

**原子力基礎基盤戦略研究イニシアティブ**  
**戦略的原子力共同研究プログラム 事後評価総合所見**

研究開発課題名：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

研究代表者（研究機関名）：小野公二（国立大学法人京都大学）

再委託先研究責任者（研究機関名）：切畑光統（公立大学法人大阪府立大学）

再委託先研究責任者（研究機関名）：宮武伸一（私立大学法人大阪医科大学）

再委託先研究責任者（研究機関名）：平塚純一（私立大学法人川崎医科大学）

再委託先研究責任者（研究機関名）：佐賀恒夫（独立行政法人放射線医学総合研究所）

再委託先研究責任者（研究機関名）：斎藤公明（独立行政法人日本原子力研究開発機構）

研究期間及び予算額：平成20年度～平成22年度（3年計画） 87 百万円

項目	要 約
1. 研究開発の概要	<p>悪性胸膜中皮腫、多発性肝臓癌の如く病巣が複雑な3次元形状の腫瘍では病巣の間隙に存在する正常組織への線量を安全なレベルに抑えつつ腫瘍に治療線量を投与することは現在の高度化された放射線治療技術を以てしても不可能である。また、癌細胞が主病巣の周囲に広範に浸潤する場合には必然的に照射野が大きくなり、上記の手法では十分な治療可能比を達成できない。更に、X線治療を含む標準治療を受けた後に再発した患者には2回目の放射線治療を行うことは困難である。一方、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）では、ホウ素（B-10）と中性子の核反応で放出されるα粒子（ヘリウム原子核）の飛程（飛ぶ距離）が癌細胞の直径を超えない。また、ホウ素と核反応を起こしやすい種類の中性子（熱中性子、熱外中性子）自体は細胞を破壊する能力が非常に小さい。これらの中性子は生体に元々存在する窒素原子とも反応するが、この核反応の確率は、ホウ素との反応の確率の約2000分の1である。また、このα粒子の生物効果はX線の6－7倍、炭素イオン線の2倍と極めて大きく、α粒子が細胞核に到達すれば細胞を確実に破壊する。従って、癌に選択性よく集積するホウ素化合物があれば、ホウ素化合物を投与後、中性子を照射することによって高精度放射線治療とは桁違いの選択度で癌を破壊できる。従来、この研究は中性子を取り出し易い研究用原子炉を用いて行われてきた。今後、この研究を推進し承認された医療として確立するためには立地条件、運転、安全管理と厳しい条件の制約を受けない中性子源の開発が必要で、加速器で中性子を取り出すシステムを用いたBNCTの高度化を図る研究が必要である。研究に用いる加速器（サイクロトロン）自体は住友重機械工業との共同で、平成20年度に京大原子炉実験所に設置された世界で唯一の臨床BNCTが可能な性能を有する装置である。本事業ではこのサイクロトロンを加速器中性子源として確立し、以て癌中性子捕捉療法の高度化を図る。</p>

2. 総合評価	<b>A</b>	<p>・加速器 BNCT が、悪性度が高く病巣が複雑で治療困難な腫瘍や再発がんなどの治療に有効な方法であることが明らかになる等、優れた成果が挙げられている。また、治療を行う医療機関も原子炉保有機関に限定されることなく実施することができることから、治療成績とがん治療成績向上が大いに期待される。今後、加速器 BNCT を用いたヒトでの治験例の集積を期待したい。</p> <p>S) 極めて優れた成果が挙げられている  <b>A) 優れた成果が挙げられている</b>  B) 一部を除き、相応の成果が挙げられている  C) 部分的な成果に留まっている  D) 成果がほとんど挙げられていない</p>
3. その他		<p>・学術論文等へ極めて多くの成果発表が行われ、この活動を通じて、多くの若手人材育成にも寄与したと評価できる。</p>

<p>1. 目的・目標</p>	<p>悪性胸膜中皮腫、多発性肝臓癌の如く病巣が複雑な3次元形状の腫瘍では病巣の間隙に存在する正常組織への線量を安全なレベルに抑えつつ腫瘍に治癒線量を投与することは現在の高度化された放射線治療技術を以てしても不可能である。また、癌細胞が主病巣の周囲に広範に浸潤する場合には必然的に照射野が大きくなり、上記の手法では十分な治療可能比を達成できない。更に、X線治療を含む標準治療を受けた後に再発した患者には2回目の放射線治療を行うことは困難である。一方、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)では、ホウ素(B-10)と中性子の核反応で放出されるα粒子(ヘリウム原子核)の飛程(飛ぶ距離)が癌細胞の直径を超えない。また、ホウ素と核反応を起こしやすい種類の中性子(熱中性子、熱外中性子)自体は細胞を破壊する能力が非常に小さい。これらの中性子は生体に元々存在する窒素原子とも反応するが、この核反応の確率は、ホウ素との反応の確率の約2000分の1である。また、このα粒子の生物効果はX線の6-7倍、炭素イオン線の2倍と極めて大きく、α粒子が細胞核に到達すれば細胞を確実に破壊する。従って、癌に選択性よく集積するホウ素化合物があれば、ホウ素化合物を投与後、中性子を照射することによって高精度放射線治療とは桁違いの選択度で癌を破壊できる。従来、この研究は中性子を取り出し易い研究用原子炉を用いて行われてきた。今後、この研究を推進し承認された医療として確立するためには立地条件、運転、安全管理と厳しい条件の制約を受けない中性子源の開発が必要で、加速器で中性子を取り出すシステムを用いたBNCTの高度化を図る研究が必要である。研究に用いる加速器(サイクロトロン)自体は住友重機械工業との共同で、平成20年度に京大原子炉実験所に設置された世界で唯一の臨床BNCTが可能な性能を有する装置である。本事業ではこのサイクロトロンを加速器中性子源として確立し、以て癌中性子捕捉療法の高度化を図る。</p>
<p>2. 研究成果</p>	<p><b>【研究開発項目(1) 硼素中性子捕捉療法の効果向上を目指した治療計画の高度化に関する研究】</b>  <b>[得られた成果]</b>          加速器中性子ビームの物理特性の把握が完了し、加速器BNCTの治験が開始できる物理データが揃った。この加速器中性子源の性能はバーミンガム大学のそれを約1桁上回るもので、世界で唯一のヒトBNCTが可能な装置であることが確認できた。次に生物特性を把握、すなわち、中性子のRBE、中性子分布と生物効果を組み合わせた生物線量分布を明らかにした。結果、現在のKURの70%程度の時間で照射を完了できることを明らかにした。          我々が開発した蛍光分光法による血中BPAの迅速・簡便な測定法は、BPAが血漿から血球成分へ部分的に移行する可能性が明らかとなったこと</p>

から、全血中の BPA 濃度の測定には適さないことが分かった。しかし、血漿中の BPA 濃度の測定には問題ない。現在、腫瘍や正常組織に対する線量の推定は全血硼素濃度から計算されているが、組織中に移行する時の濃度は血漿中のそれであるので、今後、線量評価法を見直せば有用な硼素濃度測定の手段になると考えられる。加速器中性子照射では、照射後の粘膜や皮膚の急性障害においては、ヒトの放射線感受性の個人差は X 線やガンマ線に比して現れにくいと予測される。一方、放射線感受性の高いヒトの場合には発ガンなどの有害事象が高くなると危惧されるため、加速器中性子照射治療時には晩期有害事象についての防護対策と注意深い経過観察が重要となる。

**【研究開発項目(2) 硼素化合物の化学修飾、DDS 応用による腫瘍集積性の向上に関する研究】**

[得られた成果]

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、それ以降に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ある。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。

**【研究開発項目(3) 悪性脳腫瘍の加速器中性子源による中性子捕捉療法の実現の高度化に関する研究】**

[得られた成果]

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 MGMT の status 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。

**【研究開発項目(4) 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実現の高度化に関する研究】**

[得られた成果]

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。F-BPA PET のデータは有用で、正常組織の反応は PET データからの推定ホウ素濃度に基づく推定組織線量のそれと大きな乖離はなかった。腫瘍が頸部の動脈を囲む症例に対する安全な BNCT 適応基準がある程度明らかになった。これらは再発頭頸部癌の加速器 BNCT へ向けての準備に資する成果である。

**【研究開発項目(5) 適応症例の適正選択に資する腫瘍細胞動態・アミノ酸代謝の画像情報と硼素化合物分布の比較解析研究】**

[得られた成果]

[C-14]MET の細胞内取込パターンが[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、中性子捕捉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。

**【研究開発項目(6) 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に関する研究】**

[得られた成果]

モンテカルロ輸送コード PHITS の改良により PHITS を使って従来の MCNP 時の線量換算係数に基づく  $\gamma$  線量の評価が可能となった。また、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、JCDS を使って SERA と同等の  $\gamma$  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  $\gamma$  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。DRR 画像を出力する機能を開発して JCDS に組み込んだ結果、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が完成した。MLV 法を用いることで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。

**【論文、特許等】**

- 1) Atsushi Doi, Shinji Kawabata, Kyoko Iida, Kunio Yokoyama, Yoshinaga Kajimoto, Toshihiko Kuroiwa, Takashi Shirakawa, Mitsuoori Kirihata, Satoshi Kasaoka, Kazuo Maruyama, Hiroaki Kumada, Yoshioori Sakurai, Shin-Ichiro Masunaga, Koji Ono, Shin-Ichi Miyatake, Tumor-specific targeting of sodium borocaptate (BSH) to malignant glioma by transferrin-PEG liposomes : a modality for boron neutron capture therapy.  
J Neurooncol. 87, 287-294, 2008.
- 2) Minoru Miyashita, Shin-Ichi Miyatake, Yoshio Imahori, Kunio Yokoyama, Shinji Kawabata, Yoshinaga Kajimoto, Masa-Aki Shibata, Yoshinori Otsuki, Mitsunori Kirihata, Koji Ono, Toshihiko Kuroiwa, Evaluation of duoride-labeled boronophenylalanine-PET imaging for the study of radiation effects in patients with glioblastoma. J Neurooncol. 89, 239-246, 2008.
- 3) Minoru Suzuki, Kazuo Endo, Hiroaki Satoh, Yoshinori Sakurai, Hiroaki Kumada, Hiroyuki Kimura, Shin-ichiro Masunaga, Yuko Kinashia, Kenji Nagataa, Akira Maruhashi, Koji 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.
- 4) S. Tanimori, T. Nishimura, M. Kirihata, Synthesis of novel quinoxaline derivatives and its cytotoxic activities, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19, 4119-4121 (2009)
- 4) S. Tanimori, Y. Ozaki, Y. Iesaki, M. Kirihata, Copper-Catalyzed Mild and Efficient Entry to 1-Substituted Indazolones, SYNLETT. 1973-1976, 2008,
- 5) Y. Hattori, T. Asano, M. Kirihata, Y. Yamaguchi, T. Wakamiya, Development of the first and practical method for enantioselective synthesis of <sup>10</sup>B-enriched p-borono-L-phenylalanine. Tetrahedron Letters 49 : 4977-4980, 2008
- 6) Shin-Ichi Haginomori, Shin-Ichi Miyatake, Takaki Inui, Michitoshi Araki, Shinji Kawabata, Atsuko Takamaki, Koutetsu Lee, Hiroshi Takenaka, Toshihiko Kuroiwa, Yasuo Uesugi, Hiroaki Kumada, Koji 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.

- 7) Kyoko IIDA-ONISHI, Shinji KAWABATA, Shiro MIYATA, Takahiro MASUBUCHI, Atsushi DOI, Kunio YOKOYAMA, Toshihiko KUROIWA, Koji ONO, Hiroaki KUMADA, Mitsunori KIRIHATA and Shin-Ichi MIYATAKE, Evaluation of the Biological Effects of Boron Neutron Capture Therapy for the Human Malignant Meningioma Cell Line IOMM-Lee. Bulletin of the Osaka Medical College 55 (1), 9-19, 2009.
- 8) Shin-Ichi Miyatake, Shinji Kawabata, Kunio Yokoyama, Toshihiko Kuroiwa, Hiroyuki Michiue, Yoshinori Sakurai, Hiroaki Kumada, Minoru Suzuki, Akira Maruhashi, Mitsunori Kirihata, Koji Ono, Survival benefit of Boron neutron capture therapy for recurrent malignant glioma. J Neurooncol 91, 199-206, 2009.
- 9) Shinji KAWABATA, Shin-Ichi MIYATAKE, Toshihiko KUROIWA, Kunio YOKOYAMA, Atsushi DOI, Kyoko IIDA, Shiro MIYATA, Naosuke NONOGUCHI, Hiroyuki MICHIEUE, Masatsugu TAKAHASHI, Taisuke INOMATA, Yoshio IMAHORI, Mitsunori KIRIHATA, Yoshinori SAKURAI, Akira MARUHASHI, Hiroaki KUMADA and Koji ONO, Neutron Capture Therapy for Newly Diagnosed Glioblastoma. J. Radiat. Res. 50, 51-60, 2009.
- 10) 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.
- 11) Yong LIU, Kohsei KUDO, Yoshinao ABE, Dong-Liang HU, Hiroshi KIJIMA, Akio NAKANE and Koji ONO, Inhibition of Transforming Growth Factor- $\alpha$ s, Hypoxia-inducible Factor-1 $\alpha$  and Vascular Endothelial Growth Factor Reduced Late Rectal Injury Induced by Irradiation. J. Radiat. Res. 50, 233-239, 2009.
- 12) 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 B267, 1970-1977, 2009. ç
- 13) Minoru Suzuki, Hiroki Tanaka, Yoshinori Sakurai, Genro Kashino, Liu Yong, Shinichiro Masunaga, Yuko Kinashi, Toshinori Mitsumoto, Satoru Yajima, Hiroshi Tsutsui, Takemi Sato, Akira Maruhashi, Koji 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.

- 14) Genro KASHINO, Satoshi FUKUTANI, Minoru SUZUKI, Yong LIU, Kenji NAGATA, Shin-Ichiro MASUNAGA, Akira MARUHASHI, Hiroki TANAKA, Yoshinori SAKURAI, Yuko KINASHI, Noriko FUJII and Koji ONO, A Simple and Rapid Method for Measurement of <sup>10</sup>B-para-Boronophenylalanine in the Blood for Boron Neutron Capture Therapy Using Fluorescence Spectrophotometry. *JRR* 50, 377–382, 2009
- 15) Yuko Kinashi, Hiroki Tanaka, Shinichiro Masunaga, Minoru Suzuki, Genro Kashino, Liu Yong, Sentaro Takahashi, Koji Ono, Ascorbic acid 2-glucoside reduces micronucleus induction in distant splenic T lymphocytes following head irradiation. *Mutation Research* 695, 69–74, 2010.
- 16) Yanagie H, Kumada H, Nakamura T, Higashi S, Ikushima I, Morishita Y, Shinohara A, Fijihara M, Suzuki M, Sakurai Y, Sugiyama H, Kajiyama T, Nishimura R, Ono K, Nakajima J, Ono M, Eriguchi M, Takahashi H. 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.* 2011 May 20. [Epub ahead of print]
- 17) S. Tanimori, H. Kashiwagi, T. Nishimura, M. Kirihata, A General and Practical Access to Chiral Quinoxalinones with Low Copper-Catalyst Loading, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 352, 2531–2537, 2010
- 18) 小野公二 : Hatanak Award 国際中性子捕捉療法学会 (2010 年)