

## BNCT の治療効果を細胞レベルの線量分布から予測する



佐藤 達彦

Sato Tatsuhiko

((国研)日本原子力研究開発機構 原子力基礎工学研究センター 放射線挙動解析研究グループ)

### 1 はじめに

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, 以下「BNCT」という) とは、あらかじめホウ素薬剤を投与したがん患者に中性子ビームを照射し、ホウ素と中性子の核反応で生じる  $\alpha$  粒子や Li イオンを用いてがん細胞を殺傷する治療方法です。体内で  $\alpha$  粒子や Li イオンが飛べる距離は細胞 1 個分程度 ( $\sim 10 \mu\text{m}$ ) のため、がん細胞に薬剤を集中して取り込ませれば、正常細胞にあまり損傷を与えずにがん細胞のみ選択的に破壊することができます (図 1 参照)。したがって、がん細胞と正常細胞が混在している悪性度の高い脳腫瘍等に特に効果的です。BNCT の臨床研究は、従来は原子力機構や京都大学原子炉実験所 (現・複合原子力科学研究所) 等原子炉を保有する限られた施設でしか行うことができませんでしたが、近年、加速器中性子源を用いた専用施設の建設が相次いでおり、今後は全国各地の大学や病院で実施される予定です。

BNCT 発展の経緯と将来展望は本誌 2018 年 2 月及び 4 月号の放射線 RI 塾<sup>1,2)</sup>、BNCT 用加速器中性子源の開発に関しては 2018 年 6 月号の利用技術<sup>3)</sup>で詳しく説明されています。したがって本稿では、近年、原子力機構が中心となって開発した細胞レベルの吸収線量の違いから BNCT の治療効果を予測する理論モデル<sup>4)</sup>について解説します。

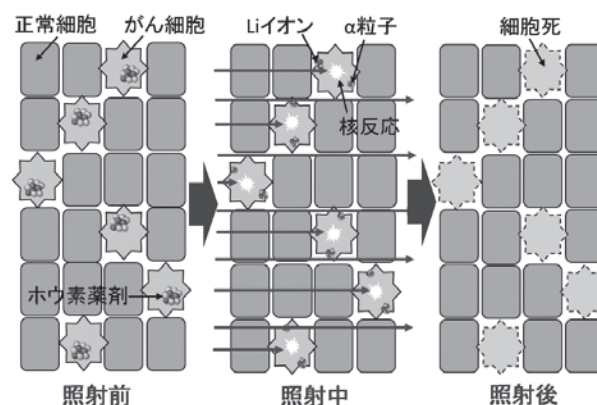


図 1 BNCT の治療原理

### 2 モデル開発の背景と概要

放射線による細胞殺傷効果は、細胞核に放射線がエネルギーを与えることによって引き起こされると考えられています。したがって、がん細胞、特にその細胞核内やその周辺に選択的に取り込まれるホウ素薬剤の開発を実現できれば、その治療効果は高くなると考えられます。BNCT の臨床研究で主に用いられる 2 つのホウ素薬剤 (BPA と BSH) は、それぞれ細胞質及び細胞膜に集積する性質を持っており<sup>5,6)</sup>、この 2 つの薬剤が同じ濃度でがん細胞に集積された場合、細胞質の方が細胞膜と比べて細胞核に近い場合、BPA の方がより高い治療効果が得られることが知られています。この薬剤による治療効果の違いは、

X線による治療効果との比（Compound Biological Effectiveness, 「CBE」, 以下「薬剤治療効果比」という）で表され、BNCTの治療計画を立案する上で極めて重要な指標となります。しかし、その値は限られた実験結果等から経験的に決定されており、理論的な解釈はされていませんでした。また、増永らのマウス実験<sup>7)</sup>から、薬剤治療効果比は吸収線量や薬剤濃度にも依存して変化することが分かっていますが、その詳細な依存性やメカニズムは未だ解明されていませんでした。

そこで筆者らは、粒子・重イオン輸送計算コードPHITS<sup>8)</sup>と確率論的マイクロドジメトリ動態モデル（Stochastic Microdosimetric Kinetic Model<sup>9)</sup>, 以下「SMKモデル」という）を組み合わせ、BNCTの治療効果を細胞レベルでの線量解析結果から推定する新たな数理モデルを構築しました。PHITSは、任意の物質中における放射線の振る舞いを第一原理的に計算するシミュレーションコードで、放射線施設の設計、医学物理計算、宇宙線科学等、工学・医学・理学の様々な分野で国内外3,000名以上のユーザーに利用されています。一方、SMKモデルは、2つの微視的なスケール（細胞核と染色体ドメイン）の吸収線量から細胞生存率を計算する数理モデルで、線量を与える側（放射線の種類やエネルギー）の情報ではなく線量を受け取る側の情報から生存率を評価するため、中性子、X線、粒子線の区別無く適用することが可能です。したがって、炭素線治療等様々な2次粒子が混在する放射線場での治療計画で極めて有用となります<sup>10)</sup>。また、個々の細胞の生存確率と細胞集団の生存率を区別して計算するため、BNCTのように個々の細胞核線量にばらつきが大きい細胞集団に対しても適応可能な唯一の細胞生存率計算モデルです。

構築した数理モデルの解析の流れを図2に示します。まず、PHITSを用いて、ホウ素薬剤が細胞核、細胞質、細胞膜、及び細胞外に局在した場合の細胞核に与えるエネルギーをそれぞれ詳細に計算しました。そして、各ホウ素薬剤の細胞部位の集積性を考慮し、腫瘍全体の平均吸収線量ではなく、細胞核線量とドメイン線量の平均値と分散を評価しました。その際、薬剤ががん細胞間に均一に分布しない効果も考慮しました。そして、得られた細胞核線量の平均値と分散をSMKモデルの入力情報として、個々

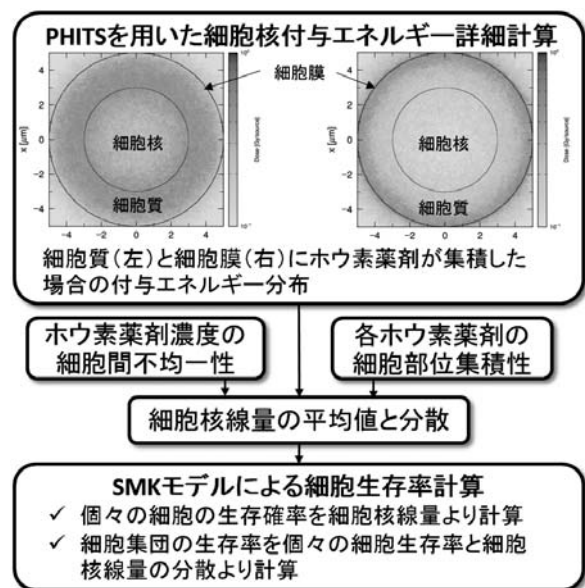


図2 構築した数理モデルによる解析の流れ

のがん細胞の生存確率及びそこから推定される細胞集団の生存率を計算しました。従来モデルと比較した本数理モデルの最大の特徴は、経験的に決められたパラメータを用いず、ホウ素薬剤濃度の細胞内及び細胞間不均一性から理論的に細胞生存率を計算できる点にあります。したがって、本数理モデルは、薬剤や放射線場の特性が変わっても普遍的に利用することができ、従来モデルでは困難であった様々な条件に対する包括的な解析が可能となります。

### 3 解析結果

開発した数理モデルを用いて増永らが実施したマウス実験<sup>7)</sup>を再現した結果を図3に示します。図中の実験値は、扁平上皮がん細胞を接種したマウスにBPA若しくはBSHを投与し、京大原子炉の中性子ビームで照射した後、マウスからがん細胞を取り出してその生存率をコロニー形成法により測定した結果です。一方、図中の数理モデル解析結果は、上記照射条件をPHITSシミュレーションで再現して腫瘍部位における細胞核線量とドメイン線量の平均値と分散を評価し、SMKモデルを用いて計算した細胞生存率です。その際、個々の細胞に集積する薬剤濃度が均一と仮定し、細胞部位への集積性のみ考慮して評価しました。

図より、本数理モデルによる解析は、BSHを投

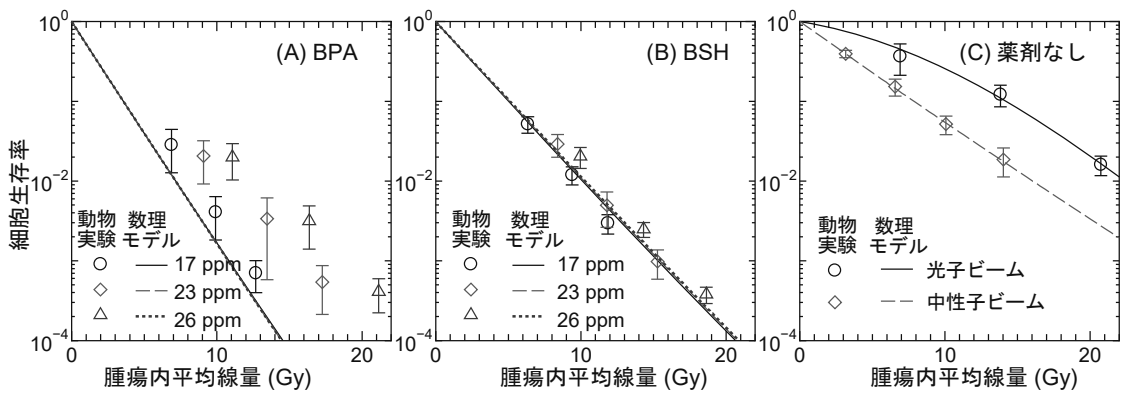


図3 動物実験⑦)により得られた細胞生存率と開発した数理モデルによる解析結果の比較

図中の ppm は、照射中の腫瘍部位における平均ホウ素濃度を示します

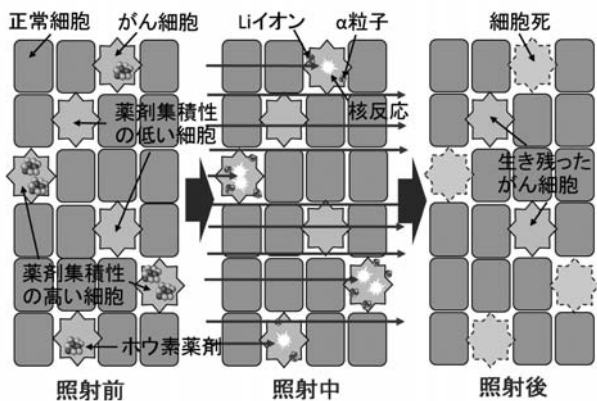


図4 薬剤濃度の細胞間不均一性に起因する打ち漏らし効果の概念図

図1の場合と比べてホウ素薬剤の全体の個数は同じだが、一部の細胞に集中して取り込んでいるため、打ち漏らしが生じてがん細胞が生き残ってしまいます

与した場合 (パネル B) 及び薬剤を投与しない場合 (パネル C) に対して動物実験結果を極めてよく再現できることが分かります。しかし、BPA を投与した場合 (パネル A) は、特に高い吸収線量及びホウ素薬剤濃度において、動物実験結果の方が本数理モデルで予想された値よりも細胞生存率が高くなってしまったことが分かりました。これは、臨床研究結果や細胞内での薬剤集積性から予想される BPA の高い治療効果が今回の動物実験では顕著に見られなかったことを意味します。その理由として、筆者らは、投与した薬剤が細胞間で不均一に分布し、一部の細胞が打ち漏らし効果 (図4 参照) により生き残ってしまったのではないかと考えました。

そこで、細胞間の薬剤濃度分布が正規分布に従うと仮定し、その標準偏差を変化させて細胞生存率を

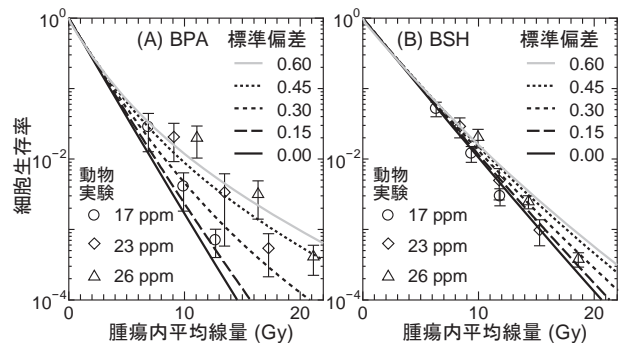


図5 細胞間の薬剤濃度不均一性と細胞生存率の関係

不均一性が大きくなると図4に示すような打ち漏らし効果が生じて細胞生存率が高くなります

計算しました。その結果を図5に示します。図より、細胞生存率は、薬剤濃度の細胞間不均一性が大きくなるほど高くなることが分かります。高薬剤濃度の動物実験結果と一致する傾向にあることが分かります。この傾向は、各細胞が取り込める薬剤の限度量は細胞周期に依存して分布を持つという生理学的な知見<sup>11)</sup>とも一致します。なお、細胞間不均一性に対する依存性がBPAと比べてBSHの方が低い理由は、細胞に集積せずに細胞外領域に漂っているホウ素薬剤の割合が大きいためです。

図6に、本研究で開発した数理モデルにより予想したBPAとBSHの薬剤治療効果比を示します。図より、薬剤治療効果比は腫瘍内における平均吸収線量の増加と共に減少することが分かります。現在のBNCT治療計画では、薬剤治療効果比は吸収線量に依存せずに一定 (BPAは3.8, BSHは2.5) と仮定しているため、この結果は、現在の手法では低/高線量側での治療効果をそれぞれ過小/過大評価して

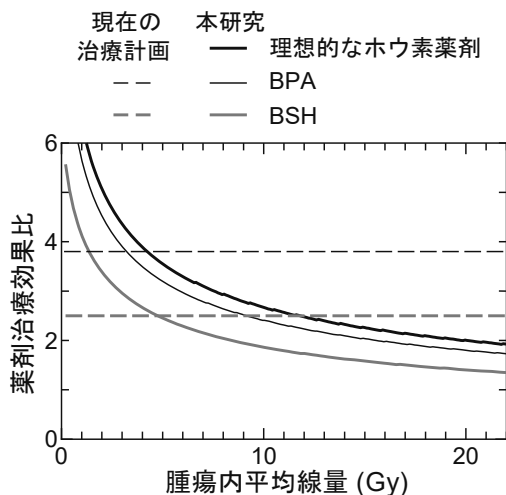


図6 本研究で開発した数理モデルにより予想したBPA, BSH, 及び細胞内に均一に分布する理想的なホウ素薬剤に対する薬剤治療効果比

点線は、現在の治療計画で使われている値を示します

いる可能性が高いことを示唆しています。また、図中の太線は、細胞核も含めて細胞全体に均一に分布する理想的なホウ素薬剤に対して推定した薬剤治療効果比を表しています。図より、そのような薬剤を開発できれば、BNCTの治療効果の更なる向上が期待できることが分かります。

## 4 まとめ

本研究により、①薬剤治療効果比を高めるためには、より細胞核近傍に集積性を持ち、細胞間に均一に分布するホウ素薬剤の開発が鍵となること、②治療計画を高度化するためには、薬剤治療効果比の吸収線量依存性を考慮することが重要であることを定量的に明らかにしました。

本研究で開発した数理モデルは、これまで限られた動物実験結果等から経験的に決定されていたBNCTの薬剤治療効果比を理論的に予測可能とするため、今後の創薬研究や治療計画の最適化に役立てることができます。具体的には、開発した数理モデルを筑波大学が中心となって開発している治療計画

システム「ツクバプラン（仮称）」<sup>12)</sup>に組み込んで、臨床研究等に應用していく予定です。そのためには、がん細胞のみならず正常細胞に対しても本研究と同様の解析を実施する必要があります。また、ツクバプランは、BNCTのみならず陽子線治療等の治療方法にも適用可能なため、BNCTと他の放射線治療方法を併用した場合にどのような融合効果が予想されるか、理論的に推定したいと考えています。そして、将来的には、患者個人の症状に合わせて様々な放射線治療方法から最も治療効果の高い手法を見つけ出す最適治療法提案型の治療計画システムの開発を目指しており、その中核技術として本研究で開発した数理モデルを活用する予定です。このような研究を推進するためには、医学・生物学・工学のみならず薬学や情報科学との連携も必要となり、本稿が新たな研究枠組みのきっかけとなれば幸いです。

## 謝辞

本稿で解説した数理モデルの開発は、京都大学の増永慎一郎教授、筑波大学の熊田博明准教授、電力中央研究所の浜田信行主任研究員と共同で、科研費基盤研究(c)課題番号 26461900の一環として実施しました。

## 参考文献

- 1) 小野公二, *Isotope News*, **755**, 42-47 (2018)
- 2) 小野公二, *Isotope News*, **756**, 24-27 (2018)
- 3) 熊田博明, *Isotope News*, **757**, 22-25 (2018)
- 4) T. Sato, *et al.*, *Sci. Rep.*, **8**, 988 (2018)
- 5) K. Ono, *et al.*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **43**, 431-436 (1999)
- 6) H. Michiue, *et al.*, *Biomaterials*, **35**, 3396-3405 (2014)
- 7) S. Masunaga, *et al.*, *Springerplus*, **3**, 128 (2014)
- 8) T. Sato, *et al.*, *J. Nucl. Sci. Technol.*, **55**, 684-690 (2018)
- 9) T. Sato, *et al.*, *Radiat. Res.*, **178**, 341-356 (2012)
- 10) T. Inaniwa, *et al.*, *Phys. Med. Biol.*, **63**, 095011 (2018)
- 11) F. Yoshida, F., *et al.*, *Cancer Lett.*, **187**, 135-141 (2002)
- 12) H. Kumada, *et al.*, *Appl. Radiat. Isotopes*, **106**, 111-115 (2015)