

NCT letter 第5号

2018年 7月



目次

● NCT letter 第5号刊行によせて

日本中性子捕捉療法学会 会長
東京工業大学 科学技術創成研究院 教授
中村 浩之 先生

● 第5刊 特集記事

- ・大阪医科大学 BNCT 共同医療センター長に就任して

大阪医科大学・BNCT 共同医療センター長
小野 公二 先生

- ・日本の粒子線治療の保険収載までの道のり

筑波大学・医学医療系・放射線腫瘍学・教授
櫻井 英幸 先生

- ・『厚生労働省：次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
—BNCT 審査に関するガイドラインの作成—』

BNCT 審査ワーキンググループ (WG) WG 座長
川崎医科大学・放射線科 (治療)・教授
平塚 純一 先生

● 学会紹介

- ・第14回日本中性子捕捉療法学会学術大会報告

大会長
脳神経疾患研究所附属・南東北 BNCT 研究センター長
高井 良尋 先生

- ・The 9th Young Researchers BNCT Meeting (YBNCT9) 報告

実行委員会代表 京都大学複合原子力科学研究所
櫻井 良憲 先生

- ・第15回日本中性子捕捉療法学会学術大会のご案内

大会長
北海道大学大学院保健科学研究院・教授
石川 正純 先生

- The 18 th International Congress on Neutron Capture Therapyのご案内

President

Professor, PhD, National Tsing Hua University 台湾國立清華大学

Fong-In Chou 先生

- 第14回日本中性子捕捉療法学会学術大会 ベストプレゼンテーション賞

- 名古屋大学における加速器 BNCT 用システム

名古屋大学大学院工学研究科

吉橋 幸子 先生

- ジスルフィド結合をリンカー部位に持つホウ素クラスターマレイミド (SSMID) を用いたアルブミン結合部位の同定

東京工業大学科学技術創成研究院 化学生命科学研究所

石井 里武 先生

- 頭頸部癌 BNCT での粘膜線量制約内で許容される深部方向への有効フィールドサイズの検討

脳神経疾患研究所附属南東北 BNCT 研究センター

広瀬 勝己 先生

- 論文紹介

- 大阪大学大学院工学研究科

玉置 真悟 先生

- 大阪大学大学院理学研究科

関 亮一 先生

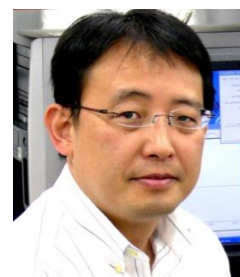
- 大阪府立大学 BNCT 研究センター

服部 能英 先生

- 京都大学原子炉実験所 粒子線生物学研究分野 真田 悠生 先生

NCT letter 第5号刊行によせて

日本中性子捕捉療法学会 会長 中村浩之
(東京工業大学 科学技術創成研究院 教授)



さて、今年度より NCT letter 編集委員長に就任されました加藤逸郎先生のご尽力と、諸先生方のご協力により、この度 NCT letter 第5号を発刊することとなりました。この場をお借りして感謝申し上げます。

現在、脳腫瘍と頭頸部がんを対象に、世界初の加速器中性子源を用いた治験が行われており、実用化が目前に迫りつつあります。さらに、厚生労働省が創設した「先駆け審査指定制度」に BNCT システム(2017年2月)、BNCT 用ホウ素薬剤 SPM-011(同年4月)がそれぞれ指定され、薬機承認に向けた迅速な審査が可能となるなど、その動きがさらに加速しています。これらの指定を受け、BNCT に関する「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業」及び「医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業」が、厚生労働省ならびに経済産業省の連携の下、昨年より進められております。特集記事にもありますように、川崎医科大学教授・平塚純一先生のリーダーシップのもと、平成29年度 BNCT 審査 WG 報告書がまとめられ国立医薬品食品衛生研究所のホームページ(*)に掲載されておりますので、学会員の皆様には是非ご覧いただければ幸いです。本学会においても、昨年9月よりこれまでのワーキンググループを再編し、京都大学複合原子力科学研究所教授・鈴木実先生を議長として、日本放射線腫瘍学会ならびに日本核医学会のご協力のもと BPA-BNCT 治療ガイドラインの策定を進めております。

また、特集記事にもありますように、本年1月には、大阪医科大学内に BNCT 共同医療センターが開院し、京都大学名誉教授・小野公二先生が初代センター長に就任されました。このように、着実に BNCT の医療拠点の整備が進んでおり、治験の進捗とともに「患者さんに届く治療」としての道筋が見えてきつつあります。

こうした状況を踏まえ、学会では、BNCT を安全に実施するとともに、さらなる適応拡大に向けて、従来行って参りました BNCT 人材育成事業に加え、昨年より「学会新認定医資格基準」を策定し、認定医試験も取り入れ、十分な知識を有する認定医の計画的な育成に取り組んでいるところです。加速器 BNCT の脳腫瘍ならびに頭頸部がんの第Ⅱ相臨床試験が進む中、早期承認審査に向けて、正に今 BNCT は正念場を迎えようとしています。学会員一丸となり、all Japan 協力体制のもと、「患者さんに届く治療」の実現のために、何卒ご理解の上、ご協力戴きますよう、宜しくお願いします。

*URL:http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/bnct_for_public/

大阪医科大学 BNCT 共同医療センター長に就任して

大阪医科大学 関西 BNCT 共同医療センター長
小野公二



本年の1月1日付けで大阪医科大学の関西 BNCT 共同医療センター長に就任しました。紙面をおかりして日本中性子捕捉療法学会の会員の皆様にご挨拶申し上げます。

皆様よくご存じの如く BNCT は、中性子発見の4年後の1936年に、米国の物理学者によって基本のアイデアが提案されました。第二次世界大戦が終わり、原子炉が核兵器の製造研究の他に平和目的の研究にも使われるようになった1950年代に入り、臨床研究が米国で開始されました。しかし、この研究は率直に云って失敗に終わりました。ホウ素薬剤と中性子ビームに問題があったからです。この状況を変えたのは日本の研究者で、故畠中先生や故三嶋先生でした。BSH を用いた畠中先生の脳腫瘍に対する臨床研究の結果は魅力的ではありましたが、放射線医学や脳神経外科学の専門家からは素直に評価されませんでした。研究の発展段階の制約で、十分な科学的情報を伴っていなかったからです。今から考えれば基礎研究も不十分でした。今日の BNCT の発展の契機になったのは BSH ではなく BPA の登場です。三嶋先生が牽引した BPA-BNCT の研究無くして今日の BNCT が無いのは明白です。皮膚科の臨床医のみならず、原子力工学、ホウ素化学、放射線生物学、放射線腫瘍学、核医学、医学物理学等から成る総合的な研究者の集団が組織されていました。BPA による最初の黒色腫患者さんの臨床治療が行われたのは1987年ですが、私はこの時に初めて BNCT に関わることになりました。その後、縁あって1991年原子炉実験所に教授として異動し、BNCT 研究の責任を持つ立場になりました。幸い、京大炉を用いて BNCT 研究を進めようとする研究者を、関西を中心に多く集めることが出来ました。放射線腫瘍学はもちろんのこと、脳神経外科学、頭頸部腫瘍学、皮膚科学、核医学等の研究者が共同研究の中心となり、BNCT 研究を領導する世界初の臨床試行をいくつも行うことが出来ました。関西ではこうした研究の高まりの中で、京都大学(原子炉実験所)-大阪大学-大阪府立大学と云った研究拠点での基礎研究の成果を臨床に結び付ける拠点形成の必要性が研究者間で広く認識され、それを受けて本学に臨床の拠点が開設される運びとなったのであります。こうした経緯から本学の BNCT 施設は関係する研究者が共同で臨床を進めることが出来る拠点として、その名称も関西 BNCT 共同医療センターとしてあります。

本センターには京都大学と住友重機械工業が共同開発したサイクロトロン中性子

照射システムが設置されています。本センターの機器は京都大学原子炉実験所(4月からは京都大学複合原子力科学研究所)の1号機、南東北 BNCT 研究センターの2号機に次ぐ3号機で、何れも本格的な臨床 BNCT が行える世界で唯一のシステムです。現在、ステラファーマ株式会社の製造するホウ素薬剤と合わせて薬機治験の第二相を実施中ですが、これも最終段階に到っています。数年のうちには承認を得て実臨床に供することが出来ると考えています。また、センターには短寿命 RI を製造できる小型サイクロトロンも設置されており、附属病院から移設の PET を使って、6月のセンター開院に合わせて核医学診療を開始します。BNCT では腫瘍にどの程度選択的にホウ素薬剤が集積するか、またその濃度は如何ほどかを患者さん毎に事前に見極めることが必要です。そのため、近い将来に ^{18}F 標識のホウ素薬剤での PET を行うための準備も行いますが、現時点では承認済みの ^{18}F -FDG PET を先行して実施します。本学は大阪薬科大学と同一の学校法人の下にあります。そのため、ホウ素薬剤の基礎研究での共同も進めたいと考えています。

BNCT は近年になって漸く人口に膾炙する様になりましたが、基礎から臨床までを知悉した医師研究者はほんの一握りです。期待と現実との間の乖離は大きいものがあります。本センターは研究拠点である3大学とは緊密な連携の下にありますので、人材育成の場としての役割も担っており、この乖離を埋める上でその責任は大きいと考えています。

BNCT は従来の放射線治療(陽子線や炭素イオン線による治療を含む)とはその科学性や学際性で異次元の深さと広がりがあり、今後の研究努力によっては異次元の高精度に到達できる特徴を備えています。無限の可能性があると云えます。会員の皆様には研究努力とともに本センターへの協力をお願い致します。

日本の粒子線治療の保険収載までの道のり

筑波大学・医学医療系・放射線腫瘍学・教授

櫻井英幸



1980年代後半に臨床試験として開始された粒子線治療は、2000年代に入り先進医療として評価を受けることになった。ちょうどこの頃から施設数、患者数は増加し、現在は年間約4500例（陽子線治療2600例、重粒子線治療1900例、全放射線治療患者数の約2%）、国内に12か所の陽子線、5か所の重粒子線治療施設が稼働中である。粒子線治療の実施状況や治療成績については、前向き研究を含め各施設から学術論文として公表されてきたが、多施設共同研究として公表された研究は限られていた。このため、日本放射線腫瘍学会は平成28年度の保険改定に際して、小児がん、骨軟部腫瘍、頭頸部非扁平上皮癌、肝癌、肺癌に対するsystematic reviewを外部委員の評価を受けつつ実施するとともに、本邦での治療成績を後ろ向き試験として解析した。その結果、平成28年度診療報酬改定では、陽子線治療では小児腫瘍、重粒子線治療では切除不能骨軟部腫瘍が保険適応となった。

その後は、肝細胞癌、前立腺癌など特に重点的に評価すべき疾患・病態については、先進医療Bとして臨床試験を実施している。先進医療Aについては、学会が適応症を限って統一治療方針を作成し、平成28年度から全施設がその方針に従って治療を行っている。国内の全治療施設が適応患者に対して統一化した治療方針をもちいて粒子線治療を行い、その結果を全例登録し解析することで、評価可能な体制で粒子線治療を実施している。

平成30年度改定に際しては、骨軟部腫瘍、頭頸部悪性腫瘍（口腔・咽喉頭の扁平上皮癌を除く）については、粒子線治療のエビデンスが高いと考えられたため、保険収載を要望し実現することとなった。他の治療が困難である肝癌についても、他に根治的な治療選択肢がないような稀少な病態であると考えられたため、保険収載を要望したが今回はかなわなかった。前立腺癌については、さまざまな治療法が成熟期を迎えており、手術および放射線治療において、きわめて安全で治癒率の高い治療法が実施されている。つまり、さまざまな治療法のなかでの優位性を示して行くのが難しい領域である。しかし、日本の多施設で実施データをまとめてみたところ、良好な成績が得られていることがわかった。学会としては、systematic reviewを行い、前立腺癌については粒子線治療が他の先端的な放射線治療を越える明らかな優位性があるというエビデンスはないが、少なくともそれらと同等かそれ以上の治療成績が多く報告されており、加えて周囲への放射線量を大幅に減らしていることは事実であるた

め、国民に望まれる良質な医療を早く届けるという意味で、可能であれば早期に保険収載が望ましいと考えていたところ今回保険収載されることとなった。平成28年度改定から約1年半の、日本粒子線治療施設の臨床成績(基礎研究の除く)の国際誌への掲載は56編(うち共同研究19編)、国際誌へ投稿中は15編、国際学会の発表は66件であり、粒子線治療実施施設のすさまじい努力により保険収載を成し遂げたといえる。

『厚生労働省：次世代医療機器・再生医療等製品評価 指標作成事業 —BNCT 審査に関するガイドラインの 作成—』



BNCT 審査ワーキンググループ(WG)WG 座長
川崎医科大学・放射線科(治療)・教授 平塚純一

このたび編集委員会から「BNCT 審査 WG」の活動内容に関して記事の依頼がありましたので紙面をお借りして概略を書かせてもらいます。

本活動の目的は、加速器ベース BNCT 装置を PMDA が審査する時の評価指標の作成です。

これまでの 原子炉ベース BNCT が一般的(標準的)治療になるためには都市部の医療機関にも設置可能な 加速器ベース BNCT 装置の開発が急務となります。現在、脳腫瘍と 頭頸部がんを対象に世界初の BNCT 用加速器中性子源を用いた治験が行われており、実用化が目前に迫りつつあります。さらに 2017 年には、中性子発生装置、ホウ素キャリアー が厚生労働省「先駆け審査制度」の指定を受けるに至り、BNCT 用加速器の臨床導入の動きはさらに加速するものと思われます。

このような状況を踏まえ、今後上市されるであろう加速器ベース BNCT 装置について、医療機器に係わる PMDA の承認審査のスピードアップを図る目的で、開発段階から承認審査を見通した評価指標の作成が喫緊の課題となります。つまり、PMDA が BNCT 装置を審査する上でチェックすべき評価指標を早急に作成する必要があります。

本 WG では、4 つのタスクフォース(TF)を設立し、近年の技術革新が著しいこの BNCT 用加速器を巡る国内外の研究開発・利用動向及び関連規格等を調査すると共に、その有効性、安全性、品質を科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に評価するための評価指標を作成しました。

今回討議された 4 つの TF の概要を以下に述べます。

なお、報告書の全文は「国立医薬品食品衛生研究所(審査 WG 事務局)」の HP に掲載されています。

TF1 調査報告書

(国内外における開発及び利用動向調査と非臨床試験における安全性及び性能評価のポイント)

熊田博明(主査:筑波大学) 石川正純(北海道大学) 鈴木 実(京都大学) 田中浩基(京都大学) 中村哲志(国立がん研究センター)

加速器ベース BNCT 装置の薬事承認申請に関して、非臨床試験に求められる内容について検討した。中性子線を用いる BNCT は放射線治療に分類されるが、ホウ素薬剤を用いること、中性子線を用いること等、従来の X 線治療や粒子線治療とは大きく異なる。したがって非臨床試験の内容においても、その特異性を考慮した検討が必要である。また、中性子線を発生させる方法は、従来の原子炉に始まり通常の加速器による方式、核融合反応を用いる方式等、種々の方法がある。したがって本検討では、まず従来の放射線外部照射法と BNCT との差異、BNCT の特殊性を抽出するとともに、本検討の範囲を設定した。また、挙動が複雑、かつ多様な中性子線を用いることから、計測技術等では開発途上の部分がある。それ故、技術的な課題、限界についても検討し、これに基づいたリスクマネジメントについても検討を行った。これらを踏まえて、BNCT 用装置に関する非臨床試験に求められる以下の項目を策定した。

1. 従来の放射線療法と BNCT との差異、BNCT の特殊性
2. BNCT 用装置の開発状況と対象範囲
3. 現状の BNCT に関する技術的な限界、制限
4. リスクマネジメント
5. 非臨床試験案

TF2 調査報告書

(臨床試験における安全性及び有効性評価のポイント)

鈴木 実(主査:京都大学) 井垣 浩(国立がん研究センター) 川端信司(大阪医科大学) 櫻井英幸(筑波大学)

陽子線加速器(サイクロトロンも含む)や中性子発生に必要な標的材等から構築される BNCT システムは、その実用化にあたり、医薬品、医療機器等の品質、有効性、及び安全性 の確保等に関する法律(薬機法)が定める承認申請を行う必要がある。しかし、BNCT は技術、治療原理等、現臨床技術に存在しない手法であることから、承認申請に際しては、ヒトへの有効性及び安全性確保の観点から、臨床試験(医薬品・医療機器の臨床試験の実施基準(GCP: Good Clinical Practice)適合)による治療成

績を明らかにする必要がある。

BNCT では、医薬品(ホウ素薬剤)と医療機器(中性子発生・照射装置)を併用するため、治験実施に際しては各品目の性能等を十分に反映した治験計画の企画・立案が重要である。また、性能等を反映した臨床的判定基準等の設定も必要であることから、本調査報告書では治験実施の際に留意すべき項目を策定した。

TF3 調査報告書

(放射線安全)

上 菱義朋(主査:理化学研究所) 上坂 充(東京大学) 米内俊祐(量子科学技術研究開発機構) 蜂須賀暁子(国立衛研)

以下の項目に関する放射線安全について検討し報告した。

1. 施設に係る安全
2. 中性子生成標的装置に係る安全
3. 患者の被ばく: 正常組織の被ばく
4. 医療従事者の被ばく
5. 加速器や標的の運転・維持に従事する者の被ばく
6. 放射線防護上の追加措置に対する対応

TF4 調査報告書

(ホウ素薬剤の開発利用状況と安全性及び性能に関する基本的考え方)

中村浩之(東京工業大学)

以下の項目に関して報告した。

1. BNCT 用ホウ素薬剤の開発利用状況
2. ホウ素元素の必要性
3. 臨床に使用された BNCT 用ホウ素薬剤
4. BNCT 用ホウ素薬剤の開発状況

今回の評価指標は、技術開発が著しい機器を対象とするものであることを勘案し、現時点で重要と考えられる事項を示したものです。今後の技術革新や知見の集積等を踏まえて改訂されるものであり、承認申請内容に対して拘束力を持つものではありません。本評価指標が対象とする製品の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある、本評価指

標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである旨を申し添えます。

第14回日本中性子捕捉療法学会学術大会報告

大会長 高井良尋

脳神経疾患研究所附属・南東北 BNCT 研究センター長



2017年9月29日(金)・30日(土)の2日間、福島県郡山市の郡山ビューホテルアネックスにおきまして、第14回日本中性子捕捉療法学会学術大会を開催させて頂きました。また、大会前日の9月28日には、南東北 BNCT 研究センター見学会を兼ねて、第5回 BNCT 講習会(日本中性子捕捉療法学会・人材育成委員会主催、本学術大会後援)が開催されました。見学会には89名の方が参加され、世界初である病院併設の BNCT 治療施設を見学して頂きました。

学術大会には251名(正会員103名、非会員129名、学生19名)の方々にご参加頂き、物理学、薬学・化学、臨床医学・技術、生物学、各領域におきまして熱いご議論を頂き、誠にありがとうございました。



シンポジウム

病院設置可能な、加速器 BNCT システムが京都大学原子炉実験所と南東北 BNCT 研究センターに導入され、2016年1月より両施設において悪性脳腫瘍に対して、7月よりは南東北 BNCT 研究センターにおいて再発・進行頭頸部癌に対して第2相臨床試験が行われており、近い将来、薬事申請が行われるものと思います。このような段階まで進行している日本から、加速器 BNCT が臨床医療として認知され世界に普及するためには、加速器 BNCT の臨床技術・情報を発信することが重要であります。

そこで、本学術大会のテーマを「加速器 BNCT の実臨床へ向けての諸問題」と致しまして、臨床で得られる大量のデータ解析から解決できる可能性のある諸問題、患者セットアップを含めた物理技術学的問題、BNCT における看護現場での諸問題に関して、主にシンポジウムを中心として多くの議論がなされました。今後の臨床医学として進むべき方向性が示されたと思います。また、加速器 BNCT での被曝問題が取り上げられ、従来 of X 線治療等に比べ被曝線量が低いことが報告されました。

演題数は、特別講演1題、教育講演1題、シンポジウム2題(6演者、1ディスカッション)、ランチョンセミナー2題、一般演題36題、ポスターセッション15題で合計57演

題をご講演・ご発表頂きました。

招待講演の各先生方には、BNCT 研究における日本の貢献、CBE ファクターの新解析についてご講演頂き BNCT に関わるすべての研究者にとって大変有意義であったことと思います。また、一般演題においては、物理学、薬学・化学、臨床医学・技術、生物学の 4 つの区分でご発表頂きました。それぞれ、昨年よりさらに進められた、機器開発、新薬剤、臨床現場での技術的改善、BNCT 効果に関する生物学的問題等の研究が発表され質疑も含めて非常に盛況でした。



ポスターセッション

市民公開講座は、医用原子力技術研究振興財団との共催で、2つの講演と特別講演



懇親会風景

を催しました。南東北 BNCT 研究センター・廣瀬勝己先生と陽子線治療センター・村上昌雄先生に BNCT および陽子線治療に関して分かりやすく解説していただきました。また、特別講演はジャーナリストの鳥越俊太郎さんをお招きして「がんと共に生きる」の演題名でご講演いただきました。310名の一般市民の方が聴講され、大変興味を持たれた

ご様子で多くの方が質問しておられました。

最後になりますが、本学術大会を開催するにあたり、数々のご助言を頂きました、中村浩之学会長、柳衛宏宣前大会長はじめ、学会員の皆様、運営・実務面においてご尽力いただきました運営事務局の皆様方に深く感謝いたします。

学術大会の詳細は、公益財団法人医用原子力研究振興財団発行の「医用原子力だより」18号にも掲載頂いておりますので、あわせてご覧頂ければ幸甚です。

The 9th Young Researchers BNCT Meeting (YBNCT9) 報告

実行委員会代表 京都大学複合原子力科学研究所 櫻井良憲

2017年11月13～15日の3日間、「弾丸ツアー」を含めると11月11～17日の7日間にわたり、The 9th Young Researchers BNCT Meeting (YBNCT9)を開催させていただきました。Young Researchers'BNCT Meeting (YBNCT)は、BNCTに関連する様々な研究に携わっている若手の研究者を主な対象として1999年からほぼ2年おきにInternational Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT)の間に開催されてきております。第9回は、18年目にして初めての日本での開催であり、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)を世話役にオールジャパン体制での協力のもとで運営することとなりました。

第1日目である11月11日は、今回の目玉である「弾丸ツアー」のファーストステージとして、南東北 BNCT 研究センターの施設見学会でした。海外の方にとっては、いきなり難易度の高い場所かと思いましたが、ほぼ予定どおり17名の方が参加したとのことでした。同センターの廣瀬勝己先生、原田崇臣先生、スタッフの皆様には感謝いたします。

第2日目11月12日は「弾丸ツアー」セカンドステージ、京都大学原子炉実験所の施設見学会でした。41名の方が参加しました。あわせて、「国際共同研究に関するワークショップ」を開催し、京都大学研究炉(KUR)を利用する国際共同研究について活発な議論をすることができました。ワークショップ終了後は本研究所のスタッフとともに参加者一同、チャーターしたバスで京都に移動しました。その晩は、京都駅付近の某居酒屋で「前夜祭」を行い、親睦を深めることができました。

第3～5日目、11月13～15日は、京都大学宇治キャンパスおうばくプラザにおいて、本会を開催しました。若手研究者主体の研究会であることを重視して、特別講演等は一切入れず、ひたすら研究発表をするというプログラム構成にしました。口頭発表53、ポスター発表41、合計94の演題発表が行われ、予想以上に盛況な会となりました。3日間で16カ国から合計161名の参加者がありました。おそらく、これまでのYBNCTで最多の参加者数であったのではと思っております。また、半数近くが海外からの参加者でした。ここで、本会の受付をお手伝いいただいた松岡玲子様には感謝致します。

今回は、若手研究者をエンカレッジするために多数の賞を準備しました。前回から創設されたKent Riley Awardを5名、Best Presentation Awardを5名、Best Poster Presentation Awardを6名、合計16名の若手研究者に賞を与えることができました。また、賞とは別に、7名の海外の若手研究者に旅費援助を出すこともできました。この

ように、多数の賞および旅費援助を出すことができたのは、京都大学教育研究振興財団、日本中性子捕捉療法学会、そして、多数の企業からのサポートのおかげです。ここで、あらためて謝意を表します。

第6日目、11月16日は、「弾丸ツアー」サードステージ、国立がん研究センターの施設見学会でした。見学に許されている時間は昼休みの12:00~13:00で、滞りなく見学会を遂行する必用があったため、サードステージ・フォースステージのツアーコンダクターも兼ねて、京都大学大学院工学研究科の院生2名を派遣することとしました。弾丸ツアー最多の45名の方が参加したとのことでした。同センターの井垣浩先生、中村哲志先生、スタッフの皆様にご感謝いたします。

第7日目、最終日、11月17日は、「弾丸ツアー」フォースステージ、いばらき量子ビーム研究センターの施設見学会でした。34名の方が参加したとのことでした。筑波大学の熊田博明先生、栗飯原輝人先生、スタッフの皆様にご感謝いたします。また、京大院生、呼尚徳君、岡崎啓太君、2日間のツアーコンゴ苦労まででした。熊田先生からの弾丸ツアー完了報告を聞いて、YBNCT9の完了を実感した記憶が甦ってまいります。

YBNCT9を開催するにあたり、多くの皆様にご協力いただきました。YBNCT9実行委員会の皆様にあらためてお礼申し上げます。特に、事務全般から会場設営、本会の受付業務まで精力的にご協力いただいた京都大学原子炉実験所BNCT推進室の仲谷麻希様に深く感謝いたします。最後に、参加者、特に海外からの参加者の皆様に厚く御礼申し上げます。フル参加した方の日本国内での移動は、成田入出国とすると、成田→郡山→熊取→宇治→東京→つくば→成田と、最短距離でも7日間で約1,500kmの大移動でした。本当にお疲れさまでした。



「弾丸ツアー・セカンドステージ」
京都大学原子炉実験所施設見学会



京都某所での「前夜祭」



「本会」集合写真



Award 授賞式

第15回日本中性子捕捉療法学会学術大会のご案内

大会長 石川 正純
北海道大学大学院保健科学研究院・教授



この度、「第15回日本中性子捕捉療法学会学術大会」を平成30年9月1日(土)・2日(日)に北海道大学学術交流会館にて開催させていただきます。研究会の発足時から数えて、学術大会は今回で15回目を迎え、学会の規模も徐々に拡大している時期に大会長を拝命したことは大変光栄であるとともに、これまでの学術大会を参考にしながら実りの多い大会となるよう、実行委員一同で誠意準備を進めております。

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は、研究用原子炉をベースとした照射から加速器中性子源を利用した照射へと移行しつつあり、BNCT治療を受けられる施設も飛躍的に増加することが予想されます。これまでは症例ごとに試行錯誤しながら最適な治療法を選択することで治療品質を担保してきたと思いますが、今後増加すると予想される多くの施設で同等の治療を受けられるようにするためには、基盤技術に対するコンセンサスを共有し、BNCT治療における品質管理/品質保証のプロセスを確立することが必要不可欠であると思います。

そこで、今大会では「治療品質向上に向けた基盤技術の確立をめざして」をテーマに掲げました。BNCTでは大別して、医学・生物学、物理学・工学、化学・薬学の3分野に分類されることが多いですが、それぞれにおいて既に確立された技術と議論を要する技術などが混在していると思います。医学・生物学の分野においては適用疾患の拡大や照射法の工夫に伴い、処方線量や正常組織の耐用線量についての慎重な議論が必要ではないかと思えます。物理学・工学の分野においては、新たな加速器中性子源による照射場が登場し、正確な中性子照射量を把握・管理する技術の確立が必要だと思えます。化学・薬学の分野においては、新規薬剤の開発のみならず、腫瘍への薬剤集積を定量的に評価する手法の確立も重要な課題ではないかと思えます。これらの課題を議論するためのシンポジウムや新しい技術を紹介するためのランチョンセミナーを企画しているほか、一般講演として口頭形式とポスター形式を導入し、十分に議論できる時間を設けるようなプログラム編成にしたいと思っておりますので、皆さまの活発な議論を期待しております。また、大会の前日には同会場にて第6回BNCT講習会の開催も予定されています。

会場となる北海道大学は豊かな自然に囲まれていますので、キャンパス内を散策するだけでも清々しい気分になっていただけたらと思います。道外では暑さの残る時期かと思しますので、札幌の涼しい気候を楽しんでいただければと思います。また、札幌は自然だけでなく食材にも恵まれておりますので、美味しい食べ物もご堪能いただければ幸いです。是非、多くの皆さまにご参加いただき、本大会が実りあるものになればと願っております。

ホームページ URL: <http://jsnct15.umin.jp>

会期：2018年9月1日(土)・2日(日)

会場：北海道大学学術交流会館(北海道札幌市)



[交通案内]

JRご利用の場合

札幌駅下車、徒歩7分で
「正門」到着

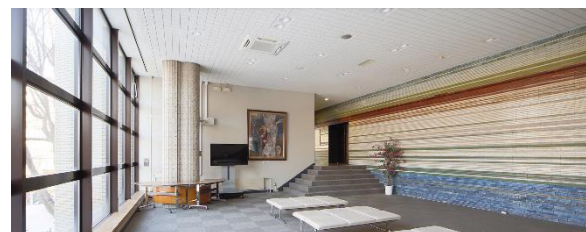
**地下鉄南北線・東豊線
ご利用の場合**

さっぽろ駅下車、徒歩10分で
「正門」到着

[新千歳空港から]

**JR利用(快速エアポート)
札幌駅まで約35分**





大通公園



札幌市時計台



さっぽろ二条市場



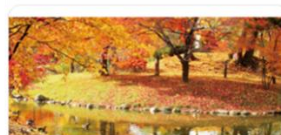
さっぽろスイーツカフェ



コンサートホールkitara



千歳鶴酒ミュージアム



中島公園



JRタワー展望台T38



18th International Congress on Neutron Capture Therapy

October 28 - November 2, 2018 TAIPEI, TAIWAN

歡迎光臨 · Welcome · ようこそ

Welcome Message



Dear Colleagues,

We are pleased to invite you to attend the 18th International Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT-18) to be held in Taipei, Taiwan, from October 28 to November 2, 2018.

The conference will offer the opportunity to meet and interact with multi-disciplinary experts in Neutron Capture Therapy (NCT), and present the latest clinical and basic research results in the treatment of cancer using NCT. Various groups related to NCT worldwide have reported significant developments in clinical matters, radiation biology, chemistry & pharmacology, physics & engineering, and boron determination & imaging technology in recent years. Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) had been used globally in clinical trials to treat patients with a variety of cancers, such as head and neck, melanoma, brain, and liver cancers. In Taiwan, our BNCT team has treated head and neck tumors and brain tumors, as well as developing a new boron drug for treating liver cancer. During ICNCT-18, the promising clinical results from our team will be presented, along with the encouraging results of NCT around the world.

The international conference is composed of world-renowned scientists from industry and academia, working together on the goals of cancer treatment. Clinicians and researchers from around the world will meet in ICNCT-18 to show their findings and generate new thought in the field of NCT. Many excellent papers and constructive discussions at the conference are expected, which will greatly promote the continuous development of NCT. Thus it is my great pleasure to invite colleagues in all professions related to NCT to the ICNCT-18.

We warmly welcome you and your team and hope that you will all enjoy the conference in Taiwan's beautiful scenery and pleasant climate.

With Best Regards,

Fong-In Chou

Fong-In Chou, President
18th ICNCT congress
International Society for Neutron Capture Therapy

Attractions in Taiwan



Tsing Hua Open-pool Reactor (THOR)



Taipei Veterans General Hospital

Important Dates

Website Launch

December 1, 2017

Abstract Submission Starts

January 15, 2018

Early-bird Registration Starts

April 15, 2018

Abstract Submission Closes

April 15, 2018

Notification of Abstract Review Results

May 31, 2018

Early-bird Registration Closes

June 30, 2018

Last Day for Cancellation of Registration with 75% Refund

July 31, 2018

On-line Registration Closes

September 30, 2018



Call for Paper 論文募集

The ICNCT-18 cordially invites and welcomes you an abstract(s) for poster or oral presentation(s) to the field in the following scientific categories :

Categories:

- Clinical matters
- Radiation biology
- Chemistry & Pharmacology
- Physics & Engineering
- Boron determination & Imaging technology
- Others



<http://www.icnct18.org>



18th International Congress on Neutron Capture Therapy

October 28 - November 2, 2018 TAIPEI, TAIWAN

Program at-a-glance (Tentative)

18th International Congress on Neutron Capture Therapy 2018 Tentative Program						
Time/Date	October 28, 2018	October 29, 2018	October 30, 2018	October 31, 2018	November 1, 2018	November 2, 2018
	Sunday	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday
08:00-08:30						
08:30-09:00						
09:00-09:30		09:00-09:30 Opening Ceremony	09:00-10:00 Plenary Lecture	09:00-10:00 Plenary Lecture	09:00-10:00 Plenary Lecture	09:00-10:00 Plenary Lecture
09:30-10:00		09:30-10:00 Hatanaka Award				
10:00-10:30		10:00-10:30 Coffee Break	10:00-10:30 Coffee Break	10:00-10:30 Coffee Break	10:00-10:30 Coffee Break	10:00-10:30 Coffee Break
10:30-11:00						
11:00-11:30	09:00-14:00 Training Course	10:30-12:00 Parallel Sessions	10:30-12:00 Parallel Sessions	10:30-12:00 Parallel Sessions	10:30-12:00 Parallel Sessions	10:30-11:30 Parallel Sessions
11:30-12:00						11:30-12:00 Closing Ceremony
12:00-12:30		12:00-12:30 Lunch	12:00-12:30 Lunch		12:00-12:30 Lunch	12:00-13:00 Executive Board Meeting and Lunch
12:30-13:00		12:30-13:00 Luncheon Seminar	12:30-13:00 Luncheon Seminar		12:30-13:00 Luncheon Seminar	
13:00-13:30						
13:30-14:00		13:30-14:30 Invited Lecture	13:30-15:00 Plenary Lecture	13:30-18:00 Technical Tour to THOR	13:30-15:00 Plenary Lecture	
14:00-14:30						
14:30-15:00	14:30-15:30 Executive Board Meeting	14:30-16:00 Plenary Lecture	15:00-16:30 Parallel Sessions & Coffee Break		15:00-16:30 Parallel Sessions & Coffee Break	13:00-18:00 Optional Tour
15:00-15:30	15:30-16:00 Board of Councilors					
15:30-16:00		16:00-16:30 Coffee Break	16:30-18:00 Parallel Sessions		16:30-18:00 Parallel Sessions	
16:00-16:30						
16:30-17:00						
17:00-17:30						
17:30-18:00	17:00-19:00 Welcome Reception					
18:00-18:30						
18:30-19:00				18:30-20:30 Congress Banquet		
19:00-19:30						
19:30-20:00						
20:00-20:30						
20:30-21:00						

Registration Fee

Participants are encouraged to register as early as possible to take advantage of discount fee. (Early-bird Registration Starts from April 15, 2018 through the on line registration system.)

18th International Congress on Neutron Capture Therapy 2018 Registration Fee			
Category	Early Bird	Regular	On-site
Deadline (GMT+8)	June 30, 2018	Sep. 30, 2018	Oct.28-Nov.2, 2018
Member	NT19200≐USD 600	NT20800≐USD 650	NT22400≐USD 700
Non-member	NT22400≐USD 700	NT24000≐USD 750	NT25600≐USD 800
Student	NT10400≐USD 325	NT12000≐USD 375	NT13600≐USD 425
Accompanying Person	NT9600≐USD 300		
Congress Tour	NT2240≐USD 70		

Organizer:



National Tsing Hua University



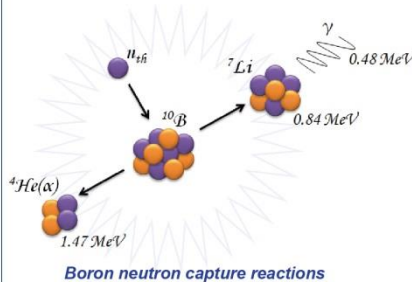
Taipei Veterans General Hospital



Taiwan Society of Neutron Capture Therapy

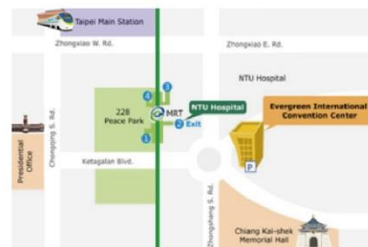
Theme:

Precision Therapy, Beautiful Tomorrow – We Here, We Care.



Venue

CHANG YUNG-FA FOUNDATION
International Convention Center



Conference venue is located on Zhongshan South Road, an easily accessible thoroughfare. The building faces the Ketagalan Boulevard and is close to the National Taiwan University Hospital and Liberty Square (Chiang Kai-shek Memorial Hall). It is a 5 min walk from MRT National Taiwan University Hospital Station and a 5min drive from Taipei Main Station.

Add: No.11, Zhongshan S. Rd., Taipei City 10048, Taiwan
Tel: +886(2)2351-6699 Fax : +886(2)2351-5176

<http://www.icnct18.org>

第14回日本中性子捕捉療法学会学術大会 ベストプレゼンテーション賞

名古屋大学における加速器 BNCT 用システム

— 加速器の現状と Li 封入型ターゲットの開発 —

名古屋大学大学院工学研究科
吉橋幸子



1. はじめに

名古屋大学では、静電加速器とリチウム(Li)ターゲットを用いた BNCT 用小型中性子源の開発を進めている。Liターゲットに入射する陽子ビームは、IBA社製のダイナミトロン加速器で生成され、最大エネルギー2.8 MeV、電流 15 mA(42 kW)が得られる。Liターゲットを用いた中性子源は、Beターゲットと比較して必要とする陽子ビームのエネルギーが数 MeVと低いため、装置を小型化でき、装置の放射化も低減できる。しかしながら、Li(p,n)Be 反応により発生する放射性物質 ${}^7\text{Be}$ や低融点金属である Li の保持方法とターゲット交換方法が課題となっていた。この対策として、我々は、Li ターゲット表面を Ti 箔で覆い Li や ${}^7\text{Be}$ を封じ込める「Li 封入ターゲット」を考案し、冷却システムとともにその評価を行っている。本稿では、加速器とビームラインの設置状況と Li 封入ターゲットの開発状況について報告する。

2. 加速器とビームラインの現状

2017年8月には、ビームラインの設置が完了し、エネルギー2.8 MeV、電流 2 mAの陽子ビームをターゲット位置まで伝送できることを確認した。また、ビームライン上に設置したビームプロファイルモニターによりビームプロファイルを取得し、四重極電磁石により安定したビーム出力が得られることを確認した。

3. Li 封入型ターゲットの開発状況

Li 封入ターゲットは、エンボス構造を施した Ta 基板表面に Ti 箔を接合し、Ta 基板と Ti 箔の間に Li を封入する構造である。ターゲットの冷却は Ta 基板背面に接続した水冷チャンネルを有した銅基板により行う。ターゲット基板に接合する技術を完了し、現在は Ti 箔と基板の間に Li を充填する技術開発を進めている。

ターゲットの除熱性能については、核融合科学研究所の超高熱負荷装置 (ACT2) の 30 keV の電子線を用いて加熱試験を実施した。その結果、リブ構造をもった水冷チャンネルによって基板上への最大 20 MW/m² の高熱流束を除熱可能であることを

確認した。さらに、42 kWの入熱があった場合においても、水冷チャンネル内で効果的に核沸騰を誘起し除熱出来ることを確認した。これにより、ビーム照射による Li の融解を抑えることが出来、Li と ${}^7\text{Be}$ とを安全にターゲット内に閉じ込めることが期待される。

4. 今後の予定

現在、ダイナミロン加速器、Li 封入ターゲットそして中性子減速体を組み合わせて BNCT 用中性子源とする最終段階に入った。次回の学術大会においては、会員の皆様に中性子源の工学的性能を示し、InVitro 試験に向けた準備が出来るように尽力したい。

最後に本研究発表をベストプレゼンテーション賞に選出して下さった大会長・高井良尋先生、学会長・中村浩之先生、ならびに本 News letter での発表の機会を与えていただいた加藤逸郎先生に心より御礼申し上げます。

第14回日本中性子捕捉療法学会学術大会 ベストプレゼンテーション賞

ジスルフィド結合をリンカー部位に持つホウ素クラス

ターマレイミド (SSMID) を用いたアルブミン結合部位の同定

東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所
石井里武、佐藤伸一、中村浩之



BNCTの適応疾患をさらに拡大するためには、BPA非対象のがんを含めた、様々な種類のがんに対し選択的にかつ効率良くホウ素を送達する方法の開発が求められている。当研究室では、新たなホウ素送達キャリアとしてEPR効果によって腫瘍に選択的に集積することが知られている血清アルブミンに着目し、アルブミンにホウ素イオンクラスターを結合させる試薬として maleimide - functionalized *closo*-dodecaborate (MID)の開発ならびに、MID結合アルブミンの調製に成功している。また、担がんマウスに対してMID結合アルブミンの投与を行ったところ、30 mg[B]/kg投与群の薬剤投与12時間後において腫瘍組織に対する高効率なホウ素送達を達成している¹。

Maleimide基は一般的に生理条件下、還元型システイン残基とのみ選択的に結合することが知られている。アルブミンは還元型システイン残基を1つのみ有しているが、western blot及びICP解析により、1分子のアルブミンに複数のMID分子が結合することが明らかとなった。このことからMIDが通常とは異なり、システイン残基以外のアミノ酸残基とも結合する可能性が示唆された。そこで、MIDの修飾部位を同定するためMS/MS解析を試みた。しかし、ホウ素イオンクラスターが持つ負電荷が原因で修飾部位同定は困難であった。

本研究では、MIDの修飾部位同定を目的とし、ホウ素修飾剤MIDのジスルフィド結合を有する誘導体SSMIDを新規合成した。これをMIDの代替に用い、還元処理によって修飾部位に負電荷をもたない構造を構築することでMS/MS解析を可能とした。LC-MALDIによるMS/MS解析したところ、SSMIDは遊離システイン残基(Cys34)以外に少なくとも3つのアミノ酸残基と結合していることが明らかとなった。また、同定された結合部位の情報から、MIDはアルブミン中の薬剤結合サイトにはまり込むことで、その近傍のアミノ酸残基との結合形成が促進されることを明らかとした。

最後に本研究発表に際し、ベストプレゼンテーション賞に選出して下さった大会長の高井良尋先生をはじめ、第14回中性子捕捉療法学会学術大会の事務局の皆様なら

びに審査員の先生方、そしてNCT Letterでの執筆の機会を与えて下さった加藤逸郎先生に心より感謝致します。

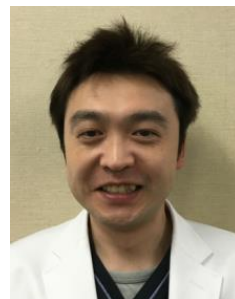
【引用文献】

1. S. Kikuchi, D. Kanoh, S. Sato, Y. Sakurai, M. Suzuki, H. Nakamura, *J. Control. Release* **2016**, 237, 160–167.

第14回日本中性子捕捉療法学会学術大会 ベストプレゼンテーション賞

頭頸部癌 BNCT での粘膜線量制約内で許容される

深部方向への有効フィールドサイズの検討



¹脳神経疾患研究所附属南東北 BNCT 研究センター
 廣瀬 勝己¹、新井 一弘¹、原田 崇臣¹、本柳 智章¹、竹内
 瑛彦¹、加藤 亮平¹、加藤 貴弘¹、高井 良尋¹

BNCTに利用される熱外中性子は、組織内でそのエネルギーを減少させ熱中性子となって組織中のホウ素に捕捉される。その組織内での熱中性子としてのフラックスの動態は、ビーム中心軸上ではおよそ2cmでピークを迎えた後に漸減していくため、治療可能なフラックスを保った領域は限られてしまう。特に頭頸部癌では、粘膜の最大線量によって照射時間が規定され、腫瘍線量は受動的に規定される。線量が規定される粘膜の解剖学的構造は非常に複雑であり、評価輪郭を正しく描出しなければそもそも粘膜の線量制約を採用することの妥当性が問われてしまう。しかし粘膜の輪郭入力評価法に対するコンセンサスはなく、今まで各施設の粘膜評価がどのようにされてきたかは文献上でも各施設とも明らかにしていない。今回、再発頭頸部癌に対するBNCTにおいて粘膜の輪郭入力の方法を明示した上で、粘膜線量制約の規定の中で腫瘍局在に応じて有効線量が確保される深部フィールドサイズが如何に異なるのかを検討した。

当院で放射線治療を施行した新鮮/再発頭頸部癌14例に対し計画画像を用い、再発癌を想定しBNCT治療計画を実施した。SERAで治療計画を行いCTで腫瘍輪郭入力後、MRI GdT1WIおよびSTIRで描出した口腔咽頭喉頭粘膜を輪郭入力し、体位固定を加味し中性子ビーム設定を実施した。T/B比3.5、血中ホウ素濃度25ppmと仮定し、同ビーム設定で粘膜の線量

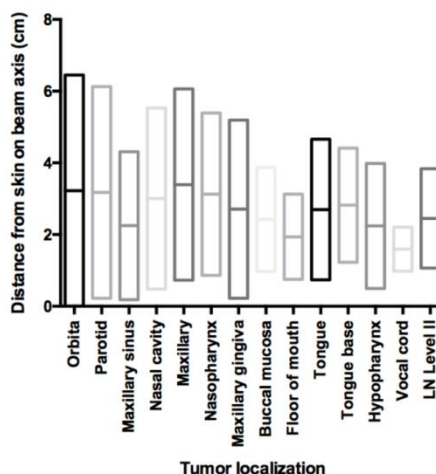


Fig 1. The size in depth of effective treatment field with 20 Gy-Eq-over tumor dose calculated from tumor dose distribution on the center of the beam axis CTV margin (5 mm) and setup margin (3 mm) were excluded from effective treatment field size.

制約として最大線量 12 GyEq が許容される範囲での最大時間まで照射を施行した際のビーム軸中心の腫瘍線量分布 20 GyEq 以上が確保される領域を有効フィールドと判断し、深部方向のフィールドサイズを決定した。

深部方向の有効フィールドサイズを Figure 1 に示した。口腔周囲の腫瘍で想定照射時間が短縮し、有効深部フィールドサイズは狭小化する傾向を認めた。一方眼窩、耳下腺、上顎、鼻腔などの口腔よりやや離れたより頭側の部位では深部は 6cm までと限られるものの、他と比較して広範な深部フィールドサイズが確保された。

本検討は粘膜線量制約を粘膜最大線量として 12 GyEq と設定した。具体的な基準のもとに線量規定された BNCT による有害事象のデータに基づいて、今後さらに適切な粘膜線量制約を決定する必要があるが、各施設で粘膜評価が異なる方法で実行されていたのかが明らかにされたうえ、統一された方法での再評価を行う必要がある。

最後に、本 NewsLetter で本発表のご紹介機会を与えて下さいました加藤逸郎先生に心より感謝申し上げます。

論文紹介(物理学)

大阪大学 大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻
玉置 真悟



論文タイトル:

Development of An Epi-thermal Neutron Field for Fundamental Researches for BNCT with A DT Neutron Source

論文著者:

Yuta Osawa, Shoichi Imoto, Sachie Kusaka, Fuminobu Sato, Masahiro Tanoshita, Isao Murata

出典:

EPJ Web of Conferences **153**, 04008, 2017

抄訳:

本論文は、BNCT で用いられている熱外中性子場において、場の特性評価等のために用いられる検出器・線量計の性能評価・校正を行うため、DT 加速器中性子源を用いた標準熱外中性子場を開発した結果を報告したものである。最終的には右図の step 4 の中性子場が利用者に提供される。製作した場の評価は箔放射化法並びに位置敏感型比例計数管を用いて行っている。最終的には、 $\sim 10^4$ n/sec/cm² の強度を持つ、極めて純度の高い熱外中性子場が得られることを確認された。

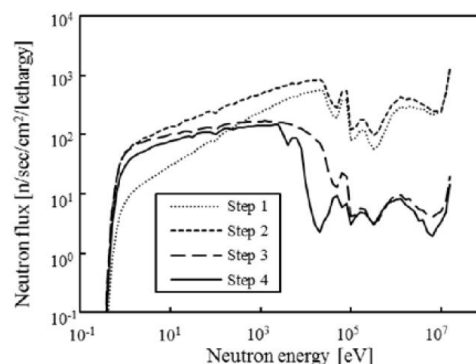


Figure 3 Neutron spectrum for each step.

コメント:

加速器中性子源を用いて熱外中性子場を製作することにより、BNCT 用の検出器・線量計の性能を容易に評価可能になることは、BNCT 用中性子源装置の開発や患者の線量評価のために重要である。今後の研究で中性子場のトレーサビリティをより高めることによって、多くの研究者にとってより使いやすい熱外中性子場を提供し、

BNCT用の検出器・線量計の開発に貢献することが期待される。

論文紹介(物理学)

大阪大学 核物理研究センター

嶋 達志, 関 亮一



論文タイトル:

BGO as a hybrid scintillator/Cherenkov radiator for cost effective time-of-flight PET

論文著者:

S.E. Brunner and D.R. Schaart

出典:

Physics in Medicine & Biology (2017) 62: 4421-4439

抄訳:

近年 LYSO(Lutetium-yttrium oxyorthosilicate)結晶などの無機シンチレータの性能は著しく向上しており、それに伴い時間分解能が数百 ps の TOF (time-of-flight)-PET が市販され、更には 100ps 以下の時間分解能の達成が報告されている[1]。本論文の研究グループは、これ等の高速無機シンチレータ以前に PET に用いられていた BGO(bismuth germanium oxide; $\text{Bi}_4\text{GeO}_{12}$)を、シンチレータとしてだけでなくチェレンコフ光検出器としても動作させることで、より高い時間分解能の実現を提案しており、本論文はその実現可能性を評価する上で必要となる BGO 結晶の基本特性の調査報告である。

対消滅 γ 線が BGO 結晶に入り光電効果を起こした場合、511keV の電子が生じる。この電子の速度は真空中での光速を c とすると約 $0.87c$ である。これは 2 を越える屈折率を持つ BGO 結晶中での光速 $0.5c$ よりも大きいため、チェレンコフ放射が起き得る。チェレンコフ放射はシンチレーション発光過程よりも 1 桁以上速い物理過程であるため、原理的には非常に高速な時間信号として利用できる可能性がある。

本研究では BGO 結晶の i) 分光透過率、ii) 発光量の波長依存性、iii) 即発発光成分の強度及び時定数、iv) エネルギー分解能、時間分解能(FWHM(Full Width at Half Maximum)、FWTM(Full Width at Tenth Maximum))の測定が行われた。使用された BGO のサンプルは断面が $3\text{mm}\times 3\text{mm}$ で一定、長さは 3、5、8、12、20mm の 5 種類であり、また発光特性の温度依存性を調べるため -30°C 、 -20°C 、 0°C 、 20°C の 4 種類の温度で測定が行われた。なお、光センサーとしては Phillips 社製 digital photon counter (DPC)が用いられた。報告された結果は以下のとおりである。

- i) 分光透過率; 短波長側のカットオフは 305nm。400nm 以上では透過率 90% 以上。
- ii) 発光量の波長依存性(シンチレーションのみ); 360nm から立ち上がり、480nm をピークとする分布。
- iii) 時定数としては $1.37 \pm 0.4 \text{ ns}$ 、 $62.9 \pm 3.9 \text{ ns}$ の2成分が見出されたが、前者は DPC の

回路内でのクロストークの可能性があり、一方後者は BGO の既知の特性である。

- iv) エネルギー分解能; 結晶の長さが短いほど良く、温度が低いほど良い。最良値; 10.6%、最悪値 16.9% (いずれも FWHM)。

時間分解能; 結晶が短いほど良い。FWHM は温度が低いほど向上するが、FWTM は温度が高いほど良い。これらの結果は、温度が低いほど発光量が増えるためエネルギー分解能および時間分解能の FWHM が改善するが、時間分解能の FWTM は発光量よりもシンチレーションの時定数が支配的であり、温度が低いほど時定数が増大し、時間の測定精度が悪化するためと解釈できる。

時間分解能 (FWHM) は長さ 3mm の結晶で 200ps、20mm の結晶で 330ps が得られ、従来他グループによる値よりも若干良好な性能が得られた。速い発光成分がチェレンコフ光かどうかは未確認であるが、実用上の性能としては改善が見られた。

コメント:

チェレンコフ光が検出できているかどうかを確認するには、フィルター等で 305~360nm の波長域の光だけを抽出し、光量や時定数を測定するか、または入射粒子の方向に対する発光の角度分布を測定することが必要と思われる。その上で、総合性能としてチェレンコフ光を使わない無機シンチレータに比べて明らかな優位性があるかを検証することが今後の課題と考えられる。なお、著者らが提案している手法は、検査対象となる生体内で発生するチェレンコフ光の利用[2]とは原理的に異なるものである。

参考文献:

- [1] Recent developments in time-of-flight PET, Vandenberghe et al. EJNMMI Physics (2016) 3;3.
- [2] Cerenkov luminescence imaging: physics principles and potential applications in biomedical sciences, E. Ciarrocchi & N. Belcari, EJNMMI Physics (2017) 4;14; and Cerenkov luminescence imaging (CLI) for image-guided cancer surgery, M.R. Grootendorst et al., Clin Transl Imaging (2016) 4:353-366.

論文紹介(薬学)

大阪府立大学 BNCT 研究センター

服部 能英



論文タイトル:

Comparison of the pharmacokinetics between L-BPA and L-FBPA using the same administration dose and protocol: a validation study for the theranostic approach using [^{18}F]-L-FBPA positron emission tomography in boron neutron capture therapy

論文著者:

Tsubasa Watanabe, Yoshihide Hattori, Youichiro Ohta, Miki Ishimura, Yosuke Nakagawa, Yu Sanada, Hiroki Tanaka, Satoshi Fukutani, Shin-ichiro Masunaga, Masahiro Hiraoka, Koji Ono, Minoru Suzuki and Mitsunori Kirihata

出典:

BMC Cancer (2016) 16:859

抄訳:

BNCTによる治療を成功させるためには、中性子照射前にL-BPAの生体内分布や腫瘍/正常組織集積比(T/N比)を決定することが求められる。そのために、L-BPAの ^{18}F 標識体である ^{18}F -L-FBPAを用いたPETによってL-BPAの生体内分布評価が行われている。しかしながら、L-BPAと ^{18}F -L-FBPAは異なる化合物であり、その物性にも差異があることから、その生体内分布に関する相同性についてはしばしば議論の的となってきた。このような背景から、L-BPAと ^{18}F -L-FBPAの生体内分布の比較を行った研究が行われてきたが、 ^{18}F -L-FBPAを、L-BPAと同一の投与量・プロトコルを用いて評価することは困難であり、十分な検討がなされてこなかった。そこで本論文では、 ^{18}F の代わりに安定同位体である ^{19}F を導入した ^{19}F -L-FBPAを用いて、同一プロトコルでのL-BPAとL-FBPAの相同性の評価を行った。

SCC-VII(マウス扁平上皮がん細胞)を担持させたC3H/Heマウスの皮下へ、単回あるいは持続投与方法によってL-BPAと ^{19}F -L-FBPAのフルクトース錯体をそれぞれ同量(500mg/Kg b.w.)投与した。そして、投与30分~4時間後の血液、腫瘍組織および正常組織内のホウ素濃度をICP-OESによって測定し、薬剤分布の比較を行った。

その結果、L-BPAと ^{19}F -L-FBPAのホウ素濃度分布に大きな差は見られなかった。しかし、持続投与を行った投与群の正常組織/血中ホウ素濃度比が、単回投与を行

った投与群よりも低くなるという結果となった。以上の結果より、L-BPA と L-FBPA のホウ素濃度分布の相同性は非常に高いということが明らかとなり、 ^{18}F -L-FBPA によって、L-BPA の T/N 比を推定することは十分に可能であることが確認できた。また、投与方法によってL-BPAとL-FBPAの正常組織／血中ホウ素濃度比が変化することも明らかとなった。

コメント：

現在、 ^{18}F -L-FBPA を用いた PET によるホウ素薬剤分布の評価は、L-BPA を用いた BNCT を行う上で欠かせない要素技術の一つであるといえる。しかし、論文中にもあるように、L-BPA と L-FBPA は水への溶解度や等電点などの物性の異なる有機分子であり、その薬剤分布が異なる可能性を否定できない。さらに、PET で用いられる ^{18}F -L-FBPA は、ごく僅かな投与量である上に糖錯体を形成せずに投与される。臨床では、500mg/kg b.w.もの大量のL-BPA糖錯体を点滴持続投与するため、この点においても ^{18}F -L-FBPA-PETの結果が、そのまま臨床におけるL-BPAの分布評価に利用できるかどうか疑義が残る。

これまでに行われてきた L-BPA と L-FBPA の相同性評価に関する研究は、 ^{18}F -L-FBPA-PET を用いて、L-BPA の取り込み量との比較によつての相同性を評価するものが主流であった。しかしながら、これでは L-BPA と ^{18}F -L-FBPA-PET の投与量や投与方法が異なり、上述した疑問点を全て解決することが出来ない。さらに、短寿命の ^{18}F -L-FBPA を大量に合成し、糖錯体を形成した上で投与することは極めて困難であるため、完全に同一のプロトコルでの ^{18}F -L-FBPA と L-BPA の比較研究はこれまでに行われてこなかった。

本研究では ^{18}F -L-FBPA の安定同位体である ^{19}F -L-FBPA を利用し、投与量・投与方法などの諸条件を統一したプロトコルで、モデル動物中の L-BPA と ^{19}F -L-FBPA のホウ素分布を比較し、両化合物の相同性が非常に高いことを明らかにしている。

この結果は、これまでに多くの議論を呼んできた L-BPA と L-FBPA の相同性に関する議論に対して大きな示唆を与える重要な研究であるといえる。この成果を基に、 ^{18}F -L-FBPA-PET によるホウ素薬剤分布解析がより高度化し、BNCT の進展に寄与することが期待される。

論文紹介(生物学)

京都大学原子炉実験所 粒子線生物学研究分野

真田 悠生



論文タイトル:

Abscopal effect of boron neutron capture therapy (BNCT): proof of principle in an experimental model of colon cancer

論文著者:

Verónica A. Trivillin, Emiliano C. C. Pozzi, Lucas L. Colombo, Silvia I. Thorp, Marcela A. Garabalino, Andrea Monti Hughes, Sara J. González, Rubén O. Farías, Paula Curotto, Gustavo A. Santa Cruz, Daniel G. Carando, Amanda E. Schwint

出典:

Radiation and Environmental Biophysics, 2017 Nov;56(4):365-375

抄訳:

放射線治療では、照射した部分だけでなく離れた腫瘍に対しても抑制的に働く可能性があり、アブスコパル効果と呼ばれる。アブスコパル効果では、とりわけ免疫応答の働きが重要であると考えられており、照射された細胞から放出される腫瘍抗原や炎症因子が、循環系を介して遠位での抗腫瘍効果をもたらすなどのモデルが提唱されている。これらの報告を踏まえて本研究では、ラットと大腸がん細胞を用いたシンジェニックモデルを用いて、BNCTによるアブスコパル効果を調べた。アブスコパル効果は、右肢の腫瘍のみに対してBNCTを行い、それが左肢の腫瘍の体積変化にどう影響するかを指標としている。まずラットの右肢に大腸がん細胞を移植してBNCTを行い、その後の腫瘍体積変化を指標にresponse群(照射後/照射前の体積比 <1)、non-response群(体積比 >1)に分類した。Non-response群は、照射前と比べると体積は増加したが、未照射群よりは体積が小さかった。また、BNCT後、左肢に大腸がん細胞を移植し、その体積変化を調べたところ、BNCT non-response群、未照射群と比較して、BNCT response群では左肢に腫瘍体積も小さいことがわかった。以上の結果は、局所的にBNCTが抗腫瘍効果を示す場合、遠位の腫瘍に対しても抑制効果が表れるということを示している。

コメント:

アブスコパル効果は以前より提唱されている概念ではあるが、臨床研究におけるこ

の効果の報告はほとんどない。少なくとも放射線治療単独ではこの効果を誘導するには不十分であり、免疫療法との併用が必要であると考えられていたため、今回 BNCT 単独で効果が見られたことは大きな意味を持つ。著者らは BNCT によるアブスコパル効果も免疫応答を介して起こるものと予想しているが、そのメカニズムを解明できれば更なる治療法の改善につながることを期待される。まず、照射された腫瘍細胞でネクローシスが起これば、細胞内成分が放出されるため、これが炎症反応のシグナルとなりうる。X 線照射によるアブスコパル効果は、細胞質に存在する DNA 断片を介したシグナル経路が関わっているという報告があり、BNCT によるアブスコパル効果においても DNA 損傷、細胞周期の異常も関係しているかもしれない。腫瘍内微小環境は一般に免疫抑制性であるため、免疫療法との併用により BNCT によるアブスコパル効果が更に高まることも予想される。

編集後記 NCT letter 第5号刊行によせて

NCT letter 責任幹事

大阪大学大学院歯学研究科 口腔外科学第二教室 加藤 逸郎

日本中性子捕捉療法学会会員の皆様におかれましてはご健勝のこととお喜び申し上げます。平成29年9月30日の本学会幹事会において、前責任幹事の影治照喜先生より、NCT letter の責任幹事を引き継がせて戴きまして、編集委員の長崎大学大学院医歯薬総合研究科フロンティア生命科学分野の益谷美都子先生、徳島県立海部病院 脳神経外科の影治照喜先生およびアドバイザーの岡山大学大学院医歯薬総合研究科・細胞生理学分野の松井秀樹先生の体制です。本学会会長の中村浩之先生にもご意見を伺いながら、初めて第5号刊行となりましたが、当初の予定より遅くなっていました。

今年4月から、櫻井英幸先生が特集記事で執筆されていますように、粒子線治療は、頭頸部悪性腫瘍(口腔・咽喉頭扁平上皮癌を除く)や前立腺癌においても、保険収載となりました。その結果実質上、陽子線治療は、IMRT との治療費の格差が殆どなくなり、患者が自由に選択できるようになりました。

一方、“免疫治療”の分野は、免疫チェックポイント阻害剤が進行癌に対する治験で、様々な領域において長期生存例が認められたため、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部癌、胃癌など次々と保険収載となっています。その一方で、以前より自費診療で高額な『免疫細胞療法』は、急速に“陰り”を見せ始めています。

BNCT は現在、再発頭頸部癌及び脳腫瘍において京都大学複合原子力科学研究所及び南東北病院で、加速器 BNCT を用いた臨床試験で Phase II まで終了しています。今後は、Phase III での治療成績が“鍵”となります。領域にもよりますが、将来的には、陽子線治療や免疫チェックポイント阻害剤などは BNCT と比較される治療法になるものと思われます。