

第13回 市民向け医療講演会
PET検査が支える新たな α 線がん治療
- 中性子捕捉療法 -

α 線核医学治療からホウ素中性子捕捉療法へ

日本アイソトープ協会
藤井 博史

(2023年2月)

1

1

話の内容

- α 線と α 線放出核種
- α 線放出核種を使ったがん治療
- α 線放出核種を使ったがん治療の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法とは
- ホウ素中性子捕捉療法の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法の現状
- ホウ素中性子捕捉療法のこれから

2

2

話の内容

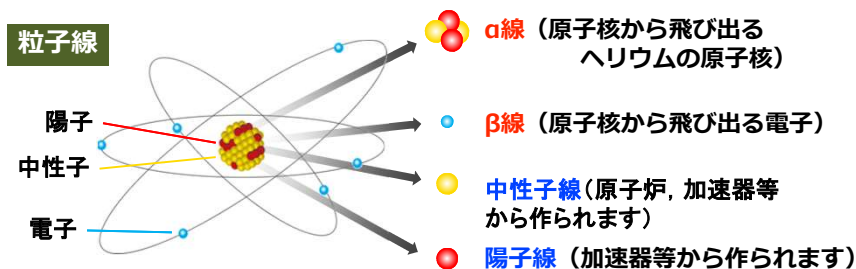
- α 線と α 線放出核種
- α 線放出核種を使ったがん治療
- α 線放出核種を使ったがん治療の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法とは
- ホウ素中性子捕捉療法の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法の現状
- ホウ素中性子捕捉療法のこれから

3

3

α 線とは

- 電離放射線(電離作用を有する放射線の一種)の一つ
- 陽子2個、中性子2個からなるヘリウム原子核と同じ構造の粒子の放射線
- α 線放出核種とよばれる比較的質量数の大きい放射性核種から放出される
 - 例えば、 ^{223}Ra (質量数 223)



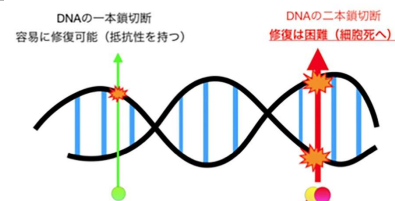
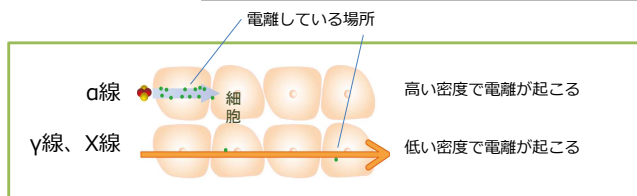
(環境省:放射線による健康影響等に関する統一的な基礎資料(令和3年度版)より)

4

4

α 線の細胞に及ぼす作用

- α 線は、放射性核種から放出された後、体内で、数～数十 μm 飛ぶ
- 飛んでいる間は、周囲に非常に高い密度の電離帯を生じる
- この電離帯に含まれる物質（例えば、DNAや蛋白質）は、密度の高い電離に伴った高いエネルギーにより、しばしば強く傷害される
- 修復されることが難しいDNAの二本鎖切断が高い頻度で起る
- このため、 α 線を照射された細胞はしばしば細胞死に至る
- したがって、 α 線を照射すると、がん細胞を死滅させることができる



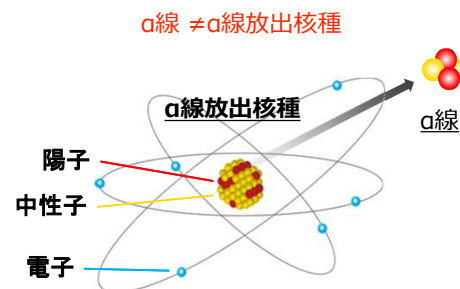
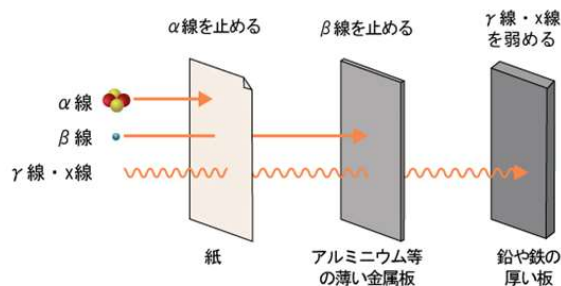
(環境省:放射線による健康影響等に関する統一的な基礎資料(令和3年度版)より) (東京大学アイソトープ総合センター HPより)

5

5

α 線と α 線放出核種

- α 線は、紙一枚で遮蔽されてしまい、体内では、数～数十 μm 程度しか飛ばない
 - がん細胞1個の大きさ 数～十 μm 程度
- α 線をがんの治療に使うためには、 α 線を放出する放射性核種 (α 線放出核種) をがんの病巣まで運ぶ必要がある



(環境省:放射線による健康影響等に関する統一的な基礎資料(令和3年度版)より)

6

6

話の内容

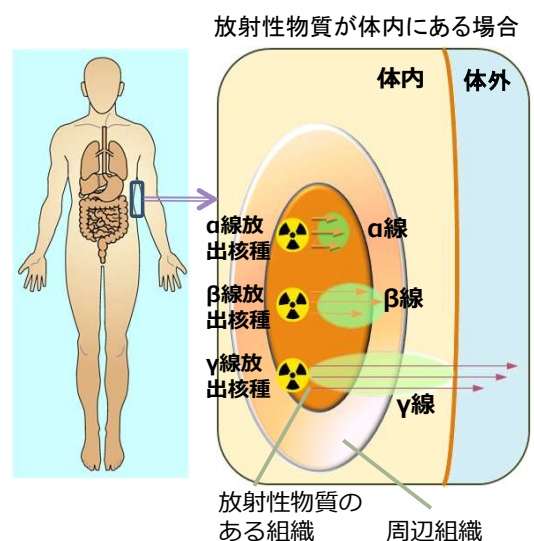
- α 線と α 線放出核種
- α 線放出核種を使ったがん治療
- α 線放出核種を使ったがん治療の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法とは
- ホウ素中性子捕捉療法の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法の現状
- ホウ素中性子捕捉療法のこれから

7

7

α 線放出核種を使ったがん治療

- α 線放出核種を体内にいて、ある組織に分布させると、その組織を構成する細胞を選択的に破壊することができる
- α 線のこの性質を利用して
 α 線放出核種をがん病巣に分布させると
 α 線放出核種から放出された α 線により、
がん細胞だけが選択的に破壊される
- これにより、効果的にがんを治療できる

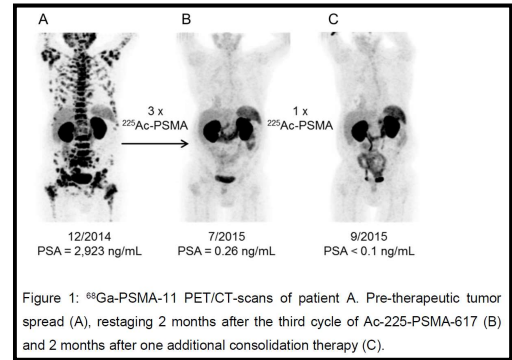


(環境省:放射線による健康影響等に関する統一的な基礎資料(令和3年度版)より)⁸

8

α 線放出核種を使ったがん治療

- 実際には、 α 線放出核種を、がん病巣に分布する性質を有する薬剤に結合させて（標識とよばれる）、その薬剤を注射することで、 α 線放出核種をがん病巣に運んでいる
- 最近、海外では、 α 線放出核種 ^{225}Ac を前立腺特異的膜抗原 (PSMA) という前立腺由来の組織に分布する薬剤に結合させた放射性薬剤を注射することにより、 α 線放出核種をがん病巣に運んで、多発性転移がある前立腺癌の患者さんを治療し、病巣の消失に成功している



ドイツから発表された論文の図
黒いところががん病巣。治療により消失している
(J Nucl Med 57(12):1941–1944, 2016)

9

9

話の内容

- α 線と α 線放出核種
- α 線放出核種を使ったがん治療
- α 線放出核種を使ったがん治療の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法とは
- ホウ素中性子捕捉療法の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法の現状
- ホウ素中性子捕捉療法のこれから

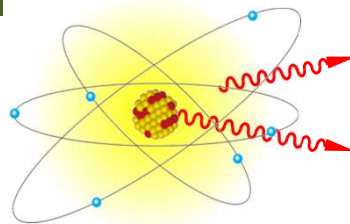
10

10

α 線放出核種を使ったがん治療を成功させるために

- α 線放出核種を使ったがん治療では、 α 線放出核種で標識した薬剤が、
 - 1) がん病巣に分布すること
 - 2) α 線により重い合併症を起こす臓器に分布しないことを治療を行う前に確認することが重要である
- 治療前に薬剤の分布を確認するには、電磁波(光子)を使った放射能計測ができる放射性核種を用いた核医学検査が役に立つ

電磁波



X線 (原子核の外で発生)

※入射電子により原子内の電子に生じた軌道間移動から生成されたものを特性X線とよぶ

γ 線 (原子核から放出)

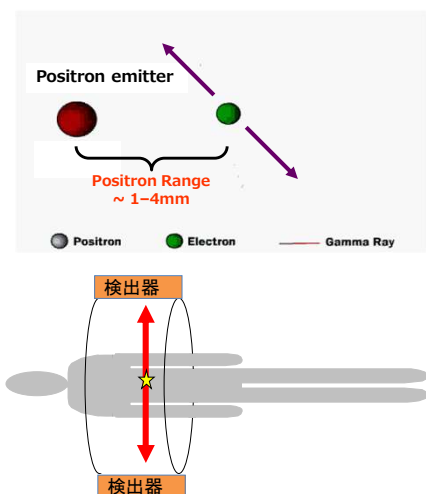
(環境省:放射線による健康影響等に関する統一的な基礎資料(令和3年度版)より)

11

11

PET検査

- 治療前の薬剤の分布の確認には、電磁波(光子)を使った放射能計測ができる放射性核種を用いた核医学検査が役に立つ
- この核医学検査の中で、
陽電子という特殊な電子を放出する核種を用いたPET検査は、感度がよく、
薬剤の分布の評価に役立つ
 - PET: positron emission tomography
- このように、治療前に、画像診断検査を行い、治療を行うべきかどうかを判断して、治療に進む診療のやり方を
診断治療一体化 (theranostics) とよび
最近のがん治療で積極的に実施されている

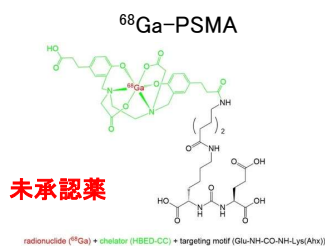


12

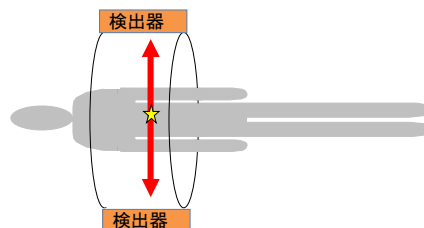
12

PET検査

- ^{225}Ac で標識した前立腺特異的膜抗原 (PSMA)に分布する薬剤が、前立腺癌の病巣に集まるかどうか(≈治療が効くかどうか)を判断するには、実際に治療する前に、陽電子放出核種 ^{68}Ga で標識したPSMAに分布する薬剤を注射して、その体内分布を観察する
- 注射した薬剤が前立腺癌の病巣(骨への転移が多い)に集まっていれば、 ^{225}Ac で標識した薬剤を使って、治療に進む



(Henrich U: Pharmaceuticals 14(8): 713, 2021)



PET検査



^{68}Ga -PSMAは
未承認薬

(Hertz B:
Ann Nucl Med 36:
1007-9, 2022)

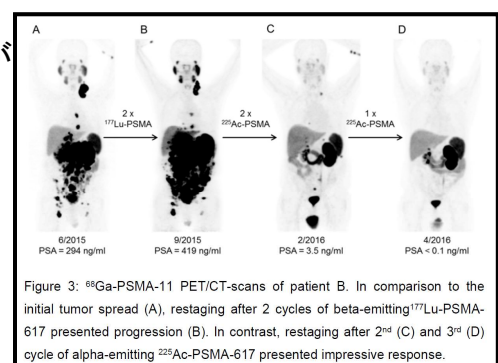
PSA 45 ng/ml

13

13

α 線放出核種を使ったがん治療

- この治療では、がん病巣の消失が報告されるなどこれまで積極的にがん細胞を死滅させる治療が難しかった進行がんの患者の治療成績の改善が認められている
- 世界中の研究者が精力的に研究しているが、がん病巣にだけ分布する薬剤は未だに開発されておらず、現状では、少なからず薬剤が正常の組織にも分布する
- その結果、薬剤が分布した組織が障害を受け、時には、ひどい副作用が生じることもある



ドイツから発表された論文の図
黒いところががん病巣。治療により消失している
(J Nucl Med 57(12):1941-1944, 2016)

14

14

話の内容

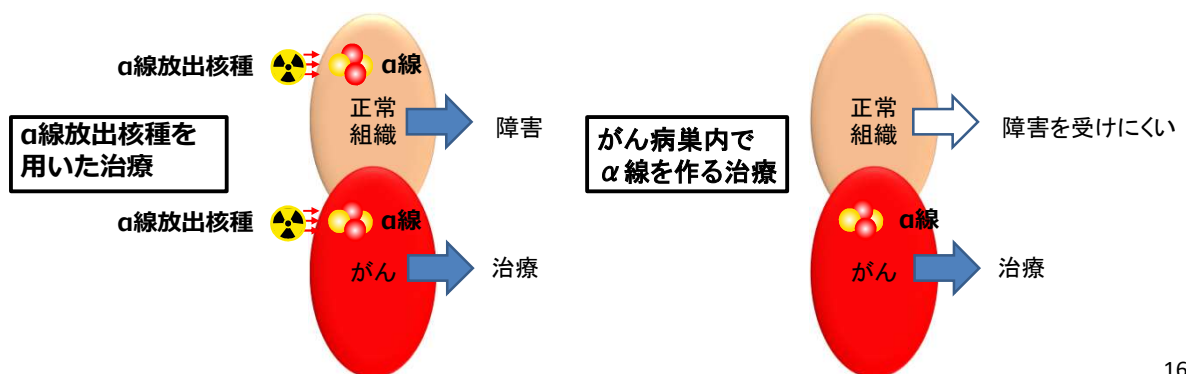
- α 線と α 線放出核種
- α 線放出核種を使ったがん治療
- α 線放出核種を使ったがん治療の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法とは
- ホウ素中性子捕捉療法の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法の現状
- ホウ素中性子捕捉療法のこれから

15

15

新たな α 線がん治療

- α 線放出核種を用いたがん治療では、 α 線核種を注射するので、がん病巣以外にも分布して、副作用が生じることが避けられない
- α 線放出核種を注射する代わりに、がん病巣の中で α 線を作れば、こうした問題が改善する

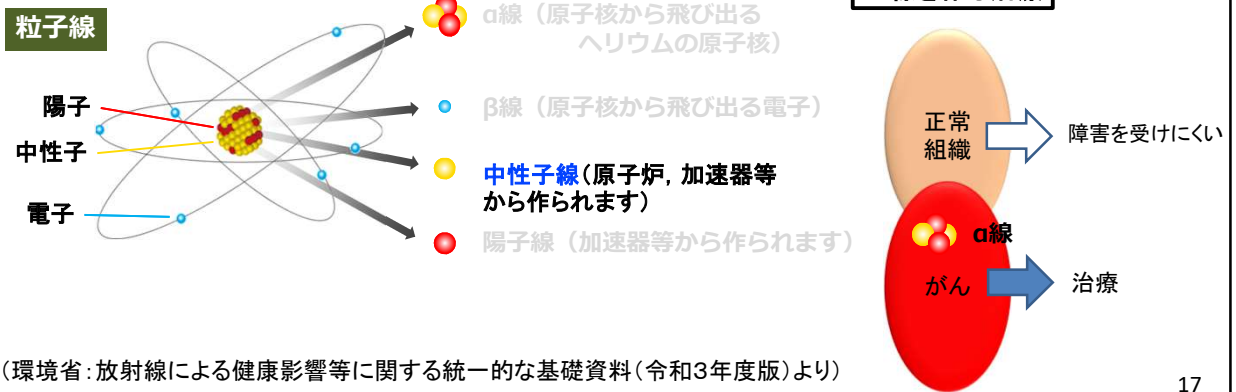


16

16

中性子線を使ったがん治療

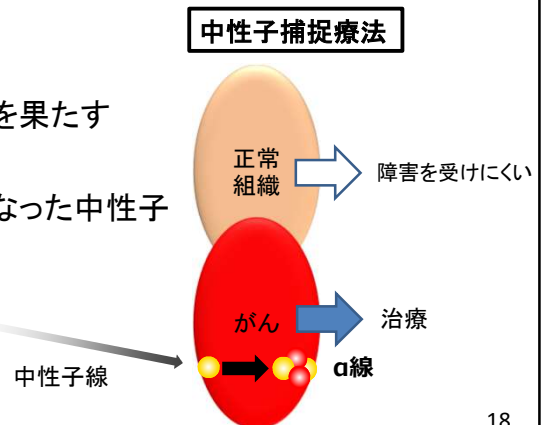
- 中性子を工夫して照射すると、がん細胞の中で α 線を作ることができる
- この α 線ががん細胞を選択的に破壊して、がんを治療する



17

中性子捕捉療法

- がん細胞に、中性子と反応して、 α 線を放出する薬剤を分布させる
- その後、薬剤と反応する熱中性子線を当てる
- がん細胞の中で α 線が発生して、がん細胞が傷害される
- このような治療を中性子捕捉療法とよぶ
- 中性子捕捉療法では、熱中性子が大きな役割を果たす
 - 熱中性子:
 - 物質中で、周囲の分子と熱的に平衡状態となった中性子
 - 周囲の原子核と反応しやすくなる
 - 25°Cで、25 meV 程度のエネルギー



18

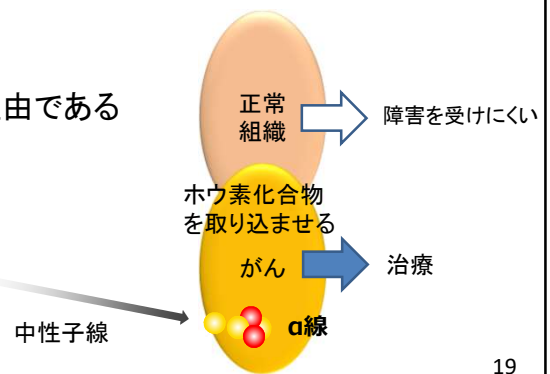
18

ホウ素中性子捕捉療法

- 中性子捕捉療法で、
熱中性子と反応して、 α 線を放出する薬剤としては、
質量数10のホウ素(^{10}B)の化合物がしばしば用いられ、
ホウ素中性子捕捉療法とよばれている
Boron neutron capture therapy (BNCT)

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)

- ホウ素(^{10}B)が利用されるのは、以下のような理由である
 - 熱中性子捕獲面積が比較的大きいこと
 - 非放射性で天然ホウ素に約20%も含まれていること
 - 入手が容易であり、濃縮技術が確立されていること
 - 核反応で放出される粒子の飛程が短いこと
 - 安定性の高い化合物が得られること
 - 毒性の低い化合物が存在すること

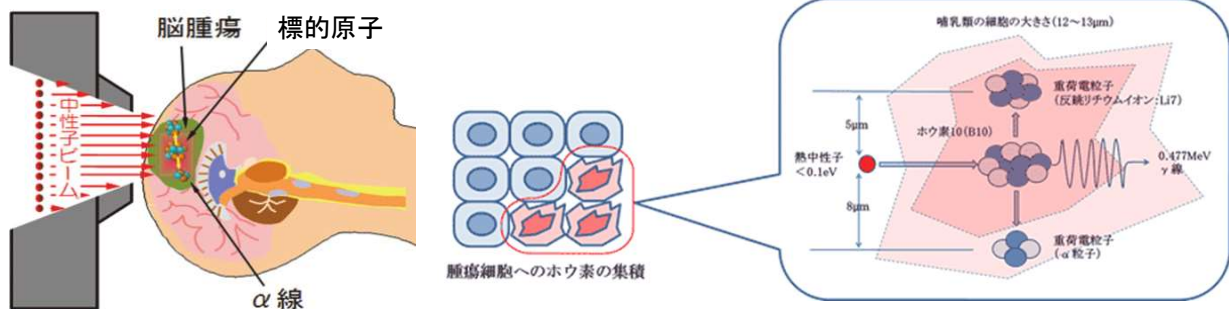


19

19

ホウ素中性子捕捉療法

- ホウ素 ^{10}B を含んだ化合物を投与して、これらの化合物が集積した細胞に向けて、
中性子線を照射すると、
- 熱中性子と ^{10}B が反応して、細胞内で、 α 線と反跳したリチウム原子核が生じる
- これらの粒子線が細胞内のDNAを破壊することで、ホウ素 ^{10}B を含んだ化合物が
集積した細胞を死滅させる



(日本原子力研究開発機構のホームページより)

(国立がん研究センター中央病院のホームページより)20

20

ホウ素中性子捕捉療法の中性子線源

- 中性子の照射には、
以前は、**原子炉**を使っていたが
最近は、**加速器**を使うことが多くなっている
 - 加速器の利用で、比較的小型の病院内設置型治療装置が開発される
- 中性子線の照射により、**体表から2～3cmの深さに熱中性子のピーク**ができる



RFQ
ライナック



ターゲット
システム



治療室

(国立がん研究センター中央病院のホームページより)

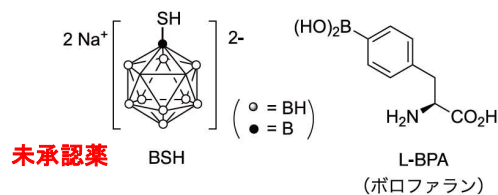
21

21

ホウ素中性子捕捉療法に用いる薬剤

- がんのホウ素中性子捕捉療法に利用するホウ素化合物としては
 - 毒性が低いこと
 - がん細胞に効率よく取り込まれること
 - 正常組織や血中からは速やかに洗い出されること
 が求められる
- このような化合物として、mercaptoundecahydrododecaborate (BSH)、
boronophenylalanine (BPA) が利用されている

BSHは
未承認薬



(中村浩之: 日本原子力学会誌 62: 18-22, 2020)

22

22

話の内容

- α 線と α 線放出核種
- α 線放出核種を使ったがん治療
- α 線放出核種を使ったがん治療の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法とは
- ホウ素中性子捕捉療法の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法の現状
- ホウ素中性子捕捉療法のこれから

23

23

がんのホウ素中性子捕捉療法

- がんのホウ素中性子捕捉療法を成功させるためには、
熱中性子と反応する薬剤を、がん病巣に選択的に分布させることが重要である
- 体内の水素や窒素も中性子捕捉反応を起こし、放射線を発生させるため、
これらの影響を抑えて、ホウ素中性子捕捉療法で十分な効果を得るためには、
 - がん細胞の中にホウ素 ^{10}B 原子核が 10^9 個以上存在すること
- がん診療では、
 - がん病巣のホウ素 ^{10}B 原子核濃度が 25 ppm以上
 - がん病巣と血液のホウ素 ^{10}B の濃度比が3以上
 - がん病巣と正常組織のホウ素 ^{10}B の濃度比が3以上が望ましいとされている

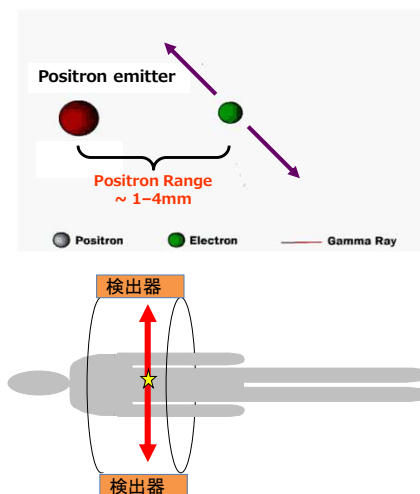
(中村浩之: 日本原子力学会誌 62: 18-22, 2020)

24

24

PET検査

- 陽電子という特殊な電子を放出する核種を用いた核医学検査で、感度がよく、ホウ素 ^{10}B を含んだ薬剤の分布の評価にも役立つ
– PET: positron emission tomography
- ホウ素中性子捕捉療法の実施前において、ホウ素 ^{10}B を含んだ化合物の分布を確認すると、ホウ素中性子捕捉療法の適応の判断に役立つ



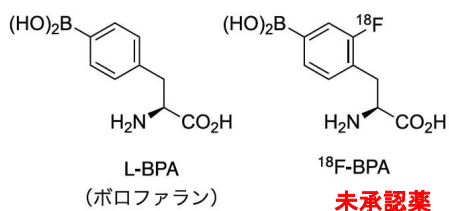
25

25

ホウ素化合物の分布評価とPET検査

- がんのホウ素中性子捕捉療法を実施する際に、ホウ素 ^{10}B を含んだ化合物として、boronophenylalanine (BPA)を使う場合、BPAの ^{18}F 標識薬 fluoroboronophenylalanine (FBPA)を用いたPET検査ががん病巣と健常組織とのBPAの集積比を推定するのに役立つ

FBPAは
未承認薬



(中村浩之: 日本原子力学会誌 62: 18-22, 2020)

26

26

話の内容

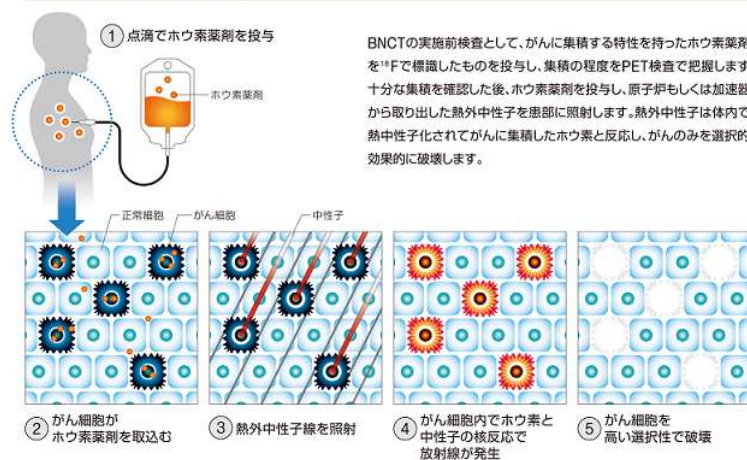
- α 線と α 線放出核種
- α 線放出核種を使ったがん治療
- α 線放出核種を使ったがん治療の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法とは
- ホウ素中性子捕捉療法の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法の現状
- ホウ素中性子捕捉療法のこれから

27

27

ホウ素中性子捕捉療法の実際

BNCT治療の流れ



(大阪府立大学のホームページより)

28

28

ホウ素中性子捕捉療法の成績

- 国内から発表されている主な治療成績
 - 再発悪性神経膠腫 Kawabata S: Neuro-Oncol Adv 3: 1-9 2021
 - 加速器を用いたホウ素中性子捕捉療法の多施設共同第Ⅱ相試験の成績
 - 再発高度悪性髄膜腫 Takai S: Neuro-Oncol 24: 90-98, 2022
 - 原子炉を用いたホウ素中性子捕捉療法の成績
 - 再発頭頸部癌 Hirose K: Radioth and Oncol 155: 182-187, 2021
 - 加速器を用いたホウ素中性子捕捉療法の第Ⅱ相試験の成績

(大阪医科薬科大学 二瓶 圭二 先生の資料より)



29

29

ホウ素中性子捕捉療法の成績

- 再発悪性神経膠腫 (Kawabata S: Neuro-Oncol Adv 3: vdab067, 2021)
 - 加速器を用いたホウ素中性子捕捉療法の多施設共同第Ⅱ相試験の成績
 - 対象: 放射線治療とテモゾロミドによる治療後の再発悪性神経膠腫
 - FBPA PET検査: 腫瘍/正常組織 : 3.5
 - 治療内容: BPA 500mg/kg 頭部皮ふ線量 : 8.5 Gy-Eq
 - 評価内容:
 - 1年生存率、全生存(OS)中央値、無増悪生存(PFS)中央値

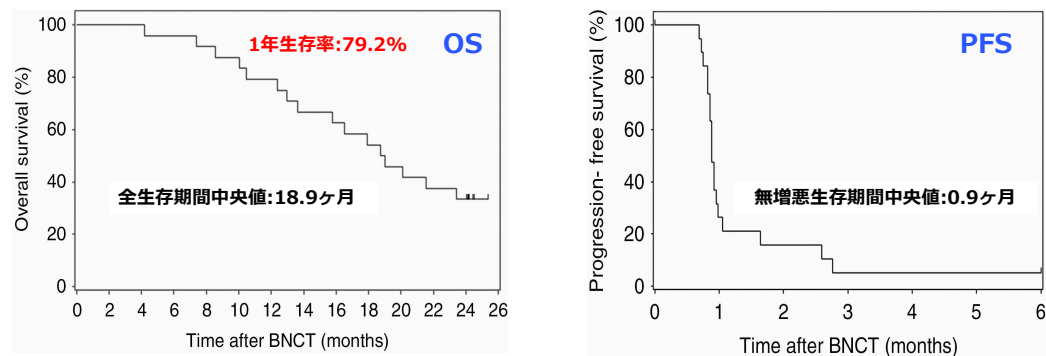
(大阪医科薬科大学 二瓶 圭二 先生の資料より)

30

30

ホウ素中性子捕捉療法の結果

2016/02-2018/06 再発悪性神経膠腫27例登録(再発悪性神経膠芽腫24例)



	1年生存率(%)	全生存期間(月)	無増悪生存期間(月)
BNCT	79.2	18.9	0.9
Bebacizumab試験	33.3	10.5	3.3

(Kawabata S: Neuro-Oncol Adv 3: vdab067, 2021)

31

31

話の内容

- α 線と α 線放出核種
- α 線放出核種を使ったがん治療
- α 線放出核種を使ったがん治療の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法とは
- ホウ素中性子捕捉療法の適応を決めるPET検査
- ホウ素中性子捕捉療法の現状
- ホウ素中性子捕捉療法のこれから



32

32

ホウ素中性子捕捉療法の発展に必要なもの

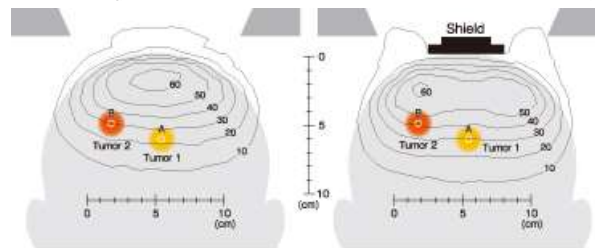
- 中性子線源
 - 加速器型中性子照射装置が主流となる
 - 体の深部に熱中性子を分布させることができる加速器が求められている
- ホウ素化合物
 - BPAよりも、がん細胞に選択的に、かつ、多く分布する薬剤の開発が求められる
- ホウ素化合物の体内分布を評価するPET装置
 - 高性能PET装置として、半導体を使った装置、全身が一度に撮像できるPET装置の開発が進められている

33

33

ホウ素中性子捕捉療法の治療範囲

- 中性子の分布
 - 中性子の到達深度は、照射される中性子のエネルギーによるが、安全に照射できるのは数cm程度の深さの病巣までとされている
 - 中性子は、X線や重荷電粒子線と異なり、生体組織に照射されると生体中を霧が広がるように拡散する
 - 照射野の中央部を遮蔽すると、相対的に、深部の分布が改善する



(日本中性子捕捉療法学会のホームページより)

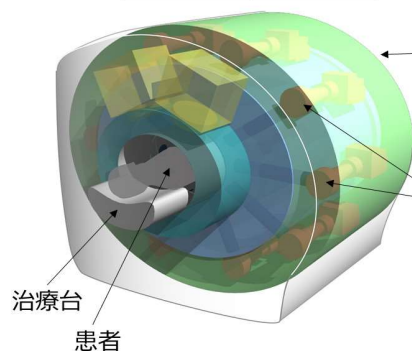
34

34

新しい中性子照射装置

- ◆従来型加速器に比べて、小型・低コスト化されたものを目指す。
- ◆中性子線の多門照射を行うことで、治療範囲を体表面から25cm程度まで拡大する。

SiC-BNCT外形イメージ図



遮蔽体
中性子線、 γ 線を遮蔽する自己遮蔽体が標準
装備されており、既存レントゲン室の遮蔽環境
での設置が可能となる

SiC直列共振回路による加速器中性子源
患者周囲に6～10本の加速器中性子源を配置
して中性子線の多門照射を実施する（世界初）

（福島SiC応用技研株式会社のホームページより）

35

35

まとめ

- ・ 最近、 α 線の強い細胞傷害能を利用したがん治療が注目されている
- ・ α 線放出核種をがん病巣に分布させる核医学治療が、難治がんに対して優れた成績を示している
- ・ この治療の適応を決めるのに、陽電子放出核種を用いる核医学検査であるPET検査が有用である
- ・ α 線を使う別のがん治療として、体内で α 線を生じさせるホウ素中性子捕捉療法がある
- ・ この治療では、がん細胞に選択的にホウ素 ^{10}B を含んだ薬剤を分布させて、熱中性子と反応させることで、がん細胞内に α 線が発生させ、がん細胞を死滅させる
- ・ ホウ素中性子捕捉療法により、悪性脳腫瘍の治療成績の向上が報告されており、今後、中性子の照射方法やホウ素 ^{10}B を含んだ薬剤の改良により、ホウ素中性子捕捉療法の適応が拡大するものと期待している
- ・ ホウ素中性子捕捉療法の適応を決める際にも、PET検査が有用である

36

36