



ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の基礎研究の現状と獣医療への展開 (その1)



鈴木 実

1. はじめに

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, 以下 BNCT) は、がん細胞に集積したホウ素 (^{10}B) 原子核が熱中性子線を吸収後、がん細胞の場で直ちに発生する $10\ \mu\text{m}$ 以下の飛程のヘリウム原子核、リチウム原子核が、共に重粒子線として作用し、がん細胞を破壊する治療法である (図1)。

BNCT は長年の間研究用原子炉を中性子源として基礎研究、臨床研究が実施されてきた。近年、加速器を中性子源とする BNCT 照射装置の開発が国内外で進められ、筆者が所属する京都大学複合原子力科学研究所 (以下複合研) において悪性脳腫瘍、頭頸部がんに対する加速器 BNCT の治験が実施された。現在、世界に先駆けて 2020 年 6 月から国内の 2 つの医療機関 (関西 BNCT 共同医療センター、南東北 BNCT 研究センター) において、頭頸部癌に対して加速器 BNCT が承認医療として保険診療の形でスタートしている。この BNCT の社会実装は、

国内の研究用原子炉を使用して多くの医師、研究者による臨床研究、基礎研究の積上げによって達成されたものである。本稿では、筆者が所属する複合研に設置されている京都大学研究用原子炉 (Kyoto University Research Reactor, 以下 KUR) での臨床研究の変遷と、細胞照射、マウス、ラット照射の基礎研究の実施状況を紹介します。次回の号では、加速器 BNCT 照射装置の新たな展開として取り組んでいる獣医学領域への BNCT 適応拡大の取組みについて紹介します。

2. 研究用原子炉を使用した BNCT 臨床研究

複合研においては、KUR を中性子源とする BNCT の臨床研究が国内の医療機関との共同利用研究として 1974~2019 年まで 581 回の治療が行われた。当初は悪性脳腫瘍、悪性黒色腫、頭頸部癌を中心に、2000 年代からは体幹部腫瘍に適応を広げて実施されてきた (図2 参照)。前述した医療機関における

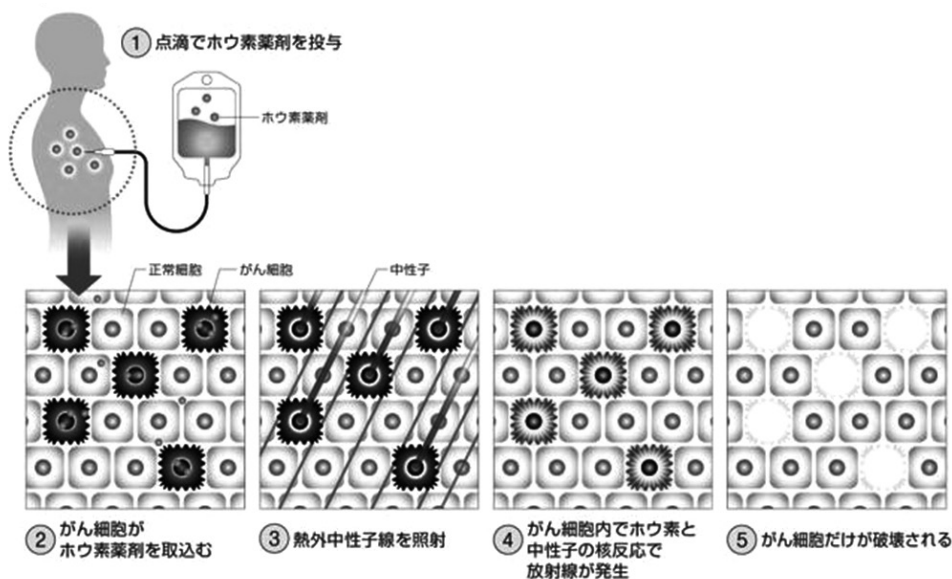


図1 ホウ素中性子捕捉療法

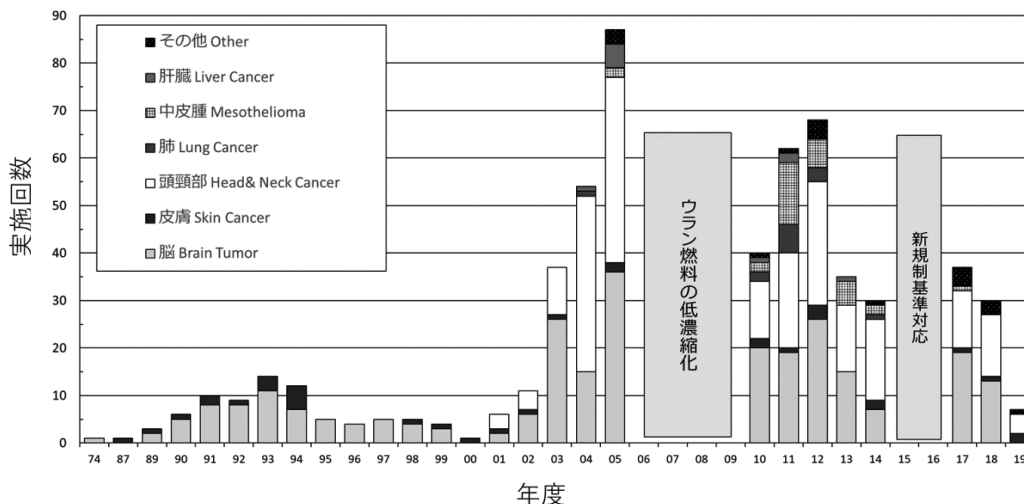


図2 複合研における BNCT 実施回数の推移

加速器 BNCT が開始されたことを受けて、2019 年度に KUR を使用した臨床研究は終了となった。図 2 にあるように、原子炉はテロ、自然災害等の様々な要因で数年間にわたって運転が休止される。医療として BNCT が普及するためには研究用原子炉では様々な障壁があることから、加速器 BNCT の開発につながった。その開発のモチベーションが、研究用原子炉を使用した BNCT 臨床研究の良好な治療効果であったことを強調したい。

3. 原子炉を使用した基礎研究

複合研の KUR は、BNCT の生物研究が実施可能な熱中性子フラックスを有するアカデミアとしては国内唯一の中性子源である。毎年、国内の研究機関より申請された 260 前後の共同利用研究が KUR を中性子源として実施されている。BNCT の共同利用研究は、臨床研究終了後の 2020 年度以降も減少することはなく、その件数は 80~90 前後であり、共同利用件数全体の約 1/3 を占めている。以下に BNCT の基礎研究として KUR で実施している生物試料の照射実験について紹介する。

3-1 重水中性子照射設備

BNCT の生物実験は熱中性子線での照射が必要であるため重水中性子照射設備 (図 3) を使用する。本設備の概要については、複合研の HP の記載内容を抜粋して紹介する。

「本設備は KUR 炉心に接して約 2 m³ の重水タンクを有している。重水タンク内の炉心側に、熱外中性子成分を増加させるための体積比 80% / 20% のア

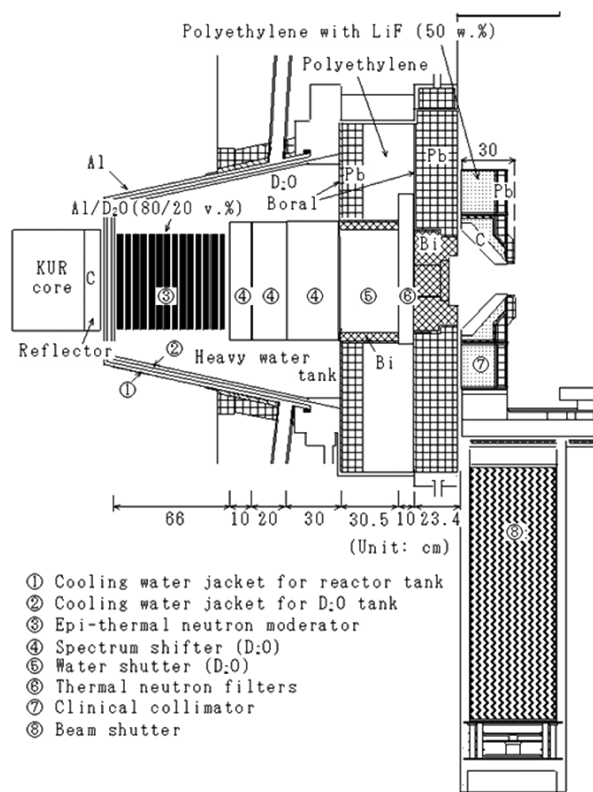


図3 重水中性子照射設備

ルミニウムおよび重水で構成されている厚さ 65 cm の熱外中性子減速材が組み込まれている。その外側には、中性子エネルギースペクトルをコントロールするための中性子エネルギースペクトルシフターおよび重水シャッターが組み込まれている。スペクトルシフターは厚さ 10, 20, 30 cm の 3 層、重水シャッターは厚さ 30 cm の 1 層で構成され、各層の重水は

独立して出し入れできる。重水シャッターの外側には、熱中性子成分をカットするための厚さ 1 mm のカドミウムフィルターが 2 枚組み込まれている。

本設備では、中性子エネルギースペクトルシフターの重水厚さの調整、および 2 枚のカドミウムフィルターの開閉により、ほとんど純粋な熱中性子から熱外中性子まで様々なエネルギースペクトルを持つ中性子照射が可能である。スペクトルシフターおよび重水シャッター各層の重水の有無、ならびに 2 枚のカドミウムフィルターの開閉の組み合わせのみでも 64 通りの照射モードが設定できる。本設備で得られる熱中性子束は最大で $5 \times 10^9 \text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ 程度、熱外中性子束は最大で $1 \times 10^9 \text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ 程度である。」

上記にあるフラックスは 5 MW 出力の運転での数値であり、1 MW 出力ではその 1/5 となる。KUR の運転日は火曜日から木曜日で、火曜日、水曜日と木曜日の午前 10 時までが 1 MW 運転、木曜日の午前 10 時から午後 4 時までの 6 時間を 5 MW 運転としている。

3-2 細胞照射実験

BNCT の生物照射実験のうち最多の共同利用研究課題は新規ホウ素薬剤の創薬研究である。BNCT は放射線治療に分類される治療法であるが、ホウ素薬剤と組み合わせて実施することから、その治療効果を一気に引き上げる可能性を有しているのが新規ホウ素薬剤開発である。現在臨床で使用されている薬剤より高い腫瘍選択性を有し、かつ高い濃度でがん細胞にホウ素薬剤が集積すれば、体幹部の深い位置にあるがんに対しても BNCT の適応が拡大することが可能である。

細胞照射実験では、照射室に設置される図 4 の照射レール設備を使用する。

写真は先端の黒い板(細胞等の照射試料を置く台)が照射孔まで送りこまれているところを示している。照射レール設備は、照射室の壁を貫く高さ 10 cm、幅 12 cm の長方形のトンネルを通過して照射孔まで達している。そのため、照射室の扉の開閉をせずに細胞の浮遊液が封入された 10~16 本のチューブ(エッペンドルフチューブ、クライオチューブ)を照射室外から出し入れすることが可能である。

3-3 マウス、ラット照射実験

前項の細胞照射実験によって新規ホウ素薬剤として有望と考えられた化合物は、次のステップとして

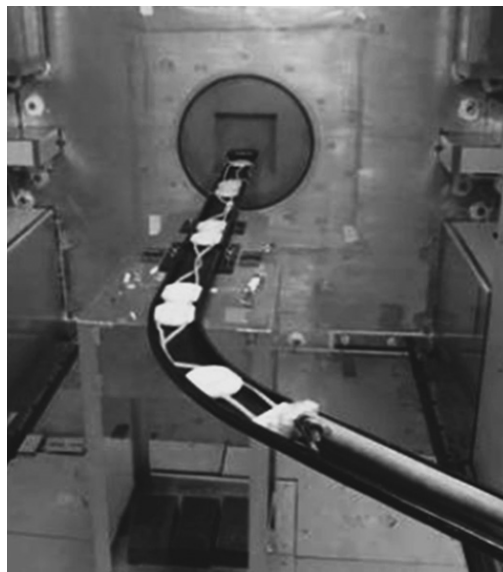


図 4 照射レール装置

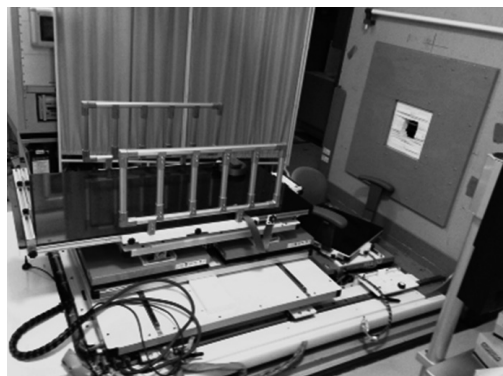


図 5 遠隔輸送システム(台車)

担癌マウス、担癌ラットを使用した *in vivo* 実験に進むことになる。1 回の実験で、できるだけ多数のマウス、ラットを照射するために、図 5 で示す遠隔輸送システム(台車)を使用する。

このシステムは BNCT の臨床研究で使用されてきたものである。台車の先端に設置されているコリメータに頭頸部癌患者の患部を座位で接近させ照射していた。マウスの場合はコリメータの正方形の穴に、図 6 の上段に示す治具をはめ込んで照射する。この治具を使用して、下段に示すように 1 回に 12 匹のマウスの下肢に移植された腫瘍(テープで固定されている)を照射することが可能である。多くの担癌マウス照射実験は、図に示したように腫瘍は下肢に移植してあり、下肢以外はフッ化リチウムの板により中性子から遮蔽された体系で実施される。通常、照射実験に移行する前段階として、新規ホウ素薬剤

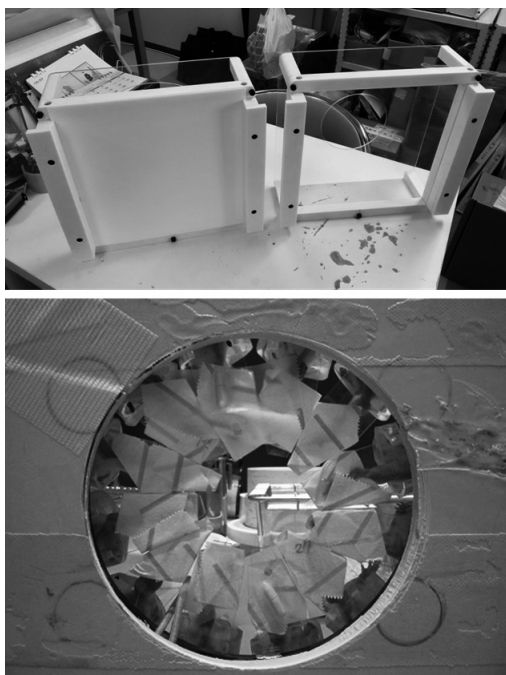


図6 マウス照射用治具（上）と12匹のマウスを収めた状態（下）

の薬物動態試験が実施され、腫瘍選択的に薬剤が集積することを確認する。最も理想的なホウ素薬剤は、腫瘍以外の正常組織に集積しないことであるが、通常は正常な組織・臓器にも一定量の薬剤は集積してしまう。そのため、*in vivo*の照射実験の最初の段階では、マウスの生存に影響を与える肝臓、肺等の体幹部臓器には中性子が照射されない体系で、下肢のみを照射して腫瘍縮小効果を検討し、その薬剤の設計コンセプトの妥当性を検証する。

BNCTは図1で示したように周囲の正常細胞に大きなダメージを与えずにがん細胞のみを破壊する治療法であることから、下肢移植モデルで有効性が認められた薬剤は、脳、肺、肝臓等に腫瘍を移植する同所性担癌モデルを使用して、腫瘍の縮小効果と同時に照射される正常組織へのダメージを検証する実験に移行する必要がある。悪性脳腫瘍の基礎実験では、ラット脳に同所性に移植された腫瘍に照射する体系で実験が実施されている（図7）。マウスの照射実験においても、図6に示した中央に穴が空いた下肢照射用の中性子遮蔽板以外に、体幹部のみが照射されるように20 mmの幅でスリットを空けた中性子照射板も用意されている。

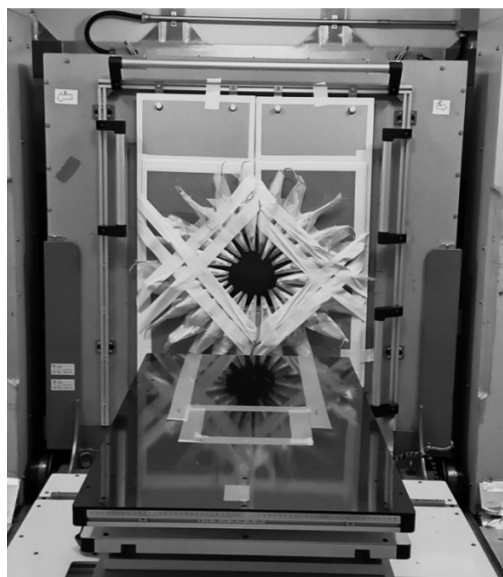


図7 ラット頭部照射（台車）

4. まとめ

複合研には、BNCT研究分野として生物研究に従事する粒子線腫瘍学研究分野（筆者が分野長）、粒子線生物学研究分野、医学物理研究に従事する粒子線医学物理研究分野の3分野がある。これら3分野の教員は、照射実験に関して、国内の共同利用研究者と、研究者の立場で様々な観点から科学的にかつ効率よく実験が遂行できるように密に協議すると共に、遠隔地の研究者の共同利用研究の場合は、照射後のマウス腫瘍径の計測、コロニーの固定の実施等の実験の補助も行っている。また、紹介した照射治具のすべては医学物理分野の教員の設計である。

複合研のKURは2026年5月で停止し、廃炉措置に移行する。現在、BNCTの治験で使用した加速器BNCT照射システムによる基礎実験実施のための準備が進められている。中性子源は原子炉から加速器に移行するが、複合研における共同利用の最大の推進力は、国内の多くのBNCT研究者と複合研に常駐するBNCT研究3分野の教員がタッグを組んで基礎研究を進められる研究環境にある。また、複合研には、安全な照射実験実施のための優秀な技術職員の方々の放射線管理のバックアップ体制が存在する。中性子源が変わっても、複合研におけるBNCT基礎研究は世界の最先端を走っていくものと確信している。

（京都大学複合原子力科学研究所・粒子線腫瘍学研究センター）