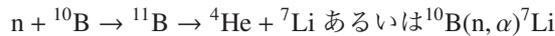


第 56 回放射線化学討論会
 講演 2I-2: 加速器 BNCT 時代を見据えての
 基礎・臨床研究の展開

京都大学原子炉実験所 鈴木 実

1 ホウ素中性子捕捉療法 (Boron neutron capture therapy, BNCT) の原理

ホウ素 (Boron, B) の安定同位体である ^{10}B (天然存在比: 19.9%) は, エネルギーの低い中性子である熱中性子 ($< 0.5 \text{ eV}$) を捕獲する確率 (中性子捕獲断面積) が非常に大きい. 熱中性子を捕獲した ^{10}B は, ヘリウム原子核 (α 粒子) と反跳リチウム原子核に分裂する.



この反応によって生じるヘリウム原子核, リチウム原子核は, 分裂後それぞれ $9 \mu\text{m}$, $4 \mu\text{m}$ と細胞 1 個の大きさ以下の距離 (飛程) を動き停止し, その間に全運動エネルギーを放出する high-linear energy transfer (高 LET) 放射線であり, 殺細胞効果が高い (Figure 1).

ホウ素中性子捕獲反応を, 癌治療に応用したのがホウ素中性子捕獲療法 (Boron neutron capture therapy, 以下 BNCT) である. あらかじめ, 腫瘍に集まりやすい性質を有するホウ素化合物を患者に投与し, その後に中性子を患部に照射する. その結果として引き起こされる中性子捕獲反応により放出される high-LET 放射線であるヘリウム原子核, リチウム原子核の飛程は, 癌細胞の大きさを超えないため癌細胞周囲の正常組織への損傷を与えずに, 癌細胞のみが死滅する.

BNCT が成功するか否かは, ホウ素化合物の癌細胞選択的集積に負うところが非常に大きい. 現在臨

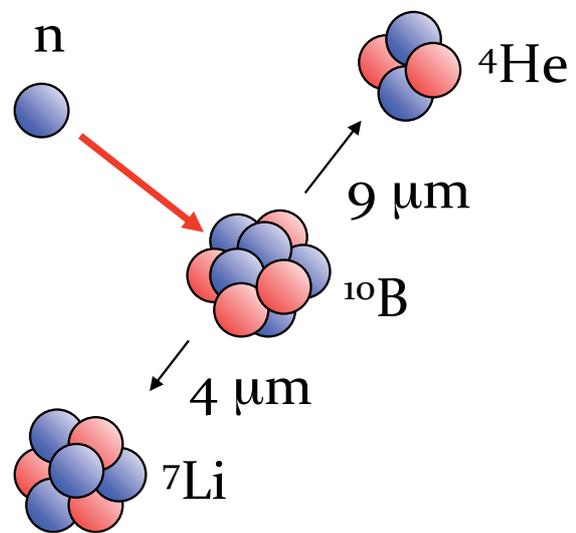


Figure 1. Nonradioactive isotope ^{10}B atoms that absorb low-energy ($< 0.5 \text{ eV}$) neutrons (thermal neutrons) disintegrate into an alpha (${}^4\text{He}$) particle and a recoiled lithium nucleus (${}^7\text{Li}$). These particles deposit high energy along their very short path ($< 10 \mu\text{m}$).

床試験で使用されているホウ素化合物は Borocaptate sodium (BSH) とアミノ酸であるフェニルアラニンの誘導体である Boronophenylalanine (BPA) の 2 種類である. 前者は主として悪性脳腫瘍に用いられてきた. BSH は通常, 脳血液関門を通過できないため, 正常の脳組織にはほとんど浸透しないが, 悪性脳腫瘍では通常, 脳血液関門が破壊されているために, BSH が脳腫瘍に浸透し, 結果として脳腫瘍と周囲正常脳組織の間にホウ素濃度の集積勾配が形成される.

BPA はアミノ酸誘導体であるため, アミノ酸トラン

Lecture 2I-2: Basic and clinical research on BNCT for coming accelerator-based BNCT era

Minoru SUZUKI (Kyoto University Research Reactor),
 〒590-0458 大阪府泉南郡熊取町朝代西 2-1010
 TEL: 072-451-2390, FAX: 072-451-2627,
 E-mail: msuzuki@rri.kyoto-u.ac.jp

スポーターを介して、増殖能が亢進している癌細胞により多くとりこまれると考えられている。BPA は腫瘍に一定の割合で存在するとされている増殖の停止した休止期細胞には取り込まれにくい。この弱点の克服は BPA と BSH の併用により、腫瘍内のホウ素分布の不均一を低減させることで可能である。

2 BNCT の現状・適応疾患

京都大学原子炉実験所研究炉 (Kyoto University Research Reactor, 以下 KUR) では、2014 年 2 月までに 472 例の BNCT を実施しており、症例数、適応疾患ともに世界最多であり、日本の BNCT 研究が世界の BNCT 研究をリードしている。現在までの BNCT の症例数とその内訳は、悪性脳腫瘍と頭頸部腫瘍が症例の大多数を占めているが、近年、中皮腫などの体幹部腫瘍の症例も増加している。

BNCT の良い適応と考えられるのは、放射線治療後の局所再発腫瘍である。実施症例の大多数を占める。通常、放射線治療後の局所再発腫瘍に対して、2 回目の放射線治療は不可能である。2 回目の照射は、既に高線量が照射されている腫瘍周囲の正常組織に重篤な、時には致命的な有害事象を引き起こすため、原則禁忌である。BNCT は、第 1 節の原理で述べたように、細胞レベルで、癌細胞と正常組織に照射線量に大きな勾配をつけることが可能であるので、再照射が可能である。もう 1 つの良い適応疾患は、正常組織の耐容線量の低い代表的臓器である肝臓、肺に多発する腫瘍である。肝臓、肺に単発の癌は、手術可能であれば外科的切除が選択されることが多い。また、高齢あるいは合併症の理由で、手術不可の場合は、定位放射線治療、粒子線治療など、腫瘍選択的に高線量を集中可能な放射線治療が選択される。しかし、多発肝腫瘍、多発肺転移、悪性胸膜中皮腫、胸膜播種などの、肝臓、肺に多発する癌あるいは、境界不明瞭に広がっていく癌に対する放射線治療は、肺全体、肝臓全体の耐容線量は 20 Gy–30 Gy であり、腫瘍の治癒線量の 50 Gy–70 Gy より低いことから、実施不可能である。一方 BNCT は、癌細胞選択的重粒子線治療という特長から、全肺 (患側肺全体) 照射、全肝 BNCT 照射が可能であり、現在、悪性胸膜中皮腫に対する臨床研究を実施中である。

3 加速器 BNCT 照射システムの開発

第 2 節で述べたように研究用原子炉である KUR を中性子源として、悪性脳腫瘍、再発頭頸部腫瘍に対しての BNCT 臨床研究を実施中であるが、年間実施可能

症例数は 50–80 症例である。BNCT が癌治療の臨床現場に与えるインパクトは限局的である。

この状況を一変させる加速器中性子源 BNCT 照射システムが、住友重機械工業との共同研究により開発された。この照射システムは、陽子線治療、重粒子線治療と比較して非常にコンパクトな設備であり、既存の病院への併設が十分可能である。京都大学原子炉実験所では、大阪医科大学脳神経外科と共同に、加速器 BNCT 照射システム、使用するホウ素薬剤の医療機器、薬事承認に向けての治験が、再発悪性腫瘍を対象疾患として、2012 年 10 月より開始され現在も継続中である。

加速器 BNCT 時代到来を見据えての臨床研究は、多くの医療施設での BNCT の実施が可能になることから、より罹患頻度の高い悪性腫瘍への適応拡大である。その候補として、肺癌、大腸癌、乳癌に対しての、放射線治療後の局所再発腫瘍に対する臨床研究を計画中である。特に肺癌、乳癌に対しては、初回の標準治療として放射線治療が組み込まれている症例が多く、局所再発症例に対して有効な治療法は確立されておらず、BNCT が果たすべき役割は大きいと考えている。

4 加速器 BNCT 時代を見据えての基礎研究

現在、国民の 1/2 が、癌に罹患している。また、ピンポイント照射といわれる高精度放射線治療 (定位放射線治療)、粒子線治療など、放射線照射技術が格段に進歩していることもあり、放射線治療が初回治療として行われる症例が増えている。しかし、残念ながら放射線治療後に、一定の割合で局所再発する症例は存在する。また、原発の癌が治癒した後に、肺・肝臓に血行性に多発転移する症例も多数存在する。第 2 節で述べたように BNCT は、放射線治療後局所再発癌、多発肺・肝転移腫瘍に対して適応が可能であるユニークな放射線治療モダリティである (Figure 2)。

加速器 BNCT は、そのコンパクトな設計から、粒子線治療施設以上 (現在、国内 10 数施設) に普及する可能性があり、対象となる患者数が非常に多いことを考えると、より一層普及させるべき医療技術であると考えている。加速器 BNCT 時代を見据えての基礎研究として、新規ホウ素薬剤の開発と医学物理に関して、何が必要かという観点から、研究課題の方向性について述べたい。

新規ホウ素薬剤あるいは、薬剤の Drug delivery system (DDS) 研究に関しては、BNCT の細胞選択重粒子線照射という特徴による相反する 2 つの方向性が

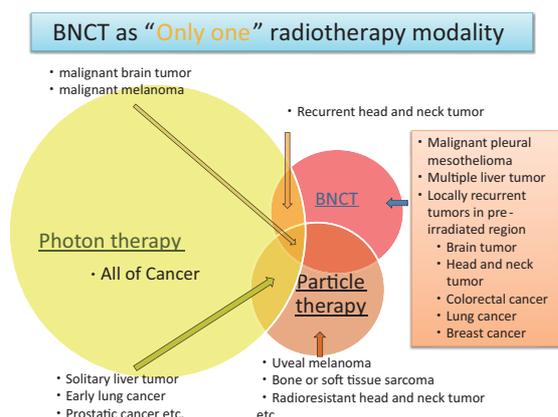


Figure 2. BNCT as "Only one" radiotherapy modality.

ある。1つは、癌細胞選択性をさらに特化させることであり、現在の分子標的抗癌剤治療の開発と共通する。この場合、腫瘍内でのホウ素薬剤が、より不均一に分布する可能性がある。このことは、BNCTのみの治療では、ホウ素薬剤の分布が不十分な腫瘍細胞には、治癒線量が与えられないことを意味する。その場合、BNCTは、腫瘍に対して領域的に線量を集中可能な高精度放射線治療あるいは粒子線治療後に追加するBoost照射として重要な役割を果たすことが期待される。例として、低酸素領域の腫瘍細胞、癌幹細胞、休

止期癌細胞、血管新生領域に選択的に集積する超選択的なホウ素薬剤の開発などが期待される。相反するもう1つの方向性は、正常細胞との集積比は保ちつつ、腫瘍により均一に集積するホウ素薬剤の開発であり、この方向性としては複数の薬剤の同時併用や、薬剤の投与経路としての新規DDS研究が重要であると考えられる。

加速器BNCTが普及する将来を考えての、医学物理研究としては国際標準となるBNCTの線量評価方法、線量測定技術、Quality assurance/Quality control (QA/QC)用の測定機器の開発など、多くの重要な開発課題がある。

これらの基礎研究の実施、検証には中性子線照射が必須であり、大学の研究炉としてKURが果たすべき役割は非常に大きい。この分野以外にも、多種多様な研究分野との共同研究が加速器BNCTの普及発展には必要である。平成26年度の京都大学原子炉実験所の共同利用研究プロジェクトとして、筆者が研究代表者である「BNCT実用化に向けた橋渡し研究」が採択されており、本稿を読みBNCT研究に興味を持たれた方、是非、ご連絡いただきたい。

最後になりましたが、本稿執筆のきっかけとなりました、第56回放射線化学討論会での講演の機会をいただきました広島国際大学保健医療学部の林慎一郎先生、ならびに関係の先生方に、厚く御礼を申し上げます。