

【連載】

## BNCTの将来展望

小野 公二  
Ono Koji

### 1. はじめに

本誌 2018 年 2 月号では、BNCT が今日まで発展してきた経緯について述べた。世界、特に米国での研究が頓挫している中で、基礎と臨床の両面で研究実績を積み上げ、世界の過半の臨床 BNCT を行う等世界の研究を牽引してきた我が国で次に進むべき途が、本療法の承認医療実現であることはごく自然な成り行きであった。本号では、承認医療の実現に向けた BNCT 用加速器中性子照射システムの開発について解説し、BNCT の将来展望、そしてその為の研究課題について述べる。

### 2. 加速器 BNCT システムの開発

脳腫瘍と頭頸部癌の成果によって、BNCT を公的承認医療にすべきとの機運が高まった。当初、研究炉を医療機器として承認を得るのは流石に難しいだろうから、熱・熱外中性子の照射設備に限定して承認を得る可能性を探ったが、我が国では全くその可能性が無いことが明らかになり、BNCT 専用の加速器中性子照射システムを開発することになった。

中性子の発生には一般に陽子を加速し種々の標的金属に衝突させる。陽子を加速する加速器、標的金属、陽子エネルギー・電流量が相互に絡む要素である（図 1）。我が国では様々なプロジェクトが計画中あるいは進行中である（表 1）。ただ、患者を対象にした臨床試験まで進んでいるのは、世界で唯一、京都大学原子炉実験所の研究グループと住友重機械工業（株）が共同開発したシステムのみで、現在、第 II 相治験（医療機器とホウ素薬剤の承認を得る）の患者登録が最終段階にある。こうした現状に鑑み、以下、このシステムについて他の計画とも比較しながら紹介する。加速器はサイクロトロン、陽子エネルギー

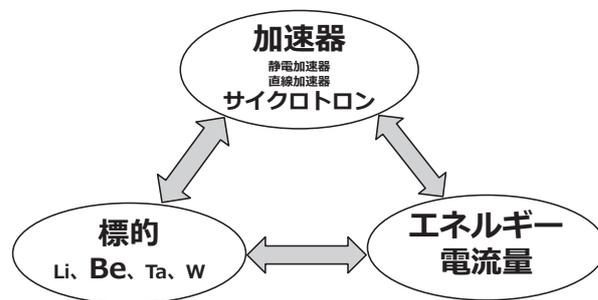


図 1 加速器中性子源の係る 3 要素

表 1 日本で開発済み及び開発中の BNCT 用加速器中性子源

開発の段階	研究機関・医療機関	加速器の種類	陽子 MeV (電流 mA)	標的
臨床試験中	京都大学原子炉実験所	サイクロトロン	30 (~2)	Be
臨床試験中	南東北 BNCT 研究センター	サイクロトロン	30 (~2)	Be
臨床試験待機中	関西 BNCT 共同医療センター	サイクロトロン	30 (~2)	Be
非臨床試験準備中	国立がん研究センター中央病院	直線加速器	2.5 (12)	固体 <sup>7</sup> Li
非臨床試験準備中	筑波大学等	直線加速器	8 (1.4)	Be
建設中	江戸川病院 BNCT センター	直線加速器	2.5 (12)	固体 <sup>7</sup> Li
開発中	名古屋大学	静電加速器	2.8 (15)	固体 <sup>7</sup> Li

2018 年 2 月現在

ギー 30 MeV、電流量（～2 mA）、標的はベリリウム、減速体系と照射系も含め臨床現場での設置に問題ないサイズでもある（図 2）<sup>1,2)</sup>。

陽子線治療の加速器と比べると、加速エネルギーは低いものの、電流量が数万倍以上大きいので標的部分で発生する熱量は膨大である。対応には融点が高く熱伝導度の大きい金属の利用が安全である。更に、陽子エネルギーによっては金属標的の中で陽子が停止、水素ガスとなって蓄積して標的を急速に脆弱化、破壊する（ブリストリング）。そこで、筆者らはこれらの問題を同時に解決する為に、標的金属に融点の高いベリリウムと陽子エネルギーとして中性

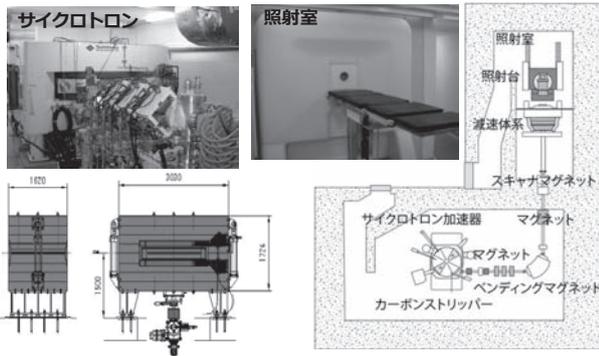
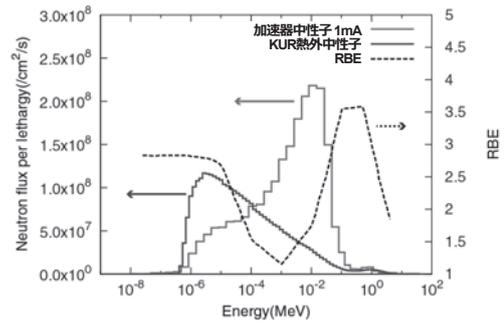


図2 BNCT用サイクロトロン中性子照射システム

子発生効率の高い 30 MeV を選択した。30 MeV 陽子のベリリウム中の飛程は 5.8 mm であるので、標的厚を 5.5 mm とした。5.5 mm 厚のベリリウムは十分な強度を持ち、強度を補強するための支持金属を後背に接合する必要が無く、標的を直接冷却することが可能である。陽子はベリリウム標的を貫通して冷却水中に落ちるので、プリスタリングを簡単かつ完全に回避できた。ベリリウム標的でも陽子のエネルギーが低い場合、ベリリウムのプリスタリングを回避するには薄くする必要があり、強度補強の支持金属が必要で、支持金属のプリスタリングを回避するには、水素吸蔵金属をも接合する必要が生じる。当然、標的の寿命も短くならざるを得ない。筆者らのシステムでは 1 mA 運転で得られる熱外中性子束密度が、 $1.22 \times 10^9 \text{ncm}^{-2}\text{s}^{-1}$  で研究炉の 1.88 倍、エネルギースペクトルは高エネルギー側にシフトしていた (図3)。

このエネルギーシフトは、表面線量が増加するマイナスの一方で、深部の熱中性子分布の改善に寄与している。深部での熱中性子束密度は、KUR の 2 倍である。エネルギースペクトルに応じて、当然、RBE の変化が予想された。複数の細胞株で調べると、RBE は 2.4~2.6 で、KUR の 3.0 よりも小さくなった。中性子エネルギーに応じて、水素原子核との衝突で叩き出される陽子のエネルギーが高くなり、逆に LET は低く RBE も小さくなった。これは予想通りであった (図3)。

$^{10}\text{B}$  薬剤との併用の効果を実験的に確認した後の 2012 年から再発悪性神経膠腫を、続いて再発あるいは局所進行の手術不能頭頸部癌を対象に第 I 相治療を開始した。本稿を執筆中の現在、両腫瘍に対する第 II 相治療の患者登録が完了間際である。脳腫瘍



予想されるRBE: KUR中性子 RBE > 加速器中性子 RBE  
実験で求めた実際のRBE: KUR中性子=3.0, 加速器中性子=2.4-2.6

図3 中性子のエネルギー分布の比較と RBE への影響

では効果の確認に BNCT 終了後 1 年を要するので、承認申請には未だ時間が掛る予定である。

### 3. 今後の BNCT 発展のための課題

BNCT は高度に学際的な手法であるので、様々な視点から「夢」を含めて研究課題を論じると際限がない。そこで、ホウ素薬剤 BPA が今後も臨床 BNCT の中心薬剤であり続けるであろうとの近未来の予想を基本的な前提とした上での研究課題について述べることにする。

#### ①腫瘍と正常組織のホウ素薬剤 (BPA) の動態の高精度予測

BNCT ではホウ素薬剤が腫瘍にどの程度選択的に集積するかが成否を決める重要な要素である。BPA は陽電子放出核種  $^{18}\text{F}$  でもって標識でき、PET でその集積を画像化し、定量できる。集積比や濃度が、臨床例では許容の誤差で得られ、また実験腫瘍では十分に高い精度で、得られることが報告されている<sup>3,4)</sup>。しかし、 $^{18}\text{FBPA}$  PET は未承認の検査である。 $^{18}\text{FBPA}$  PET が事前検査として使えるなら、適応を PET のデータに基づいて決め得るので、がん種毎に臨床試験を行う必要がなくなる可能性も生まれる。 $^{18}\text{FBPA}$  PET の承認が BNCT の飛躍・発展にとって不可欠である所以である。然りながらホウ素濃度や集積比を放射線治療に求められる精度で得るには、 $^{18}\text{FBPA}$  PET の高度化を更に進める必要がある。BPA 投与後や投与中のホウ素濃度の経時変化は腫瘍によって異なると考えられる。終了と共に血中濃度に並行して低下する場合もあれば暫く維持されるものもある。正常組織も同様である<sup>5,6)</sup>。これらの情報の把握には、Dynamic Study が不可欠である<sup>7)</sup>。現在、

臨床研究や試験では多くの場合、照射中もホウ素薬剤 BPA の投与を継続し血中濃度を一定に保ちつつ照射を行っているが、最大の選択的効果を得る中性子照射のタイミングは患者の腫瘍毎に異なる可能性があり、こうした条件を患者の個々の腫瘍で決めなければならない。ただ、最大の選択的効果を与え得る時間幅は小さいことも予想される。これに対応するには照射する中性子の束密度 ( $\text{ncm}^{-2}\text{s}^{-1}$ ) が大きくなければならず、加速器中性子源の高強度化の課題とも繋がる。

更にヒト腫瘍では実験腫瘍と異なり一般に間質成分が多く、その多寡は腫瘍によって可成り異なる。PET で計測できる濃度はあくまでマクロ濃度であり、BPA は間質成分には集積しないので間質が多い腫瘍では腫瘍細胞における BPA 濃度を過少評価し、適応症例を見落とす可能性がある。この点を解決し腫瘍での濃度予測の高精度化を図る必要がある。

#### ②中性子源性能の高度化

中性子源開発では得られる中性子束密度を高めることが求められる。現在の2倍程度に高まると治療は大きく変わる。我々は加速器を1mAで運転しているが、性能としては2mAでの運転が可能で確認済みでもある。標的に陽子を照射して中性子を発生させる運転では1.5mAでの試験運転の実績がある。悪性神経膠腫の場合、現行では最長45分程度の照射時間が必要だが、2mAで運転すれば照射時間は半減し、一度のホウ素薬剤の投与で連続した2方向からの照射も可能となる。脳腫瘍を例に考えると2方向照射によって腫瘍の腫瘍制御の可否に関わる最低線量を大幅に引き上げる、あるいは正常脳の線量を大幅に下げることが可能で、更に安全性の高いBNCTが実現する(図4)。また、前述の最適タイミングでの中性子照射が期待できる。治験が終了すれば性能の向上に挑戦する計画である。

#### ③正常組織に対するホウ素薬剤のCBE値の決定

高LET粒子を放出するBNCTでは、正常組織に対する影響を定量的に評価するために、ホウ素線量をX線等価線量へ換算する係数であるCBE値(薬剤のミクロ分布に支配される実効RBE)をホウ素薬剤毎、正常組織毎に把握することが不可欠である。しかし、既に使われているBPAやBSHにおいてもCBE値が未確定の組織が多い(表2)<sup>8)</sup>。

CBE値の確定していない臓器・組織の癌に不用

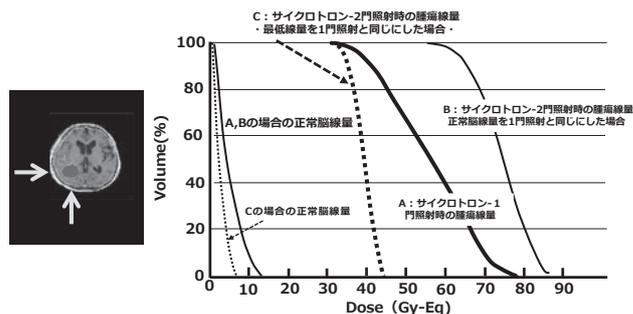


図4 DVH (Dose Volume Histogram)

サイクロトロン中性子での1門照射 VS. 2門照射

表2 中性子のRBEとBPA及びBSHの諸組織に対するCBE値

Radiation	Tumor	Brain	Skin	Mucosa	Lung	Liver
Thermal N.	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Epithermal N.	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
<sup>10</sup> B( n,α) <sup>7</sup> Li						
BPA	3.8	0.32 + N/Bx1.65	2.5 (0.73)	4.9	0.32 + N/Bx1.80	4.3 (?)
BSH	2.5	0.36	0.8 (0.86)	0.3	?	0.9 (?)
γ-ray	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

( . . . ) : CBE factors for late response

The formulas were published in JRR 57(S1), i83-i89,2016

意に適応拡大を図ることはできないので、実験によるCBE値の確定は重要かつ喫緊の課題である。筋肉、骨、腸管、肝の慢性障害、腎等でCBE値が未確定である。比較的研究し易い急性障害や臓器もあれば、慢性障害のみの臓器もあって、相当な困難を覚悟しなければならないと考えている。

#### ④新規ホウ素薬剤の開発

この課題は①～③とは異なり相当程度の長期的視点での課題になる。現在のホウ素薬剤(BSH, BPA)よりも高い腫瘍:正常組織(血液)比でかつ高い濃度で腫瘍に集積する新たなホウ素薬剤を開発する課題である。この場合のホウ素薬剤に求められる重要な要件に、腫瘍中で均一に分布する性質がある。放出粒子の飛程は極短いので、不均一な分布は線量分布に極端な不均一を生み、腫瘍再発の原因となるからである。こうした意味で、将来のBNCT発展にホウ素化学者、薬学者の果たすべき役割は極めて大きい。様々なホウ素製剤が提案されているが、多くが集積量の検討で終わっており、中性子照射による効果の厳密な検証に到っていない<sup>9-17)</sup>。ましてや、正常組織に対するBNCT影響が如何ほどかについては研究されていない。BNCT基礎研究の拠点

でもある京都大学原子炉実験所の研究炉（KUR）がウラン燃料の低濃縮化，そして東京電力福島第一原子力発電所の事故後の新規制基準への対応の為，最近 10 年間でそれぞれ 4 年間と 3 年間強の運転停止を余儀なくされた影響は大きかった。

#### 4. まとめ

レントゲン博士による X 線発見に始まったがんの放射線療法は 20 世紀に大きく発展し，今や X 線や粒子線（陽子線，重粒子線）による治療技術は概ね確立されたと見なし得る。そこでの到達点は以下の 3 点に纏めることできる。第一は，ある程度限局したがんはそこに放射線を集中照射することによって完全に制御でき，有害事象も回避できることが分かったことである。これを実証したのが密封小線源治療であり，外照射で実現する技術として，術中照射，定位照射，原体照射，IMRT，そして陽子線治療，重粒子線治療が開発された。第二は，高 LET 放射線が X 線低感受性腫瘍に確かに有効であることが重粒子線治療で実証されたことである。第三は第一に関係するが，生理的移動を伴う臓器のがんを追尾して照射する技術が開発されたことである。一方，これまでの解説から分かるように，これらの到達点のすべてが BNCT には高精度化されて自ずから備わっている。今後のより優れたホウ素薬剤の開発はこれらを更に高度化するはずである。BNCT はその意味で，その発展に限りが無い。

#### 参考文献

- 1) Tanaka H1., *et al.*, Appl Improvement of dose distribution in phantom by using epithermal neutron source based on the Be (p,n) reaction using a 30 MeV proton cyclotron accelerator. *Radiat Isot.* 2009;**67** (7-8 Suppl):S258-61.
- 2) Tanaka H1., *et al.*, Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS). *Appl Radiat Isot.* **69**(12):1642-5(2011)
- 3) Y. Imahori, *et al.*, Advances in Brief Positron emission tomography based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high grade gliomas : Part-I *Clinical Cancer Res.* **4**, 1825-1832 (1998)
- 4) Hanaoka K., *et al.*, FBPA PET in boron neutron capture therapy for cancer: prediction of  $(^{10}\text{B})$  concentration in the tumor and normal tissue in a rat xenograft model. *EJNMMI Res.* **4** (1):70 (2014)
- 5) Fukuda H1., *et al.*, Pharmacokinetics of  $^{10}\text{B}$ -p-boronophenylalanine in tumours, skin and blood of melanomapatients: a study of boron neutron capture therapy for malignant melanoma. *Melanoma Res.*,**9** (1):75-83 (1999)
- 6) Y. Imahori, *et al.*, Advances in Brief Positron emission tomography based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high grade gliomas : Part-II *Clinical Cancer Res.* **4**, 1833-1841, 1998.
- 7) Morita T., *et al.*, Dynamic changes in  $^{18}\text{F}$ -borono-L-phenylalanine uptake in unresectable, advanced, or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck and malignant melanoma during boron neutron capture therapy patient selection. *Radiat Oncol.*, **13**(1):4 (2018)
- 8) Ono K. An analysis of the structure of the compound biological effectiveness factor. *J Radiat Res.*, **57**, Suppl 1:i83-i89 (2016)
- 9) Yanagie H., *et al.*, Selective boron delivery by intra-arterial injection of BSH-WOW emulsion in hepatic cancer model for neutron capture therapy. *nBr J Radiol.* **90** (1074):20170004 (2017)
- 10) Mi P., *et al.*, Block copolymer-boron cluster conjugate for effective boron neutron capture therapy of solid tumors. *J. Control Release.*, **254**:1-9 (2017)
- 11) Futamura G., *et al.*, Evaluation of a novel sodium borocaptate-containing unnatural amino acid as a boron delivery agent for neutron capture therapy of the F98 rat glioma. *Radiat Oncol.* **12** (1):26 (2017)
- 12) Ueda M., *et al.*, Lipid-membrane-incorporated arylboronate esters as agents for boron neutron capture therapy. *Org Biomol Chem.* **15** (7):1565-1569 (2017)
- 13) Gao Z., *et al.*, Use of boron cluster-containing redox nanoparticles with ROS scavenging ability in boron neutron capture therapy to achieve high therapeutic efficiency and low adverse effects. *Biomaterials.* **104**:201-12 (2016)
- 14) Nakamura H., *et al.*, Antitumor effect of boron nitride nanotubes in combination with thermal neutron irradiation on BNCT. *Bioorg Med Chem Lett.*, **25** (2):172-4 (2015)
- 15) Hattori Y., *et al.*, Synthesis and *in vitro* evaluation of thiododecaborated  $\alpha$ ,  $\alpha$ - cycloalkylamino acids for the treatment of malignant brain tumors by boron neutron capture therapy. *Amino Acids.* **46** (12):2715-20 (2014)
- 16) Michiue H., *et al.*, The acceleration of boron neutron capture therapy using multi-linked mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) fused cell-penetrating peptide. *Biomaterials.* **35** (10):3396-405 (2014)
- 17) Koganei, *et al.*, Development of high boron content liposomes and their promising antitumor effect for neutron capture therapy of cancers. *Bioconjug Chem.*, **24** (1):124-32 (2013)

(大阪医科大学 関西 BNCT 共同医療センター)