

総 説

ホウ素化合物を用いる癌の中性子捕捉治療 (BNCT)

福田 寛

Boron Neutron Capture Therapy for Cancer (BNCT) Using Boron Compounds

Hiroshi FUKUDA

(Received November 20, 2015)

1. はじめに

ホウ素-10は熱中中性子を効率良く吸収し(核反応断面積: 3830バーン), $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反応により核分裂して高LET (linear energy transfer) の α 粒子と ^7Li 核 (LET=230 keV/ μm) を放出する。これらの粒子の飛程(組織中で飛ぶ距離)は10 μm 弱で、およそ細胞一個の直径に相当する。正常組織に比べて癌に高い集積性を示すホウ素化合物をあらかじめ癌患者に投与しておいて熱中中性子を照射すれば、癌細胞に選択的に高エネルギーの放射線を与えることができる。この原理を利用した放射線治療はホウ素中性子捕捉治療 (BNCT) と呼ばれている (Fig. 1)。しかし、Fig. 1でわかるように、熱中中性子は生体に均一に存在する窒素と反応して $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ 反応により高LETの陽子を放出する。また、水素と反応して $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$ 反応によりガンマ線を発生する。これらの放射線は腫瘍にも正常組織にも均等に影響を与える。したがって、BNCTの選択性を上げるには、癌細胞にどれだけ多くのホウ素化合物を集積させるかが鍵となる。そこで、BNCTの基礎研究として、癌集積性の高

いホウ素化合物の開発が極めて重要なテーマとなる。

2. 癌集積性を示すホウ素化合物

BNCTは当初、1950年代初めに米国で始められたが、用いたホウ素化合物(硼砂または5ホウ素ナトリウム)の腫瘍集積性が不十分であったこと、熱中中性子の質(高速中性子やガンマ線の混入)の問題から失敗に終わっている。¹⁾ 一方、畠中らは優れたホウ素化合物である $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ (BSH) を選択し、1968年、我が国において悪性脳腫瘍 (malignant glioma) のBNCTが開始された。²⁾ BSH自体には腫瘍集積特異性はなく、また、正常脳血管の脳血液関門 (BBB) を通過しない。脳腫瘍ではBBBが破綻していることを利用して、脳腫瘍に集積させることができる。

一方、三嶋および筆者を含む治療グループは、1987年に ^{10}B -パラボロノフェニルアラニン (BPA) を用いた悪性黒色腫患者のBNCTを成功させた。³⁾ BPAはアミノ酸であり、アミノ酸トランスポートが亢進している癌細胞に集積する。また、メラニン色素の合成能を保持している悪性黒色腫においては、メラニン色素の原料であるチロシンと同様の経路で代謝される⁴⁾ と考えられているため、他の腫瘍よりも集積性が高い。Fig. 2にBSHおよびBPAの構造式を示した。

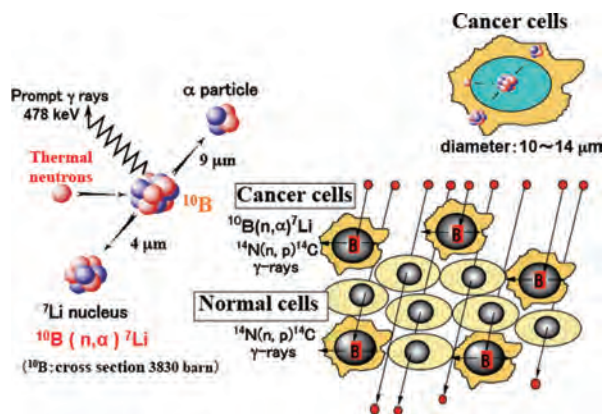


Fig. 1. Principles of boron neutron capture therapy (BNCT)

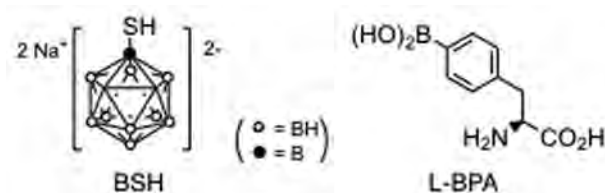


Fig. 2. Chemical structures of BSH and L-BPA

これまでに、ホウ素を標識したアミノ酸、核酸、ポルフィリン化合物、ホウ素薬剤内封型リポソームなど数多くの腫瘍集積性ホウ素化合物が開発されている。⁵⁾ これらの化合物のホウ素源としては、ホウ酸とカゴ形構造を有するホウ素クラスター (Fig. 3) が用いられている。これまでに開発されている、BNCTを目的としたホウ素化合物を Fig. 4, 5 に示した。しかし、現時点までの臨床研究に用いられているのは BSH と BPA のみである。これは、BNCT 用化合物として必要とされる条件が極めて厳しいためである。1つは腫瘍集積のホウ素濃度絶対値である。単に腫瘍/正常組織比が高いだけでは不十分で、十分な核反応を生じて癌細胞を死滅させるには少なくとも $20 \mu\text{g/g}$ を腫瘍に集積させる必要があるとされている。これは、ホウ素濃度およそ 2 ミリモル/L に相当する。抗癌剤がナノモ

ルからピコモルの領域で薬効を発揮するのとは比べると桁違いである。2つ目の条件は、この高濃度投与量で毒性・副作用がないことである。現在、BNCT では BPA 500 mg/kg 体重が投与されているが、問題となる毒性は観察されていない。患者の体重を 60 kg とすれば、実に 1 人あたり 30 g の BPA を投与していることになる。これだけの量で毒性や副作用を生じない化合物を開発することは至難の技である。BPA はある意味では食塩よりも安全な化合物といえる。このことが、人体に安全に投与できる新規ホウ素化合物の開発を困難にしている。例えば、ホウ素ポルフィリン類は BPA よりも腫瘍/正常組織比ははるかに高いが、必要なホウ素濃度を得るための投与量では毒性が出てしまい、臨床試行が中止されている。一方、Fig. 5 に示すようにリポソーム内包型のホウ素化合物が開

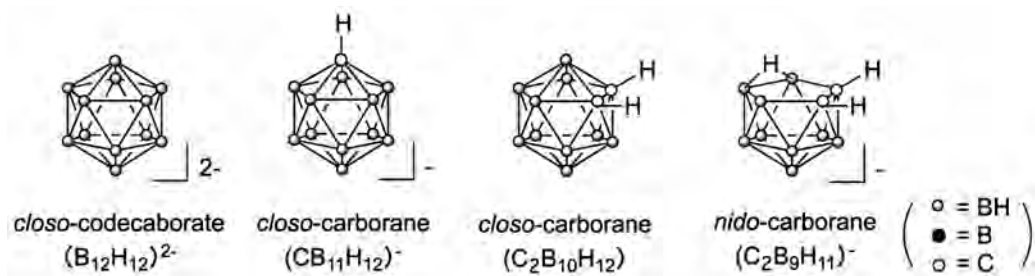


Fig. 3. Various boron clusters (Courtesy of Prof. H. Nakamura, Tokyo Institute of Technology)

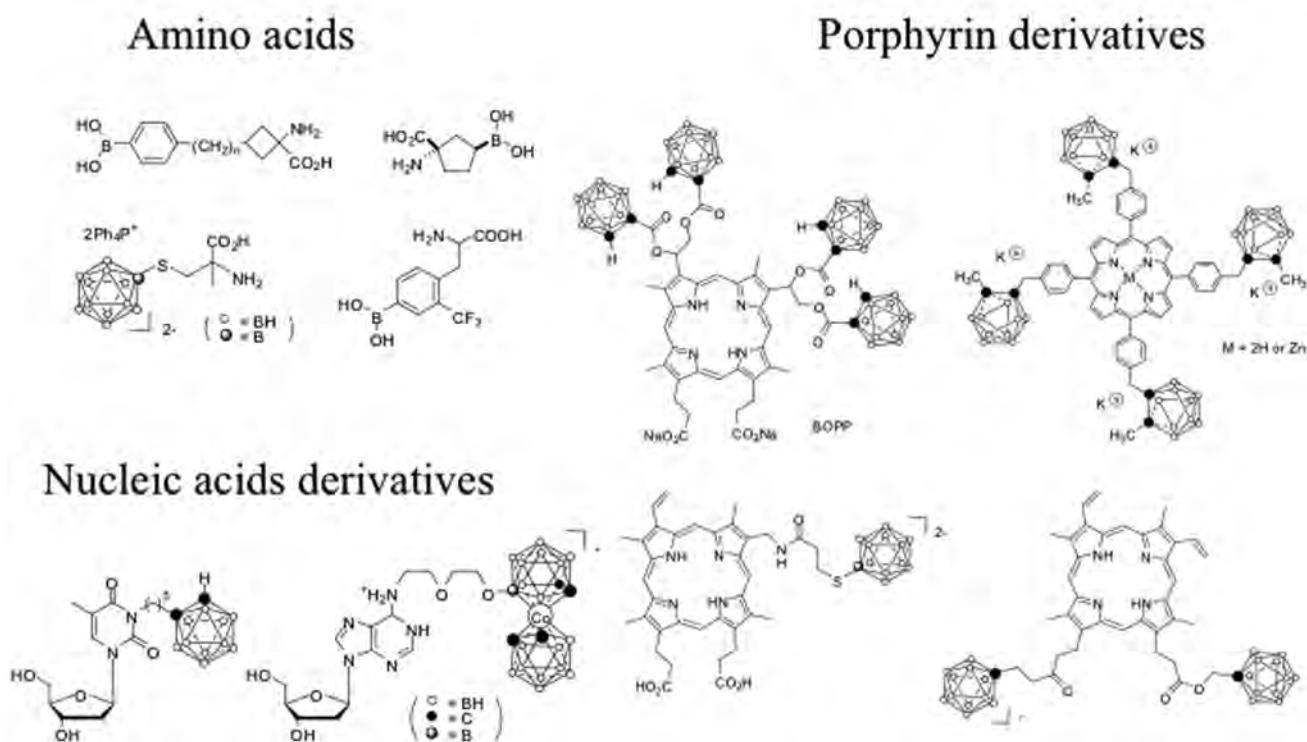


Fig. 4. Tumor-seeking boron compounds (Courtesy of Prof. H. Nakamura, Tokyo Institute of Technology)

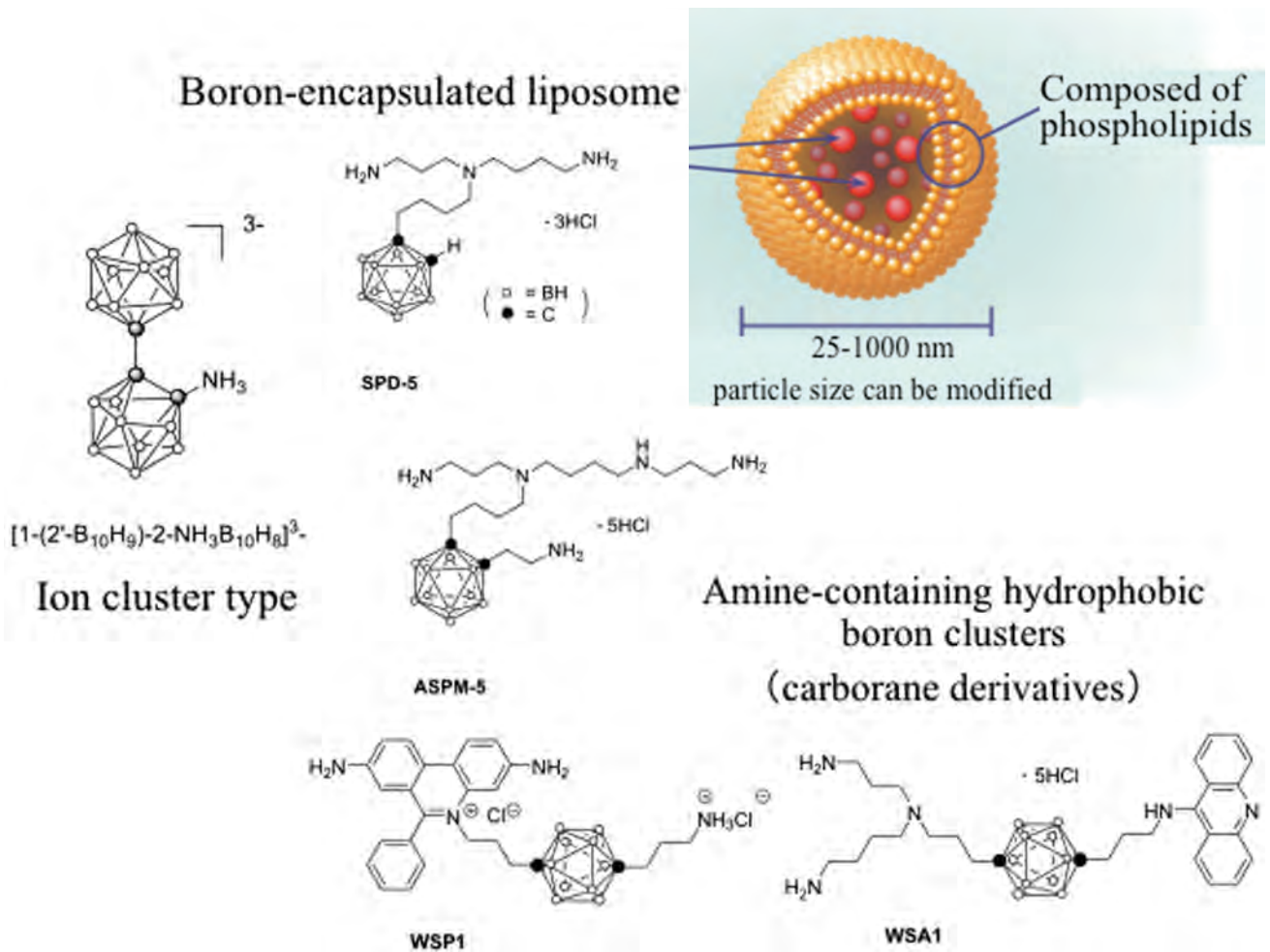


Fig. 5. Boron-encapsulated liposomes (courtesy of Prof. H. Nakamura, Tokyo Institute of Technology)

発され有望視されているが、まだ臨床応用には至っていない。

3. 悪性黒色腫の BNCT — 臨床試行

培養細胞や実験動物を用いた BNCT の効果と障害に関する放射線生物学的研究や薬物動態研究などの基礎研究、およびブタの自然発生黒色腫の BNCT など前臨床試験を積み重ねた後、1987年に悪性黒色腫患者の BNCT 第1例を武蔵工業大学原子炉 (MuITR: 出力 100 kW) において成功させた。³⁾ 当時は、BPA の水溶性が低いため塩酸塩しか利用できず、静脈投与の安全性が確認されていなかった。このため、腫瘍の周辺の皮下に円周上の数点に分割して合計 170–200 mg/kg 体重の BPA を投与した。その後、吉野らが BPA・フルクトース錯体を開発し、⁶⁾ 第7例目からは 170–210 mg/kg 体重の BPA を 3–5 時間かけて点滴静注により投与した。9 例目からは京都大学原子炉 (KUR: 出力 5 MW) で症例を積み重ねて、合計

22 例の治療を行い、良好な局所制御が得られている。⁷⁻⁹⁾ 放射線治療においては、正常組織の耐容線量の範囲で行うのが原則である。皮膚の悪性黒色腫の場合、考慮すべき正常組織は皮膚である。急性放射線皮膚障害の程度はスコア化して表示するのが一般的であり、ここでは 1–5 の 5 段階で表示する。スコア 3 は皮膚の湿潤が見られるが、耐容できる範囲内である。スコア 4 は治癒可能な潰瘍、スコア 5 は難治性の潰瘍や壊死を生じる障害で、スコア 4, 5 は耐容範囲を超えている (Table 1)。22 例中、スコア 4 を超えた患者は 6 例であった。^{10,11)} 通常の放射線治療では、1 回 2 Gy で 30 回 (6 週間) 照射するのが一般的である。この照射法の場合には、皮膚障害を観察しながら途中で照射線量を加減することが可能である。一方、BNCT では必要かつ十分な線量を 1 回で照射するのが原則である。本治療では照射中の腫瘍ホウ素濃度が実測できないため、ホウ素化合物の腫瘍集積性が十分でない場合にも腫瘍を制御することを旨とし

て、正常皮膚の耐容線量の上限值に近い線量で照射（後述）したことが、障害が多くなった一つの原因であろう。また、皮膚線量の推定法については後述するが、あくまでも血液ホウ素濃度を基準にした推定値であり、実際の線量が推定値より過大となることがあり得る。実際に皮膚に照射された中性子線量（中性子フルエンス）は最大のポイントで $0.88-1.49 \times 10^{13}$ n/cm² であった。これを次項で述べる RBE, CBE を考慮した線量に変換すると、15.7-37.1 RBE-Gy であった。

治療効果については、完全寛解（CR-complete remission）が得られたのは 22 例中 15 例で、制御率は 68% であった。これに通常の放射線治療で行われている部分寛解（PR-partial remission）も制御例に加えると、20 例となり制御率は 91% となる（Table 2）。悪性黒色腫が放射線抵抗性であることを考慮すれば、この成績は極めて良好である。しかし、この臨床試行は治療の安全性と有効性を少数例で確認する第 I / II 相試験に相当する。BNCT の有効性を証明するためには第 III 相試験が不可欠であり、今後の課題である。

Table 1. Skin damage in cutaneous melanoma patients after BNCT

Skin score	Findings	Number of case
1	No finding	0/22
2	Pigmentation~ dry desquamation	7/22
3	Erosion~wet desquamation	9/22
4	Healing ulcer	3/22
5	Non-healing ulcer~ necrosis	3/22

Table 2. Local control of cutaneous melanoma treated by BNCT

Local control			Total
CR	PR	NR	
16	5	1	22

CR: complete remission, PR: partial remission, NR: no response. Figures indicate number of patients.

Fig. 6 に BNCT により完治した悪性黒色腫の症例を示した。照射 1 カ月後には腫瘍の壊死が始まり、2 カ月後には腫瘍は著明に縮小している。10 カ月後には色素沈着を残して腫瘍が消失している。

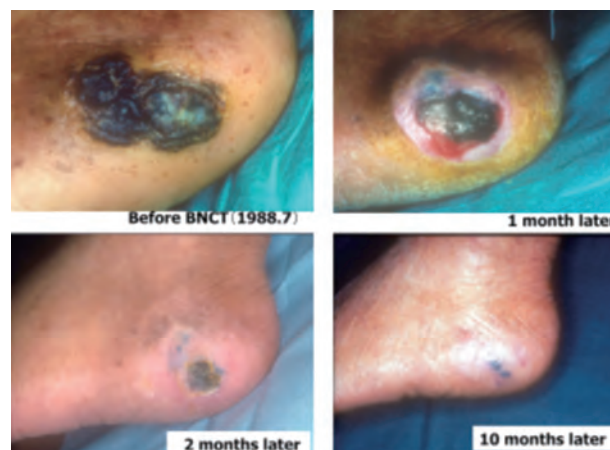


Fig. 6. A patient with plantar melanoma treated by BNCT

He got complete cure of tumor by BNCT for 19 years. Black spot in the right plantar after 10 months is melanin granule but not melanoma cells.

4. BNCT のための放射線生物学的基礎

BNCT は高 LET の放射線を用いる治療であること、ホウ素化合物を用いること、1 回照射で治療を完了させることなど、通常の X 線を用いる放射線治療と大きく異なっている。高 LET の放射線は、X 線に比べて物理線量（吸収線量 - Gy）が同じでも生物学的効果が大きく、その比を生物学的効果比（Relative Biological Effectiveness - RBE）と呼んでいる。この RBE を考慮した線量を Gy-Eq または RBE-Gy で表示する。BNCT では用いるホウ素化合物の組織内あるいは細胞内分布の違いにより、ホウ素の平均濃度が同じでも放射線効果が異なることが知られている。この違いを示すために、CBE（Compound Biological Effectiveness）という概念が用いられる。この概念は言い換えれば、ホウ素化合物の組織・細胞内の微視的分布（micro distribution）を考慮した RBE ということになる。

RBE（CBE）の決定にあたって、BNCT にはもう 1 つ困難な問題がある。BNCT を行った場合、投与した ¹⁰B による ¹⁰B(n, α)⁷Li 反応および生体中の窒素との反応（¹⁴N(n, p)¹⁴C）で生じる粒子はいずれも高 LET である。一方、生体中の水素との反応（¹H(n, γ)²H）で生じるガンマ線、原子炉炉心から構造体を通り過してくるガンマ線は、X 線と同様の低 LET 放射線である。BNCT ではこのように、LET の異なる放射線が混在していること、しかも生体の深さによって、その混合割合が変化することなど、生物効果や RBE（CBE）の評価を行うこ

とは必ずしも容易ではない。

平塚および筆者は、ハムスターを用いて、種々の濃度のBPAを投与してBNCTを行い、正常皮膚の反応(障害)を観察し、これを電子線による効果(障害)と比較した。¹²⁾ その結果、ホウ素を投与しないで熱中性子のみを照射した場合のRBEは2.1であった。ここから混入しているガンマ線の効果を差し引くと、¹⁴N(n, p)¹⁴C反応のRBEは2.9であった。また、BPAを種々の濃度投与した場合の皮膚反応から¹⁰B(n, α)⁷Li反応のRBEを計算すると、2.4であった。また、筆者はBNCTを行った悪性黒色腫患者の皮膚障害を観察して、スコア3を生じるBNCTのCBEは2.5であることを示した。¹¹⁾ このデータはヒトを対象とした唯一のデータであり、我が国はもとより、世界中のBNCT治療グループがこの値を使用している。Table 3に正常組織に対するRBEまたはCBEの値を示した。

BNCTの動物腫瘍に対するCBEの報告は極めて少ない。平塚らはハムスターに移植した悪性黒色腫の増殖抑制に対するすべての放射線を含むBNCTのRBEは2.4、¹⁰B(n, α)⁷Li反応のみのRBE

Table 3. RBE of thermal neutron and CBE of BPA to normal tissue damage

Radiation	Tissues	RBE	CBE
Th. n	Rat skin	3.5	-
Th. n	Rabbit skin	2.7	-
Th. n	Rat spinal cord	1.8	-
Th. n+BPA	Rat skin	-	3.7
Th. n+BPA	Hamster skin ¹²⁾	-	2.4
Th. n+BPA	Human skin ¹¹⁾	-	2.5
Th. n+BPA	Rat spinal cord	-	0.53
Th. n+BPA	Dog brain	-	1.1

From reference (15), modified by the author.
Th. n: thermal neutron

Table 4. RBE of thermal neutron and CBE of BPA to tumor cells

Experimental tumors and assay systems	RBE	CBE
Hela cell, in vitro colony assay ¹⁶⁾	2.83	3.7
MouseB-16 melanoma, in vitro colony assay ¹⁷⁾	2.6	3.3
Rat 9L gliosarcoma, in vivo radiation/in vitro colony assay ¹⁴⁾	-	3.8
Hamster melanoma, in vivo growth delay time ¹⁴⁾	2.0	3.0

From reference (15), modified by the author.

は3.0であることを示した。¹³⁾ 一方、Coderreらは9L gliomaを用いてin vitroおよびin vivoでのCBEは3.6~4.0であることを示した。¹⁴⁾ Table 4にBPAを用いたBNCTの腫瘍に対するCBEを示した。これらのデータの詳細はCoderreらの論文¹⁵⁾を参照されたい。

5. BPAの薬物動態

放射線治療においては、癌を制御するための必要かつ十分な線量を腫瘍に照射する必要がある。この線量を「処方線量」と呼んでいる。また、正常組織の障害を最小限にとどめて治療を行うためには正常組織のホウ素濃度の値も必要である。ところが、癌患者に投与したBPAの腫瘍中の濃度あるいは正常組織の濃度を、中性子照射中に直接測定することは現時点ではできない。

Fig. 7は手術予定の悪性黒色腫患者の協力を得て、170 mg/kg体重のBPAを約4時間で点滴静注して、手術中に測定したホウ素濃度の動態を示したものである。ホウ素濃度はICP-AES法により測定した。血液ホウ素濃度は点滴開始から徐々に上昇し、点滴終了時にピーク(7.3 μg/g血液)を示した後、徐々に減少している。皮膚は点滴終了後、1.2時間後および4.5時間後の2点で、生検により採取しており、ホウ素濃度はそれぞれ7.1、6.0 μg/g(平均6.6 μg/g)および4.6、4.2 μg/g(平均4.4 μg/g)であった。腫瘍および転移リンパ節も皮膚と同時刻に採取したが、ホウ素濃度は1.2時間後で22.2、18.9 μg/g(平均20.6 μg/g)、4.5時間後で10.3、9.1、8.4 μg/g(平均9.3 μg/g)であった。この症例では、腫瘍中のホウ素濃度が点滴終了後急速に減少しており、血液ホウ素濃度の減少とほぼ平行していた。

筆者らは、手術予定の悪性黒色腫患者の血液、

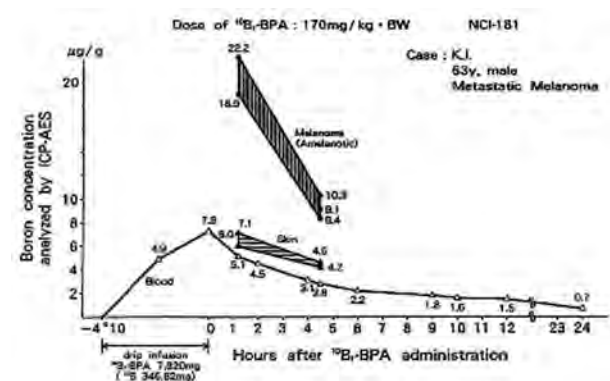


Fig. 7. Pharmacokinetics of BPA in an operated melanoma patient

皮膚，腫瘍ホウ素濃度，および BNCT を行った患者の血液，皮膚のホウ素濃度を解析して，その薬物動態を評価した.¹⁸⁾ Fig. 8 に皮膚/血液ホウ素濃度比を示した．皮膚ホウ素濃度の絶対値は患者ごとのバラツキが大きく，一定の傾向は認められなかった（データ未提示）．しかし，Fig. 8 に示すとおり，皮膚/血液ホウ素濃度比は点滴終了後から6時間まで比較的安定しており， 1.31 ± 0.22 であった．

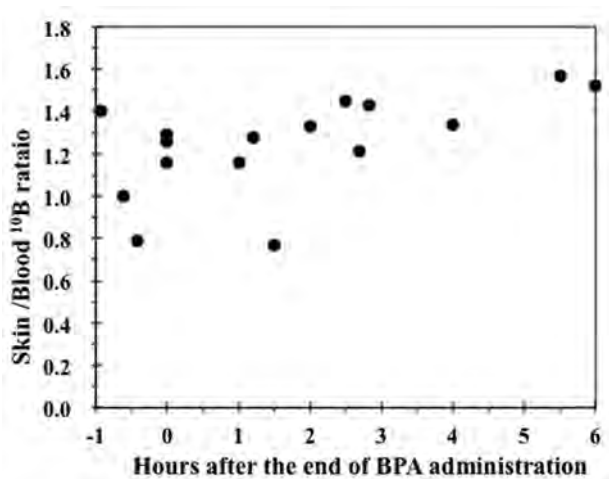


Fig. 8. Skin/blood boron concentration ratio
Time 0 indicates completion of BPA infusion (from ref. 9).

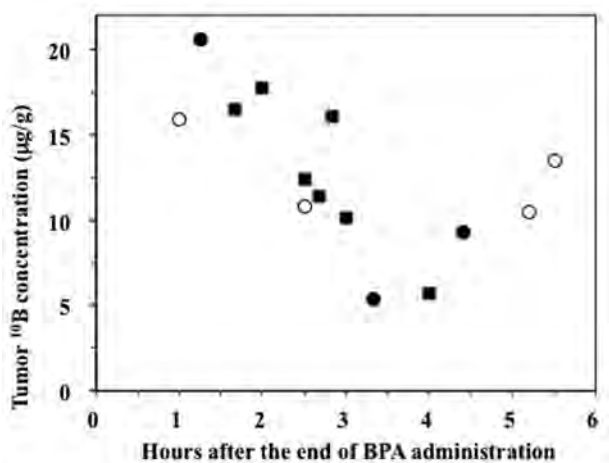


Fig. 9. Boron concentration kinetics in melanoma
●: 170 mg/kg B.W. iv, ■: 85 mg/kg B.W. iv, ○: 50 mg/kg B.W. ×5 times injection into subcutaneous of the buttock (from ref. 9).

Fig. 9 は BPA 点滴終了後の腫瘍ホウ素濃度の推移を示したものである．図から腫瘍濃度は点滴終了後一時間でも $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 程度あるいはそれ以下であることがわかる．また，腫瘍ホウ素濃度は点滴終了後の時間経過とともに低下していた．BPA に

ついて腫瘍ホウ素濃度を人で実測したデータはほとんど報告がなく，この報告は極めて貴重である．この結果をふまえて，現在の BNCT では BPA 投与量は $500 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重が用いられている．また，ホウ素濃度を維持するために，照射終了まで BPA 点滴を継続する方法も採用されている．

Fig. 10 は腫瘍/血液ホウ素濃度比を示したものである．バラツキは大きいものの値は比較的一定で， 3.80 ± 0.83 であった．このデータから我々のグループは，BNCT の際，腫瘍ホウ素濃度を血液ホウ素濃度の 3 倍と仮定して腫瘍線量を推定していた．

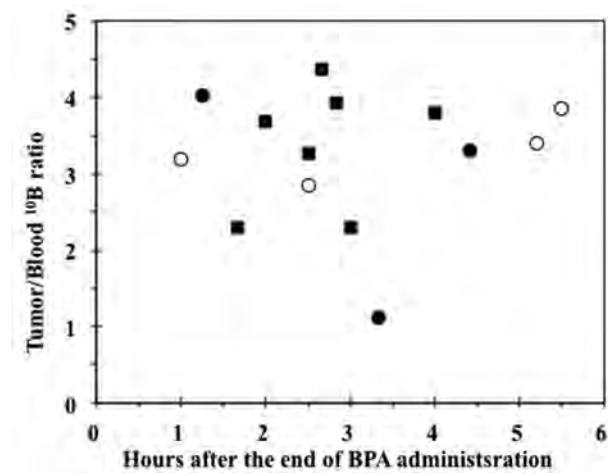


Fig. 10. Tumor/blood boron concentration ratio
(from ref. 9).

6. 悪性黒色腫の BNCT 治療方針

以上述べた BPA の薬物動態，熱中性子の RBE，BPA の CBE，正常組織としての皮膚の耐容線量などを考慮して悪性黒色腫の BNCT の放射線治療計画を以下のように定めた.⁹⁾ 3. で述べた悪性黒色腫の治療は，この原則に従って治療を行ったものである（BPA 点滴静注の患者のみ）．

- 1) 悪性黒色腫の 1 回照射での根治線量は 25 RBE-Gy 以上と仮定する.⁹⁾
- 2) 皮膚の 1 回照射での耐容線量は 18 RBE-Gy 未満とする.¹⁹⁾
- 3) 照射中の腫瘍ホウ素濃度が不明であるため，皮膚の最大許容線量，すなわち 18 RBE-Gy を与える中性子フルエンスを腫瘍の処方線量とする（この条件下で腫瘍のホウ素濃度が十分高く，線量が 25 RBE-Gy を超えれば治癒する）．
- 4) 皮膚に 18 RBE-Gy を与える中性子線量を決定するために，まず照射開始後に血液ホウ素濃

度を採血により実測し、この値を1.3倍して皮膚ホウ素濃度とする。与えられた皮膚ホウ素濃度から、皮膚に耐容線量である18 RBE-Gyを与える中性子フルエンスを計算する。

この方法は、論理的な決定方法ではあるが、照射開始後に最適線量が決定されるという大きな問題点があった。現在では、照射中は採血を行わず、照射開始直前の血液データを、これまでの蓄積から得られた減衰関数に代入して照射中の値を推定している。また、腫瘍および身体各部の線量については、JCDS²⁰⁾と呼ばれる線量評価システムによって予測、評価している。

腫瘍中のホウ素濃度を実測はできないが、推定する方法の一つとして¹⁸F-BPAとポジトロンCT (PET)を用いる画像化・定量法がある。¹⁸F-フルオロデオキシグルコースを用いたPET癌診断は、いまや癌診療に欠かせない診断法として定着している。BPAに¹⁸Fを標識した¹⁸F-BPAは世界に先駆けて石渡らが標識合成に成功した化合物である。²¹⁾その構造式をFig. 11に示した。また、患者での

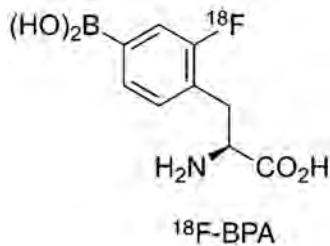


Fig. 11. Chemical structure of ¹⁸F-BPA

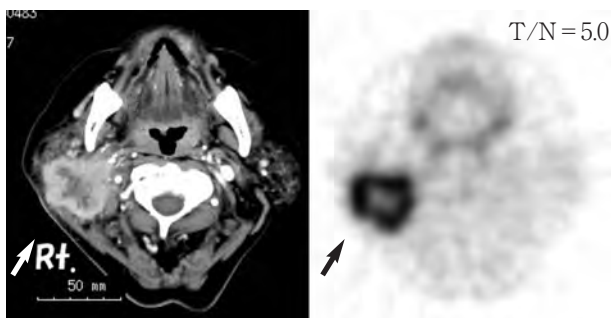


Fig. 12. PET image with ¹⁸F-BPA in a patient with salivary gland cancer (courtesy of Prof. J. Hiratsuka, Kawasaki Medical School)

Left: CT visualized contrast enhancement in the right submandibular tumor (white arrow). Right: PET image visualized high radioactivity in the peripheral part of the tumor with low activity in central necrotic areas (black arrow). T/N: tumor/normal tissue ratio (Courtesy of Prof. J. Hiratsuka, Kawasaki Medical School).

PET 画像化臨床応用も今堀らにより我が国で初めて行われた。²²⁾ Fig. 12は耳下腺癌の患者の¹⁸F-BPAによるPET画像を示したものである。右耳下腺部の腫瘍に高い集積が見られる。腫瘍と反対側正常部との比は5.0であった。¹⁸F-BPAを用いたPETは、現在、治療前に腫瘍のBPA集積程度を推定する唯一の方法としてBNCT治療適応の決定に重要な役割を果たしている。治療グループによって用いる値は多少異なる。

腫瘍のBPA集積程度を推定するもう一つの方法は即発ガンマ線を利用した核医学画像法である。Fig. 1に示すように、¹⁰B(n, α)⁷Li反応の際に478 keVの即発ガンマ線が発生する。発生するガンマ線量は生体内の¹⁰B量に比例するので、このガンマ線を検出すれば、原理的にはBNCTを行っている間に生体内の¹⁰Bの局在と量を画像化・定量できることになる。この方法はPG-SPECT法²³⁾ (prompt-gamma single photon emission computed tomography)と呼ばれている。しかし、照射場は種々のエネルギーのガンマ線が混在しており、ノイズの多い環境の中で478 keVのガンマ線を弁別し(エネルギー分解能が高い)、しかもエネルギーの高いガンマ線に対して十分感度の高い検出器を採用すること、生体内での減弱の補正法、また、治療への応用を考えると画像の空間分解能は10 mm以下であることなど、技術的ハードルは極めて高く、現状ではモデル計算や、要素技術の初歩的実験の段階にとどまっている。

7. 悪性黒色腫以外の癌に対するBNCT

島中らにより始められた悪性脳腫瘍のBNCTは、基本的に手術により開頭して照射を行っていた。これは、熱中性子がせいぜい2-3 cmの深さまでしか到達しないことによる。手術で大部分の腫瘍を摘出して、残存病巣および浸潤病巣に対してBNCTを行うのが基本であった。一方、5 cm程度の深部まで到達できる熱外中性子がKUR, JRR-4(日本原子力開発機構4号原子炉)で利用できるようになったことにより、脳腫瘍のBNCTは非開頭で照射を行うのが基本となった。最近の治療成績では膠芽腫の2年生存率で50%、生存中央月数で24カ月を超えるに至っている。²⁴⁾

2001年末、加藤ら²⁵⁾により再発耳下腺癌に対するBNCTが世界で初めて行われた。従来の放射線治療では到底不可能と考えられていた巨大な再発

腫瘍を複数回の BNCT で制御できたことは、世界の BNCT 研究者に大きなインパクトを与えた。その後、欧州でも再発頭頸部癌を対象とした BNCT 臨床試験研究が開始されるに至った。

また、我が国では悪性髄膜腫²⁶⁾ および多発肝癌・肺癌（中皮腫を含む）に対する BNCT の先駆的試み²⁷⁾ など、BNCT の適応拡大のための努力が続けられている。

8. 世界における BNCT 臨床試行の状況

世界に目を向けると、1984 年には国際中性子捕捉治療学会が設立され、BNCT 研究の機運が高まった。また、畠中グループによって行われていた脳腫瘍の BNCT、および 1987 年に始まった BPA を用いる悪性黒色腫の BNCT など、我が国での研究の進展に刺激され、1994 年に米国ブルックヘブン研究所で熱外中性子を用いた脳腫瘍の臨床試行が再開された。²⁸⁾ また、マサチューセッツ工科大学でも熱外中性子を用いた悪性黒色腫の臨床試行が再開された。²⁹⁾ さらに、ヨーロッパではオランダ (Petten),³⁰⁾ スウェーデン (Studvik),³¹⁾ フィンランド (Espoo)³²⁾ など、主に脳腫瘍を対象として相次いで臨床試行が行われた。しかし、臨床試行を実施して一定の効果が得られたものの、研究費を継続できるだけの成果が得られず、撤退あるいは休止に追い込まれている。現在も研究を継続しているのはフィンランドおよび台湾 (Tsing

Hua)³⁴⁾ のみである。

前項で述べたように、2011 年の東日本大震災までは、我が国は世界で最も精力的に BNCT の基礎研究および臨床試行を行っており、世界の BNCT 研究の牽引車であった。KUR での BNCT の累積件数は、2010 年（平成 22 年）12 月末の時点で 306 件に達していた。また、JRR-4（日本原子力開発機構 4 号原子炉）では 1999 年から 2012 年 7 月時点までに、107 例の医療照射が実施されていた。しかし、震災後、研究炉はすべて停止しており BNCT は中断されている。現在、安全対策審査をクリアするための準備を進めているものの、再開のめどは立っていない。

一方では、次世代 BNCT として期待されている加速器 BNCT（後述）の臨床治験が KUR で開始されており、その成果が待たれる。

9. 加速器 BNCT

研究用原子炉（出力 1–5MW）から十分な量の熱中性子あるいは熱外中性子を得るのは容易で、これまで BNCT の中性子源には研究用原子炉が用いられていた。しかし、BNCT を臨床治療として実用化するために原子炉を病院内に設置することは法規制上も国民の感情上も極めて困難である。さらに、福島原子力発電所事故後の現在ではほとんど不可能といえる。加速器を用いる BNCT の提案は古くからなされていたが、十分な量の熱中性

Table 5. Accelerators for BNCT under development

Accelerator, proton beam				Neutron generating target			2014.07.06
Accelerator	Type	Proton energy (MeV)	Current (mA)	Nuclear reaction	Max Neutron energy (MeV)	Target status	Remarks
Dynamitron	ES	2.8	20	${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$	~1.1	Solid	IBA Methods 2005-2007
Cyclotron	RF	30	1	${}^9\text{Be}(p, xn){}^9\text{B}$	~28	Solid	KUR-Sumitomo 2007~installed
RFQ-DTL	RF	8	10	${}^9\text{Be}(p, n){}^9\text{B}$	~6	Solid	Tsukuba-KEK – Mitsubishi 2011-
RFQ	RF	2.5	20	${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$	~0.8	Solid	Natl Cancer Inst – CICS 2011-
Hyperion 4	ES	2.4-2.8	15-30	${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$	0.7~1.1	Liquid	Osaka Univ. – Sumisho 2013~
Dynamitron	ES	2.8	15	${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$	~1.1	Solid	Nagoya Univ. – 2014~
Hyperion 4 or RFQ	ES or RF	1.92	20	${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$	0.07~0.2	Liquid	Tokyo Inst. Tech. ?

RF: radio frequency, ES: electro static.

Courtesy of associate Prof. T. Kobayashi, Kyoto University Research Reactor Institute.

子(熱外中性子)を得るためには、20 mA 程度の
大電流を必要とし、高熱に耐える頑強なターゲッ
トシステムの開発や、種々の技術的問題を解決す
る必要がある。実機として実現したものはほとん
どなかった。しかし、2008年に京都大学と住友重
機が共同開発したBNCT用サイクロトロンがKUR
に納入され、2012年から脳腫瘍、2014年からは頭
頸部癌に対する治療を開始して、現在に至ってい
る。また、震災予算を活用して、郡山市、南東北
病院にKURと同型のサイクロトロンが導入されて
おり、明年から臨床治療を開始する予定と聞いて
いる。この他にも、国立がん研究センター、筑波
大学が加速器によるBNCT臨床試行を予定して加
速器の開発を進めている。さらに名古屋大学、大
阪大学、東京工業大学のグループも将来の臨床試
行をめざして加速器の開発を行っている。

Table 5に現在開発を行っている加速器の概要を
示した。加速器の種類としては、直線加速器、静
電加速器(ダイナミトロン)およびサイクロト
ロンがある。採用するターゲットおよび核反応とし
ては、大部分のグループが個体リチウムターゲッ
トを用いて ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$ により中性子を得る方式を
採用しており、陽子の加速エネルギーは2-3 MeV
の範囲である。一方、大阪大学、東京工業大学は
液体リチウムを流動させるターゲットを採用して
いる。これはターゲットの熱除去を効率良く行うた
めである。筑波大学はベリリウムターゲットを用い
て ${}^9\text{Be}(p, n){}^9\text{B}$ により、中性子を得る方式を採用して
いる。陽子エネルギーは8 MeV、電流値は10 mA
である。一方、京都大学と住友重機が開発したサイ
クロトロンは30 MeVの陽子を用いて ${}^9\text{Be}(p, xn){}^9\text{B}$
反応により比較的高いエネルギーの中性子を発生さ
せ、これを効率よく減速させて熱外中性子を得るも
のである。

10. まとめと将来展望

以上、BNCTの原理、ホウ素化合物、放射線生
物学的基礎、BPAの薬物動態、悪性黒色腫をはじめ
BNCTの臨床試行の状況、BNCT用加速器の開
発状況などについて述べた。原理的には優れた選
択的放射線治療であり、臨床試行によりその有効
性が示されている。しかし、一般的な治療法とし
て成熟するには、解決すべき多くの課題が残され
ている。本稿では述べなかったが、ホウ素濃度測
定法、照射技術、照射精度、線量評価技術などの

高度化が必要である。また、何よりも腫瘍集積性
が高く安全なホウ素化合物の開発が待たれる。
BNCTに関する研究はこれまで少数の限られた研
究者が担ってきた。今後、研究を飛躍的に進展さ
せるためには、研究者の集団を増やすことが不可
欠である。最近この分野に関心を持つ若手の研究
者が増えており、今後の発展に期待したい。

謝辞

本総説で述べた悪性黒色腫のBNCT
は、三嶋豊博士(当時、神戸大学皮膚科教授)、筆
者、平塚純一博士(川崎医科大学放射線科教授)、
古林徹博士(京都大学原子炉実験所准教授)、本
田千博博士(当時、神戸大学皮膚科)他の治療
グループで行ったものである。

REFERENCES

- 1) Farr L. E., Sweet W. H., Robertson J. S., Foster C. G.,
Locksley H. G., Sutherland D. L., Mendelsohn M. L.,
Stickley E. E., "Neutron capture therapy with boron
in the treatment of glioblastoma multiforme," *Am. J.*
Roentgenol., **71**, 279-293 (1954).
- 2) Hatanaka H., Sano K., "A revised boron-neutron
capture therapy for malignant brain tumors. I.
Experience on terminally ill patients after cobalt-60
radiotherapy," *Z. Neurol.*, **204**, 309-332 (1973).
- 3) Mishima Y., Ichihashi M., Hatta S., Honda C.,
Yamamura K., Nakagawa T., "New thermal neutron
capture therapy for malignant melanoma:
melanogenesis-seeking ${}^{10}\text{B}$ molecule- melanoma cell
interaction from in vitro to first clinical trial,"
Pigment Cell Res., **2**, 226-234 (1989).
- 4) Yoshino K., Mishima Y., Kimura M., J. Hiratsuka J.,
Mori Y., Ito S., Kakihana H., "Capture of p-
boronophenylalanine in malignant melanoma cells by
complex formation with melanin monomers, DOPA,
DHI and DHICA. BPA trapping mechanism," eds. by
Larsson B., Crawford J., Weinreich R., *Advances in*
Neutron Capture Therapy, Elsevier Science,
Amsterdam, 1997, pp.234-238.
- 5) Nakamura H., Kirihata M., "Boron compounds: New
candidates for boron carriers in BNCT," eds. by
Sauerwein W., et al., *Neutron Capture Therapy*,
Springer, 2012, pp.99-113.
- 6) Yoshino K., Suzuki K., Mori Y., Kakihana H.,

- Honda C., Mishima Y., Kobayashi T., Kanda K., "Improvement of solubility of p-boronophenylalanine by complex formation with monosaccharides," *Strahlenther Oncol.*, **165**, 127–129 (1989).
- 7) Mishima Y., Honda C., Ichihashi M., Obara H., Hiratsuka J., Fukuda H., Karashima H., Kobayashi T., Kanda K., Yoshino K., "Treatment of malignant melanoma by single neutron capture treatment with melanoma-seeking ^{10}B -compound," *Lancet*, **2**, 388–389 (1989).
- 8) Mishima Y., "Selective thermal neutron capture therapy of cancer cells using their specific metabolic activities-Melanoma as prototype," ed. by Mishima Y., *Cancer Neutron Capture Therapy*, Plenum Press, New York, 1996, pp.1–26.
- 9) Fukuda H., Hiratsuka J., Kobayashi T., Sakurai Y., Yoshino K., Karashima H., Turu K., Araki K., Mishima Y., Ichihashi M., "Boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma with special reference to absorbed doses to the normal skin and tumor," *Australasian Physical & Engineer Sci. in Med.*, **26**(3), 78–84 (2003).
- 10) Fukuda H., Kobayashi T., Hiratsuka J., Karashima H., Honda C., Yamamura K., Ichihashi M., Kanda K., Mishima Y., "Estimation of absorbed dose in the covering skin of human melanoma treated by neutron capture therapy," *Pigment Cell Res.*, **2**, 365–369 (1989).
- 11) Fukuda H., Hiratsuka J., Honda C., Kobayashi T., Yoshino K., Karashima H., Takahashi J., Abe Y., Kanda K., Ichihashi M., Mishima Y., "Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using ^{10}B -paraboronophenylalanine with special reference to evaluation of radiation dose and damage to the normal skin," *Radiat. Res.*, **138**, 435–442 (1994).
- 12) Hiratsuka J., Fukuda H., Kobayashi T., Karashima H., Yoshino K., Imajo Y., Mishima Y., "The relative biological effectiveness of ^{10}B -neutron capture therapy for early skin reaction in the hamster," *Radiat. Res.*, **128**, 186–191 (1991).
- 13) Hiratsuka J., Kohno M., Mishima Y., "RBEs of thermal neutron capture therapy and $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ reaction on melanoma-bearing Hamsters," *Pigment Cell Research*, **2**(4), 352–355 (1989).
- 14) Coddere J. A., Maker M. S., Micca P. L., Nawrocky M. M., Liu H. B., Joel D. D., Slatkin D. N., Amols H. I., "Derivation of relative biological effectiveness for the high-LET radiations produced during boron neutron capture irradiations of the 9L rat gliosarcoma *in vitro* and *in vivo*," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **27**, 1121–1129 (1993).
- 15) Coderre J. A., Morris G. M., "Review: The radiation biology of boron neutron capture therapy," *Radiat. Res.*, **151**, 1–18 (1999).
- 16) Davis M. A., Little J. B., Ayyanger K., Reddy A. R., "Relative biological effectiveness of the $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ reaction in HeLa cells," *Radiat. Res.*, **43**, 543–553 (1970).
- 17) Fukuda H., Kobayashi T., Matsuzawa T., Kanda K., Ishihashi M., Mishima Y., "RBE of a thermal neutron beam and the $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ reaction on cultured B-16 melanoma cells," *Int. J. Radiat. Biol.*, **51**, 167–175 (1987).
- 18) Fukuda H., Honda C., Wadabayashi N., Kobayashi T., Yoshino K., Hiratsuka J., Takahashi J., Akaizawa T., Abe Y., Ichihashi M., Mishima Y., "Pharmacokinetics of ^{10}B -p-boronophenyl alanine in tumours, skin and blood of melanoma patients: a study of boron neutron capture therapy for malignant melanoma," *Melanoma Res.*, **9**, 75–83 (1999).
- 19) Douglas B. G., "Implication of the quadratic cell survival curve and human skin radiation "tolerance dose" on fractionation and superfractionation dose selection," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **8**, 1135–1142 (1982).
- 20) Kumada H., Yamamoto K., Matsumura A., Yamamoto T., Nakagawa Y., Nakai K., Kageji T., "Verification of the computational dosimetry system in JAERI (JCDS) for boron neutron capture therapy," *Phys. Med. Biol.*, **49**, 3353–3365 (2004).
- 21) Ishiwata K., Ido T., Kawamura M., Kubota K., Ichihashi M., Mishima Y., "4-Borono-2- ^{18}F fluoro-D, L-phenylalanine as a target compound for boron neutron capture therapy: tumor imaging potential with positron emission tomography," *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B.*, **18**, 745–751 (1991).
- 22) Imahori Y., Ueda S., Ohmori Y., Kusuki T., Ono K., Fujii R., Ido T., "Fluorine-18-labeled fluoroboronophenylalanine PET in patients with glioma," *J. Nucl. Med.*, **39**(2), 325–333 (1998).

- 23) Kobayashi T., Sakurai Y., Ishikawa M., "A noninvasive dose estimation system for clinical BNCT based on PG-SPECT-conceptual study and fundamental experiments using HPGe and CdTe semiconductor detectors," *Med. Phys.*, **27**(9), 2124–2132 (2000).
- 24) Miyatake S., Kawabata S., Yokoyama K., Kuroiwa T., Michiue H., Sakurai Y., Kumada H., Suzuki M., Maruhashi A., Kirihata M., Ono K., "Survival benefit of boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas," *J. Neurooncol.*, **91**(2), 199–206 (2009).
- 25) Kato I., Ono K., Sakurai Y., Ohmae M., Maruhashi A., Imahori Y., Kirihata M., Nakazawa M., Yura Y., "Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies," *Appl. Radiat. Isot.*, **61**, 1069–1073 (2004).
- 26) Kawabata S., Hiramatsu R., Kuroiwa T., Ono K., Miyatake S., "Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas," *J. Neurosurgery*, **119**(4), 837–844 (2013).
- 27) Suzuki M., Nagata K., Masunaga S., Kinashi Y., Sakurai Y., Maruhashi A., Ono K., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **58**(3), 892–896 (2004).
- 28) Channa A. D., Capala J., Chadha M., Coderre J. A., Diaz A. Z., Elowitz E. H., Iwai J., Joel D. D., Lie H. B., Ma R., Pendzick N., Peress N. S., Shady M. S., Slatkin D. N., Tyson G. W., Wielopolski L., "Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: Interm results from the phase I/II dose-escalation studies," *Neurosurgery*, **44**, 1182–1193 (1999).
- 29) Madoc-Jones H., Zamenhof R., Solares G., Harling O., Yam C. S., Riley K., Kiger S., Wazer D., Rogers G., Atkins M., "A Phase-I Dose-Escalation Trial of Boron Neutron Capture Therapy for Subjects with Metastatic Subcutaneous Melanoma of the Extremities," ed. by Mishima Y., *Cancer Neutron Capture Therapy*, Springer, 1996, pp.707–716.
- 30) Wittig A., Collette L., Moss R., Sauerwein W. A., "Early clinical trial concept for boron neutron capture therapy: A critical assessment of the EORTC trial 11001," *Appl. Radiat. Isot.*, **67**, 59–62 (2009).
- 31) Henriksson R., Capala J., Michanek A., Lindahl S-Å., Salford L.G., Franzén L., Blomquist E., Westlin J-E., Bergenheim T., "Boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme: A phase II study evaluating a prolonged high-dose of boronophenylalanine (BPA)," *Radiotherapy and Oncology*, **88**, 183–191 (2008).
- 32) Kankaanranta L., Seppälä T., Koivunoro H., Saarihtti K., Atula T., Collan J., Salli E., Kortensniemi M., Uusi-Simola J., Välimäki P., Mäkitie A., Seppänen M., Minn H., Revitzer H., Kouri M., Kotiluoto P., Serén T., Auterinen I., Savolainen S., Joensuu H., "Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head-and-neck cancer: Final analysis of a phase I/II trial," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **82**, 67–75 (2012).
- 33) Savolainen S., Kortensniemi M., Timonen A., Reijone V., Kuusela L., Uusi-Simola J., Salli E., Koivunoro H., Seppälä T., Lönnroth N., Välimäki P., Hyvönen H., Kotiluoto P., Serén T., Kuronen A., Heikkinen S., Kosunen A., Auterinen I., "Boron Neutron capture therapy (BNCT) in Finland: Technological and physical prospects after 20 years of experiences," *Physica Medica*, **29**, 233–248 (2013).
- 34) Wang L-W., Chen Y-E., Ho C-Y., Hsueh Y-W., Chou F-I., Liu Y-H., Liu H-M., Peir J-J., Jiang S-H., Chang C-W., Liu C-S., Wang S-J., Chu P-Y., Yen S-H., "Fractionated BNCT for locally recurrent head and neck cancer: Experience from a phase I/II clinical trial at Tsing Hua open-pool reactor," *Appl. Radiat. & Isotopes*, **88**, 23–27 (2014).