

ホウ素中性子捕捉療法

ーがんを選択的に破壊する新たな放射線治療ー

南東北 BNCT 研究センター 放射線治療品質管理室 小森 慎也(Komori Shinya)

【はじめに】

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy; BNCT) は、1936年に米国の物理学者Locherによって提唱された放射線治療法であり、腫瘍選択的に取り込まれるホウ素化合物と体外から照射される中性子との核反応 $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$ を利用して腫瘍細胞に致死的な損傷を与えるものである¹⁾。この核反応によって生成されるアルファ線およびリチウム反跳核は、飛程が $10\mu\text{m}$ 未満と短いことから、原理的には腫瘍細胞を選択的に死滅させることが可能である。また、これらの荷電粒子は高線エネルギー付与 (Linear Energy Transfer; LET) 放射線に分類され、強力な殺細胞効果を発揮する点もBNCTの特徴である。このような特性から、BNCTは腫瘍選択的粒子線治療に位置付けられる。

本稿では、BNCTの国内および国際的な動向に加え、世界初の病院併設BNCT施設としてのこれまでの発展の経緯を紹介する。加えて、FBPA-PETの将来展望、再発頭頸部癌BNCTの治療効果について概説する。

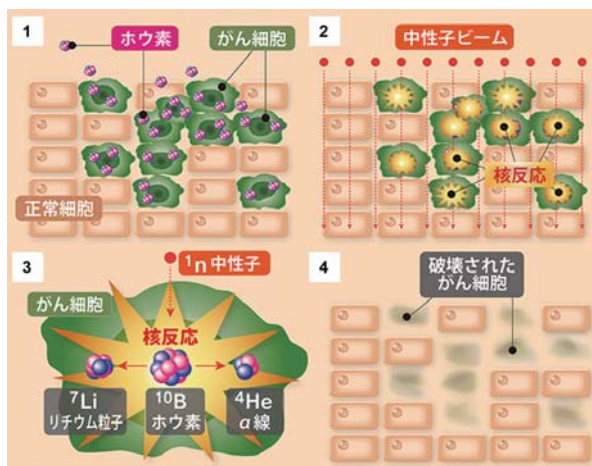


Fig.1 ホウ素中性子捕捉療法の概念図
(南東北BNCT研究センターHPより引用)

【BNCTの歴史と動向】

ヒトを対象としたBNCTの歴史は、1951年に米国のブルックヘブン国立研究所 (BNL) およびマサチューセッツ工科大学 (MIT) で開始された世界初の臨床研究に端を発する。BNCTには安定した中性子場が不可欠であり、当時は原子炉がその供給源として用いられていた。最初の臨床研究は

悪性脳腫瘍を対象としたが、ホウ素化合物の腫瘍選択性が不十分であったことや中性子ビームの品質が低かったため、期待した成果を得られず中断を余儀なくされた。その後、本邦において1950年代後半から、ホウ素化合物の改良や熱中性子照射場の最適化に関する基礎研究が続けられ、多くの成果を挙げた。

1987年には、三嶋らにより現在も広く使用されるホウ素化合物である borono-L-phenylalanine (BPA) を用いた悪性黒色腫の治療が行われ、高い有効性が示された²⁾。このように、腫瘍選択性の高いホウ素化合物の開発は、BNCTの治療効果を大きく向上させた。さらに、BNCTにおける画期的な進展として、加速器を用いた中性子源の開発が挙げられる。2010年、京都大学原子炉実験所 (現: 京都大学複合原子力科学研究所) と住友重機械工業株式会社の共同研究により、サイクロトロンを採用した加速器BNCTシステムの開発に成功した³⁾。従来、原子炉は病院併設が困難であり、医療としての普及の障壁となっていたが、加速器の導入により病院併設が現実のものとなった。

2014年には南東北BNCT研究センターに世界初の病院併設型加速器BNCTシステムが導入され、2016年より再発悪性神経膠腫および頭頸部癌に対する第Ⅱ相臨床試験 (企業治験) が開始された⁴⁾。この試験において有効性および安全性が確認され、2020年6月には再発頭頸部癌に対するBNCTの保険収載が認められた。現在、当センターおよび関西BNCT共同医療センター (大阪、高槻) において、一般診療として日常的に治療が行われており、2024年10月時点で各施設の症例数は300例を超えている。

原子炉時代から加速器BNCTに至るまで、日本はBNCTの分野で世界をリードしている。国内においては、国立がん研究センター中央病院、筑波大学、江戸川病院において臨床試験が進められており、適応拡大に向けた多様な取り組みが行われている。さらに国際的には、中国、台湾、韓国、フィンランド、スペイン、イタリア、アルゼンチンなどにおいて、加速器BNCTプロジェクトが進行中であり、臨床稼働を目指している状況にある。



Fig.2 南東北 BNCT 研究センター外観（左）、加速器 BNCT システム鳥瞰図（中央）、サイクロトロン（右）

【世界初の病院併設型加速器BNCT施設】

当院に導入された住友重機械工業社製加速器 BNCT システムである NeuCure® の特徴について概説する。このシステムでは、加速器としてサイクロトロンが採用されており、イオン源から生成された陽子を 30 MeV まで加速する。加速された陽子はベリリウムターゲットに輸送され、ターゲットとの衝突により ${}^9\text{Be}(p, n){}^9\text{B}$ 反応を介して中性子が生成される。ターゲット直下の中性子エネルギーは最大で 28 MeV に達するが、これはホウ素化合物との反応に適した熱中性子のエネルギーに比べて高すぎる。そのため、生成された中性子を減速し、治療に適したエネルギースペクトルに調整するため、鉛、鉄、アルミニウムなどで構成された減速材（モデレータ）がターゲット下流に配置されている。このプロセスにより、熱中性子よりもやや高いエネルギーを持つ熱外中性子を多く含むビームが、水平固定の照射口から患者へ照射される。照射口には、フッ化リチウムとポリエチレンで構成されたコリメータが配置されており、ビームを成形して患者に照射される仕様となっている。

さらに、当センターの施設設計においては、病院併設環境下での運用を考慮し、多様な議論を経て施設のレイアウトおよびシステム構成が決定された（Fig.2 参照）⁵⁾。センターには将来的な適応拡大を見据え、2つの治療室が設けられた。加速された陽子は偏向電磁石を用いて各治療室に対応したターゲットへと輸送される仕組みとなっている。BNCT では、治療に十分な強度の熱中性子束を確保するため、治療部位をコリメータにできる限り近接させる必要がある。この要件を満たし、かつ様々な治療部位に対応可能とするため、座位および臥位の両方に対応できる連結型治療台が採用されている。また、治療室と患者セットアップ用の準備室は隣接するレイアウトが採用され、スタッフの動線を円滑にする工夫が施されている。さらに、BNCT 治療直後の放射化によるスタッフの被ばくを最小限に抑えるため、準備室と治療室間を治療台

が自動搬送できるシステムも導入されている。これにより安全性を確保しつつ効率的な治療運用が可能となっている。

【BNCTにおけるFBPA-PETの役割】

BNCT で現在使用されているホウ素化合物である BPA（医薬品名 ステバロニン®）は、芳香族アミノ酸の一つである L-phenylalanine にホウ素（ ${}^{10}\text{B}$ ）を標識したものである。腫瘍細胞は正常組織とは異なる代謝的特徴を持ち、アミノ酸トランスポーターである LAT1（L-type amino acid transporter 1）の発現が増加していることが知られている。この特性により、BNCT では腫瘍細胞に選択的に BPA が取り込まれる仕組みを利用している。

患者ごとの BPA 集積を評価する手法として、BPA にポジロン核種である ${}^{18}\text{F}$ をさらに標識した ${}^{18}\text{F}$ -fluoro-borono-phenylalanine（FBPA）を用いた陽電子放射断層法（Positron Emission Tomography; PET）がある。この技術により、非侵襲的に三次元的なホウ素分布を把握できる可能性がある⁶⁾。FBPA-PET で得られる情報は、BNCT の適応判断基準の確立や治療効果の高精度な予測、さらにはホウ素分布の不均一性を考慮した線量分布図の作成など、BNCT の高度化に向けた応用が期待されている。

これまでの報告では、FBPA-PET を撮像し、その後に実施された BNCT の治療成績を評価する研究において、より詳細な解析を行うために解析対象を増やすことが重要であると指摘されてきた。南東北 BNCT 研究センターでは、隣接する南東北創薬・サイクロトロン研究センターにおいて、BNCT 実施前に FBPA-PET を撮影する体制を構築している。これにより、現在までに約 200 症例のデータが蓄積されており、BNCT と FBPA-PET の相互関係性を明らかにするための研究が進行中である。このデータの解析により、BNCT の適応拡大および治療効果向上に寄与する重要な知見が見出されることが期待される。

【再発頭頸部癌に対するBNCTの治療効果】

2020年に再発頭頸部癌に対する保険診療が開始されて以降の当センターにおける治療成績を文献から引用する⁷⁾。本解析では、保険診療開始からの初期47例の扁平上皮癌患者を対象に後方視的検討を行った。治療の有効性として、完全奏効(CR)率は51%、全奏効率は74%であった。生存率に関しては、1年全生存率が86.1%、2年全生存率が66.5%と良好な結果を示した。

安全性に関する解析では、急性障害として高アミラーゼ血症が42例(89%)、脱毛症、口内炎、咽頭粘膜炎がそれぞれ36例(77%)、食欲不振が31例(66%)、耳下腺炎が28例(60%)に認められた。高アミラーゼ血症は一過性の変化であり臨床的な重要度は低いものと評価された。一方で、グレード3の急性障害として口内炎が7例、咽頭粘膜炎が3例認められた(計9例)。治療後90日以降の晩期障害については、脱毛症が74%、口腔乾燥が26%、味覚異常が21%、口内炎の遷延が13%に観察され、グレード3の晩期障害としては嚥下障害の患者が1例(2%)認められた。

局所再発の頭頸部癌に対する治療選択肢として、救済手術、放射線治療、薬物療法、アルミノックス治療、またはこれらの併用療法が挙げられる。しかし、これら従来の治療法では、有害事象を抑制しながら高い制御率を得ることは困難であり、予後不良であるとされている。そのような状況下で、本解析により示されたBNCTの治療成績は注目に値する成果であると評価される。特に、再発頭頸部癌の予後改善に向けた新たな治療選択肢として期待が高まっている。今後は、さらなる症例の蓄積と長期的な経過観察が必要であるが、現時点で頭頸部外科、口腔外科の医師からも大きな注目を集めており、今後の適応拡大や治療戦略の改善につながることが期待されている。

【おわりに】

BNCTは、原子炉を用いた治療から加速器を利用する時代へと移行し、新たな放射線治療モダリティの一翼としての整備が進められている。しかしながら、その発展にはなお多くの課題が存在し、現在も発展途上の段階にあると言える。BNCTは、医学、生物学、化学・薬学、物理工学など、多岐にわたる高度に専門的な学術分野の叡智を結集した学際的な研究領域であり、各分野の専門家による研究の進展とその融合が、今後の発展において極めて重要な役割を果たす。

日本はBNCTの分野で大きな功績を残し、現在

も世界を牽引する立場にある。今後さらなる発展を遂げるためには、臨床から得られる有益な情報を積極的に発信し、知見を共有することが不可欠である。また、国内の医学物理士や診療放射線技師がBNCTに関心を抱き、この領域に貢献していくことが期待される。BNCTのさらなる進化を目指し、学術的・臨床的な発展を支える多くの人材が加わることを切に願っている。

【参考文献】

- 1) Locher GL. Biological effects and therapeutic possibilities of the neutron. *Am J Roentgenol Radium Ther.* 1936; 36: 1-13.
- 2) Mishima Y, Honda C, Ichibashi M, et al. Treatment of malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma-seeking 10B-compound. *Lancet.* 1989; 2 (8659): 388-9.
- 3) Tanaka H, Sakurai Y, Suzuki M, et al. Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS). *Appl Radiat Isot.* 2011; 69 (12): 1642-1645.
- 4) Hirose K, Konno A, Hiratsuka J, et al. Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and Borofalan (10B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002): An open-label phase II trial. *Radiother Oncol.* 2021; 155: 182-187.
- 5) Kato T, Hirose K, Tanaka H, et al. Design and construction of an accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) facility with multiple treatment rooms at Southern Tohoku BNCT Research Center. *Appl Radiat Isot.* 2020; 156: 108961.
- 6) Ishiwata K, Ido T, Mejia AA, et al. Synthesis and radiation dosimetry of 4-borono-2-[18F]fluoro-D,L-phenylalanine: a target compound for PET and boron neutron capture therapy. *Int J Rad Appl Instrum A.* 1991; 42 (4): 325-8.
- 7) Hirose K, Sato M. Clinical Results and Prognostic Factors in Boron Neutron Capture Therapy for Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Under the Japan National Health Insurance System: A Retrospective Study of the Initial 47 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024; 120 (3): 796-804.