

(平成 27 年度研究報告書)

26-A-18 病院設置型加速器ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)  
システムの開発に関する研究  
伊丹 純  
国立がん研究センター 中央病院

**研究の分類・属性**

TR/早期開発分野

**研究の概要**

BNCT では、腫瘍に選択的に集積するホウ素化合物(BPA)を患者に投与し、そこに熱中性子・熱外中性子が照射されると、熱中性子・熱外中性子が腫瘍内に集積したホウ素と核反応を起こして $9\mu\text{m}$ 程度の飛程をもつ相対的生物効果(RBE)の大きな $\alpha$ 線が放出される。 $\alpha$ 線の飛程は腫瘍細胞内に限局するため腫瘍のみが選択的に照射されて治療が行われる。BNCTは、通常放射線治療では難治性の脳腫瘍や悪性黒色腫、再発頭頸部悪性腫瘍などに効果があることが示唆されてきたが、従来は、十分量の中性子が原子炉でしか得られなかったため、症例のリクルートが円滑に行われずその臨床的意義はいまだ確立されていない。また、BPAの腫瘍への集積は陽電子断層撮影(PET)で定量的に評価可能であるが、体系的に研究されておらず、PETで得られたin vivoのホウ素濃度の情報をBNCTの線量評価に用いるシステムも存在しない。国立がん研究センター中央病院ではホウ素化合物PETおよび直線加速器BNCTによる病院設置型BNCTシステムを導入する。当研究では、ホウ素化合物PETを利用した腫瘍中ホウ素濃度とBNCTの効果予測、BNCT加速器の中性子場の物理的・生物学的特性の解明、ホウ素薬剤の安全性の検証、BNCT臨床試験体制の構築、臨床試験を実施し、加速器BNCTの基礎的データを集積する。更にBNCTの適応拡大を目指した臨床試験も計画し、病院設置型加速器BNCTの開発と確立を目指す。本年度においては、すでに臨床試験として施行されているF-BPA PET/CTを継続し、更にF-BPAの集積とホウ素濃度が比例関係にあることをマウスで証明する。その変換式を用いてF-BPA PETで得られたホウ素濃度から放射線線量を算出するための治療計画装置の開発を行う。BNCT加速器設置後、その中性子場の物理的特性を同定し、中性子スペクトラムを治療計画装置に導入する。また、in vitroおよびin vivoでの加速器BNCTの中性子場の生物学的特性を解析し、各臓器のcompound biological effectiveness(CBE)を算出する。得られたCBEは治療計画において生物学的等価線量を算出するのに用いる。更にF-BPA PET検査でホウ素集積が証明された難治性の脳腫瘍や悪性黒色腫、再発頭頸部がんなどに対する臨床試験のプロトコールを作成し、年度末には臨床例での治療も展望にいきたい。更に、他の難治性がんに対する適応拡大を目指した加速器BNCTの臨床試験のプロトコールを作成する。更に腫瘍志向性の高いホウ素化合物の開発研究を行う。

**平成 27 年度研究経費**

19,986 千円

## 研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・職名	分担研究課題名
伊丹 純	国立がん研究センター中央病院放射線治療科科長	加速器BNCTの中性子場特性の同定、治療計画装置の開発、臨床試験プロトコールの作成
荒井 保明	国立がん研究センター中央病院院長・放射線診断科科長	PETによるホウ素濃度の定量的測定およびBNCT効果予測
山崎 直也	国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科科長	悪性黒色腫などの皮膚悪性腫瘍に対するBNCTの研究
成田 善孝	国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科副科長	悪性脳腫瘍に対するBNCTの研究
益谷 美都子	国立がん研究センター研究所ゲノム安定性研究分野長	BNCTの生物学的効果と至適化の研究
吉本 世一	国立がん研究センター中央病院頭頸部外科科長	頭頸部がんに対するBNCTの研究
林 憲一 (平成27年8月まで)	国立がん研究センター中央病院薬剤部長	BPAの薬理学
寺門 浩之 (平成27年9月から)	国立がん研究センター中央病院薬剤部長	BPAの薬理学
平塚 純一	川崎医科大学放射線科(放射線治療) 教授	頭頸部がんに対する原子炉BNCTの研究

松村 保広	国立がん研究センター東病院 臨床開発センターがん治療開 発部部長	BNCTを目的とする抗組織因子抗体付加PEGリ ポソームの開発
今堀 良夫	京都府立医科大学非常勤講 師・(株)CICS社長	BNCT加速器・ターゲットの開発

## 研究の目的と到達目標及び実績要点

### 全期間

#### (目的と到達目標)

世界初の、ホウ素化合物 PET 検査から直線加速器を用いた BNCT までを包含する病院設置型 BNCT システムの導入の基盤を確立するとともに、その臨床的意義を確立するための臨床試験のプロトコール作成と臨床試験を実施する。更に腫瘍選択性の高いホウ素化合物の開発を進める

1. F-BPA PET/CT 検査の臨床試験の継続
2. F-BPA PET/CT での集積とホウ素濃度の相関の研究
3. 加速器 BNCT での中性子場の物理学的特性の研究
4. 加速器 BNCT での中性子場の in vitro および in vivo での生物学的特性の研究
5. 加速器 BNCT の中性子場での BPA 投与下の in vitro および in vivo での各種腫瘍および正常組織の反応の研究
6. 悪性黒色腫、再発頭頸部腫瘍、悪性脳腫瘍などの加速器 BNCT 臨床試験計画の作成
7. 加速器 BNCT 臨床試験の実施
8. 新規ホウ素化合物の開発研究
9. BNCT 治療計画装置の開発

### 第2年次

#### (到達目標)

1. F-BPA PET/CT 検査の臨床試験の継続
2. F-BPA PET/CT での集積とホウ素濃度の相関の研究
3. 加速器 BNCT での中性子場の物理学的特性の研究
4. 加速器 BNCT での中性子場の in vitro および in vivo での生物学的特性の研究
5. 加速器 BNCT の中性子場での BPA 投与下の in vitro および in vivo での各種腫瘍および正常組織の反応の研究
6. 細胞および小動物の中性子照射下の放射化の定量
7. 悪性黒色腫、再発頭頸部腫瘍、悪性脳腫瘍などの加速器 BNCT 臨床試験計画の作成
8. 加速器 BNCT 臨床試験の最終準備

## 9. 新規ホウ素化合物の開発研究

### 10. BNCT 治療計画装置の完成

#### (年次評価時点の実績要点)

加速器導入の遅延のため今年度も実験計画の変更を余儀なくされた。しかし、ついに本年 11 月に直線加速器 BNCT システムを用いて IAEA で規定された熱外中性子  $10^9/\text{cm}^2\text{s}$  発生を達成し、原子力安全技術センターの施設検査に合格した。最終的な機器調整を行い、本年度末 3 月から加速器中性子場の物理的・生物学的測定を開始する。F-BPA PET/CT の臨床試験は 120 例の集積を終了し、次の臨床試験に移行する予定である。また、F-BPA PET/CT の SUV 値とホウ素濃度の相関を定量的に解析した。加速器 BNCT の物理実験がまだ施行できないため、原子炉などの中性子場を用いて中性子物理計測を行い、その基礎的技術および機器の整備を行った。更に、加速陽子の Li ターゲット前の軌跡を明らかにするための曝射実験を施行した。また、生物実験も原子炉中性子場や陽子線などを用いて RBE 測定の体系を確立した。加速器 BNCT による放射化については、Na24 が最も重要であるがさらに臭素なども問題となることがわかった。今後、実験動物などの放射化を実測する予定である。また、悪性黒色腫などの CBE ファクターを算出し、臨床試験プロトコルを作製した。また、BNCT 治療計画装置は概念設計が完成し、本年度末に完成予定である。

#### 研究成果と考察

##### 第 2 年次評価時点

1. F-BPA PET/CT 検査の臨床試験の継続: F-BPA PET/CT の臨床試験は順調に継続し、FDG PET/CT と F-BPA PET/CT の比較試験は予定症例数を集積終了し終了予定である。今後 F-BPA と同様なアミノ酸トランスポータの存在を反映するメチオニン PET/CT と F-BPA PET/CT の比較試験を開始する予定である。
2. F-BPA PET/CT での集積とホウ素濃度の相関の研究: 腫瘍組織内の F-BPA PET の SUV とホウ素濃度が比例関係にあることが示された。現在腫瘍数をさらに増加して計測を継続中である。また、F-BPA 集積を減少させる競合物質を見出した。
3. 加速器 BNCT での中性子場の物理学的特性の研究: 2015 年 9 月より直線加速器で陽子加速が開始され、Li ターゲットに陽子が照射され中性子発生が開始された。Li ターゲット前における陽子の軌跡を確認するため、Gafchromic Film による曝射実験を行い、陽子の軌跡の修正を行った。さらに、加速器中性子場に混在する  $\gamma$  線を計測するために中性子を遮蔽する LiF の焼結体を開発した。また陽子線照射時の陽子線軌跡をリアルタイムで計測するための冷却装置付きイメージング技術を開発し、その動作を確認し、陽子軌道の修正に利用した。
4. 加速器 BNCT での中性子場の in vitro および in vivo での生物学的特性の研究: 加速器 BNCT 中性子場の生物学的特性の本格的実験は本年度末に開始予定であり、予定より遅延している。しかし、他の粒子線治療施設の協力を得て異なるビームの RBE を導出する技術を確立した。
5. 加速器 BNCT の中性子場での BPA 投与下の in vitro および in vivo での各種腫瘍および正常組織の反応の研究: マウスに BPA を投与し、血中ホウ素濃度の推移に関して知見を得た。また ppm 単位でのホウ素濃度の正確な計測のための ICP-AES 計測のための臓器前処置法を確立した。BPA 投与下での中性子照射実験は本年 3 月以降開始予定である。
6. 細胞および小動物の中性子照射下の放射化の定量: 本年度 3 月から中性子照射の細胞実験を開始するが、直ちに細胞培養液などの放射化の計測を行い、基礎的資料の収集に努める。現在は Na-24 が最も大きな影響を及

ぼすと考えているが、培地中に Br が存在する場合 Br-80 も非常に目立つことが指摘されている。

7. 悪性黒色腫、再発頭頸部腫瘍、悪性脳腫瘍などの加速器 BNCT 臨床試験計画の作成: 皮膚悪性黒色腫に対するホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の臨床試験プロトコル素案を作成した。今後、中性子ビームの物理学的特性および生物学的特性の評価を行い、F-BPA-PET に対する臨床試験で得られた知見を加味しながら、他の BNCT 施行施設と協議してプロトコルを修正し、臨床試験を開始する予定である。
8. 加速器 BNCT 臨床試験の最終準備: 今後、加速器中性子場の物理的特性が明らかにされれば、それを加味した臨床試験プロトコルを完成し、来年度早々に倫理審査委員会に提出する
9. 新規ホウ素化合物の開発研究: 高集積ほう素リボソームなどを用いた新規化合物の開発を行った
10. BNCT 治療計画装置の完成: すでに概念設計から詳細設計まで終了し、本年度末までには治療計画装置が完成する予定である。PET の SUV から局所ホウ素濃度を導入して線量計算が可能な形とした。治療計画にはモンテカルロ計算法を用いる。

加速器調整の遅れにより、加速器の施設検査合格が本年 11 月にずれこんでため本年度計画の研究が全部は遂行できていないが、中性子が得られればすぐにでもその物理学的および生物学的特性を把握できる体制を維持しつつ、さらに LiF 遮へい体などの開発によりより精度の高い実験の準備がととのった。本年度末には中性子場決定のための実験を開始し、研究を継続したい。

### 倫理面への配慮

当研究では加速器 BNCT システムを確立し、その有効性を示すために動物実験および臨床試験を行う。動物実験に際しては、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に従い、動物愛護の観点に配慮しつつ、科学的観点に基づく適正な動物実験を施行する。臨床試験に際しては、臨床試験参加患者の権利は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する。試験参加患者の安全性確保について万全を期するプロトコルの作成を行い、試験の実施に際しては、国立がん研究センターでの倫理審査委員会での審査・承認を前提とする。試験参加患者には、臨床試験参加による不利益および危険性を説明し、患者の自発的同意を本人より文書で得、それを保存する。また、データ取り扱い上、患者氏名など直接個人同定が可能な情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。また、当治療は一部のみ保険診療範囲内で行われ、有害事象発生の際には保険診療となるが、その旨も文書で同意を得る。また遡及的研究において過去に治療された患者データを取り扱う場合も「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する。遺伝子組換え実験は、各研究機関の各研究機関の遺伝子組換え実験安全委員会において研究計画に対する審査を受け、承認を得た上で実施する。

### 本研究に関連する、本研究期間中の主な論文・学会発表等

#### 第 2 年次

(雑誌論文)

- ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載されているもの
- Sato A, Itoh T, Imamichi S, Kikuhara S, Fujimori H, Hirai T, Saito S, Sakurai Y, Tanaka H, Nakamura H, Suzuki M, Murakami Y, Baiseitov D, Berikkhanova K, Zhumadilov Z, Imahori Y, **Itami J**, Ono K,

- Masunaga S, Masutani M.: Proteomic analysis of cellular response induced by boron neutron capture reaction in human squamous cell carcinoma SAS cells. *Appl Radiat Isot* 2015 Dec;106:213-9.
- Ishiyama S, Imahori Y, Itami J, Koivunoro H. Determination of the compound biological effectiveness (CBE) factors based on the ISHIYAMA-IMAHORI deterministic parsing model with the dynamic PET technique. *J Cancer Ther* 2015; 6:759-766.
  - Murakami N, Kobayashi K, Nakamura S, Wakita A, Okamoto H, Tsuchida K, Kashihara T, Harada K, Yamada M, Sekii S, Takahashi K, Umezawa R, Inaba K, Ito Y, Igaki H, Itami J. A total EQD2 greater than 85 Gy for trachea and main bronchus D2cc being associated with severe late complications after definitive endobronchial brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy*. 2015 Oct;7(5):363-8.
  - Kobayashi K, Murakami N, Wakita A, Nakamura S, Okamoto H, Umezawa R, Takahashi K, Inaba K, Igaki H, Ito Y, Shigematsu N, Itami J. Dosimetric variations due to interfraction organ deformation in cervical cancer brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2015 Dec;117(3):555-8.
  - ・ 国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記載はないが、関連するもの
  - Murakami N, Kühnel A, Schmid TE, Ilicic K, Stangl S, Braun IS, Gehrman M, Molls M, **Itami J**, Multhoff G.: Role of membrane Hsp70 in radiation sensitivity of tumor cells. *Radiat Oncol*. 2015 Jul 22;10:149. doi: 10.1186/s13014-015-0461-1.