



# 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2）



鈴木 実

## 1. はじめに

前回（*Isotope News* 2023年8月号）は京都大学複合原子力科学研究所（以下、複合研）における京都大学研究用原子炉（KUR）を使用した細胞照射、マウス照射の実験環境について解説をした。KURは2026年に休止することが既に決定しており、複合研内に設置されている加速器BNCT照射装置にBNCTの基礎研究は引き継がれることも前回述べた。

この加速器BNCT照射システムを用いた新たなプロジェクトとして、伴侶動物（イヌ、ネコ）の悪性腫瘍に対してBNCTを適応する獣医学分野との異分野研究について、本稿では紹介したい。

## 2. 獣医学BNCTプロジェクトの背景

### 2-1 One Health のコンセプト

近年、新型コロナウイルスのパンデミック発生があり、人獣感染症の問題点からOne Healthのコンセプトが注目を集めている。人獣感染症は、One Healthの1つの課題であり、厚生労働省のホームページにある「ONE HEALTHとは」に、北海道大学の迫田義博先生の解説がある。その解説では、One Healthについて「地球上の生態系の保全は、ヒトおよび動物の健康の両者が相まって初めて達成できる。その実現と維持のためには、ヒトと動物の健康維持に加えた取り組みが必要」と解説している。ヒトおよび動物の健康維持の取組みにおいて、BNCTは伴侶動物の悪性腫瘍の治療に対してユニークな治療法となり得ると筆者は考えている。

### 2-2 比較腫瘍学のコンセプト

ヒトの医療と獣医学医療を共通の学問として考える比較腫瘍学を専門とされている丸尾幸嗣先生が、2009年7月に開催された岐阜大学動物病院・獣臨床セミナーでの講演において、BNCTの獣医学分

野への適応拡大の研究が目指すところが、明確に述べられているので、やや長文になるが下記で紹介したい。

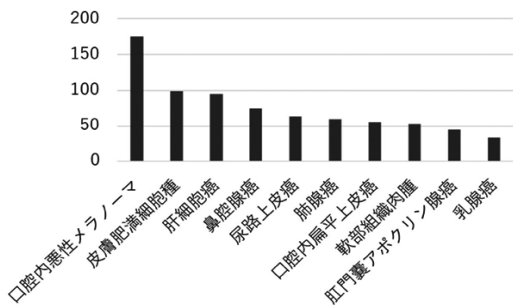
「犬猫をはじめとする伴侶動物は長命化に伴い、がんの症例が増加している。一般的にがんは難治性であり、集学的治療により対処する必要がある。これらの治療を実施するには専門的知識・経験に加え、CTやMRI、放射線治療装置等の大型機器と施設設備を要する。そのため、一次診療と二次診療の連携が不可欠となり、チーム獣医療体制が構築されてきている。さらに、伴侶動物がん臨床の進展を後押しするもう1つの要因は、医療において実施されている診断治療法を伴侶動物にも適用することを強く希望する飼い主さまの増加がある。そこで、われわれ獣医師は医療で実施している診療技術や診療機器を獣医療に導入・応用し、医療に準じた診療を行っていくようになっていく。このように今日の伴侶動物がん臨床は、高度医療化と類医学的側面を内包しつつ、がんの動物とその飼い主さまのために最大限の貢献ができるように進化している。以上のような背景の中から比較腫瘍学の発想が生まれた。すなわち、伴侶動物がん臨床は動物と飼い主さまを対象にするだけでなく、ヒトがんにも貢献できる素地をもつということである。」

前回紹介したように、現在、医療機関での加速器BNCTによる頭頸部癌のBNCT臨床がヒトで開始されている。将来、伴侶動物のがん臨床に加速器BNCT医療が適用されれば、この比較腫瘍学のコンセプトにあるように、多くの知見がヒトのBNCT医療にもたらされることが期待される。どのような知見が得られるかを次項で解説する。

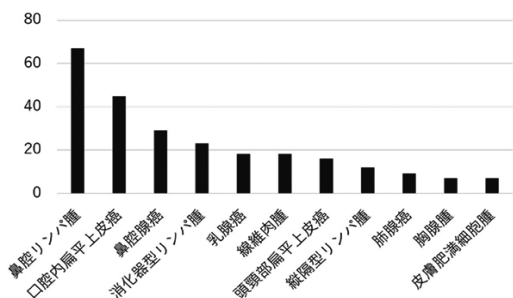
### 2-3 比較腫瘍学の見地からのBNCT

伴侶動物の悪性腫瘍に対するBNCTがヒトの

犬



猫



n = 2630 (2017~2020年度 岐阜大学腫瘍科)

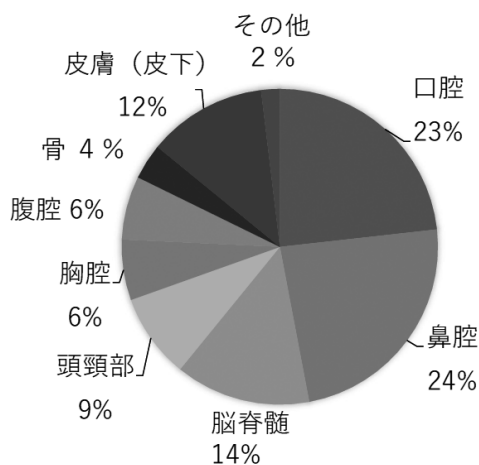
図1 岐阜大学動物病院における治療対象がん種

BNCT 臨床にもたらす知見について考えてみたい。

BNCT は前回紹介したように、ホウ素中性子捕獲反応により発生する2つの重粒子線が治療効果をもたらす。そのため、通常の放射線治療に抵抗性とされる悪性黒色腫、骨軟部悪性腫瘍（肉腫）に対しての治療効果が期待され、研究用原子炉を使用したBNCT 臨床研究が実施されてきた。現在、国立がん研究センターの加速器BNCT で実施されている第2相治験は、ヒトでは皮膚腫瘍である血管肉腫を対象としている。

複合研において、獣医学に対するBNCT の適応拡大に向けた基礎研究の共同利用を実施している獣医師である岐阜大学・応用生物科学部共同獣医学科獣医分子病態学研究室の岩崎遼太先生（現 帯広畜産大学動物医療センター）に提供いただいた、岐阜大学における獣医療診療のデータを紹介する。図1に岐阜大学動物病院で診療が実施されたイヌ、ネコの悪性腫瘍の頻度を示す。

イヌにおいては、口腔内の悪性メラノーマが最も多く、ネコにおいては鼻腔リンパ腫が最も多い。他



n=1257 (2016~2020年度 岐阜大学腫瘍科)

図2 放射線治療の照射部位

のがん種の頻度もヒトとは大きく異なる。図2に放射線治療の照射部位の分布を示す。

図1で示したがん種の頻度に応じて、口腔、鼻腔、頭頸部を合わせた頭頸部領域の照射部位は全体の50%を超えている。図1,2で示したように、伴侶動物の悪性腫瘍においては、ヒトと比較して肉腫の発生の割合が多く、放射線治療の対象になっている肉腫も多い。また、図1には示されなかったが、骨肉腫の発生率が大型犬においては高いとされている。このような、ヒトにおいては希少疾患である肉腫に対するBNCTの有効性を実証するために、マウス、ラットの移植腫瘍ではなく、伴侶動物に自然発生した肉腫においてBNCT臨床研究の実施が可能となれば、より早く、その有効性が確認できることになる。

伴侶動物の悪性腫瘍に対してBNCTを適応拡大する場合、ヒトよりもその対象疾患が増加することが期待される。ヒトにおけるBNCTは、現在、保険診療で治療されている頭頸部癌のように、皮膚から6~7cmまでの深さにある腫瘍が対象疾患となっている。この理由は、中性子が体内で水素原子核と衝突することにより、体深部まで治療に必要とする熱中性子が分布しないことによる。図3は熱外中性子線を照射した場合の体内での熱中性子の分布を示している。熱中性子よりエネルギーの高い熱外中性子線を照射すると、体内でエネルギーを失い熱中性子となり、皮膚から1.5~2.0cmの深さで熱中性子フルエンスは最大となるが、その後体深部に進むに

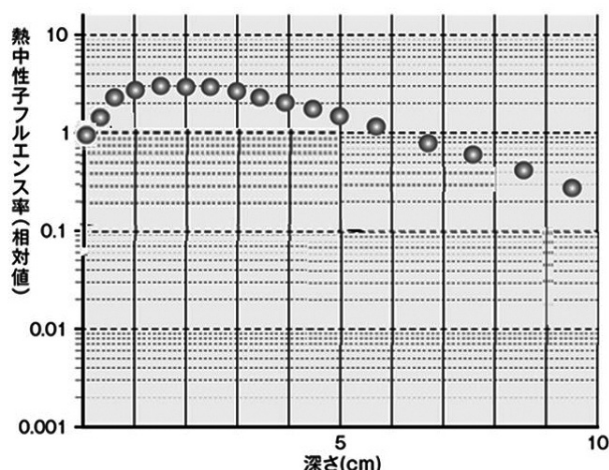


図3 体内での中性子の分布

従い急速に減衰し、体表から10 cmではピークの約1/10となる。そのため、肝臓、肺等の体幹部臓器に発生する悪性腫瘍に対するBNCTの実施は、ヒトの場合は適応困難である。

一方、伴侶動物であるイヌ、ネコのサイズであれば、右側一左側、あるいは腹側一背側からの2門照射により、肺全体、肝臓全体に対し、治療に必要な熱中性子を分布させることは可能である。原発性肺癌、単発の肝悪性腫瘍のみではなく、多発肺転移、多発肝転移も伴侶動物においてはBNCTの治療対象とすることが可能である。ヒトの通常のX線を照射した場合の耐容線量が30~40 Gy程度であることから、通常の放射線治療では、肺全体、肝臓全体に対して放射線治療を実施することはできないが、伴侶動物の肺、肝臓の原発、多発転移腫瘍に対するBNCTの臨床研究は実施可能である。これらの臨床研究を進めることにより、肺、肝臓の正常組織に対するBNCTの影響に対する知見も蓄積し、ヒトにおける肺、肝臓の腫瘍に対するBNCTの臨床研究を実施するための重要な知見が得られる。また、ホウ素中性子捕捉反応による重粒子線の照射は、その飛程の短さ(細胞1個分)により、ホウ素薬剤が分布した正常細胞分画に集中する。そのため、肝臓、肺の正常組織におけるホウ素薬剤の分布を詳細に解析することにより、正常肺、正常肝に対する放射線影響を、新たな見地から解析することが可能となり、放射線生物学の観点からも重要な知見が集積することが期待される。

### 3. 伴侶動物に対するBNCTへの期待

伴侶動物に対するBNCTは、研究用原子炉を使用して既にアルゼンチンの研究グループによりイヌの頭頸部腫瘍に対して実施され、腫瘍縮小効果が得られた結果が報告されている。

伴侶動物の悪性腫瘍に対する放射線治療は、ヒトと同じ最先端の放射線治療機器を導入して実施する動物病院の施設が増えている。また、高精度放射線治療として、定位放射線治療、強度変調放射線治療が伴侶動物のがん治療において実施されている。この方向性は、2-2で紹介した丸尾先生の比較動物学の説明にある「さらに、伴侶動物がん臨床の進展を後押しするもう1つの要因は、医療において実施されている診断治療法を伴侶動物にも適用することを強く希望する飼い主さまの増加がある。」に述べられているとおりである。

現在BNCTは、研究用原子炉を使用した研究的医療から治験を経て、承認医療として医療機関において加速器BNCTを用いて頭頸部癌のみではあるが保険診療として実施されている。その点では、定位放射線治療、強度変調放射線治療と同じく、承認医療として実施されている。また、BNCTは原則1回で治療が終了することから、伴侶動物に対する放射線治療で必要な麻酔の措置が1回で済む利点があり、重粒子線治療であることから、伴侶動物に多い肉腫に対して治療効果が期待できる。これらの利点から、伴侶動物に対する加速器BNCTが実施可能となれば、多くの飼い主の方がBNCTに大きな関心を持つことが想定される。

### 4. 伴侶動物に対するBNCTの問題点

伴侶動物に対するBNCTを国内において実際に実施するためには、治療施設、費用、法律の3つの問題点を考える必要がある。

治療施設に関しては、現実的に計画が進んでいるわけではないが、複合研と大阪公立大学獣医臨床センターの共同での運用という枠組みは想定されている。複合研には、現在頭頸部癌に対するBNCTの診療を実施している医療機関に導入されている認可を受けた加速器BNCTと同じ照射装置が設置されている。この照射装置は、実際に悪性神経膠腫瘍、頭頸部癌に対しての治験に使用された機器である。また、複合研と大阪公立大学獣医臨床センターは、

BNCT 基礎研究の共同研究を実施してきており、両施設は、車を使用すれば 20 分程度で互いに移動できる距離に立地している。複合研内に大阪公立大学獣医臨床センターの出張診療所を設けることができれば、複合研のスタッフ、獣医臨床センターのスタッフにより、伴侶動物に対する BNCT の実施が可能であると考えている。

費用であるが、BNCT 薬剤の経費は体重が 50～60 kg のヒトと比較して、伴侶動物のイヌ、ネコの体重を考えると 1/5～1/10 で収まる症例が多いと考えられる。また、照射体位の設定においても、全身麻酔で実施することから、通常の放射線治療と比較すれば手間はかかる点があるが、ヒトの BNCT よりは容易である。1 回の治療であることから、実際に費用は算出してはいないが、リニアックを用いて高精度治療を実施した場合と比較して費用に大きな差が出ないのではないかと考えている。

最も大きな問題点は法律である。BNCT により中性子を照射された動物は放射化する。伴侶動物は法律上はモノであることから、放射化した動物を管理区域外から出すことはできず、最終的には放射性廃棄物として、複合研の KUR において中性子を照射されたマウス、ラットと同じく乾燥処理され所定の手続き後、日本アイソトープ協会に送られることになる。BNCT を受けた伴侶動物を飼い主の元に戻すには、獣医療法のもと、BNCT が獣医療として実施される必要がある。

獣医療法における BNCT の運用を目指して筆者らは基礎研究を実施している。現在論文を作成中であり詳細は報告できないが、照射後の伴侶動物の退室基準を設けるための基礎データとして、照射動物に対する RI 生成量、空間線量率、排泄物の放射化等のデータを検討した。その退室基準として参考にしたのは、獣医学 PET 核種のための施行規則一部改正時の検討結果である。表 1 は、獣医療施行規則の別表にある、放射線を放射する同位元素もしくはその化合物又はこれらの含有物であって放射線を放射する同位元素の下限数量を示している。獣医学

第一欄	第二欄	第三欄
同位元素の種類	数量 (Bq)	濃度 (Bq/g)
$^{24}\text{Na}$	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^1$
$^{32}\text{P}$	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^3$
$^{38}\text{Cl}$	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^1$
$^{42}\text{K}$	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^2$
$^{56}\text{Mn}$	$1 \times 10^5$	$1 \times 10^1$

表 1 獣医療法施行規則(平成四年農林水産省令第四十四号)別表第一：放射線を放出する同位元素の数量及び濃度(下限線量)

PET 核種を投与された伴侶動物の退室基準の評価方法では、退室時点の放射能又は放射能濃度が表 1 で示された下限数量および濃度を十分に下回る時間が設定された。

BNCT 後の放射化した伴侶動物の退室基準においては表 1 にある  $^{24}\text{Na}$  の放射化量、排泄物の放射化では  $^{32}\text{P}$  の生成量が評価対象となり、現在論文作成を進めている。

## 5. まとめ

伴侶動物の悪性腫瘍に対する BNCT は、海外での研究用原子炉を使用したイヌの頭頸部腫瘍において腫瘍縮小効果が得られたという報告がある。また、ヒトの医療においては、頭頸部癌に対して、加速器 BNCT が保険診療として、既に 2 つの医療機関で実施され、症例数が 300 に達するという状況であり、ヒトで承認された最先端の医療である加速器 BNCT を獣医学分野に適応拡大されることが期待される。

伴侶動物の悪性腫瘍に対する BNCT の実現には、法律の改正等大きな問題点があるが、基礎研究による論文発表とあわせて、比較動物学、One Health の観点から、伴侶動物に対する BNCT の適応拡大の重要性について、情報発信が必要であると考えている。本稿を読み興味を持った方から、助言をいただければ幸いである。

(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)