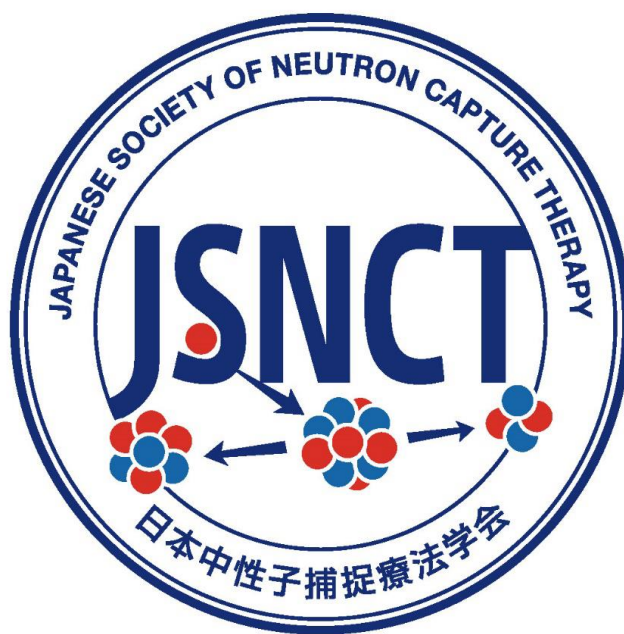


**NCT letter 第6号**

**2019年6月**



## 目次

### ● NCT letter 第6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6号 特集記事

#### ・BNCTとの出会いと望み

京都大学・複合原子力科学研究所・教授  
丸橋 晃 先生

#### ・BNCTとPET

大阪大学・核物理研究センター・教授  
畑澤 順 先生

#### ・国際原子力機関(IAEA)を訪問して

岡山大学・中性子医療研究センター・准教授  
井川 和代 先生

### ● 学会紹介

#### ・第15回日本中性子捕捉療法学会学術大会報告

大会長  
北海道大学大学院保健科学研究所・教授  
石川 正純 先生

#### ・The 18th ICNCT (台北) に参加して (報告)

筑波大学附属病院 陽子線医学利用研究センター・准教授  
熊田 博明 先生

#### ・AACR (American Association of Cancer Research) 年次総会報告

筑波大学附属病院脳神経外科・教授  
松村 明 先生

#### ・The 10th Young Member's BNCT Meeting (YBNCT 10) のご案内

YBNCT 10 会長  
Medical Physicist at Neutron Therapeutics Inc, Finland

Hanna Koivunoro 先生

- ・第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会のご案内

大会長

京都大学・複合原子力科学研究所・教授

鈴木 実 先生

- ・The 19th International Congress on Neutron Capture Therapyのご案内

Congress Chair of ICNCT-19, President of ISNCT

Professor, PhD, Granada University

Ignacio Porras 先生

- 受賞(BNCT関連学会)

第15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**

- ・BNCT用加速器中性子源のための円柱型中性子スペクトロメータの開発

北海道大学大学院医理工学院

馬場健太郎 先生

- ・生体適合性機能性高分子によるボロノフェニルアラニンの代謝制御と治療効果の向上

東京工業大学科学技術創成研究院 化学生命科学研究所

野本 貴大 先生

- ・ホウ素結合アデノウイルスベクターを用いた中性子捕捉療法の開発

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 脳神経外科学

露口 冨 先生

**The 18th ICNCT (台北)学術大会 特別表彰 Global Outstanding Achievement 賞**

- ・特別表彰 Global Outstanding Achievement Award (18<sup>th</sup> ICNCT)を受賞して

大阪医科大学・関西 BNCT 共同医療センター・センター長

小野 公二 先生

**The 18th ICNCT (台北)学術大会 Hatanaka 賞**

- ・畠中賞を受賞して

大阪府立大学研究推進機構 BNCT 研究センター・教授

切畑 光統 先生

- ・Hatanaka Award を受賞して

川崎医科大学・放射線腫瘍学教室・教授

平塚 純一 先生

**The 18th ICNCT (台北)学術大会 Fairchild 賞**

- ・BNCTにおける T/N-SPECT のコリメータ設計

大阪大学大学院工学研究科

柴田 紗希 先生

- ・Development of a prompt gamma ray imaging detector using LaBr<sub>3</sub>(Ce) scintillator and arrayed MPPC for boron neutron capture therapy

京都大学大学院工学研究科

岡崎 啓太 先生

- ・Neutron beam quality measurement of an accelerator-based neutron source using microdosimetric technique

京都大学大学院工学研究科

呼 尚徳 先生

● 論文紹介

- ・長崎大学大学院医歯薬学総合研究科フロンティア生命科学分野

Lichao Chen 先生

- ・大阪医科大学 脳神経外科・脳血管内治療科

福尾 祐介 先生

- ・広島大学大学院工学研究科

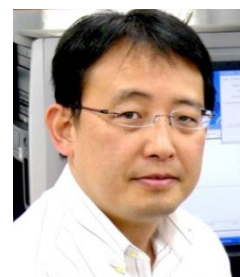
村上 裕堂 先生

- ・東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所

川井 一輝 先生

## NCT letter 第6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



この度、NCT letter 第6号日本語版が完成し、発刊する運びとなりました。編集委員長の加藤逸郎先生ならびに執筆された先生方に深く感謝申し上げます。

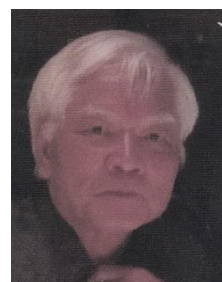
さて、本号では3名に特集記事を執筆いただきました。世界初のBNCT用加速器の開発に多大なご貢献をいただきました丸橋晃先生(京都大学名誉教授)には、その開発研究にまつわご経験談を、畑澤順先生(大阪大学名誉教授)には、ご自身の研究人生と<sup>18</sup>F-BPA PET 出会いについて、先生方それぞれの思いを寄せていただきました。そして、国際原子力機関(IAEA)とBNCTのパイプ役としてご活躍いただいております井川和代先生(岡山大学准教授)には、IAEAにおけるBNCT関連の取り組みについてご紹介いただきました。BNCT関連学会では、昨年10月に台北で開催されました18th International Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT18)において、本学会初代会長の小野公二先生が特別表彰 Global Outstanding Achievement 賞を、2代目会長の切畑光統先生ならびに3代目会長の平塚純一先生が Hatanaka 賞を受賞され、本学会員の柴田紗希先生、岡崎啓太先生、呼尚徳先生の3名が Fairchild 賞を受賞されましたことは、本学会にとって大変誇らしいこととあります。昨年9月に北海道大学で開催されました第15回日本中性子捕捉療法学会学術大会では、ベストプレゼンテーション賞に馬場健太郎先生、野本貴大先生、露口冴先生の3名が選ばれました。ご受賞された先生方に心よりお祝い申し上げますとともに、益々のご発展を祈念しております。

会員の皆様もご存知のように、2012年より開始された脳腫瘍および頭頸部がんを対象とした世界初の加速器中性子源を用いた治験も、第Ⅱ相臨床試験が終了し、現在承認申請に向けた準備が進められています。さらに、大阪医科大学では悪性髄膜腫に対し、国立がん研究センターでは悪性黒色腫ならびに血管肉腫に対する治験が始められようとしております。このように、わが国のBNCTは世界に先駆け、「患者さんに届く治療」の実現のための正念場を今まさに迎えようとしています。1日も早く多くの患者さんがBNCTを受けられますよう、本学会会員が一丸となってご協力いただければ幸いです。皆様のご理解を何卒よろしくお願い申し上げます。

## BNCT との出会いと望み

京都大学複合原子力科学研究所・教授

丸橋 晃



### 1 BNCT との出会い

2002年7月京大原子炉実験所(2018年複合原子力科学研究所-KURNSに改称)に着任。個人的心情としてはこの地での陽子線治療施設の建設を夢見て。しかし、2001年12月にKURNSで初めて試みられた熱外中性子によるBNCT耳下腺がんの治療経過を見せられ心情は一変。将に衝撃! BNCTの臨床的能力の確証を得るための取り組みにのめり込む。

### 2 Kyoto Univ. Reactor Based Thermal- & Epithermal- Neutron BNCT

2003年3月川崎医大放射線部門、阪大歯学部、大阪医科大脳外科の先生方を中心とする年度計画検討会を始めるとともにBNCTの実臨床的評価を確定するための「臨床研究実施計画」が小野先生の先導で開始された。上記の先生方とホウ素薬剤BPA研究部門の大阪府立大の方々を中心に共同研究体制を編成しBNCTの有効性を評価確認するために取り組む。2005年度まで約3年間の中心的研究対象は脳腫瘍、頭頸部がん、肝腫瘍、悪性黒色腫、中皮種や肺がんであり、この間のBNCT患者数は約180名に達した。当時、KURの廃棄を前提として事態が推移していた。しかし、BNCT関係者を初めとしてKURの継続的使用を求める声は大きく最終的に存続が承認された。2011年3月の東日本大震災の影響もありKUR-BNCTはかなりの休止期間があったが現在スムーズに稼働している。

### 3 Accelerator Based Epithermal Neutron BNCT

上記したように原子炉廃棄の可能性が現実的問題として提起された時点で、BNCT推進者には研究の進展と共にBNCTの普及という視点も合わせ今後の課題の方針提示と展開が求められた。すでにNCT用中性子源として多種多様な加速器の提案が欧州を中心になされていた。日本ではその多くは2~3 MeVの陽子線とLiとの反応を用いるものであった。このエネルギー選択は速中性子線の障害発生確率が大きいことを前提としてNCTは熱中性子照射(治療可能深度は2.5 cm程度)によることが了解事項とされていたことに拠ると思われる。NCTの主な治療対象は難治性の神経膠芽腫(GBM)と悪性黒色腫であった。深部がんであるGBMの場合、患者の本院での病巣部中心の除去手術の後、原子炉照射場付置手術場で再開頭され照射深度を浅くする処置が施され照射が行われていた。この流れに沿った加速器中性子発生システムが考案されていたと思われる。私は前職の筑波大学当時、500 MeV陽子により発生する平均エネルギー70 MeVの中性子ビームを用いた速中性子線治療の照射システム・遮蔽体系を設計しその治療利用の可能性を探る取り組みを行って

いた。医科研サイクロトロン中性子による動物実験を含む経験から、FFAG 加速器の利用計画でも、ターゲットを含む中性子発生システムの運用が比較的簡単で医療に重要な恒常性の保持を前提に 20 MeV 程度の陽子線・中性子発生ターゲットシステムを企画した。2005 年後半からこの経験の上に加速器メーカーとの交渉を開始した。2006 年後半、ステラケミファ(株)及び住友重工(株)との間で医療棟に開発設置する陽子加速器・中性子照射システム(30MeV 陽子加速器サイクロトロン)の建設契約が成立し、2007 年度早々から設計製作・共同研究がスタートした。これを可能にしたのは小野先生のご努力により医療棟に BNCT 加速器中性子源・照射システムの開発製作・医療研究を行える経費の目処がたっていたことである。2006 年 5 月、現准教授の田中浩基君が本研究スタッフの 1 員として加わり中性子モデレータ・熱外中性子照射場設計製作に着手していた。2008 年 2 月 28 日に放射線障害防止法に基づく施設承認証が交付され、この年後半から加速器システムの医療棟への据付調整が開始された。2009 年 1 月 29 日ビーム発停の試運転が始まり、各種定格測定が進められた。この年の 3 月 31 日付け合格証が交付され Cyclotron Based Epithermal Neutron Source (C-BENS)が始動した。4 月以降 BNCT 用照射場や施設内外放射線場における各種の測定と動物照射実験など照射の効果を確認する各種照射試験が実施された。この施設において 2014 年 3 月加速器 BNCT の治験研究が開始された。また、東日本大震災後の復興に関連し福島県郡山市の南東北病院に本所と同一規格の BNCT 加速器照射設備を有する施設が建設された。この施設と共同して治験研究が遂行され、昨年 6 月脳腫瘍と頭頸部がんに関する国の今後の方針を得るために必要な症例数の試行を終了した。また、2 年前から建設が進められていた大阪医科大学での本所と同一規格の BNCT 加速器照射設備が 3 月に完成し、治験研究のための準備作業が行われ私も基礎研究的課題に参画している。

#### 4 望み

2002 年以降の私の本研究所における生活はまったくといっていいほど BNCT に浸かり切りでした。このような素晴らしい境遇に感謝です。BNCT は多発性がん対しても最終兵器となり得る手段であると考えています。

この BNCT についての望みは、

- ① 現在の熱外中性子では治療可能深度が約 6 cm までで全身特に肝臓などの腹部領域は門外となっています(がん組織の  $^{10}\text{B}$  高濃度化については自己吸収の評価が重要)。この制限を打破する！熱中性子分布の深度化(高速中性子成分の上昇を伴う)が不可避と考えられ、ガントリー多方向照射の導入が前提されません。
- ② 熊取町内に加速器 BNCT 医療施設を建設し、KURNS の加速器施設と共同研究体制を整備し研究と臨床の共栄体制を整え、対癌の戦線を先導することです。



## BNCTとPET

大阪大学核物理研究センター・教授  
畑澤 順



今年(2019年)3月、大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座(核医学)の教授職を退任いたしました。多くの経験を積み、充実した時間を過ごすことができました。約17年の任期を無事に全うできましたのは本学会の先生方の暖かいご指導とご支援のおかげです。心から感謝申し上げます。4月からは大阪大学核物理研究センターに赴任し、新たな目標に向かって研究を続けています。今後ともご指導よろしくお願ひ申し上げます。

核医学は“原子の持つ力を医療に応用する”分野です。 $\gamma$ 線による画像診断、 $\beta$ 線や $\alpha$ 線による治療が行われており、撮像装置の性能向上、新規放射性核種標識薬剤の開発により、核医学診療は大きく様変わりしつつあります。その中で、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は、細胞殺傷効果が組織内の放射性同位元素の量に依存しているため、核医学治療とも考えられます。また、吸収線量は静脈投与した $^{10}\text{B}$ の集積に依存し、集積量はPETで測定可能です。腫瘍集積性のより高いホウ素担体の開発にはPETマイクロドーズ試験の手法を応用することができます。

東北大学を卒業し、同大抗酸菌病研究の放射線医学講座(松澤大樹教授)の大学院博士課程に入学しました。4年先輩の福田寛先生(当時 助手)の指導を受けました。福田先生は年に数回三島班の班会議や実験で関西に出かけられておりました。培養細胞の中性子照射実験をなさっていたように記憶しています。松澤研ではproton radiography、PET、PIXIEなど、粒子線を利用した放射線医学が展開されていました。

青葉山キャンパスの東北大学サイクロترونラジオアイソトープセンターにはFDGの開発で名高い井戸達雄先生の研究室があり、1980年代の半ばに京都府立医大脳外科の今堀良夫先生が国内留学の形で在籍しておられました。その頃、初めてホウ素中性子捕捉療法という言葉を知ったように思います。福田先生が発案して、BPAの $^{18}\text{F}$ 標識の研究が始まりました。石渡喜一先生が苦勞の末に $^{18}\text{F}$ BPAの標識合成に成功し、以後体内分布の実験にかり出されました。 $^{18}\text{F}$ BPA PETの臨床研究は京都府立医大に帰学された今堀先生の研究グループが京都の西陣病院で精力的に行いました。



2006年頃に阪大の研究室に福田先生、川崎医大の平塚純一先生がおいでになり、阪大でもFBPA PETを始めただけでないか、との仰せでした。2002年に阪大に赴任し研究室の整備を進めていたところだったので開始までに時間がかかりましたが、金井泰和君(現 大阪医大 BNCT センター)が標識合成を、花岡宏平君(現 近大医学部附属病院放射線部)が基礎実験を、磯橋佳也子先生(現 大阪医大 BNCT センター)が臨床を担当し、阪大でもFBPA PETが始まりました。下瀬川恵久教授(医薬分子イメージング学寄附講座)が正常人の全身体内分布を評価し、正常臓器からはFBPA が速やかに排泄され集積が低いことを明らかにしました(2016)。また、FBPA PETを基に治療量のBPAを投与した際の組織内BPA濃度を推定する手法を開発しました。花岡君は細胞培養の実験環境を整備し、トレーサー量のFBPAと治療量のBPAの集積は同等であることを報告しました(2014)。磯橋先生は、腫瘍組織と血液中のFBPA濃度の経時的な変化を測定しました(2016)。渡部直史先生(核医学講座)はFBPAがL-type amino acid transporter 1(LAT1)を介して腫瘍細胞に特異的に取り込まれることを発見しました(2017)。LAT1は多くのヒト癌細胞に発現していることがわかっていましたので、BPAによるBNCTはヒトの多くの主要な悪性腫瘍治療に展開可能であることがわかりました。同時に、FBPA PETはそれ自体が悪性腫瘍特異的な検査法になりうるということがわかりました。イエメンから留学中のBehr先生はFBPAが再発脳腫瘍に高集積、放射線壊死には低集積であることを報告しました(2018)。

FBPA PETが克服しなければならないのはFBPAの収量です。従来の方法では1回の標識合成で2人分のPET検査が可能な量しか得られません。現在、大阪府立大の切畑光統教授の研究チームが新規標識合成法の開発に精力的に取り組んでおり、その成果が期待されます。

関西には、原子炉を中性子源として長年BNCTの基礎研究、臨床研究を積み上げられてこられ(小野公二教授、丸橋教授、鈴木実教授)、世界のBNCT医療をリードする京都大学複合原子力科学研究所、ホウ素担体研究の大阪府立大学、大阪大学の未来医療イメージングセンターがあり、密に協働してこの分野の研究を推進しています。2018年には、加速器BNCTの臨床拠点である大阪医科大学BNCTセンターが開所しました(小野公二センター長)。京都大学複合原子力科学研究所、総合南東北病院では世界初のBNCT治験第2相が完了し、現在薬機法承認に向けた準備が進んでいます。国立がん研究センターでもまもなく治験が開始されると聞いています。今後、BNCTの適応例の選択、治療効果の評価、新規ホウ素担体の開発にPETの手法が貢献できればいいな、と思っています。

## 国際原子力機関(IAEA)を訪問して

岡山大学 中性子医療研究センター・准教授  
井川 和代



### 【国際原子力機関(IAEA)の概要】

1953年、アメリカ合衆国大統領のドワイト・D・アイゼンハワーによる国際連合総会演説「平和のための核」を契機とし、1957年に創立された。2009年12月より天野之弥氏が事務局長に就任し、「平和と開発のための原子力」を掲げ、地球規模課題(保健・医療対策、水・食糧問題など)に積極的に取り組んでいる。IAEAの主な3つのMISSIONは、Peaceful uses・Safeguards・Nuclear safetyで、原子力の平和的利用の促進と原子力の軍事的利用への転用防止を目的としている[1]。

主な組織としては以下の3つが存在する。1. 総会(General Conference) 2. 理事会(Board of Governors) 3. 事務局(Secretariat)。また、事務局長以下に次の6局: 管理局(MT), 原子力エネルギー局(NE), 保障措置局(SG), 技術協力局(TC), 原子力安全・セキュリティ局(NS), 原子力科学・応用局(NA)が設置されている[2]。



天野事務局長と懇談

### 【IAEAとホウ素中性子捕捉療法(BNCT)】

世界保健機関(WHO)は、1959年5月、国際原子力機関(IAEA)との間に協定を締結しており、協定、第一条の2において、次のように述べている。「...世界保健機関は、とくに、国際原子力機関が全世界の原子力平和利用の研究開発と実用化を促進、支援および調整する一義的責任を負うことを認める。ただし、これは研究を含むあらゆる面での国際的な保健活動を促進、開発および支援に携わる世界保健機関の権利を毀損するものではない」[3]。従って、IAEAは放射線治療の規制を担っており、BNCTの標準化を策定する機関となる。IAEAでBNCTに関わる原子力科学・応用局(NA)は、健康部(NAHU)、物理化学部(NAPC)、食糧・農業における核技術FAO(国連食糧農業機関)/IAEA共同事業部の3部門とIAEA研究所(Seibersdorf)、海洋環境研究所(Monaco)の2つのラボからなる。NAの活動は、外部専門家から構成される

#### Department of Nuclear Sciences and Applications (NA)

##### 【Division】

Physical and Chemical Sciences (NAPC) 【Section】 <ul style="list-style-type: none"> <li>● Physics*</li> <li>● Radioisotope Products and Radiation Technology*</li> <li>● Nuclear Data</li> <li>● Isotope Hydrology</li> </ul>	Human Health (NAHU) 【Section】 <ul style="list-style-type: none"> <li>● Nuclear Medicine and Diagnostic Imaging</li> <li>● Applied Radiation Biology and Radiation Therapy*</li> <li>● Dosimetry and Medical Radiation Physics Section*</li> <li>● Nutritional and Health Related Environmental Studies</li> </ul>
--	---

\*これまでBNCTに関するMeetingを実施したsection

BNCTに関する組織 (NA局)

原子力応用諮問委員会(SAGNA)の助言に基づきプログラムが策定される。グローバルな視点での検討が必要な場合は、外部より最大20名程度の専門家を招集して技術会議(Technical Meeting)を開催し、問題点の抽出、解析、対策、適応技術の妥当性などを評価する。また、アイソトープ・放射線技術利用に関する標準化、利用の持続性については専門家会議(Consultants Meeting)を開催し、外部から5名程度の専門家とIAEA会議担当官(Scientific Secretary)で検討する。これらの成果はIAEA報告書(IAEA Publication), IAEAガイドライン, 科学レビュー論文などとして公表される[4]。従って、BNCTに関するガイドライン策定には、Technical MeetingとConsultants Meetingが数回必要となる。

### 【BNCTに関する取り組み】

IAEAにおけるBNCT関連の取り組みとしては、1999年、Technical Meetingが開催され、2001年5月にIAEAの技術面の研究報告書(IAEA-TECDOC-1223)として“Current status of neutron capture therapy”が発行されている[5]。さらに、2016年9月、60th General ConferenceのSIDE EVENTとして“Recent Advances in Boron Neutron Capture Therapy Using Research Reactors and Accelerators”が開催され、原子力技術の平和利用としてBNCTに対する期待がよせられた。2019年1月よりNAの局長としてNajat Mokhtar氏が就任されたのをきっかけに、BNCTの国際標準化に向けたNAHUとNAPCの協力体制が構築されつつあり、BNCTに関するIAEA-TECDOCの見直しに向けた機運が高まっている。

#### BNCTに関する会議

Date	Meeting	Title	Scientific Secretary	
			Division	Section
1999	Technical Meeting	Current status of neutron capture therapy	NAHU	Applied Radiation Biology and Radiotherapy
			NAHU	Dosimetry and Medical Radiation Physics
			NAPC	Physics
2013, July	Technical Meeting	Research Reactor Users' Networks(RRUNs): Advances in Neutron Therapy	NAPC	Physics
2017, Sep	Consultants Meeting	"New Compounds for Use in Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)"	NAPC	Radioisotope Products and Radiation Technology

最後に、本 News Letter で IAEA のご紹介機会をいただきました加藤逸郎先生に心より感謝申し上げます。

#### 【参考資料】

- [1] <https://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/atom/iaea/>
- [2] <https://atomica.jaea.go.jp/>
- [3] <http://www.crms-jpn.org/doc/IAEA-WHO1959.pdf>
- [4] 保健医療科学 2016 Vol.65 No.4 p424-441
- [5] <https://www.iaea.org/publications/6168/current-status-of-neutron-capture-therapy>

## 第15回日本中性子捕捉療法学会学術大会の報告

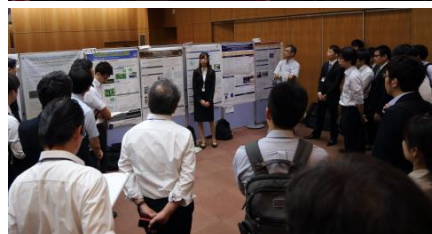
大会長 北海道大学大学院保健科学研究院・教授  
石川 正純



2018年9月1日(土)・2日(日)の2日間、北海道大学学術交流会館におきまして、第15回日本中性子捕捉療法学会学術大会を開催させていただきました。また、本学術大会前日の8月31日(金)には、第6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。学会当日は晴天に恵まれ、北海道ならではの爽やかな気候の中、ご参加をいただくことができたことは非常に幸運であったと思います。直後の9月4日には台風の直撃、5日未明に北海道で震度7の地震が発生し、北海道全土での全停電(ブラックアウト)が発生するなど、自然災害にみまわれた日々が続き、日程が1週間遅ければ学会開催も危ぶまれる状況でしたが、何とか学会を無事に開催できたことは本当に幸運だったと思います。

さて、学術大会には163名(正会員79名、非会員58名、学生26名)の方が参加され、臨床医学、薬学・化学、生物学、物理学の各領域において最新の研究成果発表と活発なご討論をいただきましたことに対しまして、厚く御礼申し上げます。

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、



一般演題とポスターセッションの様子



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。

演題数は、教育講演1演題、ランチョンセミナー1演題、シンポジウム6演者、一般演題40演題、ポスターセッション18演題の計66演題をご発表・ご講演いただきました。各セッションでのご発表をお聞きし、各分野において臨床で求められる視点からの活発な質疑応答が行われ、また、学術的な観点からも質の高い議論が行われていたと感じました。まだまだ議論が必要なところもたくさんあり、テーマにふさわしい議論が展開されていたと感じております。

教育講演として、長年にわたり中性子検出素子の開発を行ってこられた金子純一准教授(北海道大学工学研究院)に「ダイヤモンド放射線検出器・半導体デバイスとGPSシンチレータの開発」のご講演をいただきました。また、シンポジウムでは、「基盤技術の確立へ向けた課題」をテーマとして6名の演者から、①集学的治療のなかでのBNCTの現状と課題、②BNCT用次世代ホウ素薬剤開発の現状と課題、③生物学的効果を予測するために必要な物理工学的基盤技術、④BNCT用治療計画プログラムの現状と今後の課題、⑤BNCTの多様化に向けた照射場・照射技術の整備、⑥放射線治療としての品質管理・品質保証、のご講演をいただきました。臨床医学、薬剤開発、物理工学の各方面からの現状と課題について提起していただき、今後の基盤技術確立へ向けた指針についてご講演をいただきました。

懇親会は北海道大学構内にあるファカルティハウスエンレイソウ・レストランエルムにて100名以上の参加者を得て開催されました。余興として北海道大学交響楽団による弦楽四重奏の演奏が行われ、ドヴォルザークとモーツァルトの弦楽四重奏を楽しんでいただきました。



懇親会の風景と余興の弦楽四重奏

最後に、本学術大会を開催するにあたり、数々のご協力とご助言をいただきました中村浩之学会長、高井良尋前大会長、柳衛宏宣前々大会長をはじめ、学会員の皆様、運営実務面において学会事務局、運営事務局の株式会社コンベンションリンクージ、および当研究室所属学生の皆様に深く感謝いたします。また、本学術大会の運営に対しまして、17社から広告、企業展示、協賛金としてご援助いただきましたことに心より御礼申し上げます。

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「医用原子力だより」19号にも掲載していただいておりますので、併せてご覧いただくと幸いです。

## ICNCT-18(台北)に参加して

筑波大学 医学医療系、陽子線医学利用研究センター・准教授  
熊田 博明



2018年10月から11月2日にかけて台北で18th International Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT18) が開催された。この国際学術大会に参加しましたので、私目線で感じたこの大会の印象、感想などを紹介する。

まず、この国際大会はこれまで、開催地域が日本→欧州→米国(南米含む)でローテーションされ、今回は日本の順番であったが、初めて日本以外の場所で開催された(なお、この開催地のローテーション・ルールは、原則として無くなっている)。台湾は、清華大学の原子炉: THOR を使って現在も臨床研究を実施している世界有数の BNCT アクティビティの高い地域である。よって今回台湾でこの大会が開催されたのは自然の流れであったといえる。また、最近のアジアの BNCT 活動を踏まえると、今後この大会は、“日本”ではなく“アジア地域”から選出されていくであろう。実際の大会でも、大会長の Fong-In Chou 先生(写真1)をはじめ、学会事務局による支援やプログラム構成は、“大会を成功させよう!”という熱意を感じた大会であった。また、個人的には、台湾という場所、人、雰囲気から楽しんで大会に参加することができた。

前振りが長くなったが、本大会のプログラムを見てみると、まず、「教育セッション」と複数回の「招聘セッション」を設定していたことが特徴的であった。従来の大会では、初日は「Welcome Reception」から“気軽に”参加すればよかったが、本大会では「Welcome Reception」の前に150分!もの「Training Course」を設定し、4名の異なる分野の講師による教育講演を設けていた。さらに感心したのは、このセッションへの参加者は、学生や若手研究者だけでなく実際の参加者は経験豊富な研究者も多く参加しており、また、講演者毎に分野が異なるにもかかわらず、多くの人が最初から最後まで参加し、熱心に講演を聞いていたことである。この「Training Course」セッションは、次回大会以降も設定してほしいと感じた良い企画であった。また、2日目から4回行われた“Invited Lecture”セッションも、1回のセッションで3名から5名の研究者による講演が行われたが、1回のセッション内で異なる分野の研究者による講演を設定しており、興味深いプログラム構成であった。

一般のプログラム構成では、Plenary Lecture セツ



写真1 Opening Ceremonyで開会を宣言する大会長のFong-In Chou先生

セッション:5、Parallel Session:6、Poster Session:2、及び、Luncheon Seminar:2 が設定されていた。印象として、前回の第17回大会(米国・ミズーリ大学)に比べて全体の演題数も多く、また、大会事務局がより多くの演題を口頭発表として設定したように感じた(前回大会では、Plenary Session:9、Parallel Session:4、Poster Session:3)。これは、開催地が台北であったことから日本から多くの研究者が参加できたこと、そして中国、韓国からも新たに多くの研究者が参加していたためと思われる。そしてやはり台湾でのBNCTに対する関心の高さを示していたためであろう。各分野の演題数を見ると、やはり物理工学に関する発表が多く、活発であったと感じた。これは、私が物理工学分野のセッションを中心に参加したこともあるが、実際に大会全体のプログラムを見返してみても、PlenaryとParallelの両セッション数は、「臨床」:3、「化学・薬学」:4、「ホウ素検出・イメージング」:3、「放射線生物学」:3、「その他」:2 に対して、「物理工学」が8セッションと、やはり多いプログラム設定となっていた。この傾向は以前からも見られたが、やはり“加速器ベース中性子源装置”の研究開発が世界的に活発に行われ、これに伴って新しい研究機関、企業が当該研究分野に参入し始めていることが理由と考えられる。特に感じることは、前述したように中国、韓国といった新規地域の研究機関、企業がBNCT分野に参入していることである。演題プログラムをざっと数えただけでも中国から16件、韓国から5件の発表が行われている。また、これまでBNCTアクティビティの乏しかった米国でも2社のベンチャー企業が商用型加速器ベース治療装置の開発に参入し、フィンランド、中国、イタリアに導入されることが紹介された。この分野は、これまで日本が世界をリードしていたが、うかうかしてはいられない状況となってきた。一方、「臨床」関連の発表は、研究を実施できる原子炉施設が現在、世界で4施設しかないことから、やはり減少傾向であることは否めないところであった。しかしこの傾向は、近い将来、加速器ベースの治療装置が実用化し、同装置による治療が開始されれば演題数が増加し、再び大会の中心的セッションになると期待される。早ければ次回(グラナダ)、もしくは次々回(ポーランド)の大会で、加速器ベース治療装置による治療、臨床研究に関連する発表が行われる可能性がある。個人的には希望的観測も含めてこの最初の発表は日本のグループから発表されることを期待したい。

最後に、この学術大会の基となる International Society on Neutron Capture Therapy (ISNCT)の体制変化について紹介する。これまでISNCTの学会長は、次の学術大会の大会長が兼任し、2年毎に交代していた。しかしこの国際学会を安定的、継続的に運用し、BNCT研究を国際的にも発展させるため、本大会から通常の学会と同様に大会長とは別に「学会長」、「副会長」、「秘書担当」がそれぞれ設けられ、Porras先生(スペイン)、松村先生(日本)、Bortolussi先生(イタリア)がそれぞれ就任された。この学会の進化と、台湾で感じたBNCT“熱”により、BNCT研究がさらに加速し、1つの有効ながん治療法として世界的にも確立、発展していくことを期待したい。



## AACR (American Association of Cancer Research)

### 年次総会報告

筑波大学医学部脳神経外科学教室・教授  
松村 明



2019年3月29日(木)から4月3日(水)まで米国 Atlanta の Georgia World Congress Center で AACR が開催され、その中でおそらく初めて BNCT が Major Symposium として開催された。

3月31日(日)の午後1時から2時45分までという学会の真ん中の午後という恵まれた時間ではあったが、20くらいのパラレルセッションがあり、聴衆は数十名とあまり多くはなかった。他の臨床的なセッションにも顔を出したが、やはりあまり聴衆は多くなく、一方で PD-1 や CAR-T などの免疫関係やがん幹細胞などに関する基礎研究の部屋は比較的埋まっており、基礎研究が強い学会であるという印象を受けた。米国では ASCO ( American Society of Clinical Oncology) という学会のほうが臨床寄りだとのことである。

発表前に AACR 看板の前で(右から Barth, Kankaanranta, Koivunoro, Matsumura)



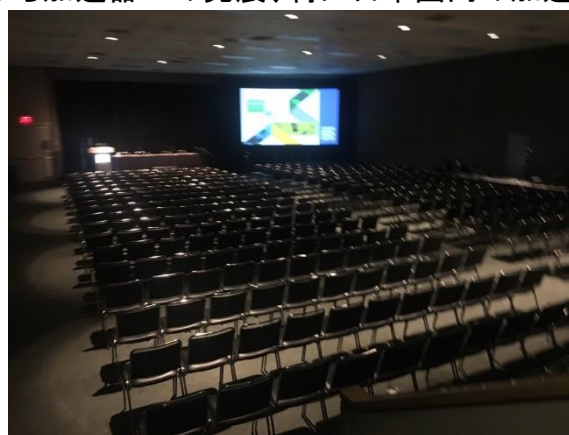
BNCT セッションでは Helsinki 大学の Leena Kankaanranta が座長を務め、まず Ohio State University の Rolf Barth が自分達の F98 脳腫瘍モデルの実験データなどを中心に講演を行い、論文で発表されている頭頸部がんやメラノーマについて紹介していた。その中で会陰部のメラノーマに対する BNCT の有用性であり、まずは BNCT で手術を回避し、全身治療としてに現在発展してきている抗がん剤、免疫治療剤などの併用療法の有用性を強調し、平塚先生の臨床研究を引用していた。脳腫瘍については Barth 先生の過去の総説の図から過去の日本での複数グループの治療成績が紹介された。

次の講演はフィンランドグループで時間を半分にわけて、前半はフィンランドグループで Hanna Koivunoro が医学物理の観点から BNCT の有用性を講演した。BNCT の原理から腫瘍細胞と正常細胞の線量の違いを説明し、彼らのグループで開発している加速器や治療計画システム、患者の自動位置設定システムの紹介がなされた。また、過去に行われた頭頸部がんの後方視的な解析から、未発表のデータとして 18 Gy-Eq 以上と以下で分析した症例で生存期間が異なることが紹介された。次に Leena

Kankaanranta が頭頸部の臨床的観点から臨床症例の紹介や治療成績について発表した。主に再発例で他の有効な治療がない中で BNCT が治療効果を示したことを紹介し、他の放射線治療との比較データを披露した。その中で BNCT では小さな容量の腫瘍では治療成績は非常に優れているが、かなり大きな腫瘍でも治療効果があることを強調していた。

最後に松村からは脳腫瘍に対する BNCT の症例や治療成績についての紹介とともに、BNCT 全体のこれまでの発展について紹介した。つまり、BSHに加えてBPAが開発されたこと、今堀先生などによる<sup>18</sup>F-BPA PETの開発、熱外中性子の出現による頭頸部がんへのBNCTや非開頭BNCTなどの発展、さらには治療計画の発展などによるBNCTの進歩と最後には原子炉から加速器への発展、特に日本国内の加速器BNCTの状況とさらには海外における加速器治療の現状について紹介した。

BNCT セッション会場(A302)100名以上  
入る比較的大きな会場



総合討論では日本の加速器BNCTの現状に注目が集まり、治験や薬事についての質問もあり、今後加速器BNCTが研究から日常診療になってくることへの期待が感じられた。加速器自体の質問はあまりなく、むしろホウ素薬剤についての質問が多く、加速器が広く出回った後のホウ素薬剤の開発への関心の高さが感じられた。

学会全体の印象としては参加者が15000人程度という非常に大きな学会であり、米国以外からも多くの参加者があり、口頭発表やポスターを見るのに巨大な会場を歩き回り、一日1万歩以上も歩くなど大変良い運動にもなった。ポスターは若手の発表が多かったが、中国、インド、韓国系の若手研究者が非常に目立ち、日本人は米国留学する若手研究者が少ないためか、日本の国内施設からの発表が多かった。企業展示でもメガファーマの他にはベンチャー企業が精力的なビジネスを展開しており、多くのpipelineの紹介が目立った。中国系の企業も大きなブースを設けてビジネスを展開しており、中国の著しい発展が感じられた。一方で日本の企業では製薬企業ではアステラスのみが出展しており、やや寂しい雰囲気であり、その他は浜松フォトニクス、キーエンス、富士フィルム、オリンパス、その他の検査機器・試薬企業などの企業展示がみられた。

学会の合間には筑波大学からEmory大学Winship Cancer InstituteのVan Meir教授の研究室に留学している大須賀覚先生にVan Meir先生との面会や研究室の見学、さらにはMountain Stoneという世界でも有数の一枚岩の山に案内してもらい、頂上からGeorgiaの広大な森の景色を眺めさせてもらった。

AACR という巨大な学会に初めて参加し、Global な癌研究の雰囲気を感じ取ることができ、また BNCT を本学会で披露できたことは今後の BNCT 研究の発展にもつながっていくことが期待される。本年の PTCOG でも BNCT セッションが設けられており、BNCT の広がり期待される状況になってきているが、今後も様々なメジャーな学会で BNCT のプレゼンスを示し、これまで BNCT の事をあまり知らなかった研究者などに BNCT の世界に飛び込んできてもらい、BNCT を広めていく渉外活動の重要性を感じた。

## The 10th Young BNCT Meeting 2019のご案内

**Ignacio Porras**  
**President of ISNCT**  
**Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear**  
**Facultad de Ciencias**  
**Universidad de Granada**



The biannual meeting of the young researchers working in BNCT is an event that takes place since many years and it is consolidating as a fruitful moment to exchange ideas, train the newcomers in this research field and establish close networks across Countries. Young researchers can present their results, chair sessions, and give rise to discussion in a friendly and less official atmosphere. As we are all fostering BNCT as a future therapy to fight cancer, it is important to motivate and generate enthusiasm in the new generations of BNCT scientist. Welcome to the next edition of YBNCT in Finland!

**Hanna Koivunoro**  
**President of YBNCT**  
**Medical Physicist at Neutron Therapeutics Inc**  
**Finland**



Dear Colleagues and Friends,

The 10th Young Member's Boron Neutron Capture Therapy (YBNCT) meeting will be held in **Helsinki Finland, September 26-29, 2019**. This year is remarkable in the history of BNCT. Finally, clinical accelerator based neutron sources are becoming a reality for BNCT. This year, the BNCT society is eagerly awaiting the results of the first clinical trials of head and neck, and brain cancer performed at the accelerator based BNCT facilities in Kyoto Research Reactor Institute and Southern Tohoku General Hospital, Japan. University of Tsukuba and Tokyo National Cancer Center are about to start the clinical trials using two different types of accelerator based neutron sources. At the same time, after some quiet years for clinical BNCT in Europe, the first Western accelerator based BNCT facility is under commissioning at Helsinki University Hospital in Finland.

The year **2019 is the year of the Pig, the last of the zodiac animals**. According to a story,

the Pig was late because he overslept. Another story says that a wolf destroyed his house. He had to rebuild his home before he could set off. When he arrived, he was the last one and could only take twelfth place. The Pigs are considered successful later in life, and associated with the wealth and fortune.

BNCT and the Pig share their spirit; ever since the emergent idea of G. L. Locher in 1936 and the first clinical trials by W. H. Sweet at Massachusetts General Hospital in 1951, BNCT has been slowly, but patiently built to become a promising radiotherapy modality. I trust BNCT will also be successful soon, later in its life. Thanks to the bright and enthusiastic BNCT researchers worldwide with the common aim, to make BNCT one additional therapy modality for cancer patients in need.

This year, we also celebrate the 10th anniversary of the biennial YBNCT meetings. The YBNCT meetings have been a great success ever since the first meeting in Petten, Netherlands, in 1999.

On behalf of the organizing committee, I proudly invite you to Helsinki during the foliage season to hear the latest BNCT news, listen to talks of BNCT researchers, and to enjoy the discussions with our cheerful young at heart society members.

## 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会のご案内

京都大学複合原子力科学研究所・教授  
鈴木 実



第16回日本中性子捕捉療法学会・学術大会の大会長を拝命いたしました京都大学複合原子力科学研究所の鈴木でございます。本学術大会は、2019年9月7日土曜日、9月8日日曜日に京都府宇治市にあります京都大学宇治キャンパス内おうばくプラザで開催されます。詳細は学術大会のホームページ(<http://jsnct16.umin.jp>)をご参照のほど、多くの関係者の方の御参加をお願い致します。今回の学術大会のテーマは「Neutron Capture Radiation (NCR) 研究の多様性を考える」といたしました。そのテーマの趣旨については、学術大会ホームページの大会長あいさつとして、書かせていただきました。本稿では、その趣旨について、もう少し追加させていただきます。

中性子捕捉療法学会は、医学、工学、薬学等、多くの分野の研究者から構成される学会であります。「中性子捕捉療法」は治療方法の名称であることから、多分野の研究者が中性子捕捉療法という医療を進歩させるために、それぞれのアプローチで、研究に取り組んでいます。その研究には、中性子の照射が必要であり、京都大学複合原子力科学研究所(以下、複合研)の研究用原子炉(KUR)を使用して、多くの学会会員の皆さんが共同利用として、毎年取り組んでおられます。2019年度の複合研採択課題の約3分の1が中性子捕捉療法関係の研究課題となっています。

本大会のホームページにも書きましたが、KURは6年後には休止し、廃炉の予定です。KUR停止後も、加速器による中性子照射場は提供できるよう最大限の努力を行っていきますが、現在のKURの中性子照射場提供のようなavailabilityは困難と思っています。複合研での新たな中性子照射場の整備のみならず、全国数カ所での基盤研究のための中性子照射場を整備するためには、中性子研究の裾野を広げることが重要であります。そこで、本学術大会では、上に述べたような研究のゴールが、がん患者さんに対する放射線治療である中性子捕捉療法への貢献だけでなく、全く別の学術分野に貢献する研究課題のヒントになるような研究成果あるいは、その予備研究の成果発表も期待しております。

その期待をこめて掲げたのが、本大会のテーマである「Neutron Capture Radiation (NCR) 研究の多様性を考える」であります。Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)においては、NCRによりがん細胞を細胞選択的に破壊することにより、大変ユニークな放射線治療として、その役割を果たすことが可能です。ホウ素化合物を生体内の任意の細胞分画にデリバリーが可能であれば、その細胞分画のみを破壊することが可能であり、すでに血管内皮細胞選択照射、マクロファージ選択照射の基礎研究が



B(NCR)研究として論文が報告されています。GdNCR のオージェ電子も、ユニークな研究成果を産み出せるのではないのでしょうか？このように NCR という研究ツールは、放射線生物学研究へのツール、植物学、薬学など、医師である私には、思いもつかないような研究に応用できるものと思います。

本学術大会では、NCR 研究の多様性を意識した研究発表はまだ少ないと思いますが、これから少しでも多くの若い研究者が、NCR を研究ツールのひとつとして、中性子を利用するユニークな研究を行い、将来、その研究が周囲の研究者を巻き込んでいくことを期待しております。複合研の教員として、長年にわたり、KUR を利用する多くの共同利用の研究者の先生方の研究をサポートしてきた経験から、中性子捕捉療法研究の照射場整備の重要性を強く感じております。KUR では、多くの中性子捕捉療法関係の共同利用が毎年行われています。多くの大学院生、若い助教の研究者の方々が、KUR を利用されています。KUR の共同利用で研究を行った若い研究者の研究成果が、論文発表されると、自分の研究成果のように嬉しく思います。どんどん、多くの若い研究者に中性子捕捉療法、あるいは NCR 研究の基礎研究に取り組んでいただきたいと切に願っております。

「Neutron Capture Radiation (NCR) 研究の多様性を考える」という本大会のテーマは、ピンと来ない方もおられると思います。拙稿により、本テーマが、将来の中性子捕捉療法研究の照射場の整備に向けて、NCR 研究の裾野を広げるために、本学会が真剣に取り組んでいく決意声明であるという意味をこめられたものであるとご理解いただければ幸いです。最後になりましたが、9月7日、8日と残暑の厳しい京都で、その残暑をうわまわるホットな学術大会になるよう、多くの方々の御参加、演題の登録をお願い申し上げます。





**We are happy to announce to you the definitive dates for next  
year ICNCT meeting.**

**Javier Praena**

**Congress Chair of ICNCT-19**

Ignacio Porras

President of ISNCT



## 第15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

### BNCT用加速器中性子源のための 円柱型中性子スペクトロメータの開発

北海道大学大学院 医理工学院  
馬場 健太郎



BNCT 照射場における中性子エネルギースペクトルの評価には、複数の大きさの異なる中性子減速体と中性子検出器を組み合わせたボナー球型スペクトロメータが広く用いられ、アンフォールディング法により入射中性子エネルギースペクトルが推定される。しかし、ボナー球型スペクトロメータでは、減速体を取り替える必要があることから多数回の測定が必要であり、測定に時間と手間がかかるという課題があった。当研究室で開発されたリアルタイム熱中性子束モニタである Scintillator with Optical Fiber (SOF) 検出器<sup>[1]</sup>は、構成する材料のほとんどがプラスチック製であり、検出器を減速体内部に組み込んだ場合でも減速体内部の中性子輸送をほとんど乱さないため、一様な減速体として扱う事ができるという利点がある。そのため、複数の SOF 検出器を減速体に組み込むことで、一回の測定で中性子エネルギースペクトルを推定できる可能性があると考えた。

本研究では、SOF 検出器と直径 100 mm、長さ 300 mm のアクリル製円柱を組み合わせた測定システムを構築し、放射線医学総合研究所の中性子発生装置 NASBEE にて測定を実施、アンフォールディング法により中性子エネルギースペクトルを評価した。また、検出器を減速体中心軸上に深さを変えて配置するような場合、中性子線の持つ角度の影響を無視できないため、角度の広がりを考慮した応答関数を作成した。

実測により得られた中性子エネルギースペクトルと、Geant4 Monte Carlo code を用いて作成された NASBEE を精巧に模擬したシミュレーションから得られた中性子エネルギースペクトルについて、速中性子フルエンスの相対誤差は 1% 以下で一致し、熱・熱外中性子フルエンスの相対誤差は 10% 以下で一致した。特に、速中性子領域のスペクトル推定精度が高い理由として、円柱型の測定体系を用いることで速中性子領域において、異なるエネルギー特性を持つ検出器の組み合わせを十分に確保することができたためであると考えられる。

提案した円柱型中性子スペクトロメータは、SOF 検出器を配置する深さを変化させることにより、簡便に異なるエネルギー応答特性の測定値を多数取得することが可能であった。また、一回の測定で中性子エネルギースペクトルを推定できる可能性があることから、SOF 検出器と円柱型減速体型を組み合わせたシステムは、実用性の高い中性子スペクトロメータであると考えられる。

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石川正純先生をはじめ、第15回中性子捕捉療法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申し上げます。

[1] M. Ishikawa, et al., Development of a wide-range paired scintillator with optical fiber neutron monitor for BNCT irradiation field study. *Nucl. Instrum. Meth. A* 551 (2005) 448-457.

## 第15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 生体適合性機能性高分子によるボロノフェニルアラニンの代謝制御と治療効果の向上



1) 東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所

2) 京都大学 原子炉実験所

野本貴大<sup>1</sup>、井上透矢<sup>1</sup>、Yao Ying<sup>1</sup>、鈴木実<sup>2</sup>、金盛開人<sup>1</sup>、  
武元宏泰<sup>1</sup>、松井誠<sup>1</sup>、友田敬士郎<sup>1</sup>、西山伸宏<sup>1</sup>

ボロノフェニルアラニン(BPA)は、多くの腫瘍細胞で過剰発現しているアミノ酸トランスポーターLAT1 を介して細胞内に取り込まれるため、がんを選択的に集積することができる。また、フッ素(<sup>18</sup>F)を修飾した BPA 誘導体(<sup>18</sup>F-BPA)は、positron emission tomography (PET)によるコンパニオン診断を可能としており、BPA は臨床において極めて有用な薬物である。しかしながら、静脈注射により投与された BPA は腫瘍滞留性が必ずしも高くはなく、治療効果を得るのに必要な腫瘍内ホウ素濃度を中性子照射中に維持するためには、照射中に追加して BPA を投与する必要がある。実際の臨床では、中性子照射中に点滴により追加投与されるが、注射針が外れる等の事故と、手順が煩雑となって一人の患者に費やす施術時間が長くなり、限られた中性子線源の使用時間を効率的に利用することができないことが懸念される。

そもそも何故、BPA の腫瘍内滞留性が低いのかということを見ると、一つの可能性として、LAT1 の交換輸送機構が原因であると考えられる。LAT1 は細胞内にフェニルアラニン等の細胞外基質を取り込む際に、グルタミン等の細胞質に存在する細胞内基質を細胞外に放出する。その逆の現象が起こることも十分に考えられ、例えば、細胞外の BPA 濃度が低下すると、細胞外のアミノ酸と細胞内の BPA が交換されることが予想される。実際、BPA の代謝経路の研究によると、細胞外の LAT1 の基質が存在しない条件であると、細胞内ホウ素濃度を高い状態に維持できることが報告されている [*Radiat. Res.* 153, 173-180 (2000)]。また、近年、細胞内により積極的に BPA を送達させるために、事前に L-DOPA 等の LAT1 基質を投与し、その後に BPA を投与するという方法が報告されており [*Appl. Radiat. Isot.* 88, 69-73 (2014)]、これも LAT1 の交換輸送を巧みに利用したものであると考えられる。

そこで我々は、細胞内に取り込まれた BPA が LAT1 の交換輸送により細胞外に流失してしまうことを回避できないかと考え、多数の BPA を生体適合性高分子のポリビニルアルコール(PVA)に、ボロン酸エステルを介して結合することを着想した。この構造では、BPA のボロン酸部位が結合に寄与しており、LAT1 に対してアフィニティを有するとされるアミノ酸構造を維持することが可能となるため、PVA-BPA 複合体は LAT1 に認識されることが期待される。さらに、PVA-BPA は LAT1 に認識された後、エンドサイトーシスによって細胞内に内在化するものと予測される。実際に、共焦点レー

ザ一走査型顕微鏡により、細胞内動態を追跡した結果、fructose-BPA 複合体は細胞質に移行している様子が見られた一方で、PVA-BPA では PVA と BPA がエンドソーム・リソソーム内に局在している様子が観察された。細胞内取り込み評価においても、LAT1 等の system L に対する阻害剤を用いると、PVA-BPA の取り込み量が大きく低下した。また、fructose-BPA と比較して PVA-BPA は細胞内に長期的に留まることも示唆された。これらのことから、PVA-BPA は LAT1 介在型エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、LAT1 の交換輸送に基づく細胞外流出を抑制したものと考えられる。

*in vivo* においても同様の効果が得られるかを検討すべく、皮下腫瘍モデルにおける fructose-BPA と PVA-BPA の腫瘍集積性を評価した。Fructose-BPA は静脈注射から1時間後において極めて高い腫瘍集積性を示したが、3時間後、6時間後では腫瘍内ホウ素濃度を大きく低下させた。一方、PVA-BPA は投与から1時間後において fructose-BPA と同等以上の腫瘍集積性を示しながら、6時間後でもその高い濃度を維持できることが分かった。また、一般的に、薬物を高分子化すると血中に残存したり肝臓に集積したりする傾向が見られるが、本研究で使用している PVA の分子量は10,000 程度と小さく、糸球体ろ過を受けるサイズであるため、血中及び正常組織からは早期に排出された。PVA による BPA の腫瘍内滞留性向上が、抗腫瘍効果に影響するかを調べるために、京都大学研究炉にて皮下腫瘍に対して BNCT を行ったところ、PVA-BPA は fructose-BPA よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制を示した。以上のことから、PVA は BPA の治療効果を向上する添加剤として有用であると考えられる。

今回、BPA を担持させる高分子として PVA を選択した理由は安全性にある。BPA の投与量は 500 mg/kg と非常に多いため、投与する高分子の量も必然的に高くなってしまふ。その点において、PVA は極めて単純な構造を有しつつ、長年、生体適合性材料として研究され、医薬品の添加物としても使用されてきた実績があり、安全性に関する知見が蓄積されている物質であるという大きな利点がある。さらに、水中で PVA と BPA を混合することにより容易に PVA-BPA を調製できることから、半減期の短い  $^{18}\text{F}$ -BPA も本システムに組み込むことができると期待される。本研究成果を実用化に結びつけるべく、現在、非臨床試験に向けた構造最適化を行っている。

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の石川正純先生、学会長の中村浩之先生、本稿の機会を賜りました加藤逸郎先生に心より御礼申し上げます。また、中性子照射において格別な支援を提供くださった櫻井良憲先生、田中浩基先生、高田卓志先生に深く感謝申し上げます。



## 第15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 ホウ素結合アデノウイルスベクターを用いた中性子捕捉 療法の開発

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 脳神経外科学

露口 冨



### 【背景】

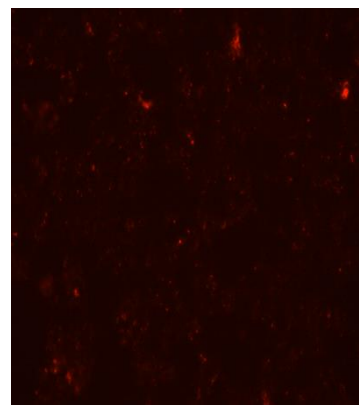
悪性神経膠腫に対するホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) の問題点は、血中に入ったホウ素薬剤が血液脳関門 (BBB) により腫瘍細胞に移行しにくいという点である。そこで我々はホウ素のドラッグデリバリーシステム (DDS) にアデノウイルスベクターを利用し、脳腫瘍に直接感染させることで BBB を介することなく脳腫瘍内に選択的にホウ素を取り込ませる方法を研究してきた。これまでの研究結果を文献的考察を加えて報告する。

### 【方法】

悪性グリオーマ培養細胞 (U251MG) に LacZ 遺伝子発現アデノウイルスベクターを感染させ、発現効率は  $\beta$ -gal 染色で検討した。アデノウイルス表面に結合させる化合物は、蛍光性を持つホウ素化合物の BODIPY (CellTracker™ Green BODIPY®) と、ウイルス表面の SH 基にマレイミド基を介して結合する金コロイド化合物 (NANOGOLD) とした。金コロイドを結合させたアデノウイルスベクターの感染性の確認は、BODIPY 結合ウイルスは誘導結合プラズマ発光分析装置 [ICP-AES] を用いた細胞内ホウ素濃度測定で、金コロイド結合ウイルスは電子顕微鏡観察で行った。

### 【結果】

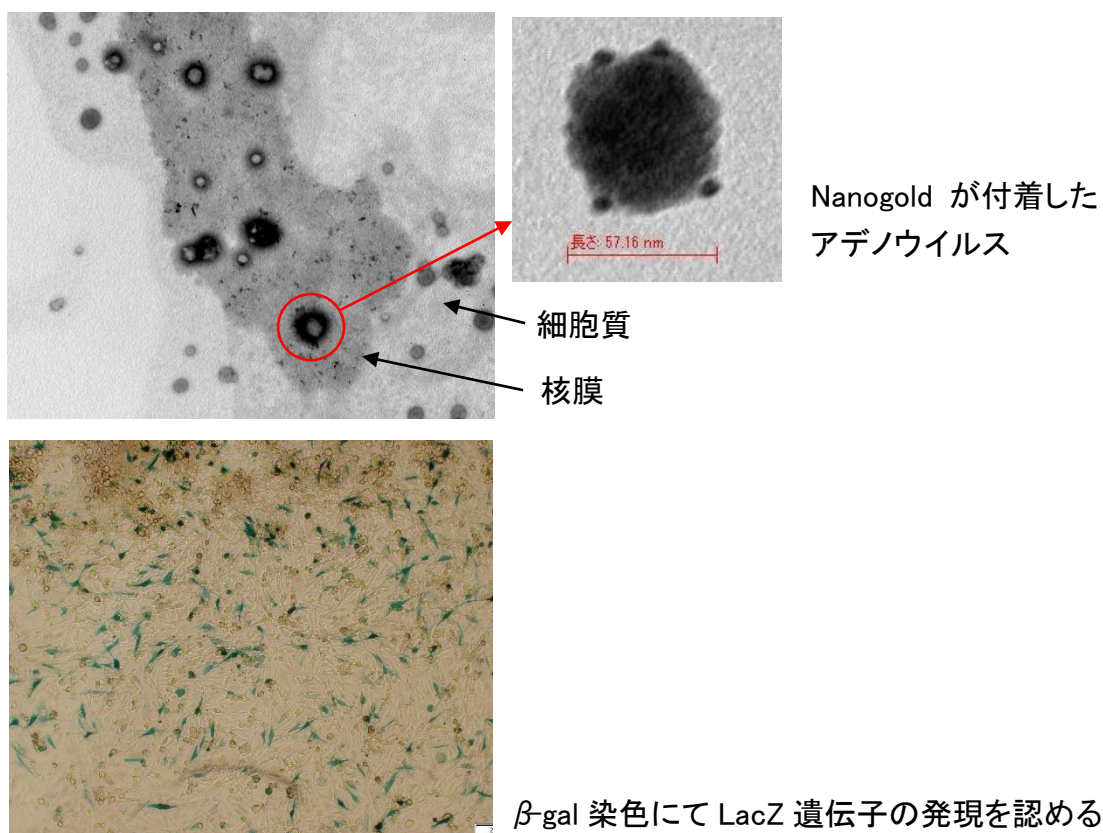
BODIPY 結合アデノウイルスが感染した培養細胞は、細胞内に蛍光スポットが観察できたが、細胞内ホウ素濃度は極少量であり、BNCT にとって十分と言える細胞内ホウ素濃度は得られなかった。



BODIPY + Adenovirus-infected cells

金コロイド付着アデノウイルスを感染させた培養細胞では、電子顕微鏡にて細胞内、特に核内にアデノウイルスが観察された。また、 $\beta$ -Gal 染色で LacZ 遺伝子の発現が

確認された。



**【考察】**

アデノウイルス表面にマレイミド基を介して化合物が結合しても、反応条件を工夫することによって感染性と発現効率は保持されることが分かった。また、アデノウイルスは核内により集中的に存在しており、BNCTにおいてより高い殺細胞効果が期待できると考える。これは一般的なウイルスのライフサイクルと照らし合わせても、細胞表面構造に結合したウイルスがエンドサイトーシスにより小胞となって細胞質内へ取り込まれ、小胞内が疎水性となることで段階的に分解され DNA が核膜孔から核内へ取り込まれるという挙動にも一致し、DDSとしてのアデノウイルスベクターは有効な手段であると言える。我々は次段階として、ホウ素化合物修飾アデノウイルスに対する中性子照射実験についてデータの蓄積中であり、治療効果を検証し DDS を解明することで今後の BNCT 治療への応用を目指す。



## 特別表彰 Global Outstanding Achievement 賞(18<sup>th</sup> ICNCT) 特別表彰 Global Outstanding Achievement Award(18<sup>th</sup> ICNCT)を受賞して

大阪医科大学・関西 BNCT 共同医療センター・センター長  
小野 公二



2018年10月28日～11月2日に台北で開催された第18回国際中性子捕捉療法学会で、表記の賞を頂いた。学会には、然るべき貢献を為した研究者に贈られる Hatanaka Award や若手研究者の表彰である Fairchild Award があるが、Hatanaka Award が臨床の特定の癌、化学、物理や生物学など個別領域での研究への貢献を顕彰するのに対し、この度の賞は名称に在る如く趣旨を異にする。BNCT 研究に対する包括的な業績を称える賞である。今回、台湾の学会関係者があえて計画したのは、私の台湾 BNCT への支援に感謝してのことでもあろう。先ずその点について触れたい。最初に台湾の BNCT 研究者との会合を持ったのは、2008年10月に札幌において JASTRO 学術大会が開催された時のことで、仲介は広島大学の放射線腫瘍学の永田靖教授(私の京大での9年後輩)である。JASTRO のメンバーでは、他に川崎医科大学の平塚純一教授が参加した。驚いたのは台湾における BNCT 研究と臨床研究の開始に向けた準備が既に随分と進んでいたことであった。不明が恥ずかしいくらいであった。その後、2010年に国立清華大学の研究炉(THOR)を用いた第1例目、2例目の再発頭頸部癌の BNCT に共に臨み、私が考案した BPA の2段階速投与法やその背後にある考え方、線量評価法、腫瘍線量や正常組織線量の考え方、CBE ファクターについても丁寧に教授した。THOR の照射設備は KUR や JRR4 の後に整備されたので良く設計されおり、中性子フラックスも高く、ビーム孔の高さやコリメータも至適であった。この最初の2例の成功が臨床研究の継続実施へと導くことになったのは言うまでもない。更に陳先生を初めとする医師や医学物理士を京大原子炉実験所に受け入れ修練の機会も提供、加えて、台湾グループとの研究会を幾度か開催した。そのため、訪台も10回を悠に超えたが、李登輝元台湾総統が国際学会に際して寄せた祝辞の中で、私の名前を2度にわたって挙げ、深い感謝の意を表してくださったのは、賞以上の榮譽と思っている。台湾はアジアで日本に次いで2番目の BNCT 研究国になっている。今後の更なる発展を期待したいし、また、其のための支援を惜しまない考えである。

BNCT は他の放射線治療と比べて格段に学際的な治療である。放射線腫瘍学、核医学、放射線診断学などの臨床放射線医学の各領域はもとより、関連する臨床各科、加えて物理学、化学、薬学、生物学などの基礎領域が広く関わっている。そのため、これ等各領域の研究を纏め研究全体を巧く導く司令塔が必要である。例えて言えば優れた参謀本部の如き機能が必要である。私は1991年に京大医学部から熊取の原子炉実験所に異動したが、研究所が BNCT 研究を専らとする放射線腫瘍学と医学物理学および連携する放射線

生物学の研究諸部門を持っていたことは幸いであった。90年代および今世紀に入っても我が国はもとより世界の研究を牽引できた所以は此処に在ったと考えている。斯うした参謀本部的役割を意識して、基盤研究や技術の開発を優先的に行った。増永先生との共同による BPA と BSH の放射線生物学的効果の差の解明に始まり、それによって夫々に生じる弱点の克服法の考案、2段速によるホウ素薬剤投与方法、動脈内留置チューブを介してのホウ素薬剤投与、熱中性子から熱外中性子への利用中性子ビームの転換、前室での体位設定と照射室への自動搬送、鈴木先生との共同の肝臓がんへの BNCT 応用の基礎研究、中性子の深部分布の改善を意図した照射野の中央遮蔽、腫瘍除去後の死腔への非観血的空気注入、木梨先生との全身被曝影響の研究、そして物理グループの研究を支援しての  $\gamma$  テレスコープの開発等々である。臨床研究の主導も行ったが、研究所が臨床病院を持たない故も在って、動き始めた臨床研究は出来るだけ各科の先生方にお任せした。それが研究者の輪を広げ人が育っていくことにも繋がったと考えている。斯うした研究の到達点が丸橋教授以下の物理グループ、住友重機械工業との共同による世界初の BNCT 専用加速器中性子照射システムの開発である。治験の照射も既に終えた。来年度には承認を得て、サイクロトロン中性子による臨床 BNCT が始められることを念願している。

BNCT 研究を始めて30年を超えたが、放射線腫瘍学の視点からすると、未だ学術的には未解明な点が多い。私自身は未だ脳の衰えを些かも感じていないので、今後も未知の課題に挑戦し続けたいと思っている。京大退職時の記念講演で述べた詞を下記し、若い諸君の研究を鼓舞したい。

「突き抜けよ、突き抜けよ、時代を突き抜けよ。人知らず、人容れずして懼れるな。追ってくる追ってくる、やがて時代が随いて来る。」

### Welcome Remarks

大會主席周教授以及國際各界硼中子捕獲治療的先進專家：

歡迎大家遠自世界各地千里迢迢來到台灣參加第十八屆國際中子捕獲治療大會的盛事，謹代表大會向各位致上最高的歡迎之意。

硼中子捕獲治療研發至今已突破八十個年頭，在這段漫長的歷程中，幸賴各界先進不斷的投入與付出，才能造就今日璀璨的成果，進而協助到更多各式腫瘤的患者，環顧全世界，從第一個始自美國的臨床試驗發展以來，一直到今日，日本即將於近期通過以加速器為基礎的硼中子捕獲治療成為正式先進醫療，此等訊息在在鼓舞著全世界的各領域研究者，不斷的持續向前邁進。

本次大會，我們特別要表彰感謝前京都大學教授 小野 公二博士，為了協助台灣的硼中子捕獲治療發展，親訪台灣超過十次以上，並指導清華大學與台北榮總的臨床團隊，實際執行臨床腫瘤患者的治療規劃，台灣的硼中子捕獲治療技術能在很短的時間，獲得迅速及重大的突破，小野教授的協助實在功不可沒，我們永遠銘記在心。也希望透過日本成功的經驗，可以加速台灣硼中子捕獲治療的進展，讓這個優質的腫瘤治療方式，亦可以在台灣深根茁壯。

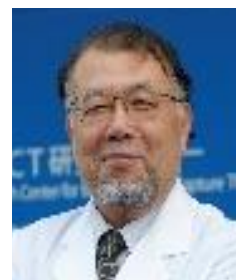
李登輝 謹識  
二〇一八年十月二十八日



## Hatanaka 賞(18<sup>th</sup> ICNCT)

### 「畠中賞を受賞して」

大阪府立大学研究推進機構 BNCT 研究センター  
ホウ素薬剤化学講座・教授  
切畑 光統



#### はじめに

去る2018年10月29日に台北で開催された第18回ICNCTに於きまして、畠中賞を受賞しました。このような賞をいただくことができましたのも、旧生物制御化学研究室やホウ素薬剤化学講座のスタッフ、卒業・修了生、研究生の皆様をはじめ、共同研究や競争的研究資金の獲得等を通して、直接、間接にお力添えやご協力をいただいた皆様のお陰であり、関係の皆様、この場をお借りして改めて感謝を申し上げる次第です。

#### ① 『回顧録』

私がBNCTに係わりを持ったのは、留学から帰った2,3年後の1987,88年頃だったと記憶しています。当時、私たちは天然の非タンパク性アミノ酸(異常アミノ酸)類を医・農薬開発のシーズと捉え、有機リンアミノ酸などの顕著な生物活性を持つ幾つかの異常アミノ酸をリード化合物として、それらの不斉合成法の開発、活性発現の機構と構造活性相関の解明等に、生物有機化学的手法を用いてアプローチしていました。丁度この頃、KURにおられた北岡祥伯先生が、BNCTによる癌治療とSnyderのD,L-BPA合成を私共に紹介されたのが、この分野に足を踏み入れる端緒になりました。以来、ホウ素薬剤研究を研究室の卒論や修論課題の一つに加え、1990年代には、イソシアノ酢酸エチルを合成素子とするD,L-BPAとその誘導体の大量合成、ビスラクトイムエーテルをキラル補助分子とするL-BPAの不斉合成、*o*-カルボランを含むBPA誘導体の合成とその生物評価などを行い、BPAの必須構造と腫瘍集積性の活性相関を明らかにしてきました。

1987年に三嶋先生らによって始まった<sup>10</sup>BPA BNCTは、今日のBNCT進展の礎となりましたが、当時、米国から輸入されるL-<sup>10</sup>BPAは高価で、納期も長く不安定などの問題を抱えていました。1990年代は<sup>10</sup>BPA BNCTの臨床研究が進展した時期ですが、これに伴ってL-<sup>10</sup>BPAに対する需要も高まり、2000年近くになると、国内生産による安定供給が求められるようになってきました。多くの先生方からL-<sup>10</sup>BPAの国内生産は何故できないのかと問い詰められることも多くなり、当時は、その度に原料となる<sup>10</sup>B-ホウ素の国内供給がボトルネックですと答える様にしていました。

このような状況に転機が訪れたのは、高濃縮<sup>10</sup>B-ホウ素の製造プラント(ステラケミファ社)が、何と、私共のキャンパスから僅か15kmしか離れていない隣の泉大津市に在ることを知った1999年のことでした。それまで、<sup>10</sup>B-ホウ酸などの合成原料は、全て



米国からの輸入に頼らざるを得ないと思い込んでいた私にとって、この事実はまさに青天の霹靂ともいふべきもので、驚きと喜びが込み上げてくると同時に、足元の地域事情に不明であった自分を大変情けなく感じました。他日、現地視察してこの製造プラントによる<sup>10</sup>B-ホウ素の製造方法、濃縮純度、品質、年間生産量などを確認しました。ここで生産される濃縮<sup>10</sup>B-ホウ素はL-<sup>10</sup>BPAのみならず、広くBNCT用<sup>10</sup>Bホウ素薬剤製造の出発原料として有用で、国内生産に資するものであり、懸案であった原料問題を解決に導くものでした。

2000年に入ると症例数の増加とともに、L-<sup>10</sup>BPAや<sup>10</sup>BSHの国内供給に対する要求が一段と高まってきました。我々は、国内産の技術と国内産の<sup>10</sup>B-ホウ素を原料として、創薬を視野にいれた高品質L-<sup>10</sup>BPAや<sup>10</sup>BSHの製造法を確立するには、何よりも強靱な産学官連携が必要であるとの認識に立ち、2002年には大学、企業、研究機関が参画する研究コンソーシアムを構築しました。また、2005年には、和泉市に設立された科学技術振興機構JSTの研究成果活用プラザ大阪(後に閉館)にラボ拠点を構え、同機構から2つの競争的資金(実用化可能性試験、事業化のための育成研究)を得て、L-<sup>10</sup>BPA、<sup>10</sup>BSHの大量生産法を確立し、製造のための多くのデータを取得・蓄積しました。私達にとって、このプラザ大阪での産学官連携、共同研究の経験は、その後の信頼度の高い研究プロポーザル作成の土台となり、2014年にはBNCTの医療実現を目指すためのホウ素薬剤開発の研究拠点構築の原動力となり、経済産業省の支援を得てなかもずキャンパス内にBNCT研究センターを設立、今に至っています。



大阪府立大学 BNCT 研究センター

## ②『メッセージ』

BNCTは、現在、医療実現を目前に控えていると云われていますが、未解決な幾つかの課題を抱えています。化学、薬学の分野では、何と云ってもL-<sup>10</sup>BPA、<sup>10</sup>BSHを越える新規なホウ素薬剤の開発が一番の課題です。BNCT用ホウ素薬剤には通常の医薬品とは異なる性質や挙動が求められますので、現在は多くのホウ素化合物の中から新薬を探索する従来の創薬手法が主流となっていますが、今後は、ホウ素化分子標的薬や中分子薬、効果的なDDSなどの開発が期待される所です。次世代に活躍される若い研究者の皆さんにおかれては、着実な基礎研究を土台とした新たな視点からのホウ素薬剤研究を進められるよう切に願っています。

## Hatanaka 賞(18<sup>th</sup> ICNCT) 「Hatanaka Award を受賞して」

川崎医科大学・放射線腫瘍学教室・教授  
平塚 純一



この度、JSNCT メンバー皆様の推薦もあり「Hatanaka Award」を戴くことが出来ました。誠にありがとうございました。これまで、自分のできる範囲でやってきた基礎研究、臨床研究が、今回の受賞に繋がったのだと思い感慨深く昔を思い出しています。

1983年に神戸大学皮膚科学教授・三嶋豊先生(故人)から文部省がん特別研究Ⅰ「悪性黒色腫の代謝活性による原子炉治療の展開に関する研究」班へのお誘いを受けました。BNCTに関係した放射線生物学的研究をしてもらいたいとのことでした。卒業3年目で班員になり、班会議(2~3回/年)に出席することが義務となりました。議論されている内容は判らないことも多かったのですが、議論されている先生方の真剣さ、アカデミックな話の雰囲気に取り込まれた記憶があります。私が最初に参加した時の班会議(1984年)は、まさにBPA毒性の有無、黒色腫細胞選択性の有無、全身の「pharmacokinetic」が議論になっていました。BPA以前は「<sup>10</sup>B-chlorpromazine」が研究に用いられていたようです。BPAを当然のように投与している現状を見る度にあの当時の班会議を思い出します。当時の班員には垣花秀武、吉野和夫、神田啓治、古林徹、福田寛各先生が居られました。班員としてRadiation Biologyの研究を始めました。細胞実験は福田先生がすでに実施されていたこともあり私は、ブタ、ハムスター、マウスを使った動物実験を中心にやることにしました(Fig. 1)。そうした中で自然発生した巨大なブタ黒色腫がBPAを用いたBNCTで跡形もなく消失した反応を見て大変驚いたと同時に将来にわたりBNCT研究/臨床に係わり続けたいと思いました(Fig. 2)。1987年、後頭部皮下に発生した黒色腫症例(NCT-1)に対してBPAを使った世界初のBNCT治療(武蔵工業大学・原子炉)が実施されました。その時の医療チームの一員として参画できたことは大変ラッキーな事でした。その後も医療照射は続けられ今私の部屋の棚にある最新の患者ファイル番号はNCT-118と書かれています(約4例/年の割合で治療)。私はBNCTに係わったお蔭で多くのことを身を持って学んだ気がします。①臨床は基礎医学のまさに基礎の上に成り立っている事②チームワークの重要性③他分野の先生方と意見交換をする事の必要性④続ける事の重要性などです。BNCTには大きなポテンシャルがあると思います。BNCT関係者、特に若い研究者には、④を念頭においてお互いががんばりましょう。最後になりましたが、これまで私の研究を支えてくださった多くの皆さんに感謝申し上げます。ありがとうございます。引き続き、宜しく願い申し上げます。

## Fairchild 賞(18<sup>th</sup> ICNCT) BNCTにおける T/N-SPECT のコリメータ設計

大阪大学大学院工学研究科  
柴田 紗希



### 1. はじめに

BNCTを実現するための課題の一つに、治療効果をリアルタイムで測定し可視化する、ということがある。我々はこの問題を解決するために、BNCT の治療効果を 3次元でリアルタイムモニターできる SPECT 装置(BNCT-SPECT)の開発を進めてきた。核反応で生じる励起状態の  ${}^7\text{Li}$  から即発的に放出される 478 keV の  $\gamma$  線を測定して治療効果を知る、というものである。本研究では、BNCT-SPECT ではバックグラウンド信号となる、生体に含まれる水素と中性子の反応によって生じる 2.22 MeV の  $\gamma$  線を計測することで、ホウ素濃度(T/N比)を連続的に三次元モニターする SPECT 装置(T/N-SPECT)の開発を行っている。T/N比とは、腫瘍細胞と正常細胞のホウ素濃度比のことであり、478 keV の  $\gamma$  線と 2.22 MeV の  $\gamma$  線を測定することで評価することが可能となる。本稿では、BNCTにおける高強度中性子場において T/N比を求めるために最適な検出器とコリメータの設計の検討結果について報告する。

### 2. 計算条件

設計では右図に示すような実際の治療現場を想定した計算体系モデルを作成し、(i)検出素子の厚さ、(ii)コリメータ長、(iii)コリメータ径、をそれぞれ変化させ、1~10分間(治療効果の画像更新時間の目安)の計数における統計精度を評価指標とした。この精度が、目標値である5%を下回るような T/N-SPECT 用検出器とコリメータを設計した。なお、計算には三次元モンテカルロ輸送計算コード MCNP5 を使い、評価には F4 tally(フラックス)と F5 tally(フラックス、反応率)、F8 tally( $\gamma$ 線の波高スペクトル)を用いた。腫瘍の大きさは直径 3 cm、頭の大きさは直径 20 cm と仮定し、10 keV の平行中性子ビーム(15 cm $\Phi$ )とした。検出素子には T/N-SPECT に適するエネルギー分解能と 2.22 MeV の  $\gamma$  線の検出効率を考慮し、GAGG(Ce)シンチレータを用いた。

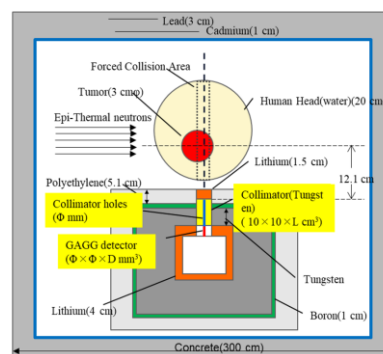


図1 計算体系

### 3. 計算結果

#### (i) 検出素子の厚さの検討

検出素子の厚さを 2~10 cm の間で変化させ、統計精度を求めたところ、図 2 のよう

になった。厚さが6 cm以上のとき、統計精度はあまり変化しなかった。これより、T/N-SPECに最適な検出素子の厚さは6 cmであることが分かった。

(ii) コリメータ長の検討

コリメータ長とコリメータ径を変化させた場合、これに伴って空間分解能が変化する。空間分解能は重要な物理量であり、医師の要求(5 mm以下)を満たす必要があることから、本件等ではコリメータ長と空間分解能を変数として計算を行った。なお、同じく医師の要求として画像更新時間が5分程度以下であること、また適切な評価の目安として統計精度5%以下を目標値として設定した。

コリメータ長を25 cm~65 cm、空間分解能を3.5 mm~6.5 mmの間で変化させ、統計精度を求めたところ、コリメータ長が55 cmのときに最も統計精度の値が良くなった。これより、T/N-SPECTに最適なコリメータ長は55 cmであることが分かった。

(iii) コリメータ径の検討

コリメータ長55 cmにおいて、画像更新時間3~10分の統計精度を求めたところ、図2のような結果になった。これより、統計精度5%以下の条件を満たすのは、①空間分解能5.5 mm(コリメータ径4.57 mm)/画像更新時間9分、②空間分解能6.0 mm(コリメータ径4.97 mm)/画像更新時間6分、③空間分解能(コリメータ径5.37 mm)6.5

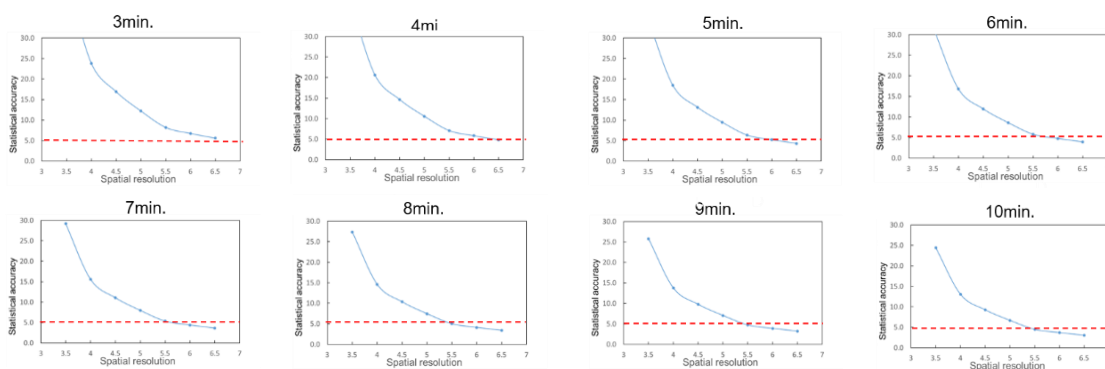


図2 コリメータ長55 cmにおける空間分解能と統計精度の関係

mm/画像更新時間4分であることが分かった。

4. 今後の展望

今回の設計計算では、統計精度5%、空間分解能5 mm、画像更新時間5分をすべて満たすコリメータを設計できなかった。が、いずれのケースもほぼ設計条件に到達しているとも言え、医師の要求条件により、十分に使用可能なレベルで設計ができたと考えている。今後はプロトタイプを検出器を製作し、実験を行う予定である。

最後に、本学会における研究発表に際しご助力くださった村田勲先生、本 NCT Letterでの発表の機会を与えてくださった加藤逸郎先生に心よりお礼申し上げます。



## Fairchild 賞(18<sup>th</sup> ICNCT)

### Development of a prompt gamma ray imaging detector using LaBr<sub>3</sub>(Ce) scintillator and arrayed MPPC for boron neutron capture therapy



<sup>1</sup> 京都大学大学院工学研究科原子核工学専攻、<sup>2</sup> 住友重機械工業株式会社、

<sup>3</sup> 京都大学複合原子力科学研究所

<sup>1</sup> 岡崎 啓太、<sup>2</sup> 赤堀 清崇、<sup>3</sup> 高田 卓志、<sup>3</sup> 櫻井 良憲、

<sup>3</sup> 田中 浩基

#### 背景:

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の線量評価を行うためには、腫瘍、正常組織及び血中のホウ素濃度を評価する必要がある。従来、血中のホウ素濃度は、治療前に即発ガンマ線分析法や誘導結合プラズマ分析法によって測定し算出されている。これらの測定方法は、治療中にリアルタイムで測定することができない。正確に治療中の線量評価をするためには、治療中の腫瘍、正常組織および血中のホウ素濃度をリアルタイムで測定することが必要である。そこで、我々は、LaBr<sub>3</sub>(Ce)シンチレータと 8 x 8 アレイの MPPC を組み合わせたリアルタイムで測定可能な即発  $\gamma$  線イメージング検出器の開発を行っている。本研究では、この即発  $\gamma$  線イメージング検出器の特性試験の結果について報告する。

#### 方法:

即発  $\gamma$  線イメージング検出器は、50 mm x 50 mm x 10 mm の LaBr<sub>3</sub>(Ce)シンチレータ、8 x 8 アレイの MPPC、64 チャンネルのアンプユニット、シェイパーと ADC を組み合わせた検出器である。MPPC で検知されたシンチレーション光は、アンプユニットで増幅され、ADC によってデジタル化し、PC で読み取られ、64 チャンネル分のガンマ線スペクトルを測定できる。64 チャンネルのゲインは個々に調節可能であり、実験時はゲインを調節して行った。まず、Na-22 線源を用いて、511keV に対するエネルギー分解能を評価した。その後、KUR の中性子導管でホウ素濃度が 50 と 5000 ppm の試料に熱中性子を照射し、ガンマ線を検出した。この中性子導管から得られる熱中性子束は約  $1.0 \times 10^5$  (n/cm<sup>2</sup>/s)である。

#### 結果:

511 keV に対する全チャンネルの平均エネルギー分解能は 5.7 %であった。このエネルギー分解能は、即発  $\gamma$  線の 478 keV と消滅  $\gamma$  線の 511 keV を弁別するのに必要な 6.5 %より良い分解能であった。ホウ素濃度 50 ppm の試料に熱中性子を照射して

得られたガンマ線スペクトルは、478 と 511 keV のピークに重なりがあるが、ガウシアンフィッティングすることによって弁別可能であった。また、511 keV による寄与を除外することによって、ホウ素濃度分布を二次元で可視化することができた。

### 学会参加の感想

国際中性子捕捉療法学会を通して他国の研究を知ることができ、また他国の参加者と議論ができ非常に貴重な経験ができました。さらに、今回の国際学会では、懇親会で伝統的な料理が振舞われ、台湾の美味しい料理を堪能できました。また、一週間という滞在時間で台湾の文化や生活を経験できました。このような機会は、今後の研究に良い刺激になるので、今後も国内の学会だけでなく国際学会への参加を積極的にしたいと思います。

最後に本研究発表を Fairchild 賞に選出して下さった大会長の Prof. Fong-In Chou をはじめ、第 18 回国際中性子捕捉療法学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申し上げます。



授賞式



同研究室のメンバー(指導教官である田中先生:右下、筆者:上段右から二番目)

## Fairchild 賞(18<sup>th</sup> ICNCT)

### Neutron beam quality measurement of an accelerator-based neutron source using microdosimetric technique



<sup>1</sup> 京都大学大学院工学研究科原子核工学専攻、<sup>2</sup> 京都大学複合原子力科学研究所

<sup>1</sup> 呼尚徳、<sup>1</sup> 内田良平、<sup>1</sup> 岡崎啓太、<sup>2</sup> 高田卓志、<sup>2</sup> 田中浩基、  
<sup>2</sup> 櫻井良憲

#### 背景

従来の放射線治療と比べて、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の照射場では多くの異なる放射線成分が存在し、それぞれの生物学的効果は異なる。マイクロジメトリは混合放射線場において有効な線量・線質評価法である。マイクロジメトリ研究の分野では、細胞やDNAサイズなど局所的な領域における電離密度を表すパラメータとして、線エネルギー(Lineal Energy,  $y$ )と呼ばれる量を使用されている。この手法により、混合放射線場に混在する各放射線の相対的な寄与の評価が可能となる。近年、加速器を利用したBNCTシステム開発のプロジェクトが進行している。本研究は組織等価比例計数管(Tissue Equivalent Proportional Counter, TEPC)による加速器BNCT照射場の線質評価を目的とする。

#### 方法

青森県量子科学センター(QSC)のサイクロトロン加速器を用いた。陽子のエネルギーは20 MeVでターゲットはベリリウムである。この装置は主にBNCT基礎研究のため、細胞や小動物を対象とした試験が行っている。線質評価にはFar West Technology LET-1/2 TEPCを用いた。TEPC先端の感度領域は直径が1.27 cmの球で中には以下の成分のガスが封入されており、有感体積の直径はガスの成分と圧力で調節することができる。本研究では直径1  $\mu\text{m}$ の生体組織になるように、 $\text{CH}_4$ (64.4%)  $\text{CO}_2$ (32.5%)  $\text{N}_2$ (3.1%)が混合された組織等価ガスをを用い、圧力が74.5 hPaなるように設定した。検出器は照射野の中心に置き、空気中で照射した。測定した単位体積当たりの付与エネルギー、 $y$ 値に対する線量スペクトルを積算して線量平均 $y$ 値を計算し、吸収線量と生物学的効果比を求めた。

#### 結果

一時間照射で1  $\mu\text{m}$ の生体組織への吸収線量は1.31 GyでTilikidis et al.が評価したbiological response functionを用いて、生物学的効果比は3.70と計算した。

#### 学会参加の感想

国際中性子捕捉療法学会の参加は二度目ですがこの学会での発表は初めてでした。発表を通して他国の参加者と繋がりをもち、自分の新たな目標を見つけることができました。このような大変貴重な体験ができたことをうれしく思います。今後も積極

的に学会で発表し、成長していきたいと思えます。

最後に本研究発表を Fairchild 賞に選出して下さった大会長の Prof. Fong-In Chou をはじめ、第 18 回国際中性子捕捉療法学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申し上げます。



京都大学複合原子力科学研究所・研究室メンバー(筆者:右上)



バンケットで現れた台湾伝統「跳る人形」



## 論文紹介(生物学)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

フロンティア生命科学分野 Lichao Chen



### 論文タイトル:

Eosinophil depletion suppresses radiation-induced small intestinal fibrosis

### 論文著者:

Naoki Takemura, Yosuke Kurashima, Yuki Mori, Kazuki Okada, Takayuki Ogino, Hideki Osawa, Hirosih Matsuno, Lamichhane Aayam, Satoshi Kaneto, Eun Jeong Park, Shintaro Sato, Kouta Matsunaga, Yusuke Tamura, Yasuo Ouchi, Yutaro Kumagai, Daichi Kobayashi, Yutaka Suzuki, Yoshichika Yoshioka, Junichi Nishimura, Masaki Mori, Ken J. Ishii, Mark E. Rothenberg, Hiroshi Kiyono, Shizuo Akira, Satoshi Uematsu

### 出典:

Science Translational Medicine, 2018 Feb 21; 10(429)

### 抄訳:

腹部放射線療法を受けた患者の半数は治療に伴う腸の損傷に苦しんでおり、放射線誘発性腸管線維症(RIF)は最も重篤な副作用の一つである。本研究では、放射線治療後のヒト慢性腸炎を模倣し、小腸で不可逆的線維症を発症するマウス腹部照射モデルを用いて RIF の発症のメカニズムを詳細に分析し、RIF が好酸球と陰窩直下の  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) 陽性筋線維芽細胞との間の免疫-非免疫細胞相互作用によって媒介されることを明らかにした。腹部放射線照射後に引き起こされる慢性的な陰窩壊死によって細胞外のアデノシン三リン酸(ATP)レベルが上昇することで、 $\alpha$ -SMA 陽性筋線維芽細胞における C-C モチーフケモカイン 11 (CCL11) および顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)の発現が誘導され、これにより好酸球が誘引、活性化された。この GM-CSF で刺激された好酸球からはトランスフォーミング増殖因子  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) の発現が生じ、 $\alpha$ -SMA 陽性筋線維芽細胞によるコラーゲン産生を促進した。このように、放射線誘発損傷は好酸球と  $\alpha$ -SMA 陽性筋線維芽細胞の相互活性化を引き起こし、粘膜下線維症の発症に貢献することが明らかとなった。



コメント:

本研究は RIF の発症メカニズムを明らかにし、RIF 治療のための標的や戦略に有用な知見を与えるものである。本研究では、ガンマ線腹部照射療法によって引き起こされた腸管線維症を研究対象とした。粒子線療法の一つである BNCT は、ホウ素中性子捕捉反応により生じる高 LET $\alpha$  粒子 ( $^4\text{He}$  原子核) および反跳リチウム核 ( $^7\text{Li}$  原子核) によってがん細胞を死滅させるものであり、神経膠腫、頭頸部がん、および悪性黒色腫等の治療の臨床研究が進んでいる。BNCT や他の粒子線治療においても晩期障害として線維化は、大きな問題である。胸腔内腫瘍のマウスモデルにおいて BNCT による肺線維症の誘発も報告されている。BNCT や粒子線療法による線維症発症のメカニズムは明らかではないが、本論文で示されたガンマ線誘発腸管線維症の機序と共通する部分もあると考えられる。放射線照射後の慢性的な壊死、細胞外 ATP、サイトカインを介する免疫-非免疫細胞相互作用による粘膜下線維症発症の機序を明らかにした本研究は、BNCT や粒子線療法による線維症発症の機序の解明や予防を考える上で大いに参考となる。

## 論文紹介(医学)

大阪医科大学 脳神経外科・脳血管内治療科

福尾 祐介



### 論文タイトル:

Boron neutron capture therapy for high-grade skull-base meningioma

### 論文著者:

Koji Takeuchi, Shinji Kawabata, Ryo Hiramatsu, Yoko Matsushita, Hiroki Tanaka  
Yoshinori Sakurai, Minoru Suzuki, Koji Ono, Shin-Ichi Miyatake, Toshihiko Kuroiwa

### 出典:

Journal of Neurological Surgery-Part B 2018(suppl S4): S322-S327

### 抄訳:

高悪性度の髄膜腫は悪性神経膠腫と同様、浸潤性性格のために手術による摘出が困難で再発率の高い難治性腫瘍である。特に頭蓋底部に発生する高悪性度の髄膜腫は脳神経、主要血管を巻き込み発育するため安全に摘出する事が困難であり、予後が不良である。X線分割照射、定位放射線治療が施行されているが、頭蓋底部高悪性度髄膜腫の患者における長期成績のデータはほとんどない。そこで BNCT による治療成績を頭蓋底部高悪性度髄膜腫の患者に関して解析した。以前の報告では早期の腫瘍体積縮小効果と有害事象に焦点を当てており、長期的な予後を評価項目としていなかった。本研究では観察期間を延長し、中性子の減衰のため治療困難とされていた深部腫瘍に対しても、全生存期間の観点から再評価している。さらに、腫瘍体積の減少、累積生存率データを含む長期成績、および BNCT 後の増悪パターンについても頭蓋底部と非頭蓋底部で比較している。

2005年6月から2014年5月まで計33人の患者を対象としており、頭蓋底部髄膜腫グループは9人、非頭蓋底部グループは24人であった。全症例において、摘出術および放射線療法が繰り返し施行された後に腫瘍の再発を認めた患者であり、中性子照射前には<sup>18</sup>F-BPA PET を施行し、そこでの取り込み率(腫瘍正常組織比)を加味して照射計画を立て、BNCT を施行した。

結果として BNCT 後の腫瘍の体積は一時的には増大を認める例があった(pseudoprogression)が、その後全例で縮小を認めた。また、頭蓋底部グループでの BNCT 施行後の平均生存率および診断後の平均生存率はそれぞれ 24.6 か月、67.5

か月であり、非頭蓋底部グループと同等の結果であった。高悪性度髄膜腫に関しては、BNCT は深部に局在した頭蓋底腫瘍に対しても有効な治療法となる可能性がある。

**コメント:**

高悪性度髄膜腫は脳実質外腫瘍であるが浸潤性に発育し、摘出術後に X 線分割照射、定位放射線治療などが行われているが再発率の非常に高い難治性腫瘍である。その要因は腫瘍細胞の浸潤性性格にあるが、特に頭蓋底部に発生する髄膜腫においては脳神経や脳主幹動脈・静脈を巻き込み発育するため治療は困難となる。そのため、安全に浸潤部細胞を含めた局所制御能力の高い治療法が求められる。また、罹患率も低いため大規模な臨床試験は実施されず、標準治療が確立していない状況である。

この研究では、頭蓋底髄膜腫症例の平均腫瘍線量は有意に低かったが、腫瘍体積縮小効果および全生存期間の解析結果は非頭蓋底部症例と同等の良好な結果であり、高悪性度髄膜腫においては深部腫瘍に対しても有用である可能性が示唆された。また、多くの治療例で再発を繰り返し、複数回の外科手術、放射線治療を受け、有効な化学療法もないといった状況下で BNCT は安全に行われていることも示している。未だ標準治療の確立していない高悪性度髄膜腫に対する BNCT の有用性は、頭蓋底部に発生する深部腫瘍においても有効であることを示している。また、より早期の BNCT 治療介入や、加速器を中性子源とする BNCT の導入により分割照射や多門照射が容易となることでさらなる生命予後の改善が期待できるとしており、治療困難な悪性脳腫瘍に対する新規療法へ向け極めて重要な意味を有するものである。

## 論文紹介(物理学)

広島大学大学院 工学研究科

村上 裕堂、伊藤 祐斗、田中 憲一

### 論文タイトル:

Fast neutron dose evaluation in BNCT with Fricke gel layer detectors

### 論文著者:

G. Gambarini, G. Bartesaghi, J. Burian, M. Carrara, M. Marek, A. Negri, L. Pirola, L. Viererbl

### 出典:

Radiation Measurements 45 (2016) 1398-1401

### 抄訳:

フリッケゲル線量計を用いて、高速中性子および $\gamma$ 線の線量分布を2次元で弁別測定する試みの報告である。弁別のための原理として、フリッケゲルを構成する水素の重水素に置換したもの、しないものを用意し、高速中性子感度の異なる一対の検出器として用いる。結果を組み合わせ、反跳陽子を介して付与される高速中性子線量と、二次電子を介する $\gamma$ 線線量を弁別測定する。それぞれのフリッケゲルの $\gamma$ 線線量に対する感度は実験で決定し、重水素に置換しないフリッケゲルの陽子線量に対する感度は文献値を用いている。重水素線量に対する感度はMCNP5による模擬計算で決定している。これをLVR-15炉(チェコ)のBNCT用熱外中性子照射コラムで用いた。50X50X25cm<sup>3</sup>の水ファントム中のビーム上流側に16X14X0.5 cm<sup>3</sup>のフリッケゲルを配置して照射している。結果として得られた高速中性子線量は電離箱を用いた測定値と、 $\gamma$ 線線量はTLD測定値とそれぞれ一致し、本手法の有効性を指示するものと結論している。

### コメント:

中性子・ $\gamma$ 線線量弁別測定の定番のひとつである対電離箱法を、水素濃度を変えたフリッケゲル線量計の対を用いて行うという、ユニークなものである。この種の研究の多くと同じく、問題となる感度評価の補助として模擬計算を用いている。各線量が本手法の測定値・他の手法の測定値・模擬計算値の間で一致したため本測定手法が有効で、かつ模擬計算も正確であるとの論理展開がなされている。重水置換による

各線量分布の擾乱が本手法の使用を害さない程度のものであるのか、ならびに各手法のずれについての定量的な議論が読み取れず、実状に興味が湧くところである。



## 論文紹介(薬学)

東京工業大学科学技術創成研究院化学生命科学研究所

川井 一輝



論文タイトル:

Design, synthesis, and evaluation of lipopeptide conjugates of mercaptoundecahydrododecaborate for boron neutron capture therapy

論文著者:

Aoi Isono, Mieko Tsuji, Yu Sanada, Akari Matsushita, Shinichiro Masunaga, Tasuku Hirayama, and Hideko Nagasawa

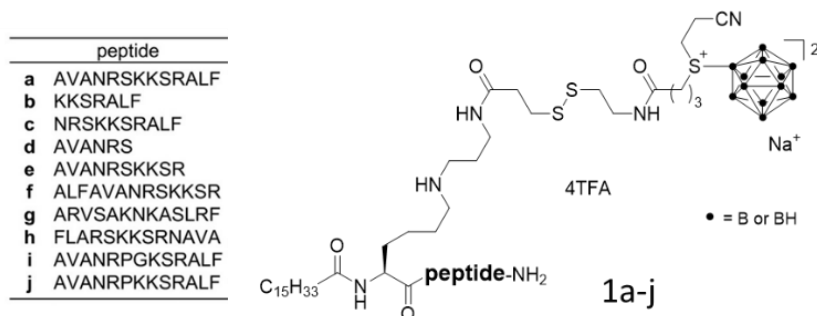
出典:

ChemMedChem (2019) 14 : 823-832

抄訳:

現在、臨床試験に進んでいる BNCT 薬剤の一つである mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) は分子内に 12 個のホウ素原子を含み、さらにその低毒性から有望な候補となっている。しかし、高い水溶性とアニオン性のために細胞膜を透過出来ないという課題もある。そこで、本論文では膜透過性リポペプチドで BSH を修飾して、細胞膜透過性を改善したことを報告した。

プロテアーゼ活性化受容体 (PAR1) を標的とする膜透過ペプチドとして報告されている N-palmitoyl-AVANRSKKSRLF-NH<sub>2</sub> (P1pal-13) と BSH を結合させた化合物 **1a** を合成した。**1a** (10 μM) を PAR1 陽性の神経膠芽腫細胞 T98G に 12 時間暴露した場合、他のペプチドを用いた場合と比較して、最も高い細胞取り込み量 (220 ng/10<sup>6</sup> cells) を示した。P1pal-13 の C 末端断片を用いた **1b, c** では取り込み



量 (0-10 ng/10<sup>6</sup> cells) が低く、N 末端断片を用いた **1d, e** では中程度の取り込み量 (90-150 ng/10<sup>6</sup> cells) であったことから、P1pal-13 の N 末端配列が細胞透過性に大きく寄与していることが判明した。また、LC-MS 解析により、細胞培養液中における化合物 **1a** は 24 時間後、70% 程度がその構造を保つことが分かった。この高い安定性には、パルミトイル部位の効果で **1a** が培地中の FBS と凝集することが寄与していると考えられる。

*in vitro* の調査では、T98G 細胞に対して **1a** (20 μM) を 12 時間暴露した後、約 550 ng/10<sup>6</sup> cells のホウ素濃度を示した。さらに、**1a** (20 μM) を 25 時間暴露し、中性子 (1.0x10<sup>9</sup> n cm<sup>-2</sup>s<sup>-1</sup>.) を照射した後の細胞コロニーアッセイを行った。**1a** は BSH と比較して 8 倍程度の放射性増感効果を示した。

以上の結果は膜透過性リポペプチド修飾が BSH の細胞送達と蓄積能力を増強し、BNCT による細胞傷害性を改善するために有用であることを実証した。

#### コメント:

患者の身体的・経済的負担を減らすためにはホウ素薬剤を効率よく腫瘍、および腫瘍細胞内へ送達する必要がある。本論文ではホウ素薬剤を腫瘍細胞へ効率よく取り込ませるための、新たな薬剤デザインを示すとともに、その有用性が実証されている。ペプチド連結でホウ素薬剤へ機能性を付与する手法は、今後の BNCT 適応疾患拡大に貢献するだろう。また、論文中で筆者らも述べている通り、膜透過性ペプチドの課題は腫瘍標的能力になるだろう。今回の薬剤設計と腫瘍標的效果を組み合わせ、より実用的なホウ素薬剤に発展することが期待される。

## 編集後記 NCT letter 第6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。今回も執筆者皆様方のご協力の下で、NCT letter 第6号の刊行できました。編集委員は、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と私の3人が担当、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計4人体制です。会長の中村浩之先生にも貴重なご意見を戴いております。

今回、本誌の頁数が増えたのは、会員の皆様方のご活躍が国内外の学会で高く評価され、受賞者数が増えたこと、BNCT 関連学会以外での学会報告を取り上げたことなどに起因しています。P16で松村明先生に執筆して戴きましたように2019年3月の米国癌学会議(AACR)では、BNCTがmajor symposiumとして初めて取り上げられました。また、今回のNCT letter 第6号には間に合いませんでしたが、2019年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)5/31-6/4では、南東北BNCT研究センターの廣瀬先生が、『再発頭頸部癌患者に対する加速器BNCTの第II相臨床試験』の結果をポスターセッションで発表されておりました。

学会会員皆様の今後のご活躍を期待しております。

今後は、本誌の英文化及びJSNCTとISNCTのリンク(協力)により、会員の皆様方の活動をできるだけリアルタイムで海外へ発信したいと考えています。

マスコミ報道、会員の異動、新企画、本誌への希望投稿などBNCTに関する記事を幅広く取り上げたいと考えています。会員の皆様方の忌憚のないご意見・情報を下記メールまで戴きましたら幸いです。何卒、宜しくお願い申し上げます。

加藤 逸郎 [katoitsu@dent.osaka-u.ac.jp](mailto:katoitsu@dent.osaka-u.ac.jp)