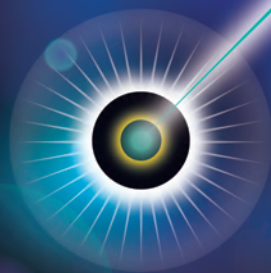
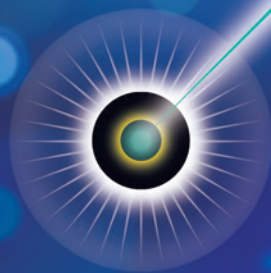
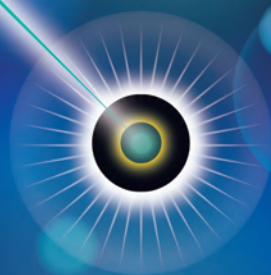


日本の叡智が拓く  
がん治療の新たなる地平

# BNCT

Boron Neutron Capture Therapy

ホウ素中性子捕捉療法



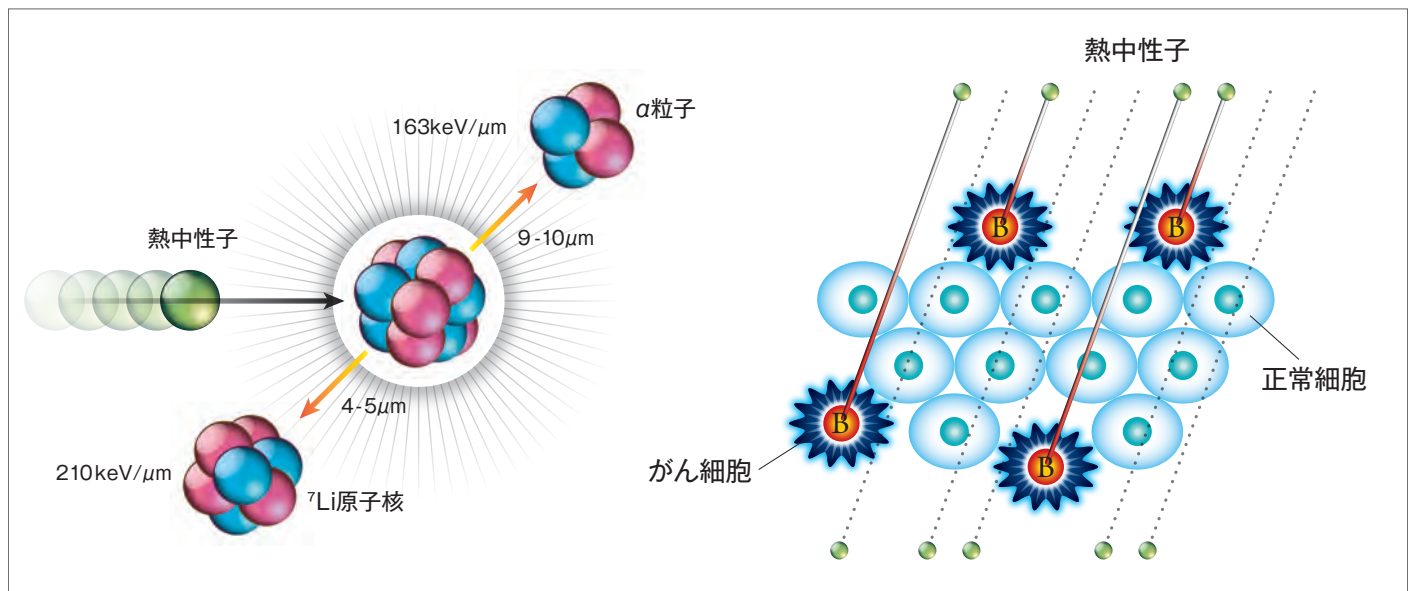
## BNCT事始め

BNCTは細胞レベルでの選択的照射が可能な治療法です。最初の臨床試験は米国で始まりましたが成果を得るにいたらず、わが国に引き継がれて今日の発展をみました。

### BNCTの提案

$^{10}\text{B}$ と熱中性子の核反応～中性子捕獲反応～で放出される $^4\text{He}$ 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アイデアは、中性子発見の4年後の1936年に米国の物理学者Locherによって出されました。熱中性子は様々な原子核によって捕獲されますが、ホウ素原子核による捕獲の確率(捕獲断面積:  $\text{cm}^{-2}$ )は窒素( $^{14}\text{N}$ )の断面積の約2000倍と、生体を構成する諸元素の中で最大の窒素に比べても桁違いに大きく、さらに放出される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。これらのことから、がんの細胞や組織に選択性良く、かつ十分な濃度で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によって、がんの細胞や組織を選択的に破壊することが可能になります。ただ、この反応の確率は窒素との反応の2000倍近いとはいえ、生体中の窒素濃度は非常に高いので、数十ppmのレベルでホウ素が集積する必要があります。



James Chadwick

#### ❖ 中性子の発見

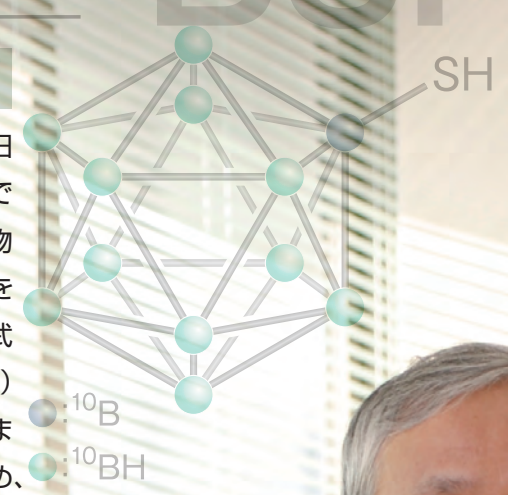
中性子は1932年、英国ケンブリッジ大学のJames Chadwick教授によって発見されました。その前年にはフランスのJoliot-Curie夫妻が、パラフィンに陽子を照射すると極めて透過力の大きい未知の放射線が放出されるという、事実上の発見に等しい現象を捉えていましたが、解釈を誤って中性子発見の栄誉を失ったのは有名なエピソードです。

#### ❖ 世界で最初の臨床研究(米国)

がん治療への応用にはフルエンス率の高い中性子場が不可欠です。そのため、原子炉の出現が待たれました。最初に試みられたのは、米国のブルックヘブン国立研究所(BNL)やマサチューセッツ工科大学(MIT)の原子炉においてです。1951年から10年間、L.E. Farr教授やW.H. Sweet教授らにより悪性脳腫瘍を対象として試みられましたが、治療結果は平均生存期間が6ヶ月にも満たないという惨憺たるものでした。その主たる理由は、ホウ素化合物が脳腫瘍への選択的集積性に乏しかったこと、および、中性子ビームの品質不良とされ、やむなく中断。そして、以後の特に臨床研究はわが国へ引き継がれることとなりました。

# BSH

2-

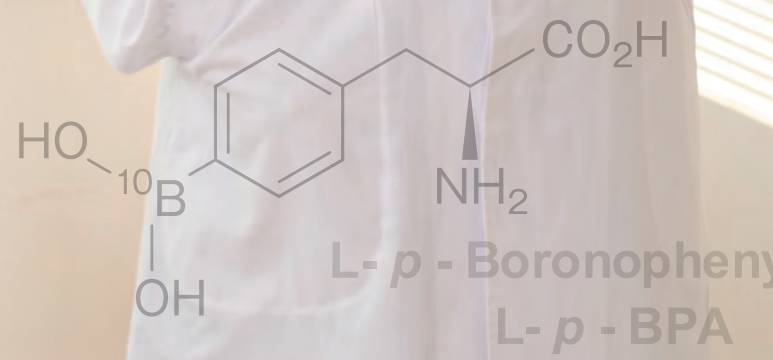
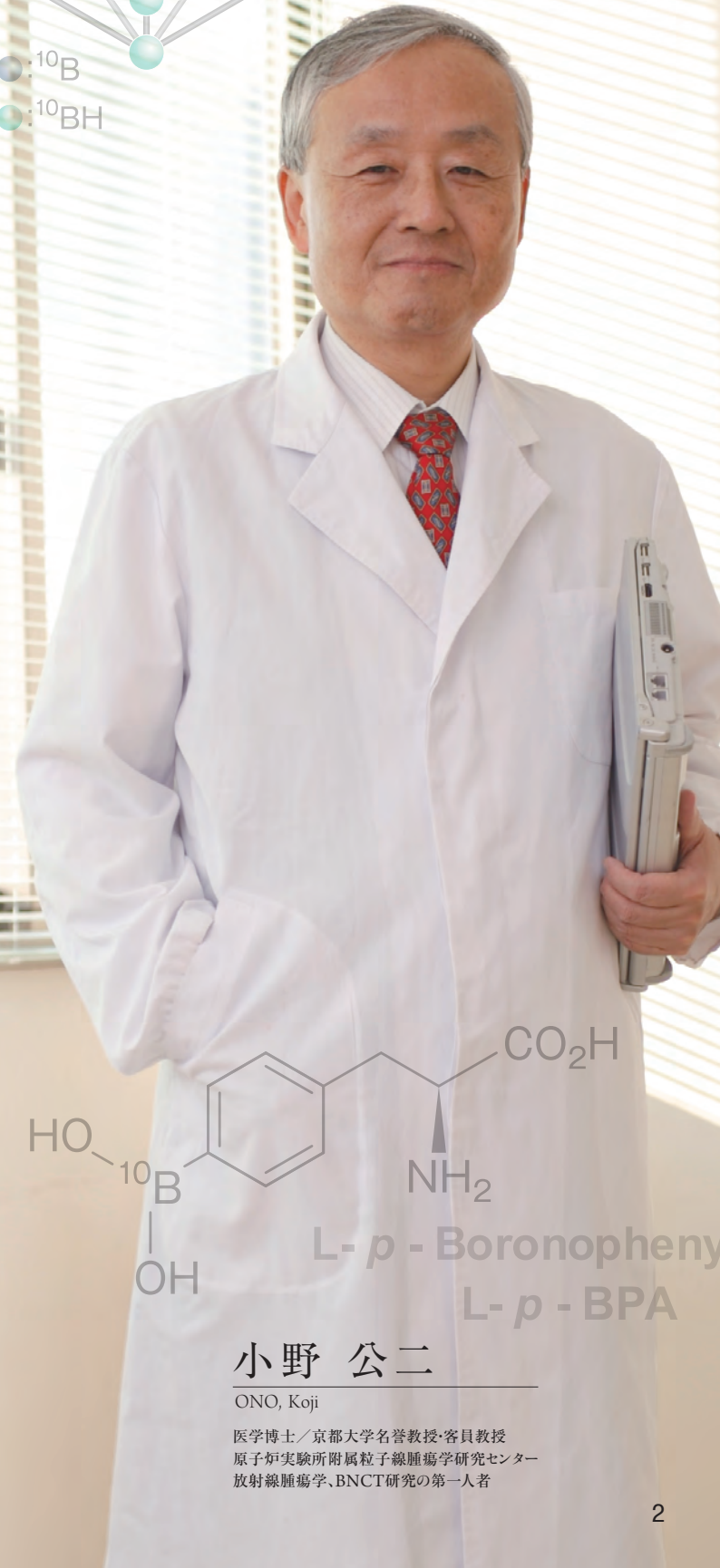


## BSHの登場

1950年代末、基礎研究として小動物を用いた照射実験が旧日本原子力研究所の原研1号炉(JRR-1)や日立炉(HTR)で始まりました。1968年には畠中亘らが新たなホウ素化合物( $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ , 通称BSH)を用い、悪性脳腫瘍患者のBNCTを始めました。中性子源としてはHTRと医療用に改造された武蔵工大炉(MuITR)が用いられ、1974年には、京大炉(KUR)の重水設備の高純度の熱中性子照射場も治療に用いられました。熱中性子ビームは深部への到達性に制約があったため、照射は開頭手術下に行われました(術中照射)。BSHは1分子に12個の $^{10}\text{B}$ 原子を持ち $^{10}\text{B}$ の輸送性に優れ、かつ水溶性が高く使いやすい化合物です。正常脳では血液脳関門によって脳組織への浸透が阻止される一方、関門機能が破綻している悪性脳腫瘍の組織には浸透し、滞留することによって大きな濃度差を生じます。ただ、がんの細胞に積極的に取り込まれる性質はありません。畠中が得た結果は良好で、有効性を示唆していたものの、脳外科医や放射線腫瘍医を十分に納得させるには至りませんでした。

## BNCTの新たな発展の契機となったBPA

三嶋豊(当時神戸大学皮膚科学教授)はX線抵抗性の皮膚がんである悪性黒色腫をBNCTで治療するべく長年にわたって研究を行ってきましたが、メラニン色素の前駆体であるチロシンの類似体としてのL-*para*Boronophenylalanine(L-BPA、以後BPA)に着目し、悪性黒色腫に特異的なBNCT用ホウ素化合物として、臨床応用に向けた基礎研究を進めました。その結果、悪性黒色腫細胞と正常細胞での取り込みには大きな差がありました。その後のFBPA PETによる研究で、悪性黒色腫だけでなく多岐にわたるがんに取り込まれることが分かりました。これはがん細胞で亢進しているアミノ酸輸送に因ると考えられ、今日では多くのがんに対するBNCTで効果が研究されています。BPAが世界で最初に臨床使用されたのは、三嶋らが行った1987年の悪性黒色腫患者のBNCTにおいてでした。また、悪性脳腫瘍に対しては米国のブルックヘブン国立研究所に先行すること約7ヶ月、1994年2月に行われた京大炉(KUR)での悪性神経膠腫の再発患者のBNCTで使われました。がん細胞が選択性をもって取り込む点でBPAはBSHと大きく異なっており、BPAの登場によって、BNCTは初めてがん細胞選択的治療と呼ぶに相応しいものとなったのです。



小野 公二

ONO, Koji

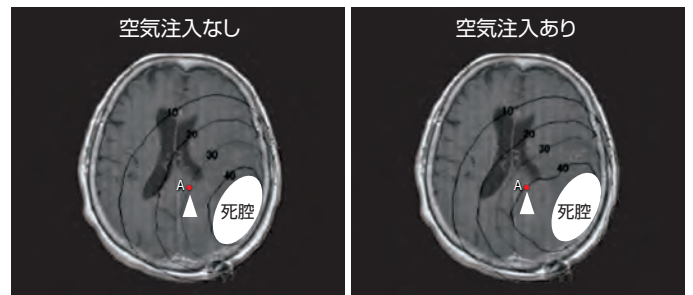
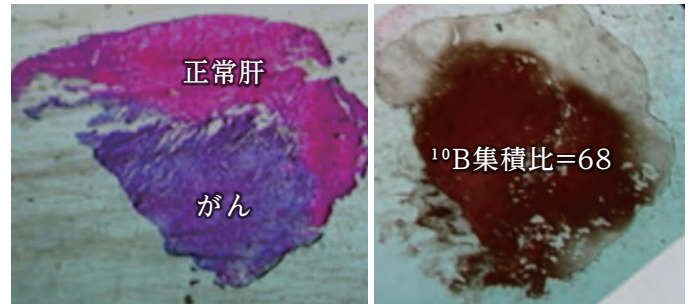
医学博士/京都大学名誉教授・客員教授  
 原子炉実験所附属粒子線腫瘍学研究センター  
 放射線腫瘍学、BNCT研究の第一人者

# 世界のBNCTをリードする日本の基礎・臨床研究と技術開発

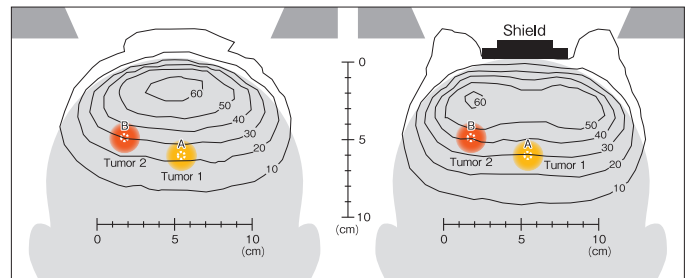
## 我々が決めたCBE (Compound Biological Effectiveness) と基礎技術開発

BNCTでは新規ホウ素化合物の開発とともに、既存の化合物の適応を拡大する基礎研究や効果的な使用法の開発研究が重要になります。ホウ素化合物は微視的分布が複雑で、正常組織を構成する細胞種によってホウ素の集積、線量が異なります。各々の細胞種の損傷が組織の損傷全体にどの様な割合で寄与するのかは、放射線生物学研究でも明らかになっていません。そのため、BNCTでは原則として血液中のホウ素濃度と、組織に照射された中性子フルエンスを基に仮定の線量を計算し、その線量にBPAやBSHの実効RBEとでもいべき変換係数を乗じてX線等価線量を計算しています。この係数はCBE係数と呼ばれ動物実験で求められています。わが国の研究者により皮膚に対するBPA、肝細胞に対するBPA、BSHの値が決定され、悪性黒色腫と肝臓がんのBNCTが可能となりました。

放射線	がん	脳	皮膚	粘膜	肺	肝細胞
$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$						
BPA	3.8	1.35	2.5	4.9	2.3	4.3
BSH	2.5	0.37	0.8	0.3	?	0.9



脳腫瘍ではがん切除後の死腔に空気を非観血的に注入することによって、中性子の深達度を改善し、深在腫瘍も治療の対象にすることができる。死腔が大きい場合には非常に有効である(上図)。A点の線量は30Gy-eqから40Gy-eqに増加。



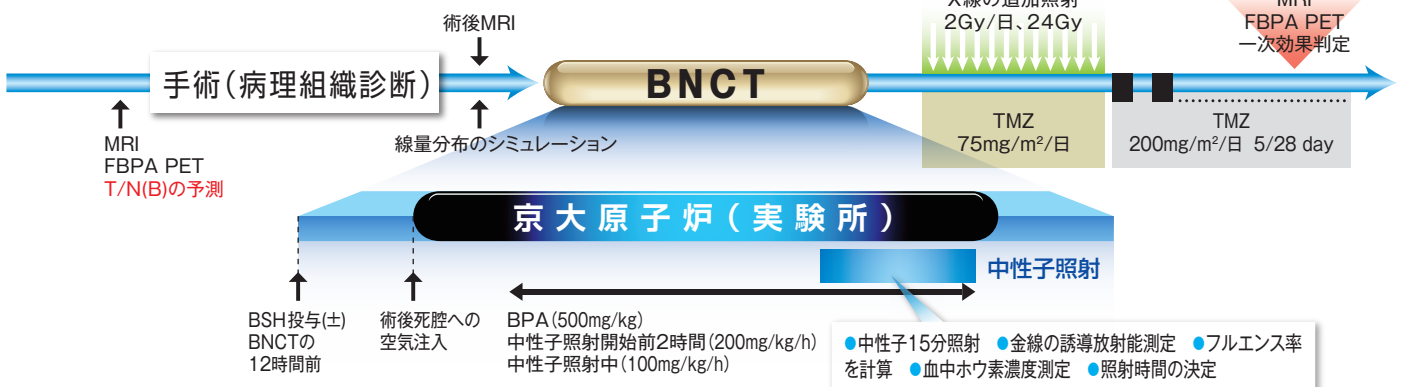
中性子照射野の中央部を遮蔽することによって深部での中性子分布が相対的に改善することも明らかになっている(右図、中央遮蔽の有無で、A、Bの線量を比較)。

ホウ素化合物のがんへの選択的集積を得るために、KURの研究者等によってIVR技術の応用が考案されました。実験肝臓がんにはIVR技術の応用でBSHを選択的に閉じ込めると約70倍の濃度比が達成されました。頭頸部がんでは腫瘍栄養動脈経由の超選択的ホウ素化合物投与も試みられています。

中性子はX線や重荷電粒子線と異なって、生体組織に照射されると霧が広がるように拡散します。そのため、X線などの経験からは意外と思える手法で深部分布が改善できます。

## 我々が確立したBNCTの実施の手順

事前の診察、CT、MRIなどの画像検査、更にFBPA PETによる確認を経て実施されるBNCTの一般の手順を悪性脳腫瘍例で図示します。  
(悪性脳腫瘍例)



## 改良された熱中性子ビーム設備

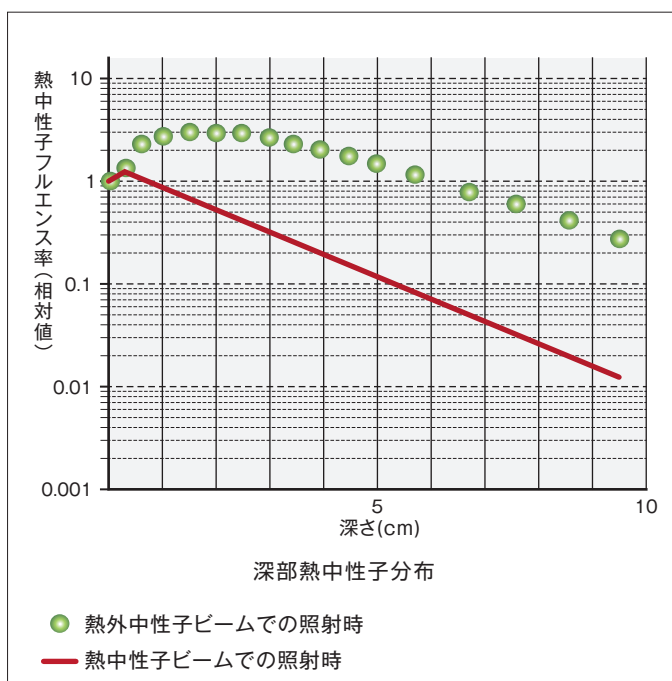
米国でBNCTの臨床研究が失敗に終わった理由には、ホウ素化合物の脳腫瘍への選択的集積性の不足の他に、用いた中性子ビームの低品質、すなわち過度のガンマ線の混入がありました。わが国では改良された中性子ビームポートが臨床研究に用いられました。特にKURには、高純度の熱中

性子を取り出せる重水熱中性子設備が附設されました。この設備はBNCTに特化したものではありませんでしたが、その熱中性子純度はCd比で5000、熱中性子フルエンス率で、 $6 \times 10^{10} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ 、という世界最高水準の大変優れたものでした。

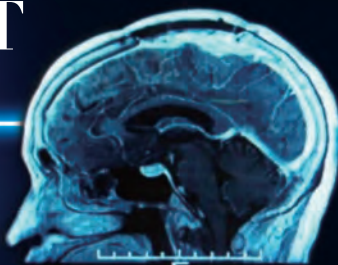
## 熱中性子利用から熱外中性子の利用へ ※別節にて詳述

研究は1980年代の後半から再び盛り上がりを見せ、悪性神経膠腫、特に膠芽腫を対象に想定した基礎研究が進められました。照射された熱外中性子は体内の諸原子との反応で次第にエネルギーを失い、熱中性子に変わります。生体内で生成される熱中性子の深部分布は、2~3cmの深さで最大になり、表面との比は3程度です。

深部での熱中性子の減衰もやや緩やかです。そのため、熱外中性子ビームによる悪性脳腫瘍のBNCTでは照射施設での開頭手術が不要となります。1994年秋には米国がBNLの研究炉で熱外中性子ビームを用いて、非開頭でのBNCTを実施しました。わが国では、KUR附設の重水熱中性子設備を熱外中性子をも利用できる設備にする改造が1995年~1996年に行われました。ただ、熱中性子ビームによるBNCTへの執着が未だ強く、本格的に熱外中性子ビームが利用されるのは、今世紀の到来を待たねばなりません。わが国ではKURに続いて、旧原研の研究炉においても設備の改造が行われました。



## 熱外中性子 BNCT



## FBPA PETの登場 ※別節にて詳述

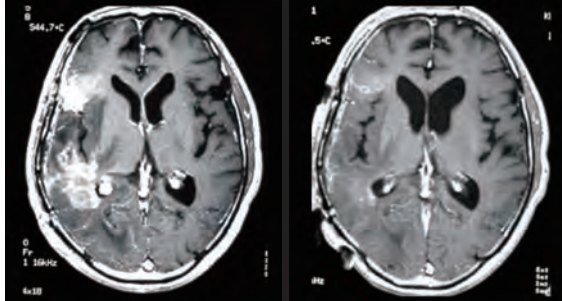
ホウ素化合物の集積が良好ながんでは、BNCTの効果が確実に期待できるため、そうしたがんの患者を事前の検査で選別できると効率の良い治療が可能になります。幸い、BPAは陽電子放出核種である $^{18}\text{F}$ で標識でき、がんへの集

積をPETで確認、更にはがん対正常組織(血液)の $^{18}\text{F}$ 放射能から集積比を予測することができます。このFBPA PETの事前検査に基づいた世界最初のBNCTは1994年2月にKURを用いて行われ、予測どおりの反応・効果を得ました。

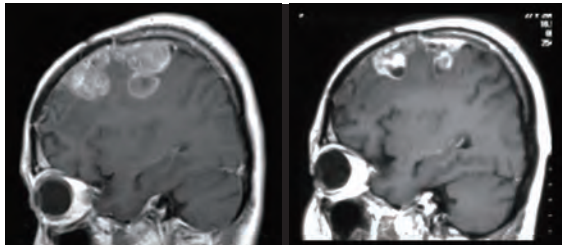
# 日本が誇るBNCT臨床実績

## 悪性脳腫瘍

悪性脳腫瘍、特に悪性神経膠腫はBNCT臨床研究で期待の大きい対象です。BNCTでは一度に大線量の照射が可能のため、X線治療では経験できない早期(2日程度)に劇的な腫瘍の反応(MRI画像の造影病巣の縮退・消失)が散見されます(図:大阪医大症例)。

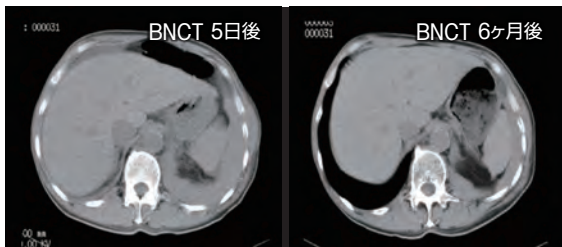


上記以外の脳腫瘍では、X線治療に抵抗性の悪性髄膜腫でも縮退を得、その効果には目すべきものがあります(図:大阪医科大学症例)。



## 悪性胸膜中皮腫

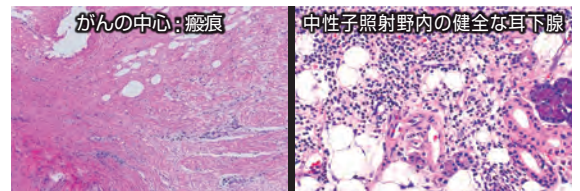
悪性胸膜中皮腫はがんが肋膜に沿って広がるため、複雑な三次元形状を呈します。そのため、現在の高精度放射線治療技術をもってしても、がんが覆われた肺を避けつつがんへの制御線量の照射は不可能で、BNCTのようながん選択性の高い治療手法に期待がかかります。



世界最初の実施例。BNCTが著効を示した(図:兵庫県立尼崎病院症例)。予後、3ヶ月未満と診断されていた激しい胸痛に苛まれていた患者は、BNCT後、数日で激痛が消失しモルヒネの服用から解放された。6ヶ月後のCT検査で、がんの縮退が確認、患者は予想を遥かに超えて10ヶ月生存した。

## 頭頸部がん

頭頸部がんは手術、X線治療、抗がん化学療法の併用療法の標準治療として行われ、再発時、特にX線の再治療が正常組織の耐容線量との関係で行えない状況を克服する手法としてBNCTへの期待が大きくなります。世界最初の頭頸部がんのBNCTは再発耳下腺がん(図:大阪大学症例)2回に分割してBNCTを行った結果、がんは完全に縮退、皮膚反応は乾性落屑にも至りませんでした。薄く緊満した皮膚を避け、直下のがんに対する制御線量の照射は他の手法では不可能で、BNCTの持つ高いがん選択性、優位性が示されました。



BNCT後の手術例では、病理組織検査でがんの完全消失が確認される一方、中性子照射野内には破壊を免れた耳下腺や脂肪細胞がしっかりと残っていることが確認された(図:川崎医科大学症例)。BNCTの持つ選択的効果を顕微鏡レベルで証明した例である。

## 皮膚の悪性黒色腫

BPAは、皮膚悪性黒色腫のホウ素化合物として臨床開発され、病変への高集積が確認されています。病変が小さい場合は、外科的切除で十分に対応できますが、切除範囲が大きい場合や、QOLの低下をきたす部位では、BPAによるBNCTは有用です。



病変の黒色斑の完全消失と、正常皮膚の高品質再生が得られている(悪性黒色腫:川崎医科大学症例)

## その他のがんに対するBNCTの試みと可能性

多発肝臓がんはX線治療や他の粒子線治療の対象とはならず、根治性のある治療手段はありません。臓器全体を照射する必要があるため、がんへの選択的効果が期待できるBNCTの良い対象と考え、前述のIVR技術の応用によるBSHのがんへの閉じ込め実験の成果に基づき数例で臨床応用を試みました。効果は確認されるも不十分で、新たな手法の考案が待たれています。同様に、がん細胞が胸膜に広く播種したがん性胸膜

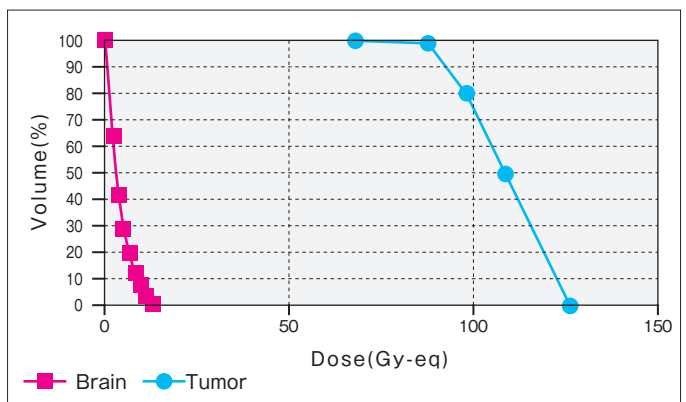
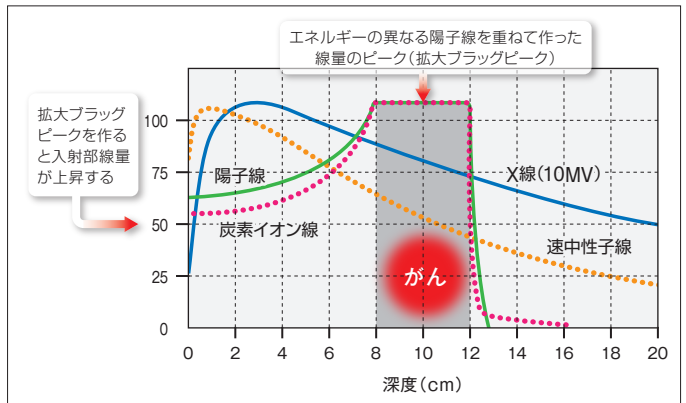
炎の患者にもBPAによるBNCTを試み、比較的良好な結果が得られました。皮膚がんの一種であるバジレット病は進展範囲が広い場合が多く、悪性黒色腫同様に切除によるQOLの低下が避けられない場合や部位では、BNCTが非常に有効です。他のがんのリンパ節転移で何らかの強い症状を伴い、同部位にX線治療歴がある例では、BNCTが奏功した症例が経験されています。

# BNCTの特長とがん放射線治療における位置

## 異次元のがん選択的放射線療法

最近の高精度放射線治療には、“がん選択的放射線療法”、“ピンポイント照射”などとうたわれているものがあり、いかにも放射線はがんのみ照射され、正常組織の被曝がないかのような錯覚を与えていますが、これは全く正しくありません。ブラッグピークが利用できる陽子線治療や炭素線治療でも図に示すように、粒子ががんに達するまでに周囲の正常組織に相当の線量を与えてしまいます。まして、がんの周辺や内部の正常組織(細胞)へはがんと同じ線量が照射されます。

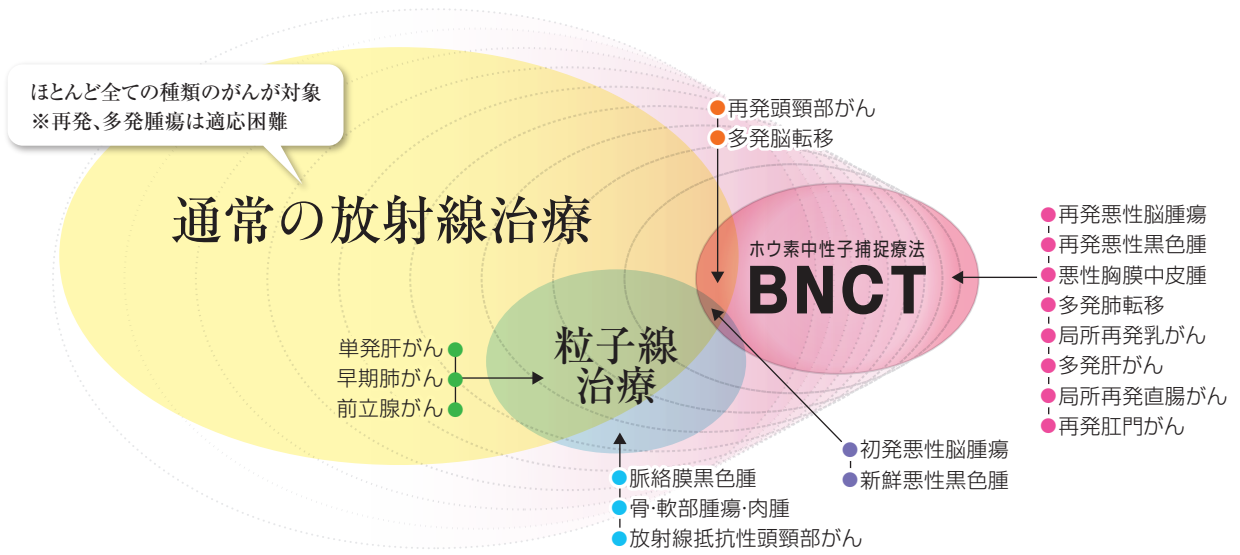
一方、細胞選択的照射が可能なBNCTでは全く事情が異なります。GTV(Gross tumor volume)内の正常細胞すら、がん細胞とは全く異なった線量を受けることになります。これを、DVH(Dose volume histograms)で示す(図)とその違いは明瞭で、正常組織線量とがん(細胞)線量の曲線に全く重なりがありません。DVHの曲線が完全に乖離する治療はBNCTを除いて存在しません。BNCTは真の意味でピンポイント照射であり、がん(細胞)選択的照射なのです。



## BNCTのがん放射線治療における位置と棲み分け

がん放射線治療の主軸は広いがん種や病期をカバーするX線治療であり、このことは将来も変わらないと思われます。また、陽子線治療、炭素線治療は相当部分がX線治療の適応と重なると考えられます。これに対してBNCTは、細胞選択的照射が可能であり、X線治療は勿論のこと、陽子線治療や炭素線治療では対応が困難ながんや病期も原理上、適応

となる可能性があります。将来、がんへの選択的集積性がさらに優れたホウ素薬剤が開発されれば、治療可能深度の限界も解決し、X線治療のような広い適応を有する時期が来るかも知れません。下図に、考えられそうな適応と、他の放射線治療との棲み分けの範囲を示します。





## 畑澤 順

HATAZAWA, Jun

医学博士 / 大阪大学大学院医学系研究科 教授  
放射線統合医学講座 核医学  
核医学、PET装置の草創期から一貫してPETの研究に取り組む

# PET検査

ホウ素のがんへの集積状態を画像化し、  
BNCTの適応・不適応を診断する

BNCTを行う際には、治療対象のがんにホウ素( $^{10}\text{B}$ )が集積していること、周辺の正常組織には集積していないことが必要です。がんへの $^{10}\text{B}$ 集積性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。

特定の化合物の臓器集積性をヒトで測定する場合、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( $^{10}\text{B}$ )を運ぶための担体を放射性核種で標識し投与すると、患者さんごとにがんへのホウ素集積性を推定することができます。

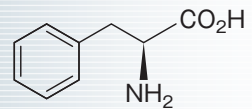


## がん集積性の高いホウ素化合物 ボロノフェニルアラニン

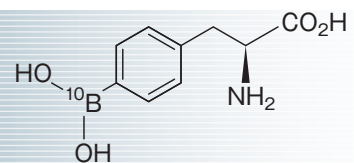
フェニルアラニン(phenylalanine)は芳香族アミノ酸のひとつで、活発に増殖するがん細胞ではその代謝が亢進しています。細胞内では合成できないため、血液中のフェニルアラニンを大量に取り込んで利用します。フェニルアラニンをホウ素( $^{10}\text{B}$ )で標識したボロノフェニルアラニン(borono-phenylalanine、BPA)もがんに大量に取り込まれます。BNCTでは、このBPAを主なホウ素担体として用いています。

BPAの体内分布をPETで画像化するためには、BPAを放射性核種 $^{18}\text{F}$ で標識した化合物フルオロボロノフェニルアラニン( $^{18}\text{F}$ -fluoro-borono-phenylalanine、FBPA)を用います。FBPAもBPAと同様のがん集積性の高い化合物です。

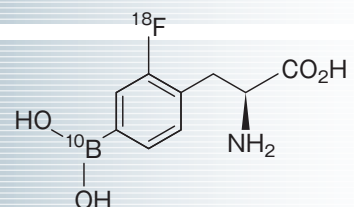
L-フェニルアラニン



L-BPA

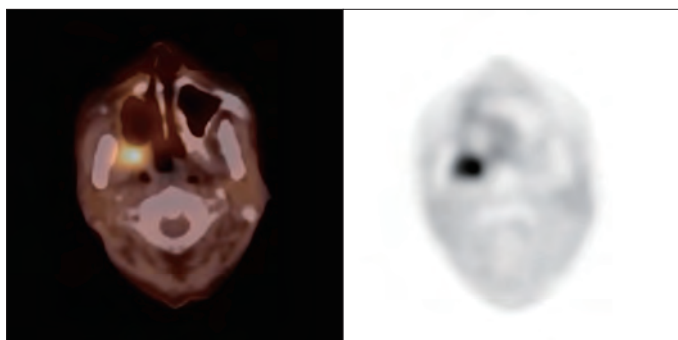


L-FBPA

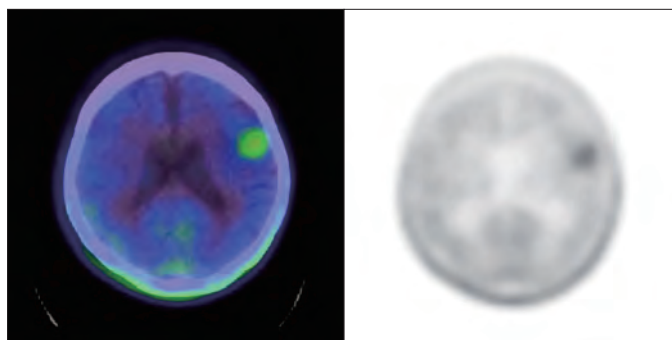




頭頸部がん 集積例 ❖ FBPA PET ❖ 脳腫瘍疑 非集積例



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の高集積を認めました。集積の程度は周辺の正常部位と比較して約5倍であり、がんが再発、BNCTの適応と診断しました(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しました(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細胞に集積させる  
高性能ホウ素薬剤の開発

## <sup>10</sup>B-ホウ素元素と高純度<sup>10</sup>B-濃縮ホウ素の製造

ホウ素(硼素, ボロン:boron)は、原子番号5番、周期表の第2周期、13属に位置する元素で、岩石、地下水や地表水、植物にはホウ酸として広く存在していますが、人体中には存在しません。天然ホウ素元素には、質量数10(<sup>10</sup>B)と質量数11(<sup>11</sup>B)の2つの同位体が存在し、その存在比率は、約1:4で、熱中性子を吸収(捕捉)することができるのは<sup>10</sup>B-ホウ素元素だけです。したがって、BNCTに用いるホウ素薬剤の製造には、原料となる高純度の<sup>10</sup>B-ホウ素元素(<sup>10</sup>B-濃縮ホウ素)が必要です。

現在、天然ホウ素化合物中の<sup>10</sup>Bと<sup>11</sup>Bを選び分け、高濃縮の<sup>10</sup>B-ホウ素を製造するプラントを持ち、大量供給できるのは、日本、米国など数カ国の企業に限られています。また、これらの高濃縮<sup>10</sup>B-ホウ素を原料に用いて、医薬品品質のホウ素化合物が日本、チェコなどで製造されています。



<sup>10</sup>B-製造プラント(ステラケミファ社提供)



切畑 光統

KIRIHATA, Mitsunori

農学博士/大阪府立大学特認教授  
BNCT研究センター ホウ素薬剤化学研究室  
生命化学、世界に先駆けてホウ素薬剤の開発研究に取り組む

## BNCT用高純度ホウ素化合物

### 1 | <sup>10</sup>B-ホウ素薬剤に求められる性質と ホウ素化合物

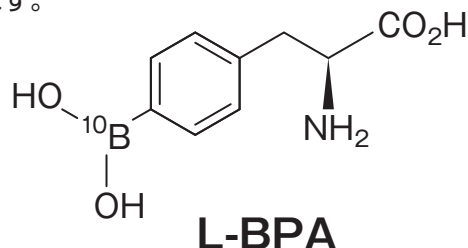
BNCT用ホウ素薬剤には、  
主に次のような性質が求められます。

- がん細胞に選択的に(がん組織/正常組織比(T/N)比 > 3以上)、  
且つ、多量(<sup>10</sup>B-ホウ素濃度20~40 ppm) に集積すること
- それ自身は薬効を持たず、ホウ素送達分子としての  
機能のみを有すること(通常の医薬とは大きく異なる性質)
- 代謝を受けることなく、一定時間がん組織に滞留すること
- 血中に直接投与するため低毒性であること

などです。これらの他に、疎水性/親水性のバランスや1分子中のホウ素元素の占有率などの重要性が、これまでの研究から指摘されています。現在、BNCTの臨床研究には、アミノ酸構造を持つBPAとクラスター構造を持つBSHの2つのホウ素化合物が用いられています。

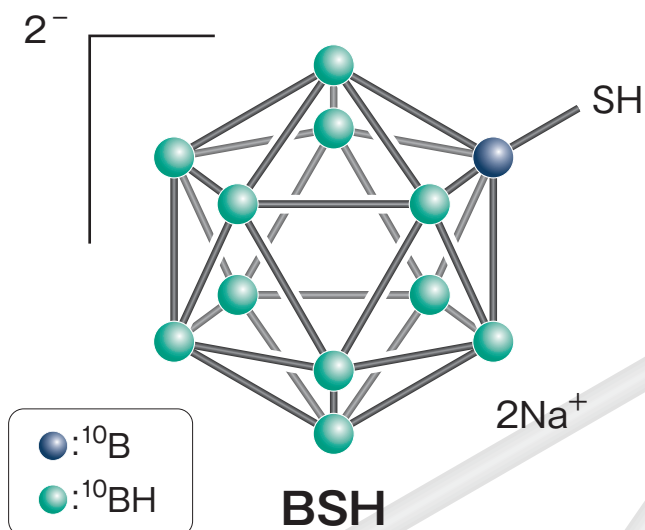
### 2 | L-BPA (L-p-Boronophenylalanine, パラボロノフェニルアラニン)

L-BPAは、メラニン生合成の出発物質であるL-フェニルアラニンに類似することから、当初、メラノーマのBNCTに用いられましたが、その後、他のがんにも優れた集積性を示すことが分かり、現在では脳腫瘍や頭頸部がんのBNCTに用いられています。また、BPAは高い疎水性を示し、中性条件下では殆ど水に溶けないため、D-フルクトースなどの水溶性物質との間で水溶性の複合体を調製し、ホウ素薬剤として用います。



### 3 | BSH (Disodium mercaptoundecahydrododecaborate, BSH)

臨床研究に用いられているもう一つのホウ素薬剤は、20面体の特異な構造を持つホウ素クラスター構造を持つBSHです。BSHは1分子の中に12個のホウ素元素を持つ水溶性イオン性分子で、中性子との反応効率が高く、脳関門を通過することから、当初は脳腫瘍に用いられました。BSHのがん選択性(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。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。



### 4 | 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、がん細胞親和性分子を<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。



がん親和性を持つ<sup>10</sup>B-ホウ素分子の構造

## 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。



# 中性子とその反応

中性子の実体と物質との相互作用とは

## 中性子という実体(姿)とその特性

中性子の姿は、電気的に中性(電荷をもたない)であり、単独で真空中にある場合には10.8分の半減期に従い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。この原子核は核子の組み合わせにより、安定なもの(安定同位体: Stable Isotope <SI>)と不安定なもの(放射性同位体: Radio Isotope: RI)とがあります。

中性子の特性は(物質との間で)どのような相互作用が起こるかで判断されることとなります。医療の場で利用される20~30MeV以下の中性子の相互作用の概念的類別を以下に示します。

1 弾性散乱反応 (n, n)

2 非弾性散乱反応 (n, n')

3 中性子捕獲反応 (n, γ)

4 核変換反応 (n, x)

これらの相互作用は中性子のエネルギーと反応する相手に依存して質(反応の内容)的にも量(反応の確率)的にも異なって生じることになる。

丸橋 晃

MARUHASHI, Akira

工学博士 / 京都大学名誉教授・客員教授  
京都大学原子炉実験所 腫瘍学研究センター  
放射線医学物理学、BNCT専門人材育成の責任者

図-1に示す通り、中性子のエネルギーに依存して多様な反応が起こります。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ることとなります。BNCTの照射場におかれた患者さんの身体中には、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発生した放射線が混在することになります。以下それぞれの反応についてBNCTとの関連に注意しながら概説します。

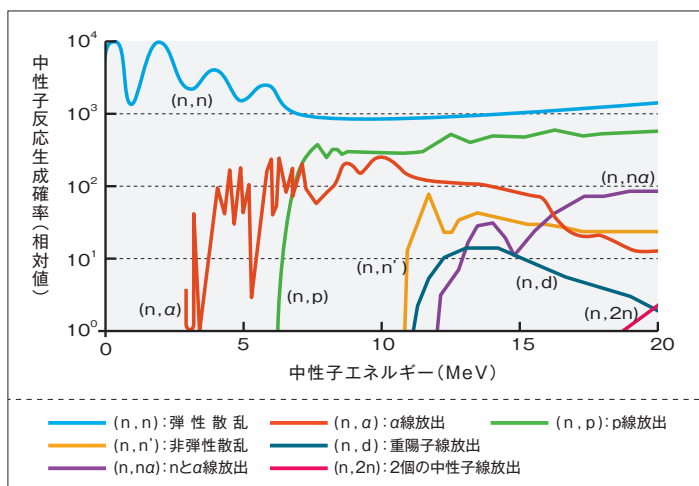


図1  $^{16}\text{O}$ と中性子との間に生じるさまざまな核反応

## 1 弾性散乱反応 (n, n)

弾性散乱とは運動量と運動エネルギーの保存が成り立つ中性子と原子核との散乱現象です。この反応にはポテンシャル散乱と複合核を形成する共鳴散乱があり、後者では中性子のドブロイ波長に基づく波動性が関与し共鳴的な反応がおこります。多くの元素に対して10MeV以下の中性子では

この反応が支配的です。速中性子線治療では水素との弾性散乱反応が主に利用されますが、BNCTでは、この反応は $^{10}\text{B}$ の存在にほとんど無関係であり、がん組織にも正常組織にも同様の影響を与えることになるため、どちらかといえば敬遠される反応です。

## 2 非弾性散乱反応 (n, n')

非弾性散乱では運動量は保存されますが運動エネルギーは保存されません。衝突された原子核の内部エネルギーが増大する励起反応で、高原子番号物質ではMeV以上の中

性に起こる中心的な反応です。この反応は高原子番号物質によるMeV以上の中性子の遮へいという点で有効ですが、医療的な直接的利用はありません。

## 3 中性子捕獲反応 (n, γ)

非弾性散乱反応と異なり、衝突中性子は原子核に吸収されます。このため、この原子核は質量数が1だけ大きい同位体になります。核子の結合エネルギーは多くの元素で8MeV程度です。形成された核はその程度の励起状態となり、励起準位に応じたガンマ線を放出することで励起状態が解消されます。これはガンマ線を放出するだけでBNCTにとって

は望ましくない反応です。しかしながら、BNCTでは血液中あるいは生体標本中の $^{10}\text{B}$ 濃度の測定が基本的なデータとして必要であるため、この反応が即発ガンマ線分析法(PGA)として利用されています。この反応を④の核変換反応の1種と記述することもあります。

## 4 核変換反応 (n, x)

衝突中性子と同位元素により形成された複合核が、反応前とは異なる同位元素の組み合わせに分裂する反応で、この反応は多様です。中でもBNCTで最も重要な反応は $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ と $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ です。

前者はBNCTという名称の由来となっている反応です。BNCTに使用されている0.5eVから40keV程度のエネルギー範囲にある熱外中性子(熱中性子の代表的エネルギーは0.0254eV)が照射され体内でホウ素-10( $^{10}\text{B}$ )に出会い

$\alpha$ 線と $^7\text{Li}$ 線になるまでのプロセスに関する模式図を図2に示します。

後者の $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ 反応では細胞殺傷力が大きい0.58MeVの陽子線が発生します。窒素原子はがん細胞にも正常細胞にも同様に多量存在するため両者に無視できない影響を与えます。特に正常組織の障害(余病)発生に関連する反応として重視する必要があります。

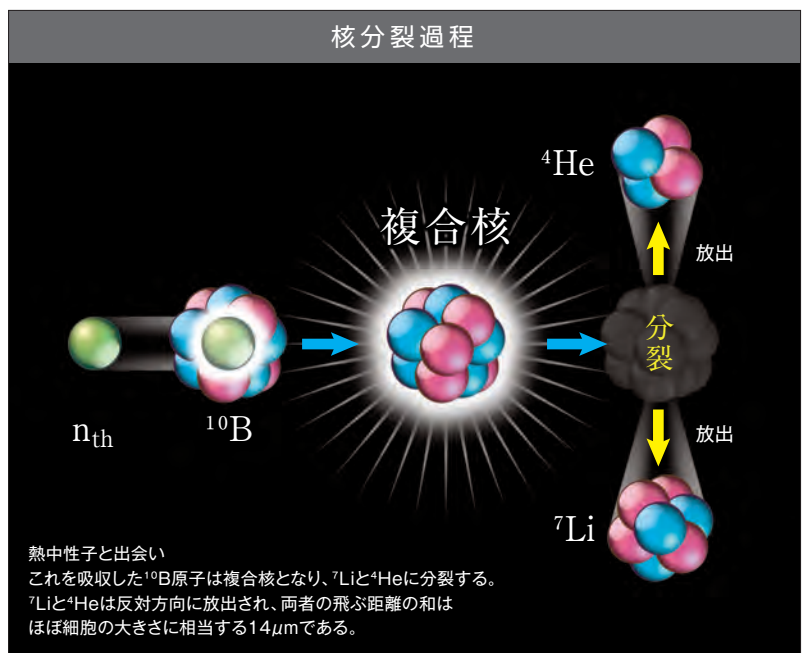
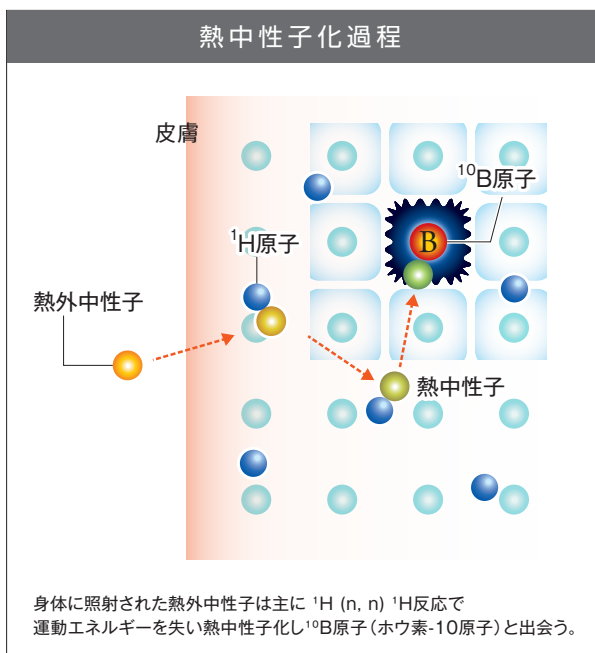


図2 熱外中性子の散乱過程と $^{10}\text{B}$ の核分裂過程、熱中性子化過程

# 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

## 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。我が国においてBNCT用の中性子源として現在利用されている装置は写真1、2に示す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。この体系により形成された熱外中性子エネルギー分布を図3に示します。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。これまでKUR共同利用医療グループは原子炉中性子を用い500症例を超えるBNCTを行いその有用性を確認し、その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。その医療的認可を受けるため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。

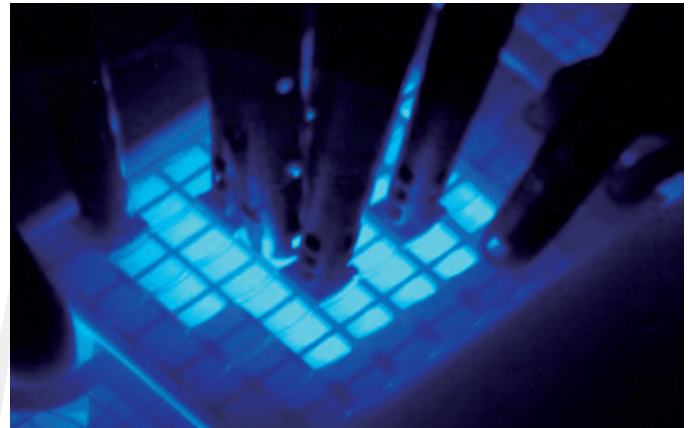


写真1 原子炉中性子源

- 5MW
- 核分裂数：毎秒約 $10^{17}$ 個(炉心：60cm立方)
- 照射孔における利用熱外中性子束：約 $5 \times 10^8 \text{s}^{-1} \text{cm}^{-2}$
- 発生中性子平均エネルギー：約1.5MeV



写真2 加速器中性子源

- 30MeV、1mA陽子
- 中性子発生数：毎秒約 $10^{15}$ 個(標的Be：直径約16cm)
- 照射孔における利用熱外中性子束：約 $1 \times 10^9 \text{s}^{-1} \text{cm}^{-2}$
- 発生中性子平均エネルギー：約10MeV

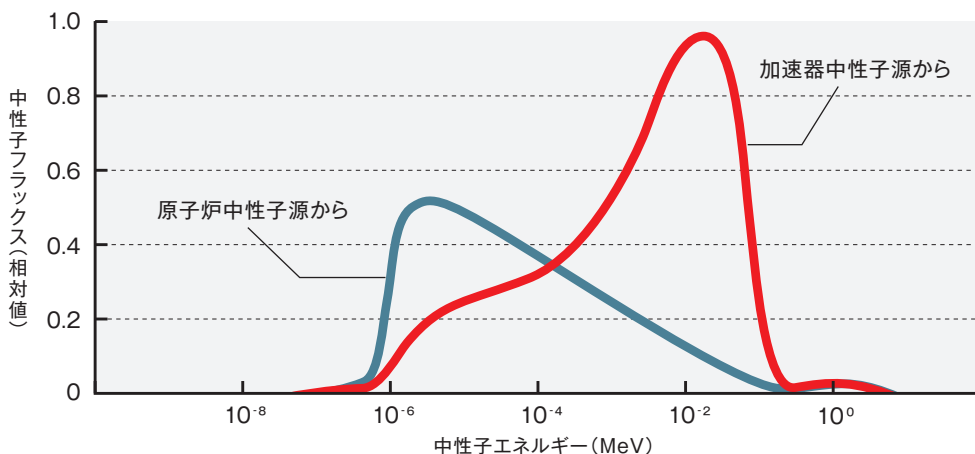


図3 熱外中性子エネルギー分布

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。

## 照射場と体内線量分布

BNCT用熱外中性子照射場を構成する放射線は発生中性子線由来の速中性子線、熱外中性子線、熱中性子線と減速体系中で核反応によって生成されたガンマ線です。さらに水ファントム中の主な放射線は、入射放射線に加えてファントム中で発生する反跳陽子線、反跳酸素線と主に $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ 反応によるガンマ線です。ホウ素薬剤の点滴を受けた人体内では、上記の放射線に $^{10}\text{B}$ 由来の $\alpha$ 線と $^7\text{Li}$ 線、窒素や体液中の塩化ナトリウム等の人体構成元素と中性子の反応によるガンマ線が加わります。

図4に熱外中性子が水ファントム中で減速され熱化したものの分布を示します。これはKUR重水照射設備の熱外中性子モード照射で観測されたものです。熱中性子フラックスのピーク深度は約2.5cmです。このピーク領域の大きさは約5.5cmφで減速コリメータ直径の約半分となっています。熱外中性子の入射方向の広がりやファントム内での減速過程での散乱による広がりが他の放射線治療で使用されているものに比較して大きいことに注目して下さい。これがBNCTのPTV(がんの三次元的画像情報にがんの進展度予測、体動や照射野の曖昧さなどを加味した照射計画用のがんの体積)におけるマージンの取り方を規定する要因となります。

図-5に付与線量・線量分布計画により計算された30ppm $^{10}\text{B}$ 濃度でのがん組織内の $^{10}\text{B}$ 線量、窒素線量、水素線量、ガンマ線線量とこれらの和(全線量)の深部線量分布を示します。この条件で $^{10}\text{B}$ 線量は全体の約85%です。この割合は照射野内で均一でないことにも注目する必要があります。

BNCTの品質を保証するためには以上のようにたいへん複雑な放射線構成を把握し、それぞれの放射線の正確な線量評価と線量対効果曲線の計測が求められます。現在まだ実現されていませんが体内の $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ や $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ 反応分布のリアルタイム測定は最も重要な測定課題です。

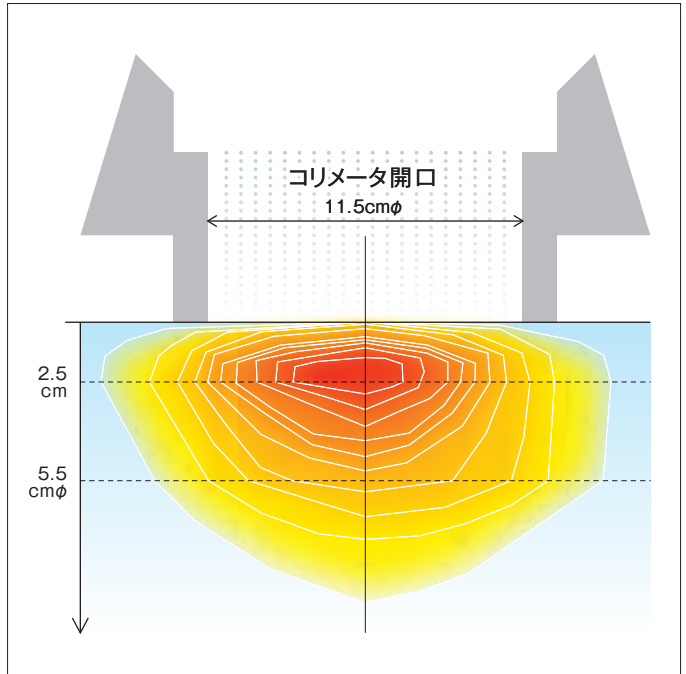


図4 2次元熱中性子分布

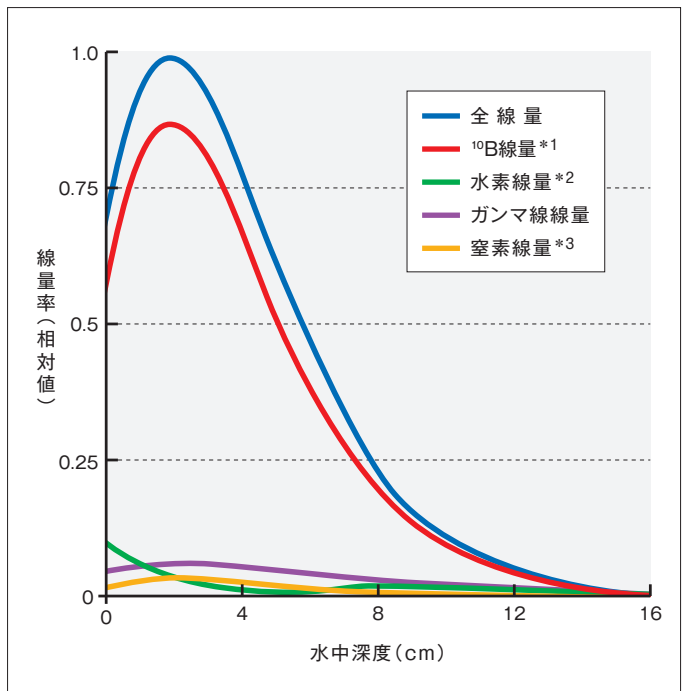


図5 各種放射線深部線量分布

・BNCTに関わるそれぞれの放射線種の線量は線量当量(単位:Gy-eq)として評価されている  
・全線量の最大値を1に正規化

\* 1 : 中性子と薬剤に含まれる $^{10}\text{B}$ との核反応で生じる線量

\* 2 : 中性子と体内の水素原子の弾性散乱で生じる線量

\* 3 : 中性子と体内の窒素原子との核反応で生じる線量

# BNCT専門スタッフ育成の目的と課題

従来の放射線治療に関する知識と経験を基盤として  
中性子捕捉療法を医師とともに実施する  
BNCT専門スタッフの育成を当面の中心的課題とします。  
しかしBNCTの全面的発展の実現には  
下記の4分野の人材育成が求められます。

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

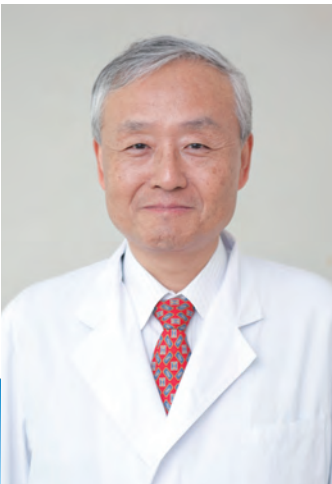
3

薬剤の評価や  
研究開発を  
推進する人材

4

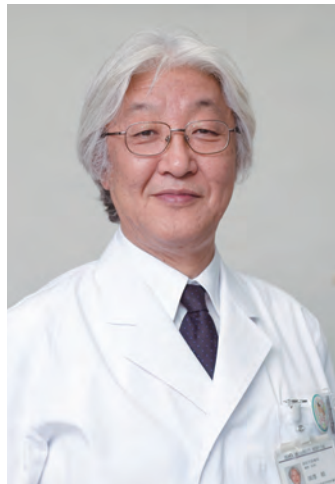
中性子照射場の  
開発研究を  
推進する人材

※人材育成のための教育課題の詳細については別紙を参照してください。



小野 公二

ONO, Koji



畑澤 順

HATAZAWA, Jun



切畑 光統

KIRIHATA, Mitsunori



丸橋 晃

MARUHASHI, Akira

O NO, Koji

H ATA ZAWA, Jun

K IRIHATA, Mitsunori

M ARUHASHI, Akira

## ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)研究会

大阪発のBNCT実用化に向け、産学官が連携し先端のがん医療拠点の形成をめざすため、諸課題を解決する方策を検討

■運営委員=京都大学原子炉実験所長(委員長)/京都大学、大阪大学、大阪府立大学等の学識経験者/関係団体の代表者/関係行政機関の職員  
■推進委員=京都大学総長/大阪府知事/熊取町長 ■オブザーバー=関連民間企業 ■事務局=京都大学原子炉実験所/大阪府/熊取町

## 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 / 大阪府中央区大手前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/>