kuroiwa, T. Shirakawa, M. Kirihata, S. Kasaoka, K. Maruyama, H. Kumada, Y. Sakurai, S. Masunaga, K. Ono, S. Miyatake, Tumor-specific targeting of sodium borocaptate (BSH) to malignant glioma by transferrin-PEGLiposomes : a modality for boron neutron capture therapy. *J Neurooncol.* 87, 287-294, 2008.
- M. Miyashita, S. Miyatake, Y. Imahori, K. Yokoyama, S. Kawabata, Y. Kajimoto, M. Shibata, Y. Otsuki, M. Kirihata, K. Ono, T. Kuroiwa, Evaluation of duoride-labeled boronophenylalanine-PET imaging for the study of radiation effects in patients with glioblastoma. *J Neurooncol.* 89, 239-246, 2008.
- M. Suzuki, K. Endo, H. Satoh, Y. Sakurai, H. Kumada, H. Kimura, S. Masunaga, Y. Kinashi, K. Nagata, A. Maruhashi, K. Ono, A novel concept of treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boron neutron capture therapy (BNCT). *Radiotherapy and Oncology* 88, 192-195, 2008.
- S. Haginomori, S. Miyatake, T. Inui, M. Araki, S. Kawabata, A. Takamaki, K. Lee, H. Takenaka, T. Kuroiwa, Y. Uesugi, H. Kumada, K. Ono, Planned Fractionated Boron Neutron Capture Therapy Using Epithermal Neutrons for A Patient with Recurrent Squamous Cell Carcinoma in the Temporal Bone: A Case Report. *HEAD & NECK* 31(3), 412-418, 2009.
- S. Miyatake, S. Kawabata, K. Yokoyama, T. Kuroiwa, H. Michiue, Y. Sakurai, H. Kumada, M. Suzuki, A. Maruhashi, M. Kirihata, K. Ono, Survival benefit of Boron neutron capture therapy for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* 91, 199-206, 2009.
- S. Kawabata, S. Miyatake, T. Kuroiwa, K. Yokoyama, A. Doi, K. Iida, S. Miyata, N. Nonoguchi, H. Michiue, M. Takahashi, T. Inomata, Y. Imahori, M. Kirihata, Y. Sakurai, A. Maruhashi, H. Kumada and K. Ono, Neutron Capture Therapy for Newly Diagnosed Glioblastoma. *J. Radiat. Res.* 50, 51-60, 2009.
- H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, T. Takata, S. Masunaga, Y. Kinashi, G. Kashino, Y. Liu, T. Mitsumoto, S. Yajima, H. Tsutsui, M. Takada, A. Maruhashi, K. Ono, Improvement of dose distribution in phantom by using epithermal neutron source based on the Be(p,n) reaction using a 30MeV proton cyclotron. *Applied Radiation and Isotopes* 67, S258-S261, 2009.
- H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S. Masunaga, Y. Kinashi, G. Kashino, Y. Liu, T. Mitsumoto, S. Yajima, H. Tsutsui, A. Maruhashi, K. Ono, Characteristics comparison between a cyclotron-based neutron source and KUR-HWNIF for boron neutron capture therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B* 267, 1970-1977, 2009.
- M. Suzuki, H. Tanaka, Y. Sakurai, G. Kashino, Y. Liu, S. Masunaga, Y. Kinashi, T. Mitsumoto, S. Yajima, H. Tsutsui, T. Sato, A. Maruhashi, K. Ono, Impact of accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) on the treatment of multiple liver tumors and malignant pleural mesothelioma. *Radiotherapy & Oncology*, 92, 89-95, 2009.
- G. Kashino, S. Fukutani, M. Suzuki, Y. Liu, K. Nagata, S. Masunaga, A. Maruhashi, H. Tanaka, Y. Sakurai, Y. Kinashi, N. Fujii and K. Ono, A Simple and Rapid Method for Measurement of ¹⁰B-para-Boronophenylalanine in the Blood for Boron Neutron Capture Therapy Using Fluorescence Spectrophotometry. *JRR* 50, 377-382, 2009
- Y. Kinashi, H. Tanaka, S. Masunaga, M. Suzuki, G. Kashino, Y. Liu, S. Takahashi, K. Ono, Ascorbic acid 2-glucoside reduces micronucleus induction in distant splenic T lymphocytes following head irradiation. *Mutation Research* 695, 69-74, 2010.
- H. Yanagie, H. Kumada, T. Nakamura, S. Higashi, I. Ikushima, Y. Morishita, A. Shinohara, M. Fijihara, M. Suzuki, Y. Sakurai, H. Sugiyama, T. Kajiyama, R. Nishimura, K. Ono, J. Nakajima, M. Ono, M. Eriguchi, H. Takahashi, Feasibility evaluation of neutron capture therapy for hepatocellular carcinoma using selective enhancement of boron accumulation in tumour with intra-arterial administration of boron-entrapped water-in-oil-in-water emulsion. *Appl Radiat Isot.* 69(12), 1854-1857, 2011