

ダイジェスト版

日本の叡智が拓く  
がん治療の新たなる地平

# BNCT

Boron Neutron Capture Therapy

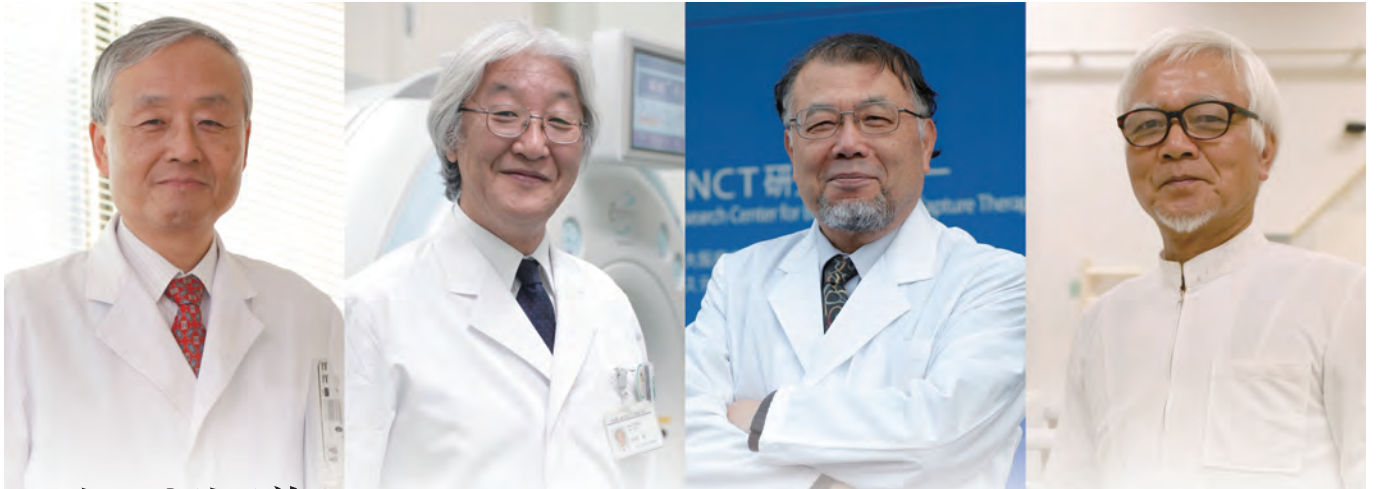
ホウ素中性子捕捉療法

BNCT研究会

# BNCT

Boron Neutron Capture Therapy  
ホウ素中性子捕捉療法

日本のBNCTを推進する主要メンバー(写真左から)／小野公二(京都大学)／細澤順(大阪大学)／切畑光統(大阪府立大学)／丸橋晃(京都大学)



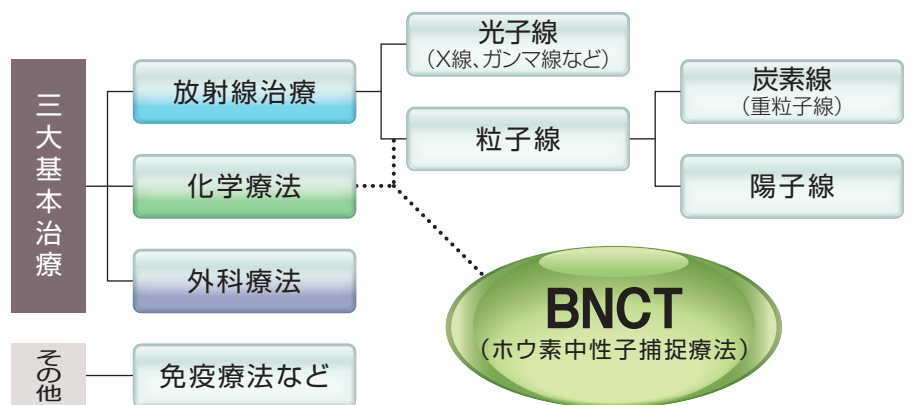
## 日本が先導するBNCT BNCTのさらなる進歩のために

BNCTは、個々の細胞の選択的破壊が可能な治療法として、アメリカにおいて最初の臨床試験が始まりました。しかし、いくつかの課題を解決できず期待された成果を得ることができませんでした。その後のわが国における独自の展開により、今日の飛躍的發展を見るにいたりました。

そこにはがん(がん細胞またはがん組織)に選択的に集積するホウ素剤の開発と集積の正確な把握(PET検査等)、照射に使用する熱外中性子源の開発と施設整備等の学術研究の基礎的進展が必要でした。わが国では、関連領域の叡智の結集と連携によってこれらの課題が解決され、世界をリードする研究的医療として経験が蓄積されました。これらを受けてBNCTは、今、がん治療の新たな地平の開拓に向けたステージに進もうとしています。

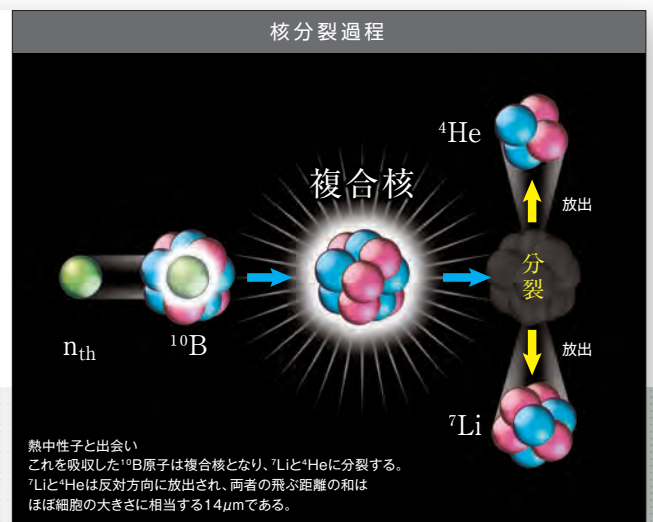
## がん治療における4つ目の選択肢 がん治療の類型におけるBNCTの位置づけ

BNCTとはどのような治療法なのでしょうか。がん治療には大きく分けて放射線治療、化学療法、外科療法の3つがあります。BNCTは、中性子とホウ素の反応を利用してがん細胞のみを選択的に破壊するという有効性と安全性の点で、従来の放射線治療とは次元の異なる特長を有する画期的ながん治療法で、将来のがん治療を担う4つ目の治療法として有望です。

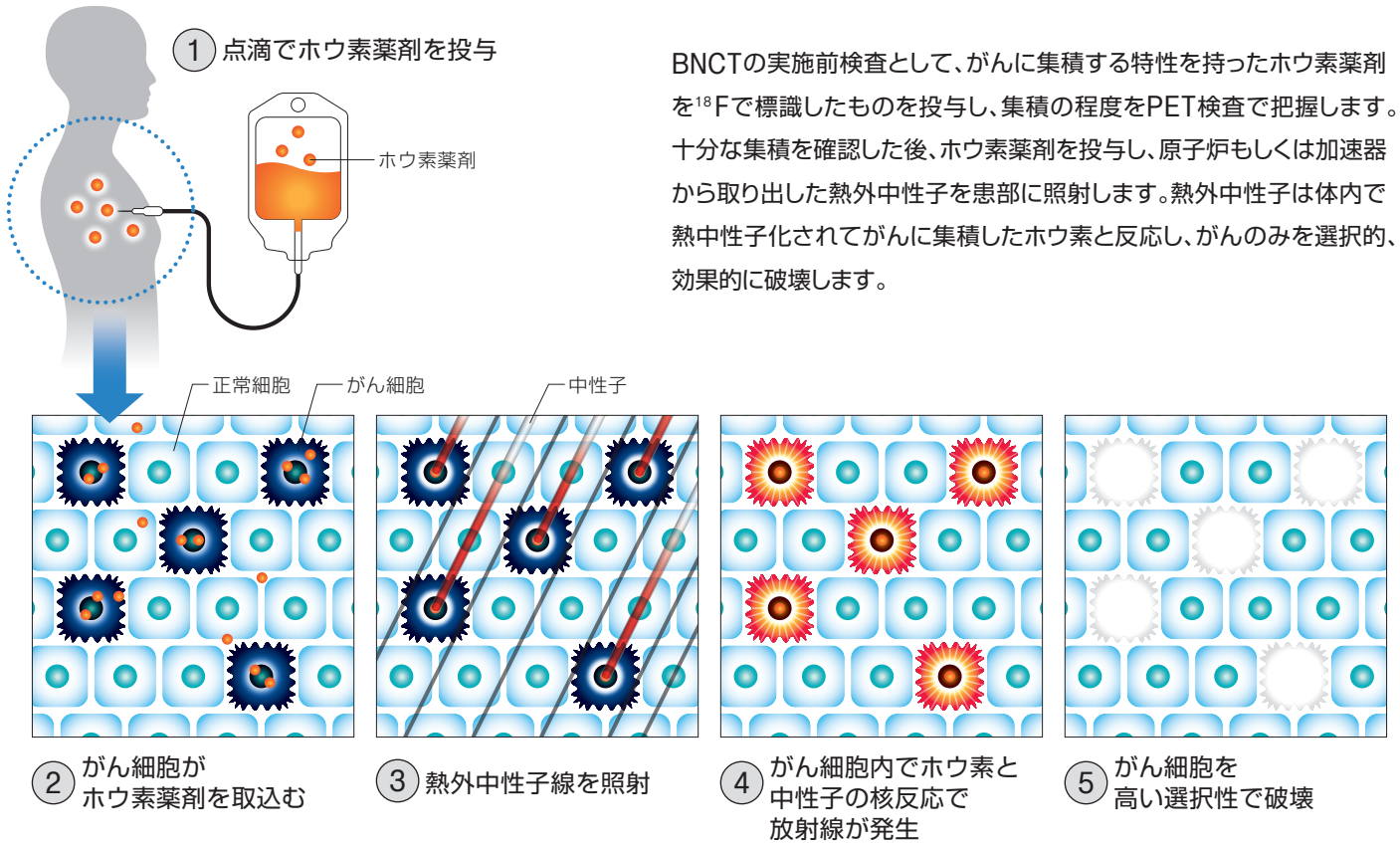


## 「中性子捕獲反応」を応用したBNCTの原理

中性子捕獲反応のがん治療への応用のアイデアは、1936年に米国の物理学者Locherによって出されました。それは、 $^{10}\text{B}$ と熱中性子の核反応によって放出される $^4\text{He}$ 原子核( $\alpha$ 粒子)と $^7\text{Li}$ 原子核によってがん細胞を破壊するというものです。熱中性子は様々な原子核によって捕獲されますが、中でもホウ素原子核が捕獲する確率(捕獲断面積:  $\text{cm}^2$ )は窒素( $^{14}\text{N}$ )のその約2000倍で、生体を構成する他の元素に比べて桁違いに大きいことがわかっています。さらに反応後に放出される2つの粒子はいずれも飛程がごく短く、一般的な細胞の径を超えません。がんを選択的、かつ十分量が集積するホウ素化合物があれば、これを投与した後に中性子を照射することでがんだけを破壊することが可能になります。

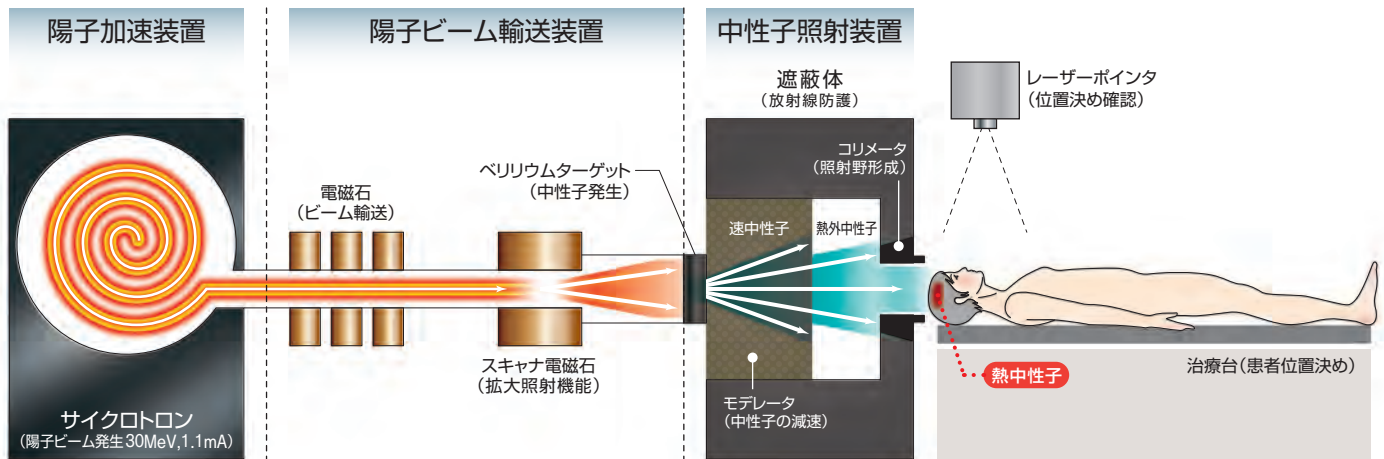


# BNCT治療の流れ



# 加速器による中性子照射イメージ

(出典:住友重機械工業株式会社プレスリリースより抜粋)



# 「がん細胞」を選択的に破壊～BNCTの特長

BNCTは浸潤性の強いがん、多発・再発がんなど、現在の外科治療や放射線治療では治療が難しい難治性がんにも有効です。

- ❖ 中性子とホウ素の反応を利用しがん細胞を選択的に破壊する
- ❖ 正常細胞にほとんどダメージがなく安全性が高い
- ❖ 照射は1～2回、30～60分程度と治療期間が短い
- ❖ 効果は患部の深浅やホウ素の集積度に影響される
- ❖ 放射線治療後に再発したがんも対象になる
- ❖ 個別臓器全体に広がったがんや浸潤がんなど治療が難しいがんにも効果が期待できる
- ❖ 切開や切除を行わないので患者さんのQOLにも貢献
- ❖ 抗がん剤を用いないので副作用が少ない

## BNCT 適応部位

- 悪性脳腫瘍
- 頭頸部がん
- 悪性黒色腫
- 悪性胸膜中皮腫

など

# 関西が中心。世界が注目する産官学ネットワーク

## BNCTの必要要素

### BNCTを構成する4つの重要な要素

がんいかに効率よくホウ素を集積させるかが課題となる

「ホウ素薬剤」の研究、

ホウ素薬剤が集積しているか、否かを確認するための

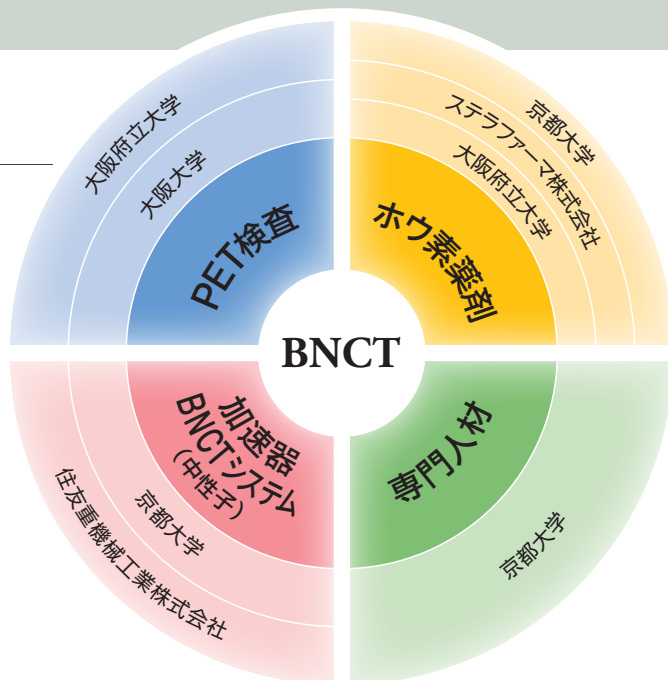
「PET検査」、

原子炉という大掛かりな設備を用いずに、

中性子を効率よく取り出せる「加速器」中性子源の開発、

そしてBNCT専門人材の育成など、

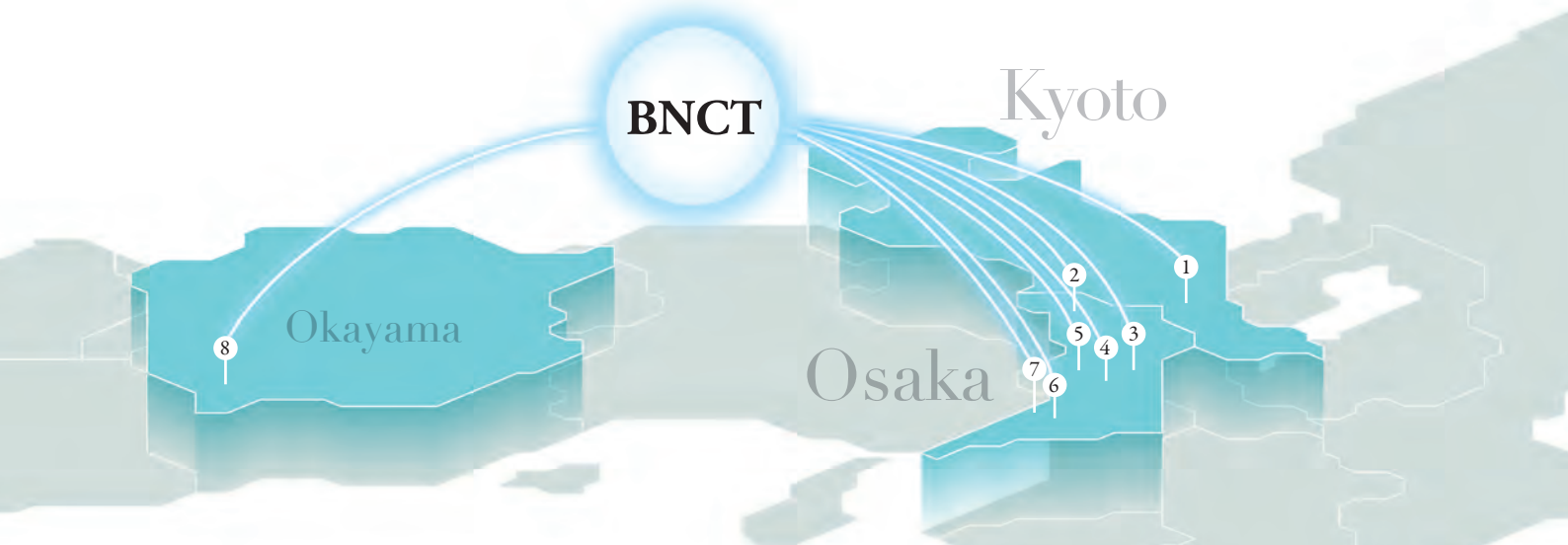
BNCTの普及にはこれらの要素が不可欠です。



## BNCT実用化・普及に向けたネットワーク

4つの分野が同じ目標に向かって革新的な研究開発を進め、密接に連携しあう学際的研究体制によって初めて大きな推進力が生まれます。

そこで平成21年、BNCT研究会が発足。BNCTの早期実用化をめざした産学官連携の取り組みが行われています。



① 京都大学医学部附属病院(専門人材育成、臨床研究の共同実施)

② 大阪大学医学部附属病院・歯学部附属病院  
(臨床研究の共同実施、PET検査、薬剤研究、人材育成)

③ 大阪医科大学附属病院(臨床研究の共同実施)

④ 大阪府立大学  
(ホウ素薬剤とFBPA合成装置の研究・開発、人材育成)

ステラファーマ株式会社  
(大阪府立大学とホウ素薬剤とFBPA合成装置の研究・開発)

⑤ 医療法人錦秀会 阪和第二泉北病院  
阪和インテリジェント医療センター(PET検査)

⑥ 京都大学原子炉実験所  
(基礎研究、臨床研究、専門人材育成、世界初の普及型加速器開発)

住友重機械工業株式会社  
(世界初の病院併設可能なBNCT小型加速器の開発)

⑦ りんくう総合医療センター(臨床研究の共同実施)

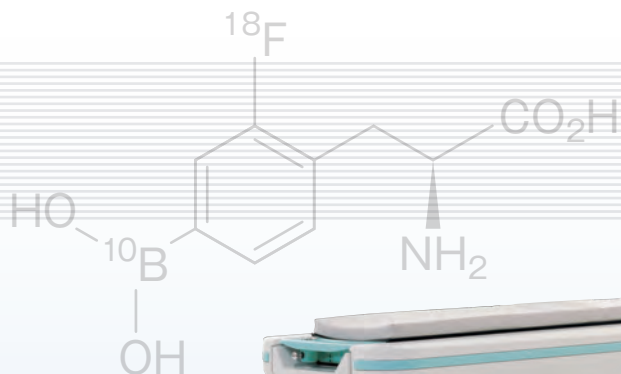
⑧ 川崎医科大学附属病院(臨床研究の共同実施)

### 臨床研究の共同実施機関

- ・近畿大学医学部 内科学腫瘍内科部門
- ・和歌山県立医科大学 放射線科
- ・兵庫県立尼崎病院 呼吸器内科
- ・兵庫医科大学 呼吸器内科
- ・岡山大学医学部 脳神経外科
- その他、多数の医療機関等の参画を得ています。

# PET検査

ホウ素薬剤のがんへの集積状態を画像化し、  
BNCTの適応の有無を診断する



BNCTを行う際には、

治療対象のがんにホウ素( $^{10}\text{B}$ )薬剤が  
高い選択性でもって集積していることが必要です。

がんへのホウ素薬剤の集積の程度は、中性子を照射した場合の吸収線量に直接影響します。  
また、正常組織への低集積を確認することによって、BNCTを安全に行うことが可能になります。

特定のホウ素薬剤のがんおよび周辺組織への集積を測定する場合、  
陽電子放射断層法(Positron Emission Tomography、PET)を利用することができます。

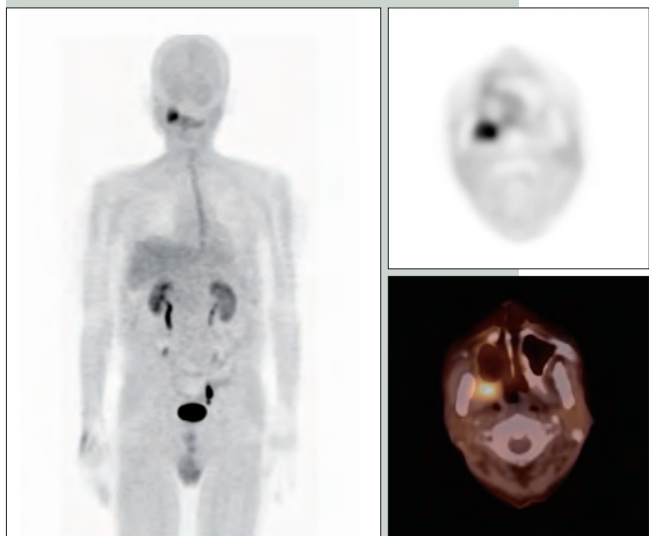
PET検査は極微量の放射性化合物・医薬品を投与した後、その全身分布を画像化します。

がんにはホウ素( $^{10}\text{B}$ )を運ぶためのホウ素薬剤を放射性核種で標識し投与すると、  
がんへのホウ素集積の程度を患者さんごとに確認することができます。

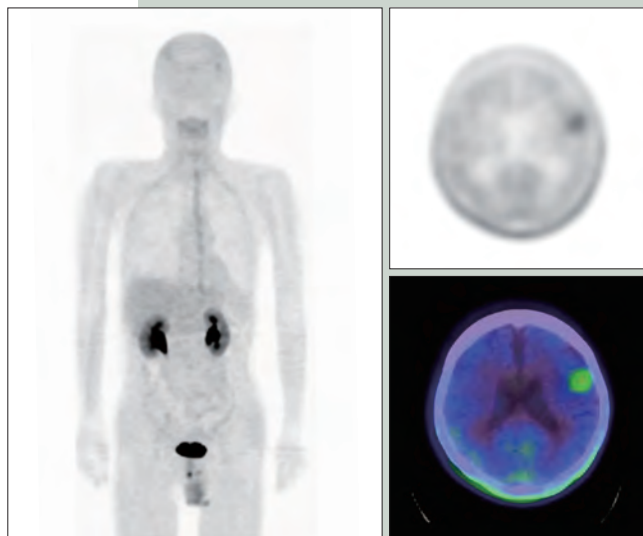
## 頭頸部がん 集積例

## FBPA PET

## 脳腫瘍疑 非集積例



73才男性、4年前に右上顎洞がんと診断され、外科的切除術、放射線化学療法、BNCTを施行。その後、治療部位に腫瘍が再び出現したためFBPA PET検査を施行しました。腫瘍に一致してFBPAの高集積が認められました。集積の程度は周辺の正常部位と比較して約5倍であり、がんの再発、BNCTの適応と診断されました(大阪大学 加藤逸郎先生の症例)。



63才男性、1年前に肺がんと診断され外科的に切除。その後、左前頭葉に転移が出現しました。ガンマナイフによる放射線治療を施行後、輪状に造影される腫瘍が残存しています。FBPA PETでは、腫瘍への集積の程度は周辺脳組織の約2倍程度であり、高くありません。BNCTの適応ではないと診断されました(大阪医科大学 宮武伸一先生の症例)。

# ホウ素薬剤

ホウ素を選択的にがんを集積させる  
高性能ホウ素薬剤の開発

BNCTにおいて、ホウ素薬剤の開発は最重要テーマのひとつです。これまでに多様な種類のホウ素化合物が分子設計・合成され、評価されてきましたが、現在においても臨床研究に実用化されているのは“第一世代のBSH”および“第二世代のBPA”の二つのみで、これらに替わる“第三世代のホウ素薬剤”は未だに生み出されていません。

## 「BPA」+「BSH」 異なるタイプのホウ素剤を併用

研究者の絶え間ない努力によって日々進化をとげているホウ素薬剤ですが、現在ではBPAおよびBSHのそれぞれの特長を活かした併用療法が開発されています。BPAは高い選択性と濃度差でがん優れた集積性を示すホウ素化合物です。一方BSHはがん選択性(T/N比)や細胞内集積性は低いものの、がん細胞周辺に分布することが報告されています。

## 新規な<sup>10</sup>B-ホウ素薬剤の 開発動向

効果的な新規ホウ素薬剤の開発を目的に、種々のホウ素化合物の合成が報告されています。その多くは、がん親和性分子を<sup>10</sup>B-ホウ素元素で修飾した化合物です。また、がん組織の毛細血管間隙の粗さを標的としたDDS(薬剤送達システム)などの研究も活発に行われています。

## 「BNCT研究センター」 ホウ素薬剤の開発の拠点整備

大阪府立大学なかもずキャンパス内に「BNCT研究センター」が新たに建設されました。この研究センターには、最新の装置や機器が整備され、新たなホウ素薬剤の開発を核とした実証評価事業や人材育成などが行われます。



# 中性子源

中性子源の開発と照射場に混在する複雑な放射線量のコントロール

## 中性子と放射線

中性子は、電氣的に中性(電荷をもたない)の粒子で、真空中に単独である場合には10.8分の半減期で陽子と電子に壊変します。ほぼ同じ重さの陽子とともに核子として原子核を構成します。中性子はそのエネルギーに依存して多様な反応を起します。このため中性子が存在する場はたいへん多様な放射線で構成されます。BNCTの照射場におかれた患者さんの身体には、主役である熱外中性子以外に、照射場の形成装置から漏えいする放射線と、中性子によって身体の中で発生した放射線が混在する複雑系となるため、照射を担う技師には放射線の知識とともにBNCTについての専門知識が求められます。



## BNCT用中性子源

現状のBNCTは熱外中性子照射を基本としています。わが国においてBNCT用の中性子源として現在利用されている設備は、京大原子炉実験所の研究用原子炉(KUR)重水照射システムとサイクロトロン加速器システムのみです。原子炉と加速器は共に発生中性子を熱外中性子に変換するための減速体系を備えています。熱外中性子のエネルギー範囲は中性子の放射線荷重係数を考慮して0.5eV ~ 40keVとされています。KUR共同利用医療グループは、これまで500症例を超える原子炉中性子によるBNCTを実施し、その有用性を確認、さらなる汎用を実現するため、BNCT用加速器中性子源を開発しました。そして医療としての承認を受けるため2012年10月より再発悪性神経膠腫についての治験を開始、2014年春には、放射線治療歴を有する切除不能な局所再発頭頸部がん(扁平上皮がん)又は切除不能な局所進行頭頸部がん(非扁平上皮がん)の治験を開始しました。

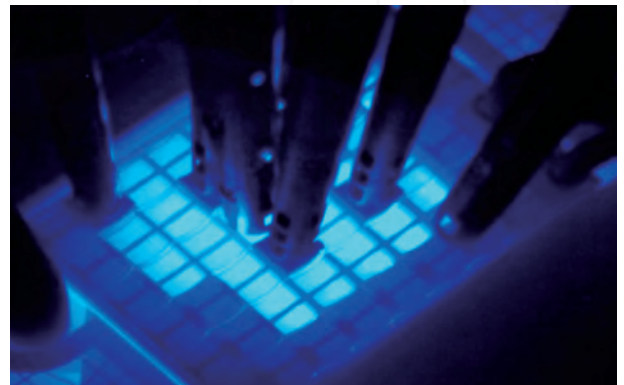


写真1 原子炉中性子源



写真2 加速器中性子源

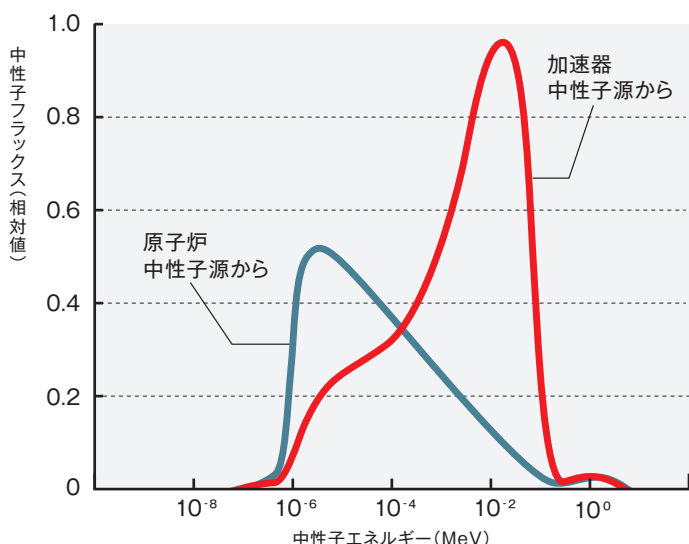


図 熱外中性子エネルギー分布  
原子炉と加速器で形成されている熱外中性子最頻値のエネルギーはそれぞれ約1eVと10keVです。

# BNCTのこれからを担う 若い力が必要です。

## BNCT専門スタッフ育成の目的と課題

日々進歩し続けるがん治療の新たな地平を拓くには、  
BNCTの専門知識、技術をもつ人材教育が必要です。  
私たちがめざすのは従来の放射線治療に関する知識と経験を基盤として  
BNCTを医師とともに実施するBNCT専門スタッフの育成です。  
もちろんBNCTの全面的発展の実現には

- 1 照射の現場に関わり医学研究、臨床を推進する人材
- 2 薬剤濃度(分布)測定の研究を推進する人材
- 3 薬剤の評価や研究開発を推進する人材
- 4 中性子照射場の開発研究を推進する人材

の4分野の人材育成が求められることはいうまでもありません。

BNCT専門スタッフには

医学物理学/放射線生物学/放射線腫瘍学/薬学・核医学の一般的知識の上に  
専門的基礎的知識として、

### 1. 中性子の人体内での相互作用

(核変換、散乱、捕獲反応 | 中性子スペクトル + n・γ 弁別)

### 2. BNCT 用照射場の照射効果

(線質・線量評価と組織反応)

### 3. 生物学的等価線量分布を最適化する治療計画

(放射線の線質・線量分布と<sup>10</sup>B薬剤分布、細胞内外濃度と細胞周期 | DVH+ がん制御確率と余病発生確率)

### 4. 中性子線を主とする漏洩放射線場の安全取り扱いと防護

などが不可欠です。

また広範な知識を習得する上で重要な手段はBNCTの現場作業に密着した実習です。

これらのカリキュラムを整備し、BNCTの未来を担う人材を育成します。

世界に誇る最先端治療をさらに革新していく若い力の参画を期待しています。

## BNCT研究会

京都大学原子炉実験所 / 大阪府泉南郡熊取町朝代西2丁目 Phone: 072-451-2310 <http://www.rri.kyoto-u.ac.jp>  
大阪府政策企画部 / 大阪市中央区大手前2丁目 Phone: 06-6944-6618 <http://www.pref.osaka.lg.jp>  
熊取町企画部 / 大阪府泉南郡熊取町野田1丁目1番1号 Phone: 072-452-9016 <http://www.town.kumatori.lg.jp>

BNCT(ホウ素中性子捕捉療法)の実用化促進は、  
関西イノベーション国際戦略総合特区の事業の柱の  
ひとつに位置づけられています。国の健康医療戦略の  
一環として今後一層注目される医療技術です。  
<http://kansai-tokku.jp/>