

テーマ1「放射線関連施設における活動の現状と将来展望」

②

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の現状と課題

大阪医科薬科大学 BNCT 共同臨床研究所

所長 小野 公二

ホウ素-10 原子核の中性子捕獲反応を用いたホウ素中性子捕捉療法（BNCT）は細胞選択的照射と高い生物効果の故に、従来の X 線治療では制御困難な悪性腫瘍の治療での効果が期待され開発が進められてきた。研究炉中性子に替わる BNCT 専用の加速器中性子源が世界に先駆けて我が国で開発され、臨床試験を経て 2020 年 6 月から再発/切除不能頭頸部癌の治療に用いられている。講演ではその現状と問題点、今後の展望を述べる。

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の現状と課題

大阪医科薬科大学BNCT共同臨床研究所 所長

小野 公二

1. はじめに

中性子が発見されたのは 92 年前の 1932 年である。 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反応の α 粒子と Li 原子核は高い殺細胞効果と其の極短飛程による効果の限局性ゆえに、従来の X 線治療では制御困難な悪性腫瘍の治療で期待され開発が進められてきた。しかし、研究は原子炉利用の制約から限られていた。そこで、研究炉中性子に替わる BNCT 専用の加速器中性子源が世界に先駆けて我が国で開発され、臨床試験を経て 2020 年 6 月から再発/切除不能頭頸部癌の治療に用いられている。講演ではそこに到る歴史、現状と課題、そして今後の展望を述べる。

2. 中性子の発見と中性子捕獲療法の提唱

中性子の発見者はケンブリッジ大学のキャヴェンディッシュ研究所にいたジェームズ・チャドウィック教授である。只、殆どその存在を証明したに等しい現象、即ち、「 α 粒子をベリリウムに衝突させて発生する未知の放射線 (ベリリウム線と仮称) をパラフィンに照射すると陽子が飛び出してくる」はジョリオキューリー夫妻が 1931 年に発見していた。しかし、彼らは超高エネルギーの γ 線と解釈した為に中性子発見の栄誉をジェームズ・チャドウィックに攫われたのは有名である。

中性子が原子核に捕獲され原子核を分裂させる反応を利用すれば、がんの治療にも使えることを提唱したのは Gordon Rocher で 1936 年のことである [1]。これが BNCT 研究の始まりである。

3. 原子炉 (研究炉) によるがんのホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)

BNCT に係る生物研究にせよ医学研究にせよ、それには高い中性子フルエンス率の中性子源が必要になる。この為、研究には研究炉の利用が不可欠で在ったが、之が実質上可能になったのは第二次世界大戦の終了後、原子炉の原爆開発の設備としての役割から、平和利用の設備への転換が云われ始めたころである。1951 年から 10 年程、米国で全く治療法が無かった悪性神経膠腫 (膠芽腫) の治療にとりて試みられた。しかし、使ったホウ素薬剤に十分な腫瘍選択性が無かったこと、用いた中性子ビームの質が悪かったことが重なり、成功しなかった。臨床研究は中止となり基礎研究も下火になった。

之を引き継いだのは日本の脳外科医の畠中坦らであった。彼らは米国の科学者と共同で、血液脳関門 (BBB : Blood Brain Barrier) の壊れた悪性脳腫瘍の組織には浸透するが、BBB が機能している正常脳では其の浸透が阻止される新しいホウ素化合物 BSH (ボロカプタイト) を開発し、之を用いて悪性神経膠腫 (膠芽腫) の BNCT を成功させた。1968 年のことである [2]。当時の原子炉による BNCT では熱中性子が使用されており、病巣を露出させて中性子を直接照射する術中照射が不可欠で在った。その為、症例の蓄積には長期間が必要になるとともに、病院ではない原子力の研究所で行う必要から適応となる患者の背景も偏りを排除できず、その成績の良さを科学的に証明し、広く学会で認められるには到らなかった。斯うした脳腫瘍の BNCT の研究とは別に X 線抵抗性としてよく知られる皮膚の悪性黒色腫の治療に BNCT を応用する研究が神戸大学の三島豊らによ

って行われた。1987年、三島グループは黒色腫に特異的なホウ素化合物と当時考えていた¹⁰B標識のフェニルアラニン（BPA:ボロノフェニルアラニン）を用いて世界で最初の治療を成功させた[3]。このBPAは、臨床開発者の予想を超えて広くがんを集積することが後に判り、現在のBNCTの発展をもたらすことになった。

1990年代には用いるべき中性子の最適エネルギーにも革新があり、B-10原子核による捕獲確率の高い熱中性子よりもややエネルギーの高い熱外中性子を用いる研究やそれに向けた研究炉設備の改造が行われた。1996年には京都大学原子炉実験所（熊取）の研究炉で熱外中性子利用を可能にする設備の改造が行われた[4]。熱外中性子は組織中で熱中性子に変わりB-10に捕獲されるので、組織深部でのホウ素中性子捕獲線量が高くなる。其れによって、脳腫瘍でも開頭手術無しに中性子照射が可能になる。

4. BNCTの発展の基礎となったBPAの臨床開発、BNCT用加速器中性子源の開発

前述のとおりBNCTは我が国でも悪性神経膠腫を対象に始まったが、¹⁰B化合物BSHは悪性脳腫瘍に特化していた。一方、1987年に三島豊教授が用いたBPAは、メラニン合成に係るチロシンに類似し、悪性黒色腫細胞に選択的に集積した。更に、無限増殖を特徴とするがん細胞には親和性が高く、悪性脳腫瘍、頭頸部癌、肺がん、肝臓がん等々にも集積した。亦、¹⁸FでBPAを標識する手法も日本の研究者によって開発された。¹⁸F-FBPAを用いるとPETでがんや各組織でのBPA集積を推定することが出来るようになった。

斯うした技術の集大成によって、2001年に再発頭頸部癌の世界初のBNCTが京大炉で成功した[5]。この成功は悪性脳腫瘍、黒色腫のみがBNCT研究の対象と見なしていた世界の研究者に大きな衝撃を与えると共に、研究爆発の始まりとなった。我が国でも京大炉で2019年に到るまでに500件を超える臨床BNCTが、また京大炉グループがその半数は実施した例を含め計100程度の臨床BNCTが行われた。斯うして、BNCTを実医療にすべく研究炉に替わる中性子源の開発の機運が高まり、2003年ころから京大炉グループと企業との開発に向けての共同研究が開始された。その結果、京大炉グループと住友重機械工業の共同によって2008年には世界初の専用の加速器中性子照射装置も実現し、京大原子炉実験所に設置された[6]。亦、ホウ素薬剤BPAの医薬品としての開発は大阪公立大BNCTグループとステラファーマの共同によって行われた。

5. 再発頭頸部癌等の治験と其の後の臨床実績

最初に治験を実施したのは再発悪性神経膠腫で、2012年に第一相が始まり、之に再発頭頸部癌が続いた。再発悪性神経膠腫の第二相治験では、24例の生存期間中央値18.9ヶ月、1年と2年の生存率は各々79.2%および33.3%で、文献上は比肩する報告の無い良好なものであった。しかし、無進行生存期間中央値は0.9ヶ月と極端に短かった。之は造影MRIによって主に偽進行が進行と判定された故である。実生存率は単群試験の弱点で統計学的有意差が証明できず、承認申請に向けてのPMDAとの交渉が継続している[7]。

再発頭頸部癌の第二相治験は21例を対象に、BNCT90日以内の奏効（CR+PR）率を効果判定基準として行われた。CR 23.8%、PR 47.6%であり、扁平上皮癌に限るとCR率は50%であった。再増大症例には救済治療が可能で、全症例の1年および2年生存率は共に100%で、これ等によって適応が承認された[8]。再発癌のため他に治療の選択肢が無かった患者を対象とした臨床試験で腫瘍の縮小が高率で達成された。生存率は試験対象の患者の医学的背景によって良い成績が得られることも在るし、成績の好くないことも在る。しかし、再発癌で腫瘍体積

が自然減少（腫瘍縮小）することは無いので、文句のない有効性の判断がなされたと考えている。

2020年に始まった講演者施設での保険診療例は、22年5月で72例に達し、BNCT後6ヶ月のCR率は44.4%、PR率は36.1%、で反応率（CR+PR）は80.5%に達する。亦、SD率13.9%も加味すると局所の有効効率は95%近くに達する。勿論、最大効果に達した後に再増殖する例も在るが、1年後、2年後の局所無進行率は、58.5%、56.0%である。一次効果別に1年後の局所無進行率を見ると、CR例では91.3%、SD例で75%程度と高い。一方、PR例では23.1%に低下する。一次効果としてCRを達成することが長期の局所制御を得る上で重要であることが分る。病理組織別に局所制御率の推移を観ると、扁平上皮癌と非扁平上皮癌に有意な差は無く、高LET、高RBE粒子によるBNCTの特徴と矛盾しない。

頭頸部癌は其の解剖学的位置の特徴（体表面の凹凸、肩の存在）から中性子を照射する上で、脳腫瘍に比べて困難は比較にならない。BNCTに用いる中性子は熱外中性子と雖もそのエネルギーが大変低いので、射出孔から出た中性子は霧の如く拡散する。其のため、有効な中性子フルエンス率を得るためにも患部を射出孔に可及的に近づける必要が在る。講演者の施設では、その為の延長コリメータ（5 cmと10 cm）を開発し、2022年2月から臨床応用に用いている[9]。幸い、中性子フルエンス率を損なうことなく、むしろ改善した照射が出来るようになってきている。

再発高悪性度髄膜腫に対する第二相治験も実施しており、照射も完了し非常に優れた成績が予想されている。亦、FBPA PETを組み入れた再発悪性神経膠腫の特定臨床研究が開始され、軟部肉腫に対する同研究も準備中である。

6. 課題と展望

1) 最適な中性子エネルギースペクトルや照射野は腫瘍深度や拡がりによって変わるので、これらが可変の装置あるいは調整できる考案が必要である。射出孔から出た中性子のエネルギースペクトルを調整することによって浅部の中性子量を増やすことなく深部の其れを30%程度増やすことが出来る考案が完成しており、実用を待っている。

2) 中性子フルエンス率を高くすると、現状では最長60分近い照射が、30分あるいは15分に短縮できる。これには加速器の電流量の増加が必要で、合わせてターゲット等の改良も必要になる。斯うした改良に種々の考案を合わせて2年後には約2倍の中性子性能の実現を計画している。斯うした性能が実現すれば、腫瘍と正常組織の ^{10}B 濃度比が従って治療可能比が最大となる最適照射時期に合わせた中性子照射が実施できる（BIT-BNCT: Best Irradiation Timing BNCT）。

3) 2)とも関連するがFBPA-PETの検査法としての承認が必要である。適応症例の選択、照射線量、照射時間、時期の決定に不可欠な情報が得られる。

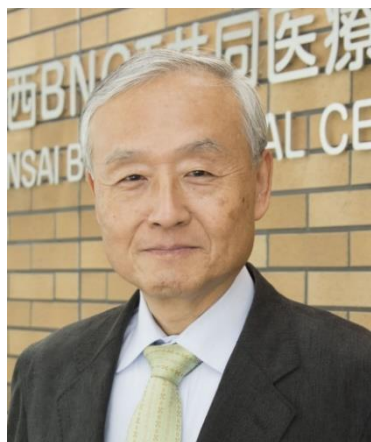
4) CBE値が確定している組織は未だ限定されている。之が適応拡大の障害にもなっており、其の検索は不可欠の重要課題である。

5) BPAを超える新規 ^{10}B 化合物の開発は困難の大きい課題であるが、将来的にはBNCTを飛躍させる最重要課題である。T/B,N比が10近いホウ素薬剤が開発されれば、深部方向のBNCT応用も制約が無くなるであろうし、BNCT粒子では腫瘍と正常組織に対する生物効果に本質的な大きな差が在ることを勘案すると[10]、正常組織障害は治療の制約でなくなるであろう。

参考文献・資料

- [1] LOCHER G. L. Biological effects and therapeutic possibilities of neutron. *Am. J. Roentgenol.* 1936;36:1.
- [2] Hatanaka H. et al. *Nippon Acta Neuroradiol.* 9 37-40, 1968.
- [3] Mishima Y, Honda C, Ichihashi M, et al. Treatment of malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma-seeking ^{10}B -compound. *Lancet.* 1989;2:388-9.
- [4] Tooru Kobayashi, Yoshinori Sakurai, Keiji Kanda, Yoshiaki Fujita, Koji Ono
The Remodeling and Basic Characteristics of the Heavy Water Neutron Irradiation Facility of the Kyoto University Research Reactor Mainly for Neutron Capture Therapy
Nuclear Technology 131(3), 354-378, 2000.
- [5] Kato I, Ono K, Sakurai Y, et al. Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies. *Applied Radiation and Isotopes.* Vol 61. ; 2004:1069-1073.
- [6] H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S. Masunaga, Y. Kinashi, G. Kashino, Y. Liu, T. Mitsumoto, S. Yajima, H. Tsutsui, A. Maruhashi, K. Ono.
Characteristics comparison between a cyclotron-based neutron source and KUR-HWNIF for boron neutron capture therapy.
Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 267 (2009) 1970-1977
- [7] Kawabata S, Suzuki M, Hirose K, et al. Accelerator-based BNCT for patients with recurrent glioblastoma: a multicenter phase II study. *Neuro Oncol Adv* 2021; 3: vdab 067. Epub 2021/06/22.
- [8] Hirose K, Konno A, Hiratsuka J, et al. Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (^{10}B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002): An open-label phase II trial.
Radiotherapy and Oncology. 2021;155:182-187.
- [9] Hu N, Tanaka H, Kakino R, Yoshikawa S, Miyao M, Akita K, Aihara T, Nihei K, Ono K. Improvement in the neutron beam collimation for application in boron neutron capture therapy of the head and neck region. *Sci Rep.* 2022 Aug 12;12(1):13778.
- [10] Koji Ono, Hiroki Tanaka, Yuki Tamari, Tsubasa Watanabe, Minoru Suzuki and Shin-ichiro Masunaga Proposal for determining absolute biological effectiveness of boron neutron capture therapy—the effect of $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ dose can be predicted from the nucleocytoplasmic ratio or the cell size.
Journal of Radiation Research, Vol. 60, No. 1, 2019, pp. 29-36.

講演者略歴



小野 公二 (おの こうじ)

所属 大阪医科薬科大学 BNCT 共同臨床研究所 所長
住所 〒569-8686 大阪府高槻市大学町2番7号
連絡先 TEL/FAX : 072-684-5723、E-mail:koji.ono@ompu.ac.jp
学職歴 1974年 京都大学 医学部 卒業
1979年 京都大学医学部附属病院・中央放射線部・助手
1984年 UCSF・放射線腫瘍学研究室・博士研究員、
1986年 Essen 大学・医学放射線生物学研究所・客員研究員
1988年 京都大学・医学部・講師 (放射線医学講座)
2018年 学校法人大阪医科薬科大学・関西 BNCT 共同医療センター長
2020年 学校法人大阪医科薬科大学・BNCT 共同臨床研究所長

研究領域 放射線腫瘍学、ホウ素中性子捕捉療法の基本と臨床研究
活動歴 2002年 第一回寺島記念論文賞・日本放射線影響学会
2011年 菅原賞・国際がん治療増感研究協会
2010年 Hatanaka Award・International Society of Neutron
Capture Therapy
2013年 学会賞・(一社) 日本放射線影響学会
2018年 Global Outstanding Achievement Award・ICNCT-18
2018年 Gold Medal・(公社) 日本放射線腫瘍学会
2019年 研究功績賞・(公財) 日本放射線影響協会
2019年 SGH 特別賞・(公財) SGH 財団
2020年 JRR Terasima Award・JRR (JRRS/JASTRO)
2021年 文部科学技術大臣表彰・科学技術賞 (開発部門)