

**NCT letter 第7号**

**2020年8月**



## 目次

### ● NCT letter 第7号刊行によせて

日本中性子捕捉療法学会 会長  
京都大学 複合原子力科学研究所・教授  
鈴木 実 先生

### ● 第7号 特集記事

#### ・JNCT 会長就任のごあいさつ

京都大学 複合原子力科学研究所・教授  
鈴木 実 先生

#### ・再発頭頸部癌に対する加速器 BNCT(第2相臨床試験)を終え、今後の展開について

南東北 BNCT 研究センター・センター長  
高井 良尋 先生

#### ・ポリビニルアルコール:ボロノフェニルアラニンの治療効果を高める添加剤

東京工業大学 科学技術創成研究所・助教  
野本 貴大 先生

#### ・各施設における BNCT の進捗状況について

##### 1. つくば BNCT プロジェクト:iBNCT の進捗状況

筑波大学 陽子線医学利用研究センター・准教授  
熊田 博明 先生

##### 2. 名古屋大学加速器 BNCT システムの進捗状況

名古屋大学大学院工学研究科・特任教授  
鬼柳 善明 先生

##### 3. 京都大学複合原子力科学研究所の状況について

京都大学 複合原子力科学研究所・教授  
鈴木 実 先生

### ● 学会紹介

#### ・第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会の報告

実行委員長  
京都大学・複合原子力科学研究所・助教  
近藤 夏子 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

- ・第17回日本中性子捕捉療法学会学術大会のご案内

大会長

国立がん研究センター・中央病院放射線治療科・科長

伊丹 純 先生

● 受賞

第16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における3Dプリント技術を駆使した患部ファントムを用いたQAに関する研究

京都大学大学院工学研究科

笹木 彬礼 先生

- ・新規薬剤PEG化ホウ素化合物(BAMP)のBNCT応用に向けた治療効果の評価  
福山大学薬学部、筑波大学医学医療系

白川 真 先生

- ・BNCT後の腫瘍細胞の免疫プロファイルの変化に関する検討

弘前大学 医学研究科放射線腫瘍学

佐藤まり子先生

**The 10th Young Researchers BNCT Meeting Travel Grants 受賞者**

- ・A study on development of remote-changeable Bonner sphere spectrometer for characterization in BNCT irradiation field

京都大学大学院工学研究科

白石 禎晶 様

- ・Evaluation of a treatment planning system used for BNCT at the Kansai BNCT medical center

京都大学大学院工学研究科

呼 尚徳 様

・Development of gamma-ray dosimeter using radio-photoluminescence glass dosimeter and gamma-ray filter in a neutron/gamma-ray mixed field for BNCT

大阪大学大学院工学研究科

井上迅矢 様

**欧州臨床腫瘍学会 ESMO2019 MERIT Award 受賞者**

・Updated results of a phase II study evaluating accelerator-based boron neutron capture therapy(AB-BNCT) with borofalan( $^{10}\text{B}$ )(SPAM-011) in recurrent squamous cell carcinoma (R-SCC-HN) and recurrent locally advanced non-SCC(R/LA-nSCC-HN) of the head and neck

南東北 BNCT 研究センター

廣瀬 勝己 先生

● 論文紹介

・神戸学院大学薬学部 製剤学研究室・助教

安藤 徹 先生

・京都大学大学院工学研究科・D1

松林 錦 様

・京都大学複合原子力科学研究所粒子線腫瘍学研究センター・助教

渡邊 翼 先生

## NCT letter 第7号刊行によせて

日本中性子捕捉療法学会 会長  
京都大学複合原子力科学研究所  
粒子線腫瘍学研究センター・教授

鈴木 実



NCT letter 編集委員長の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7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。

会員の皆様のご存じのように、加速器 BNCT の保険診療が、2020年6月より2つの医療機関で開始され、BNCT が大きく注目を集めております。本 NCT letter も学会会員の皆様だけでなく、非学会会員の方も見られることもあるかもしれません。BNCT の臨床、学術研究の現状、展望を報告、紹介する本 NCT letter は、学会からのますます重要な情報発信となっております。

第7号も編集長の加藤先生の企画で、各 BNCT 研究施設の現状、第16回学術大会の報告、論文紹介など、大変充実した内容になっています。BNCT の基礎研究の現状、臨床、今後の中性子照射場の展望まで、BNCT 研究に興味のある方から、現在、従事している方まで読みごたえのあるものとなっております。

加速器 BNCT の頭頸部がんに対する診療が、医療機関で開始されたことにより、承認を受けたホウ素薬剤、加速器による BNCT 臨床研究の発展は、医療機関の手にバトンタッチされました。今後の BNCT 基礎研究の成果は、医療機関において加速器 BNCT により治療を受ける多くの患者さんのベッドサイドに届けられることになり、(クリーン)ベンチからベッドサイドまでと称される「橋渡し研究」が、これまで以上に大きな意義を持つこととなります。これから、多くの臨床成果が医療機関から報告されることを大変期待しております。一方、その臨床成果をより高めるために必須となる新規ホウ素薬剤開発を含めた多くの基礎研究、また臨床研究から得られる Human Radiobiology の結果を基礎研究にフィードバックする研究といった、基礎と臨床の双方向性の研究交流が今後、ますます重要となっていきます。これまで、BNCT 研究は、臨床、基礎研究が KUR という共通の中性子源を用いていたことから、基礎、臨床の双方向性の研究交流の土壌はすでに十分に培われております。この土壌をもとに、加速器 BNCT 施設を有する医療機関、研究用 BNCT 中性子源を有する複合研、青森県量子線科学センター(QSC)にて、研究成果という大輪の花が数多く咲いていくことを大変期待しています。

今後、この双方向性の研究を切れ目なく着実に推進していくためには、研究者の

裾野を広げ、より多くの若い研究者が、BNCT 基礎研究に参画することが重要です。学会員の皆様には、本 NCT letter を周囲の学生さん、若手の研究者の方に、ご紹介いただくことをお願いいたします。今後も臨床研究、基礎研究を両輪として、中性子捕捉療法という学術分野が、発展していくよう、皆さまのご協力をよろしくお願いいたします。

## JNCT 会長就任のごあいさつ

日本中性子捕捉療法学会 会長  
京都大学複合原子力科学研究所  
粒子線腫瘍学研究センター・教授



鈴木 実

2019年9月8日に、私が大会長で宇治において開催されました第16回日本中性子捕捉療法学会・学術大会の総会にて、東京工業大学の中村浩之教授より、学会長の大役を引き継ぎました京都大学複合原子力科学研究所(以下、複合研)・粒子線腫瘍学研究センターの鈴木実でございます。

会長就任から、本原稿を執筆している現在2020年7月までに、COVID-19のパンデミックという思わぬ事態が発生し、第17回の学術大会が1年延期になりました。BNCTは2020年6月に加速器BNCTによる頭頸部がんの保険診療が開始されたこともあり、本年7月の学術大会は大変多くの参加者が期待され、BNCTの基礎から臨床にわたり活発な議論が行われていたと思ひ、大変残念です。しかし、2019年9月の学術大会から次回学術大会まで約2年の間隔があくことから、その間に多くのBNCT学術研究が学会会員の皆さんにより推進され、その発表の場になることを期待しております。

日本中性子捕捉療法学会として、特に教育、資格認定、国際協力の3点に特に力を入れていきたいと考えております。この3点に関して、学会に委員会が設置されておりますので、各委員会の先生方とともに推進していきたいと考えております。今後、BNCT臨床実務に関する人材育成に関しては、医療機関のスタッフの方々にOn the Job Trainingを含めて、その大部分をお願いすることになると考えております。学会としては、大学院教育を含めた、今後のBNCT学術研究を引っ張っていく若手の研究者の育成につながるような活動の推進を考えております。資格認定に関しては、大阪医科大学、宮武前委員長の尽力により、BNCT認定医制度が運用されております。BNCTの保険診療が開始されたこともあり、BNCT認定医制度の確実なる運用、今後のBNCTに関する医学物理士の認定制度なども、将来の加速器BNCTの国内医療機関の普及を見据えて、その準備も考えていく必要があると考えています。国際協力に関しては、世界に先駆けて、加速器BNCTの実用化に成功した我が国のプレゼンスを高めるとともに、世界のBNCT研究者との交流を深める事業が学会として運営できればいいのではと考えております。

COVID-19により、学会活動の進め方は、現在、ほぼ全ての学術大会がWeb開催になっているように、その方法は大きく変化しております。Face to Faceでの学会活動

が制限されている現状ですが、リモートでの会議、講演会などの開催により、今まで以上に学会活動が推進できる側面もあると思います。一方、認定医試験の実施では、1-2年での COVID-19 の終息が困難と思われる現状から、新たな実施形態を考える必要があると考えております。来年度の学術大会の開催についても、大会長と密に相談しながら、その開催形態を考える必要があると思います。

思ってもいなかった有事の時の学会長となりました。学会員の皆様は、診療、研究環境における COVID-19 対応に多くの時間が割かれていることと存じます。その現状を踏まえて、学会活動の足元、特に学会に設置された各委員会の活動を一つ一つ見直し、じっくりと時間をかけて準備をし、来年度(2021年1月から12月)の学会活動を学会会員の皆様の協力を得て、着実に進めていきたいと思っております。

学会員の皆様におかれましては、COVID-19 感染拡大予防に十分ご注意頂くとともに、日本中性子捕捉療法学会へのこれまで以上の、ご協力のほどお願い申し上げます。



## 再発頭頸部癌に対する加速器 BNCT(第2相臨床試

験)を終え、今後の展開について

南東北 BNCT 研究センター・センター長 高井良尋

南東北 BNCT 研究センター・診療所長 廣瀬勝己



一般財団法人脳神経疾患研究所では、福島県の産業復興を支援するための施策である「医療福祉機器・創薬産業拠点整備事業」(経済産業省平成23年度第3次補正予算:東日本大震災復興関連事業)の一環として福島県が公募した「国際的先端医療機器開発事業費補助金」に申請、採択され(2012(平成24)年6月)、サイクロロンベース BNCT システム(C-BENS)を導入し、2014年9月南東北 BNCT 研究センターを設立し、2015年11月に無床診療所として開設した。総事業費の2/3が補助金によって賄われた。

2016年に再発悪性神経膠腫および再発・局所進行頭頸部癌に対して第II相臨床試験が企業治験として開始された。頭頸部癌の治験は7月7日に第1例が治療され2018年2月15日に全21症例の登録・治療が終了した。20例が南東北医療クリニック症例、1例が国立がん研究センター病院症例で、全例、南東北 BNCT 研究センターにおいて治療された。この治験の主要評価項目である BNCT 施行日から90日以内の奏効率は、全症例で71.4%、扁平上皮癌75%、非扁平上皮癌69.2%であった。扁平上皮癌に関しては EXTREAM 試験の CDDP+5FU グループの20%、光免疫療法の43%に比し極めて良好であった。治験結果の詳細に関しては本 NCT letter で報告されている廣瀬の記事「欧州臨床腫瘍学会 ESMO2019 において MERIT Award を受賞して」をご参照ください。

第II相臨床試験結果をもって、2019年10月に薬機法による承認申請を行った。加速器 BNCT は承認審査期間が約6ヶ月とされている先駆け審査指定制度に対象品目に指定されており、すでに報道されているとおり厚生労働省の部会において2020年2月19日にサイクロロンベース BNCT システム、26日にホウ素薬剤(Borofalan)の製造・販売の承認が了承された。3月中に正式に承認される。承認を受け保険適用の申請がなされ、2020年中に BNCT が保険診療として認められる見通しである。

BNCT は、腫瘍細胞選択的な放射線治療であり、正常細胞には大きな影響を与えることなくがん治療の可能な画期的な治療法である。BNCT が、がん治療手段の一つに加わることにより、頭頸部がんに対しては3度の根治治療が行えるようになる。手術および根治的化学放射線療法(chemoradiotherapy:CRT)後再発し、他に治療法がなくなった症例でも局所であれば、3度目の治療として BNCT を根治的治療として行

うことができる。BNCT は上記したように、奏効率が極めて高く手術や CRT に対する耐容性をあまり下げないので、この順番を逆にして、neoadjuvant として BNCT を先行させれば、腫瘍が残存した場合、より安全な縮小手術が可能となり、CRT もより縮小した容積に対して行うことができるようになるかもしれない。このように BNCT は癌治療にパラダイムシフトを起こしうる治療法になる可能性がある。今年中に保険診療として加速器 BNCT が開始されるが、この治療が多くの難治癌に苦しむ患者さんに福音をもたらすであろうことを確信している。

## ポリビニルアルコール: ボロノフェニルアラニンの治療効果を高める添加剤

東京工業大学 科学技術創成研究院・助教  
野本 貴大



【「液体のり」放射線治療でも期待の星 がん細胞ほぼ消失】という見出しで本研究について朝日新聞に報道していただいていたから、数多くのメディアで紹介していただいている。ここで述べられている「液体のり」とはポリビニルアルコール(PVA)であり、「放射線治療」とは BNCT のことである。本研究は、ボロノフェニルアラニン(BPA)に PVA を加えると、BPA の腫瘍集積性・滞留性が向上し、熱中性子照射中も腫瘍内ホウ素濃度が高く維持されるため治療効果が大幅に向上するというものである [Science Advances 6, eaaz1722 (2020)]。ここでは、PVA と BPA の複合体(PVA-BPA)の動物実験の結果と今後の展望に焦点を当てて紹介する。

まず、マウス皮下腫瘍モデルにおける PVA-BPA の腫瘍集積性・滞留性を図 1 に示す。Fructose-BPA の場合、投与直後に極めて高い腫瘍集積を示すが徐々に腫瘍内ホウ素量が低下した。一方で、PVA-BPA では fructose-BPA 同様、投与直後から高い腫瘍集積量を示し、投与から6時間が経過してもその高い値を維持した。血中滞留性については fructose-BPA よりもわずかに高くなったものの、腫瘍/血液、腫瘍/正常組織ホウ素濃度比は fructose-BPA と同等程度のものであった。高分子医薬を用いて enhanced permeability and retention (EPR)効果(パッシブターゲティング)を利用して腫瘍集積性を向上させようとする、血中滞留性を高くする必要があり、腫瘍/血液濃度比を高くすることが困難であるが、PVA-BPA は LAT1 を標的としたアクティブターゲティングであるため、このような腫瘍/血液濃度比を達成できたものと考えている。

また、PVA-BPA は腫瘍浸透性にも優れていた。皮下膵臓がんモデルは血管の周辺に間質が豊富に存在し、薬物が深部のがん細胞にたどり着くのを妨げることが知られている。PVA-BPA も一部は間質にトラップされたものの、腫瘍深部にも浸透していることが観察された。これは、PVA の分子量を 10,000 程度に抑えたため、一般的な高分子医薬よりもサイズが小さく、比較的深部に浸透しやすかったからであると考えられる。間質の少ない皮下大腸がんモデルでは腫瘍全体に PVA-BPA が分布していた。BNCT ではホウ素を腫瘍全体に分布させる必要があるため、このような分布は根治を目指す際に重要である。これらの結果に沿うようにして、皮下膵臓がん、皮下大腸がんの両モデルにおいて PVA-BPA は顕著な治療効果を示し(図 2)、特に皮下大腸がんモデルでは根治に近い結果が得られた。市販の PVA でも同様の治療効果が得られることを確認している。

PVA は医療用材料として幅広く利用されており、生体適合性材料として古くから研

究されている高分子である。今回使用した投与量程度ではヒトにおいて顕著な毒性が見られなかったという報告もある。今後は正常組織に対する副作用を精査しながら PVA の物性を数年以内に最適化する予定である。また、現在は急速静注により実験を行っているが、ヒトに応用する場合には量が多いので点滴で投与することになる。PVA-BPA は平衡反応(ボロン酸エステル結合)で結合しているの、投与方法が変わった場合に体内動態にどう影響してくるかも調べたいと考えている。

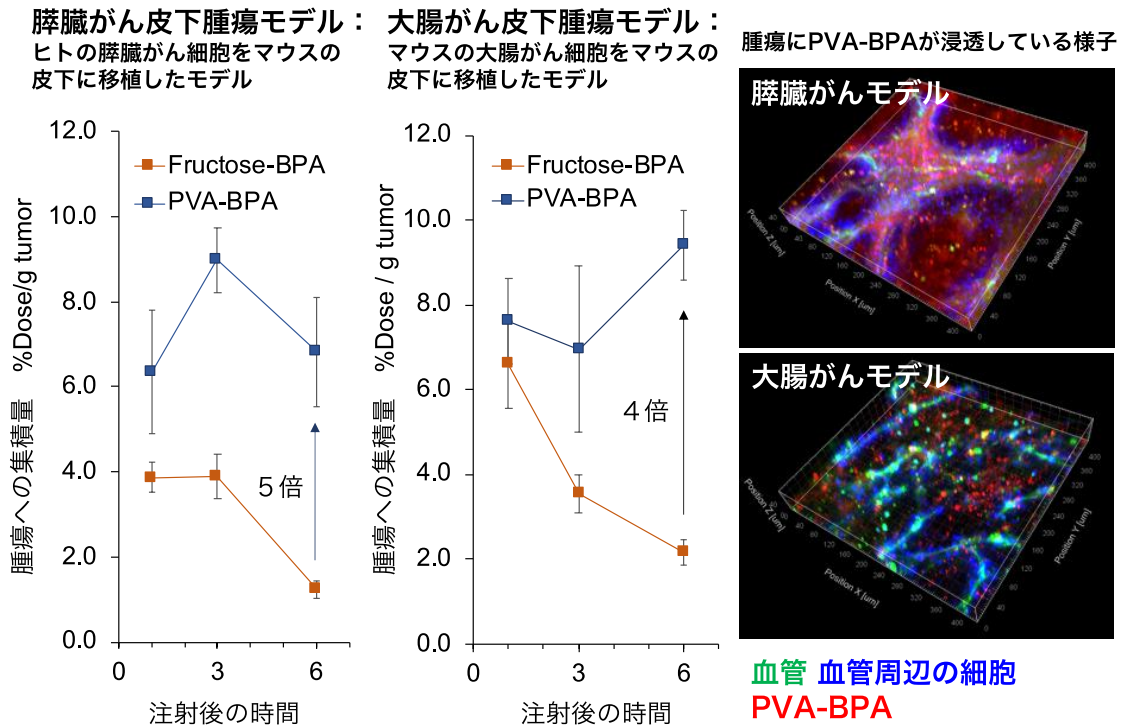


図 1. 腫瘍集積性と腫瘍浸透性. 膵臓がん皮下腫瘍モデルまたは大腸がん皮下腫瘍モデルに対し PVA-BPA, fructose-BPA を急速静注し腫瘍への集積量を定量した. また, 共焦点顕微鏡により腫瘍内の PVA-BPA の分布を観察した.

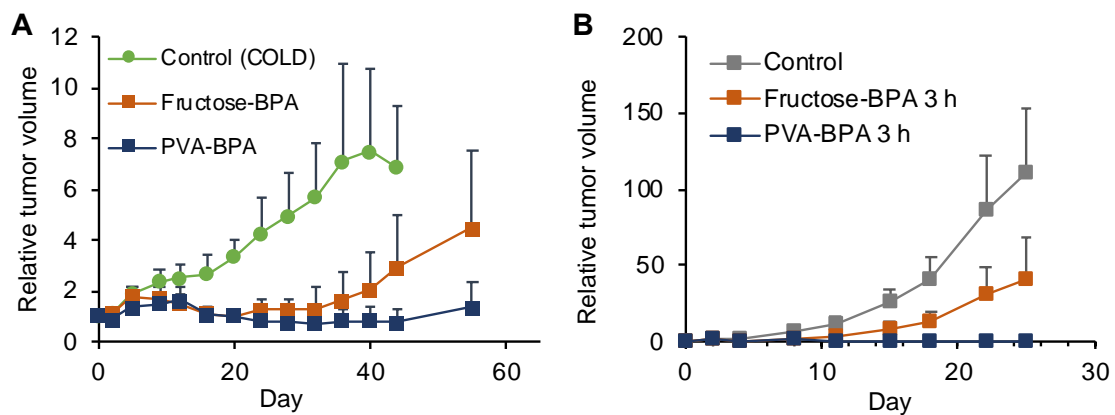


図 2. 抗腫瘍効果. (A)皮下膵臓がんモデル. (B)皮下大腸がんモデル. 静脈注射から3時間後に熱中性子を照射した.

## つくば BNCT プロジェクト:iBNCT の進捗状況

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



筑波大学は、高エネルギー加速器研究機構、日本原子力研究開発機構などのアカデミア、(株)東芝エネルギーシステムズなどのメーカー、日本アドバンステクノロジー(株)などの放射線施設を扱う地元企業、及び、茨城県と連携し、産官学のプロジェクトチーム(以下、iBNCT プロジェクト)を2011年に発足し、加速器ベース BNCT 装置・実証機の開発と当該装置の実用化に向けた活動を実施している。

【装置の開発コンセプトと特徴】 iBNCT プロジェクトの加速器ベース BNCT 装置・実証機:“iBNCT001”の開発コンセプトは、「原子炉と同等の中性子ビームの大強度化」、及び、「装置の低放射化」である。設計時の具体的な数値目標は、「ビーム孔位置の熱外中性子束:  $1.5 \times 10^9$  (n/cm<sup>2</sup>s)以上」、「照射終了後1分後のビーム孔周辺の線量を100Sv/h以下」とした。この目標を踏まえて、設計段階では、まず、標的材の選定を行った。当時、先行していた住友重機械工業製の治療装置がベリリウムを採用し、既に同材料の適用実績があったこと、リチウムに比べて融点が高いこと、等の観点から、ベリリウムを採用した。次にベリリウムに入射する陽子のエネルギーを決定した。ここでベリリウムは、①13.4 MeV 以下の陽子との反応では放射化しない、②発生する中性子の最大エネルギーは入射する陽子のエネルギーに相関する、③陽子エネルギーが低いほど中性子の発生効率は低下する、といった物理特性がある。よってまず「低放射化」の観点から、陽子エネルギーは13 MeV 以下に設定した。しかし③の特性から、陽子エネルギーを下げ過ぎてしまうと、十分な中性子強度が得られなくなってしまう。したがって、2つのコンセプトを両立できる条件として、陽子のエネルギーは“8 MeV”に設定した。最後に、「原子炉と同等の大強度中性子を発生する」目標を踏まえて、“加速する陽子の平均電流は5 mA 以上”と設定した。

これらの要件を踏まえ、iBNCT001 の加速器には、陽子を8 MeV まで加速でき、かつ、平均電流5 mA 以上を扱える直線型加速器(リニアック)を採用した。図1にiBNCT001 のリニアックの2つの加速管(RFQ、及び、DTL)の写真を示す。

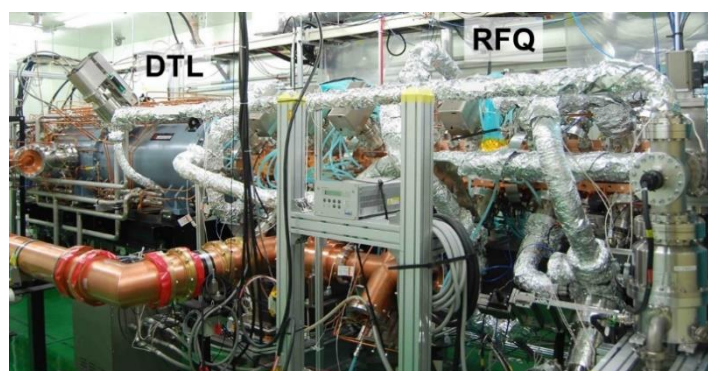


図1 iBNCT001のRFQ(右)とDTL(左)

図1に示す2つの加速管の製作では、既に長時間の稼働実績のある大強度研究用大強度加速器中性子源装置: J-PARC(東海村)の基盤技術を応用した。一方で、iBNCT001の電流値等の要件は、J-PARCよりもさらに高かったため、イオン源、冷却システム等は、iBNCT001専用の機器、システムを設計、開発して組み合わせた。

iBNCT001は、茨城県が所管する「いばらき量子ビーム研究センター」(東海村)内にある「いばらき中性子医療研究センター」施設内に設置した。図2は、いばらき中性子医療研究センターの外観を示している。また、図3は同施設内に整備した照射室の様子である。同施設には、BNCT用iBNCT001に対する非臨床試験(細胞照射、小動物照射)などを実施できるように、生物実験施設も照射室に隣接して設置している。

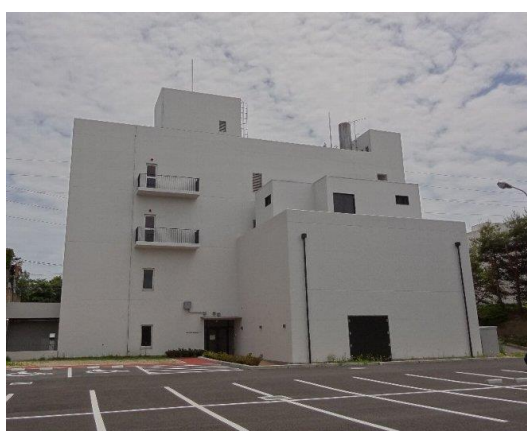


図2 いばらき中性子医療研究センター



図3 照射室内の様子

【iBNCTプロジェクトの現状】 iBNCT001は、2016年に低電流条件での陽子ビーム照射によって中性子発生に成功し、その後、段階的に電流値を上昇させ、2019年時点で平均電流:2.8 mAの陽子ビーム条件下での中性子発生に成功している。この運転条件は、ビーム孔の出口位置で約  $1 \times 10^9$  (n/cm<sup>2</sup>s)の熱外中性子を発生できる条件である。また、平均電流:1.4 mAでの運転条件下で、長時間稼働試験を多数回実施し、中性子の安定的、継続的に発生できることを確認した。また、この運転条件下で水ファントムに対する中性子照射実験も実施し、ファントム内で治療に要求される強度の熱中性子を発生できることを実測で確認した。さらに、このファントム照射実験の終了後5分後に照射室に入室し、室内の残留 $\gamma$ 線量を計測した結果、ビーム孔出口付近の $\gamma$ 線量率は約40  $\mu$ Sv/h程度であった。この結果から、当装置は照射直後や緊急時であっても照射室内に入室して患者にアクセスできることを確認し、装置の開発コンセプトである「低放射化」を実現できていることを確認した。また、当該施設での細胞照射実験やマウスに対する照射実験の予備試験も実施し、iBNCT001を用いて一連の非臨床試験を実施できることも確認した。

iBNCTプロジェクトは今後、iBNCT001に対する非臨床試験を速やかに実施し、その後、この結果を踏まえて実際の患者に対する治療を実施する計画である。

## 名古屋大学加速器 BNCT システムの進捗状況

名古屋大学大学院工学研究科・特任教授  
鬼柳善明



名古屋大学では、静電加速器を用いた加速器中性子源を開発中です。これは、BNCT 研究を主たる目的としたものでありますが、工学、理学利用もできるようになっています。加速器は IBA 社製のダイナミロン静電加速器です。陽子ビームの最大加速エネルギーは 2.8 MeV で最大電流は 15 mA、最大パワー42 kW です。図1は加速器と第一ビームラインの陽子ビーム輸送系がむき出しの時の写真です[1]。図2に示すように、陽子ビームラインは3本設置されています。第一ビームラインは主たる用途であるBNCT 研究に用いられるもので、20°偏向しています。第二ビームラインは70°偏向ビームで理工学応用に使われます。その他に、ストレートビームラインがあり、ビーム調整用に使用されます。



図1 加速器と第一ビームライン輸送系[1]

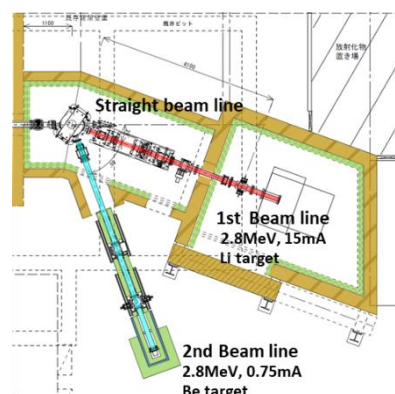


図2 ビームラインレイアウト

加速器の先端に BNCT 用の中性子減速材体系、Beam Shaping Assembly (BSA)、が設置されています。図3にその体系を示します[2]。中性子発生ターゲットとしては、このエネルギー領域で生成効率が高い Li を用いています。Li は陽子による中性子発生反応で放射性物質である  $^7\text{Be}$  を生成することはよく知られています。陽子によるスパッタリングなどで Li やその生成物が加速器ビームラインへ拡散するのを防ぐため、Li 表面に Ti 薄膜をつけた密封型の Li ターゲットを開発しています。加速器パワーが大きいと、Li のような低融点ターゲットでは、その冷却が一つの大きな課題です。リブ構造をもった水冷チャンネルがついた銅冷却板について、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ました。その結果、最大  $20 \text{ MW/m}^2$  の高熱流束を除熱可能であることが確認されています[3]。これは、本ターゲットで必要とされる熱流束を十分上回っています。熱外中性子減速材としては、フッ化物が有効ですが[4]、種々のフッ化物を検討の結果、10 MeV 程度以下の陽子で発生する中性子に適している  $\text{MgF}_2$  を用いています[1,4]。この BSA に

は、治療を受ける人が楽な体勢で座ってられるようにノズルが設置されています。このBSAについてモンテカルロシミュレーションを行って得られたエネルギースペクトルを図4に示します[2]。ビーム特性は表1の通りでTECDOC-1223の条件をほぼクリアしています[1]。

中性子発生実験は、陽子ビームパワーが低い段階で実施されました。BSAからの熱外中性子束強度を直接測定するのは容易ではないので、水ファントムを設置して、その中の熱中性子束を測定しました。水ファントムの大きさは日本の物理グループで標準の大きさとして推奨されている20 cm立方としました。測定は絶対熱中性子束測定を金箔法によって、詳細な空間分布を、LiCaFを用いたファイバー検出器で行いました[5]。図5にビーム軸方向の熱中性子束分布の結果を示します。電流0.2 mAの結果ですが、これから15 mAに換算すると、熱外中性子束として $1 \times 10^9$  n/cm<sup>2</sup>を達成できることが分かりました。この装置を使用して、細胞照射もテスト的に行っています。

現在、ビーム電流を増やすための調整を行っており、3 mA程度の電流を安定して加速できるようになりました。今後、さらに電流増をはかるとともに、それに耐えられるターゲットの開発を進めて行く予定です。

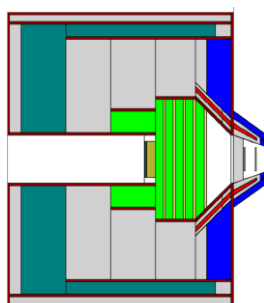


図3 BSAの構造[1]

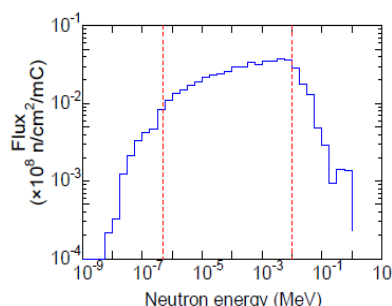


図4エネルギースペクトル[1]

表1ビーム特性[1]

|                               | Evaluate Value | Reference Value | Unit  |
|-------------------------------|----------------|-----------------|---|
| Epi-Thermal Neutron Intensity | 1.06           | $\geq 1.0$      | $\times 10^9$ n/cm <sup>2</sup> /sec        |
| Fast Neutron Rate             | 1.94           | $\leq 2.0$      | $\times 10^{13}$ Gy $\cdot$ cm <sup>2</sup> |
| Gamma Ray Rate                | 1.87           | $\leq 2.0$      | $\times 10^{13}$ Gy $\cdot$ cm <sup>2</sup> |
| Thermal Neutron Rate          | 0.048          | $\leq 0.05$     | —   |
| Current/Frux Rate             | 0.71           | $\geq 0.70$     | —   |

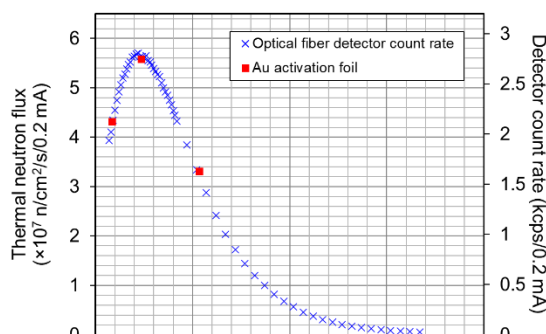


図5 ビーム軸方向熱中性子束分布

[1] A. Uritani, et al., JPS Conf. Proc., 011002 (2018). doi:10.7566/JPSCP.22.011002

[2] K. Sato, et al., JPS Conf. Proc., 011003 (2018). doi:10.7566/JPSCP.22.011003

[3] S. Yoshihashi et al., submitted to Nucl. Instr. Meth.

[4] Y. Kiyonagi, Ther Radiol Oncol, 4 (2018). doi: 10.21037/tro.2018.10.05

[5] A. Ishikawa, et al, Radiat. Meas. 133, 106270 (2020). doi:

10.1016/j.radmeas.2020.106270



## 京都大学複合原子力科学研究所の状況について

京都大学複合原子力科学研究所  
粒子線腫瘍学研究センター・教授

鈴木 実



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(以下、KUR)では、世界最多となる580例以上の BNCT の治療件数を実施してきました。2020年6月1日より、医療機関において加速器 BNCT による頭頸部がんの保険診療が始まりました。これを受けて、医療機関ではない複合研において、BNCT を実施することの安全性の観点から、2020年度から、複合研での BNCT の臨床の受入れは終了となりました。2021年度から、複合研での共同利用研究の公募においては、BNCT の臨床研究(医療照射)課題の募集は行われません。

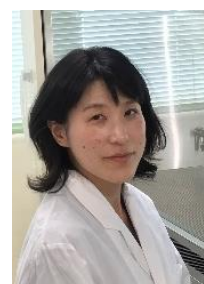
2020年度の KUR 起動開始は COVID19 の対応により、10月にずれ込んでおります。火曜日から木曜日の運転は従来通りですが、医療照射の受入れがありませんので、木曜日に5MW での照射実験をフルに受け入れます。火曜日、水曜日の1MW の照射実験の運用は、昨年度同様です。COVID19 の感染拡大予防に十分に注意しつつ、KUR を用いた基礎研究の進捗にブレーキがかからないように、複合研としては、共同利用研究推進に、最大限の協力をしていきます。2021年度以降の運転パターンは、現在のところ未定ですが、BNCT 関連の基礎研究が進むように一層の努力をしていきます。

複合研に設置された治験に使用された加速器 BNCT 照射システムの BNCT 基礎研究への運用については、現在整備中です。今後、その準備の進捗については、複合研粒子線腫瘍学研究センターの HP にて、報告していく予定です。

KUR は、現状、国内外の研究者が BNCT 基礎研究に利用できるアカデミア唯一の中性子源です。BNCT 関連の研究は、Proof of Concept として中性子照射が必須です。近年、研究者の方から複合研 KUR 利用で、申請された共同利用研究課題数は90を超えています。1研究課題あたりに、研究遂行に必要な照射回数、時間の割り当てが、できるよう照射体系の工夫、治具の改良を考えております。今後も、BNCT 基礎研究に関して、複合研の KUR からの研究成果報告が、世界の最先端を走っていけるよう、多くの研究者の方の共同利用研究の参画をお待ちしております。例年、9-10月に複合研の HP で、来年度の共同利用公募が告知されます。新たに、BNCT 基礎研究への参画を考えておられる方で、不明なこと、要望等がありましたら、いつでも複合研・粒子線腫瘍学研究センターの HP の <https://bnct.rri.kyoto-u.ac.jp/access> にあるお問い合わせフォームから、ご連絡のほどお願いいたします。

## 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会の報告

京都大学複合原子力科学研究所粒子線腫瘍学研究センター・助教  
実行委員長  
近藤夏子



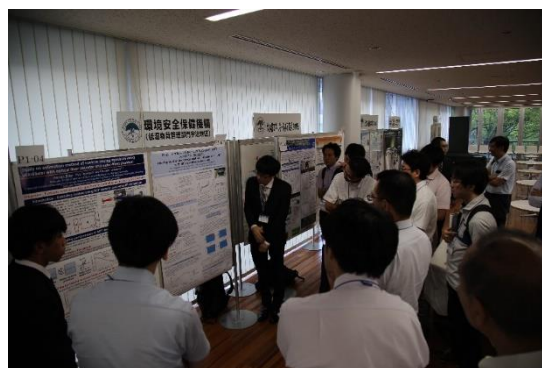
2019年9月7日(土)・8日(日)の2日間、京都府宇治市の京都大学キャンパス・宇治おうばくプラザにおきまして、第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会を開催させていただきました(大会長・京都大学複合原子力科学研究所 粒子線腫瘍学研究センター 教授・鈴木実)。また、本学術大会2日目の9月8日(土)には、第7回



大会長・鈴木先生  
のご挨拶

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。残暑厳しい中、2日目の8日には台風15号の接近があり交通機関への影響が懸念されましたが、何とか学会を無事に開催、終えることができました。学術大会には235名(会員108名、非会員92名、学生35名)の方が参加され、物理学、臨床医学、薬学・化学、生物学の各領域において最新の研究成果発表と活発なご討議を頂き、誠にありがとうございました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は、これまでの研究用原子炉を利用した、多くの基礎研究・臨床研究の成果をもとに、医療機関併設型の加速器を利用したBNCTに移行しつつあります。その加速器BNCTは日本に続き、諸外国が開発、病院設置実現を進めています。そこで原子炉と加速器の2つの中性子源を有する複合原子力科学研究所が、今後も日本からBNCTを基礎にした学術的研究を世界に発信することを祈念して、「Neutron Capture Radiation(NCR)研究の多様性を考える」を本学術大会のテーマに掲げました。放射線生物学研究、NCRを利用しての中性子捕捉療法の研究、新規薬剤開発の研究、またその研究すべてを支える医学物理研究について、多くの議論がなされました。演題数は、教育講演2演題、シンポジウム4演題、一般演題47演題、ポスターセッション23演題、合計76演題をご発表・ご講演をいただきました。



ポスターセッションの様子

教育講演1は鈴木 利宙講師(帝京大学 医療共通教育研究センター)に「がん免疫療法の放射線治療への応用に向けた課題と個別化がん免疫療法の展開」と題してご講演いただきました。教育講演2は土田秀次准教授(京都大学 工学研究科附属量子理工学教育研究センター)に「液体物質の二次イオン質量分析法を用いた水中における生体分子の重粒子線損傷に関する基礎研究」と題してご講演いただきました。またシンポジウムでは、「国際中性子捕捉療法学会(ISNCT)の活動状況の報告」として4名の演者から、①国際中性子捕捉療法学会の現状と課題、②中性子捕捉療法の医学物理分野のWGの活動、③ISNCT-Medicine(医学)WGの活動方針、④ISNCTにおけるchemistry技術部会の方向性、のご講演をいただきました。継続して計画的・戦略的運営を行う組織として強化されたISNCTについての説明と、物理、医学、化学それぞれの分野の現状の課題と活動報告、今後の方針についてご紹介いただいた。個々の研究者にとって、ISNCTが取り組む現状のBNCTの課題についての包括的な理解を深めることができました。懇親会はおうばくプラザのレストラン「きはだ」、ハイブリッドスペースにて135名以上の参加者を得て盛況に開催されました。京都・伏見佐々木酒造の大吟醸「古都」が入った樽の鏡開きを行って、皆様に味わっていただきました。



懇親会での鏡開き

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、石川正純前大会長、をはじめ、学会員の皆様、運営実務面において学会事務局の池田順子様、運営事務局の株式会社セカンドの山内清司様、および京都大学複合原子力科学研究所のスタッフの皆様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、14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」



学会運営スタッフの記念撮影

20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。

## The 19th International Congress on Neutron Capture

### Therapyのご案内

Congress Chair of ICNCT-19, President of ISNCT  
Professor, Ph.D., Granada University

**Ignacio Porras 先生**



Dear Colleagues,

We hope that you and your families are well during this difficult time.  
We are all together in this crisis.

Many countries have been critically affected by COVID-19. We all have to deal with uncertainties in almost every aspect of our lives and it is clear that we will need time to recover. For this reason, and taking into account the high importance of ICNCT for our community, we have decided, with the approval of the Board of Councilors of the ISNCT, to postpone the ICNCT 19, originally scheduled for September 2020.

**The 19th International Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT 19) will be held in Granada, Spain from 20th to 25th of June, 2021.**

This postponement is a fully-equivalent replacement for the planned event originally scheduled. It will appear in the website quite soon.

Registration fees for the conference will be unchanged for the new congress date.  
**Registration will remain open until June 2021.**

**Also the abstract submission period will be extended until 15 December 2020.**

Specific information for participants who already made arrangements for September 2020 is as follows:

Abstracts:

If you have already submitted abstract(s) for ICNCT you will be contacted soon by the

ICNCT 19 secretariat, who will offer the following three opportunities:

- You may keep the abstract as originally submitted;
- You may modify the abstract;
- You may withdraw the abstract.

Registration:

If you have already registered for the Congress you will be contacted soon by the ICNCT 19 secretariat, who will offer the following two opportunities:

- You may keep your registration in place (and in that case no action is required from your side);
- You may withdraw your registration, with a full refund of the registration fee.

**Our aim is to hold a conference that will help to maintain and strengthen the bonds and collaborations in the BNCT community.**

**Therefore, we are already looking forward to welcoming you in Granada in June 2021!**

Yours sincerely,

Javier Praena, ICNCT 19 Congress Chair

Ignacio Porrás, President of ISNCT

## 第17回日本中性子捕捉療法学会学術大会のご案内

国立がん研究センター中央病院 放射線治療科・科長  
伊丹 純



このたび学会員の皆様のご推挙により第17回日本中性子捕捉療法学会学術大会を7月11日12日の二日間にわたり熱海の地で開催することとなりました。わたくしのような放射線腫瘍学を専門とする一介の臨床医にとっては身に余る光栄で、これもひとえにホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の基礎を原子炉で築いていただいた先生方、そして加速器によるBNCTを実現すべく奮闘された先生方のご努力によるものだと思っております。そのような理論体系の整備、更に病院設置可能なBNCT施設の開発により、通常の放射線腫瘍学臨床を行うものさえ、BNCTに参画することができるようになったのです。BNCTは、正に特殊から一般への道程を進んでいるのです。古い話になりますが、わたくしが医者になりたてのころ医局に行くといえらく上品な、もう枯れているおじいさんがおられました。それこそが当時の私の恩師の恩師である笥弘毅名誉教授でした。骨シンチグラフィの読影で、頭蓋骨に異常な集積があるとちゃんと髄膜種の可能性なども示唆される該博な知識をお持ちの先生でした。でもただの好々爺ではありませんでした。日本の核医学の黎明期を作り、わたくしが医者になりたてのころの核医学の技術と装置はすべて笥教授の作り上げた基礎に載り発展してきたものでした。当初ドットプリンターで点の集まりとして紙に描画された肝臓のシンチグラムがありました。それがフィルムになり、更にデジタル画像となってきたのです。コンピュータこそありませんでしたが、その後の新たなトレーサーの開発のための物理学的基礎が笥先生、そしてわたくしの恩師有水昇先生などにより築き上げられたのです。今まさに、加速器BNCTはそのような基礎的な段階から大きく羽ばたこうとする発展段階に達しています。加速器でBNCTに十分量な中性子が得られることがわかってきました。今後は、その中性子源の中性子発生効率の向上、装置の小型化、ガントリーの可動化を目指す必要がありますし、それらの中性子源を用いて新たなホウ素薬剤の開発が必要です。更に、各種臓器におけるCBEの検討も重要です。Marxに、「人間は解決できる問題しか提出しない」"Daher stellt sich die Menschheit immer nur Aufgaben, die sie lösen kann"という言葉があります。まさに十分量の中性子が加速器で産出できない状態ではこれらの問題自体が提出されえませんでした。これらの問題が我々に突き付けられたのは、まさに解決可能な問題として提出されたのです。

巷では光免疫療法が注目されていますが、光免疫療法では腫瘍と結合した抗体に確実に光を照射することが必要で、その光照射の不均一性が再発につながってしま

うようです。BNCTでも同様の問題が考えられますが、光免疫療法に比較して、浸透性をもつ中性子を使用することで問題の解決はより容易と思われる。

今後10年たてば、我々が今、時間をかけおっかなびっくりやっているものがすべてルーティンになり軽々となされるようになっていくかもしれません。20年たてば多くの原発腫瘍に対する初回治療としてBNCTが導入されているかもしれません。またまた引用で申し訳ないのですがHegelの言葉に“die Eule der Minerva beginnt erst mit der einbrechenden Dämmerung ihren Flug.”がありますが、まだ今の段階ではBNCTのミネルバの梟は飛び立たないかもしれません。今後の我々の苦闘が10年後20年後のミネルバの梟に結実し、この熱海の学会が将来のBNCTに一つでも多くのレジェンドを残せることを祈念しております。

国立がん研究センター中央病院の放射線治療部一同、この風光明媚な熱海の地に皆さまをお迎えできることを心から喜んでおります。有意義で楽しい時間を過ごしていただければと思います。

**2020年4月に開催された幹事会(ZOOM会議)にて、第17回日本中性子捕捉療法学会(大会長:伊丹純先生)は、2021年7月に延期されることが決まりました!**

## 第16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における3Dプリント技術を駆使した 患部ファントムを用いたQAに関する研究



<sup>1</sup> 京都大学大学院、<sup>2</sup> 京都大学複合原子力科学研究所、  
<sup>3</sup> 大阪医科大学  
<sup>1</sup> 笹木 彬礼、<sup>2</sup> 高田 卓志、<sup>3</sup> 川端 信司、<sup>3</sup> 宮武 伸一、  
<sup>2</sup> 櫻井 良憲、<sup>2</sup> 鈴木 実、<sup>2</sup> 田中 浩基

#### 緒言：

BNCT の治療の品質を向上するためには照射前に患者毎の熱中性子束を評価し、線量の検証を行うことが望ましい。そこで、本研究において患者 QA を行うことを可能とするために、3D プリント技術を用いて個々の水ファントムを作成し、線量の検証を行うことを考えている。3D スキャナによって取得した患部のサーフェイスデータや治療計画用 CT データから 3D-CAD を用いて患部ファントムを作成し、治療計画に沿った術前照射試験をもとに、線量分布の検証を行ったことについて報告する。

#### 方法：

KUR における血管肉腫の症例を対象とした。治療計画用 CT データから OsiriX の 3D サーフェイスレンダリング機能を用いて、患部周辺のサーフェイスデータを作成した。このサーフェイスデータを 3D データ処理ソフト Meshmixer や Autodesk Fusion 360 を用いて加工し、キーエンス社製 3D プリンター AGILISTA-3110 を用いて患部のファントムを作成した。ファントム内に水を封入可能な構造とした。

作成したファントム表面の熱中性子束を金の放射化箔法を用いて測定した。ファントム表面に金箔及び金線と、カドミニウムカバーをした金箔及び金線を設置した。KUR 重水設備の熱外中性子ビームを照射した。皮膚表面の熱中性子束を増加させるために、ファントム表面にはボラスを設置した。照射後に、金の放射化量を測定することで、ファントム表面の熱中性子束分布を導出した。SERA を用いて金箔設置位置における熱中性子束を計算し、実測の結果と比較した。



頭部ファントム

#### 結果：

照射試験の結果、ファントム表面の熱中性子束分布を得た。このファントム照射試験の結果と治療計画を比較することで、患部皮膚表面の線量分布を評価することが可能であった。また、治療計画 CT データから作成した患部ファントムの照射試験を行

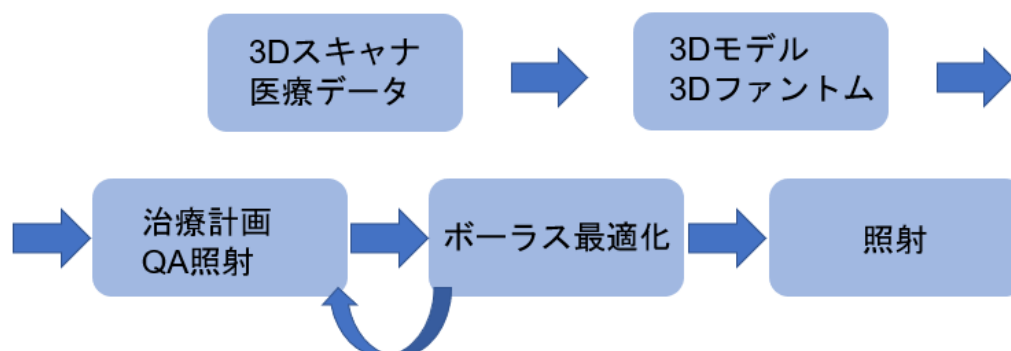


うことで、複雑な形状を有する部位における線量分布を実測で確認することができ、治療計画装置の検証を行うことが可能となった。さらに、ポーラスの効果を確認することができた。

結論:

KUR における血管肉腫の症例を対象として、治療計画用 CT データから患部のファントムを作成し、実際の治療を模擬した照射試験を行い、SERA による治療計画との比較を行うという一連の過程を実際に行った。本研究において提案する手法を用いることで、患者個別 QA を行うことが可能となり、治療の質の向上に貢献できることを確認した。

今後の研究として、様々な BNCT の症例を対象に、本研究で提案する手法を実際に行うことで、本手法の検証と高度化を進めていく。また、3D プリント技術を用いることで、患部の複雑な皮膚表面に密着し、均一な熱中性子束の分布を形成することが出来るポーラスを作成することが可能となる。このようなポーラスの開発も行っていく。



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鈴木実先生、学会長の中村浩之先生、第16回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NCTLetterでの執筆の機会を与えてくださった加藤逸郎先生に心より感謝申し上げます。

## 第16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

### 新規薬剤PEG化ホウ素化合物(BAMP)のBNCT応用に向けた治療効果の評価



- 1) 福山大学 薬学部
- 2) 筑波大学 医学医療系
- 3) 株式会社 森田薬品工業
- 4) 京都大学 複合原子力科学研究所
- 5) 新潟薬科大学 健康・自立総合研究機構

白川真<sup>1,2</sup>、中井啓<sup>2</sup>、大本拓実<sup>1</sup>、重藤真希<sup>1</sup>、吉田文代<sup>2</sup>、竹内亮太<sup>3</sup>、鈴木実<sup>4</sup>、堀均<sup>3,5</sup>、松村明<sup>2</sup>

BNCT を最も効果的に行うにあたって、ホウ素薬剤は選択的かつ大量に腫瘍へと集積することが望まれている。その必要ホウ素濃度は腫瘍組織あたり 25 ppm 以上とも言われており、それに加えて製剤化には低毒性、水溶性、正常組織における低分布等の条件も必要となる。

一般に、薬剤の選択的集積は抗体やタンパク、ペプチドなどのリガンドを用いて行なわれている。これらは生物的な選択性を上げるための方法であり、BNCT における薬剤開発研究においても、ホウ素化合物に化学修飾するなどして用いられる手法である。しかしながら、私は BNCT のための薬剤に、ここまでの集積性が必要なのかと考えた。なぜなら、BNCT は中性子線の照射部位や範囲によって、物理的な選択性を得ることができるからである。

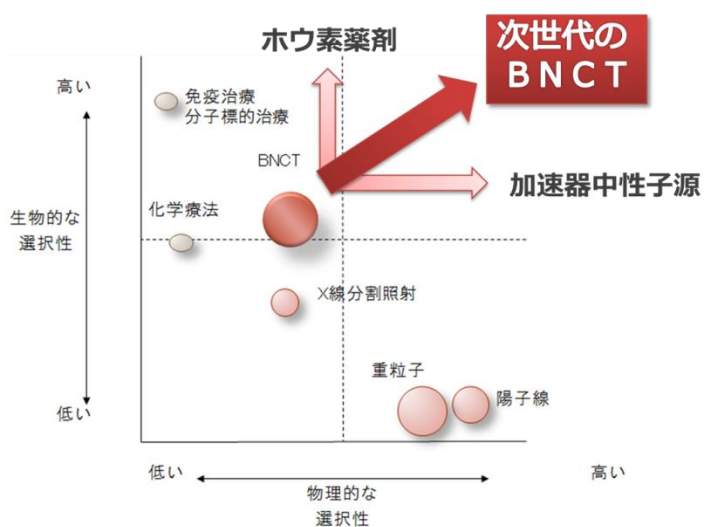


Fig.) 生体に対する BNCT と他のがん治療法との比較

そこで、私は大量投与を可能とする安全性と水溶性を前提とした上で、BPA で問題となっている腫瘍への滞留性を改善するための分子設計・薬剤開発に取り組み、新規ホウ素化合物(BAMP)の合成に成功した。

BAMP は、すでに臨床で安全性が確立されているホウ素薬剤 BSH とポリエチレングリコール(PEG)を水溶液中で混合させるだけで、合成することができる。合成に有機

溶媒を一切使わないため精製も簡単であり、どちらも水溶性が高い化合物であることから、高い安全性・水溶性が示唆される。

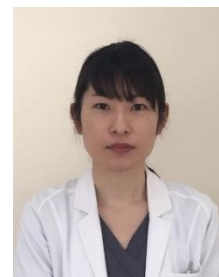
また、*in vivo* において、皮下腫瘍モデルに対する BAMP の体内動態を確認したところ、血中や他の正常組織からは速やかに排出されるのに対し、腫瘍内には 72 時間まで、ほぼ同濃度で留まり続けた。そこで実際に、京都大学複合原子力科学研究所の研究炉にて、皮下腫瘍に対する照射実験を行なったところ、BAMP は BPA と比較して有意に優れた腫瘍増殖抑制を示した。

本研究の成果を臨床応用に繋げるべく、現在、投与量および投与時間の最適化に加え、PEG 鎖長の最適化などを行なっている。

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鈴木実先生を始め、審査員の先生方、そして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、中性子照射実験において、格別なご協力を頂いた櫻井良憲先生、田中浩基先生、高田卓志先生に深く感謝申し上げます。

第16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後の腫瘍細胞の免疫プロファイルの変化に関する検討



弘前大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学講座

佐藤 まり子

放射線治療においては、抗腫瘍免疫を誘導する細胞死である免疫原性細胞死 (ICD)を生じることが知られている。ICDでは、照射によってダメージ関連分子パターン(DAMPs)と呼ばれる calreticulin の細胞表面発現や HMGB1 の細胞外放出が促進されることで、腫瘍抗原を貪食する樹状細胞が活性化され CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞への抗原提示および賦活化が増強される。BNCTは従来の放射線治療と比較して抗腫瘍免疫の賦活化をより短時間に、より強力に誘導する可能性があると考え、BNCTによる calreticulin 発現や HMGB1 分泌の変化を評価した。さらに、免疫チェックポイント阻害剤併用放射線治療による良好な治療成績 (S.J. Antonia et al. N Engl J Med 2017) やアブスコパル効果の報告 (C Britschgi et al. Rad Oncol 2018, C A Baker et al. Cancer Immunol Res 2013) から、BNCT と免疫チェックポイント阻害剤との併用の可能性について探るため、BNCT による programmed death-ligand 1 (PD-L1) 発現への影響を調査した。

実験にはヒト舌癌細胞 SAS、ヒト膠芽腫細胞 A172 を用い、細胞懸濁液の培地中へ  $^{10}\text{B}$ -borono-phenylalanine (BPA) を投与して 2 時間後に中性子線照射を施行した。まずコロニーアッセイを行い、ホウ素線量のみで生残率が 0.1 となる BPA 終濃度を決定して以降の実験に用いた。本研究の照射には青森量子科学センターの加速器中性子照射システム (20 MeV cyclotron with Be target, Pb+D<sub>2</sub>O moderator) を使用し、陽子電荷量として 60 mC を照射した。

SAS において照射後 96 時間の培地中 HMGB1 濃度を ELISA 法にて測定したところ、対照群、照射単独群、BPA+照射群でそれぞれ、 $13.61 \pm 0.16$ 、 $21.16 \pm 1.83$ 、 $32.66 \pm 5.25$  ng/mL で、BNCT による有意な上昇を認めた (vs. 対照群、 $P=0.02$ )。HMGB1 は細胞死に際して細胞外へと分泌されるため細胞数の影響を評価するためにトリパンブルーアッセイも行った結果、BNCT による死細胞数の有意な増加はみられなかった。このことから、BNCT はより効率的に HMGB1 分泌を促進することが示された。

次に、PE 結合抗 calreticulin 抗体を用いて FACS にて照射後 72 時間の calreticulin 発現量を測定した。BPA+照射群の平均蛍光強度は対照群と比較して SAS で 2.15 倍 ( $P<0.0001$ )、A172 で 1.53 倍 ( $P<0.001$ ) と著明に増強した。照射単独群における calreticulin 発現量の増加は軽度であり、BNCT が calreticulin の細胞表面発現を強

力に促進することが明らかとなった。

最後に PD-L1 発現量を、照射後 24、48、72 時間後に FITC 結合抗 PD-L1 抗体を用いて FACS で測定した。SAS では 48 時間後、A172 では 24 時間後から BPA+照射群の PD-L1 陽性細胞割合が有意に増加し、経時的に上昇を続けた。照射単独群においても有意な増加はみられたが、BNCT による増加の方がより強力で、照射後 72 時間時点での陽性細胞の割合は、対照群、照射単独群、BPA+照射群でそれぞれ、A172 は  $1.09\pm 0.18$ 、 $2.09\pm 0.22$ 、 $9.79\pm 0.64\%$ 、SAS は  $0.37\pm 0.07$ 、 $0.99\pm 0.03$ 、 $19.85\pm 1.46\%$  だった。

今回の結果から、BNCT が calreticulin 発現と HMGB1 分泌を促進することで抗腫瘍免疫を効果的に誘導する可能性が示され、さらに BNCT が PD-L1 発現を非常に強力に増強することが明らかになった。抗 PD-L1 抗体ニボルマブとドセタキセルの有効性を比較した第III相試験において、腫瘍組織中の PD-L1 発現レベルが高いほどニボルマブが有効である傾向がみられたこと、さらには PD-L1 発現陽性患者では、ニボルマブ群の全生存率はドセタキセル群の約 2 倍であったことが報告されており(H Borghaei et al. N Engl J Med. 2015)、PD-L1 阻害剤の併用が BNCT の腫瘍制御効果に有効となりうる環境が誘導されている可能性が示唆された。

## 第10回 Young Researchers BNCT Meeting Travel Grants 受賞者

### A study on development of remote-changeable Bonner sphere spectrometer for characterization in BNCT irradiation field



<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>白石 禎晶, <sup>2</sup>高田 卓志, <sup>2</sup>田中 浩基, <sup>2</sup>櫻井 良憲

#### 背景:

京都大学炉(KUR)では、BNCT 用中性子照射場のエネルギースペクトル評価に多重放射化箔法を用いて行っている。しかし、熱外中性子領域、特に keV 領域の評価に用いることができる放射化箔の種類は少ない。そこで、ボナー球スペクトロメータの併用を検討している。一般的なボナー球スペクトロメータには、(1)減速材の交換のために照射室への入出を繰り返す必要がある、(2)減速材の厚さごとに応答を取得するが最終的なスペクトル評価においては、全ての応答データが有効に活かされる訳ではない、(3)熱外中性子領域では減速材の厚みによらずフラットな応答関数でエネルギー分解能が悪い、などの問題点がある。これらの問題を解決するために、新型ボナー球スペクトロメータ”Remote-changeable Bonner sphere spectrometer”の開発を行っているところである。本研究では、シミュレーションを主体に新型ボナー球の最適化検討を行った。

#### 方法:

先行研究を参考に以下の構成・条件を想定してボナー球の最適化を行った。

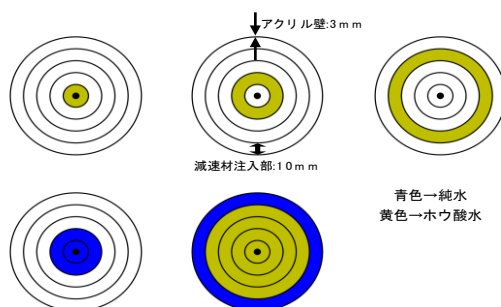
- ・アクリル製の複層同心球殻を5層とする。
- ・減速材は純水と0.15w%のホウ酸水(20°Cにおける溶解度45 g/L)を用いる。
- ・減速材注入層は各層が同一の厚さで10 mmあるいは20 mmとする。
- ・各アクリル壁は同一の厚さで1 mm、2 mm、3 mm、4 mmあるいは5 mmとする。
- ・LiCaF シンチレーション検出器を用いてオンライン計測を可能にする。

アクリル壁の厚さ(5種類)および減速材注入層の厚さ(2種類)が異なる10種類の複層同心球ごとに33種類の減速材の注入の仕方を変えて、モンテカルロ計算コード”Phits”を用いてシミュレーションを行った。これより得られた応答関数行列から応答関数が大きく異なるものを選定し、ボナー球の最適化を行った。

#### 結果:

最適化検討により、アクリル壁の厚さ3 mm、減速材注入層の厚さ10 mm、減速材の注入の仕

方は 33 種類中の 5 種類で十分、という結果が得られた。以下に最適化により選定されたボナー球の組み合わせを示す。



#### 今後の展望:

最適化に基づいたボナー球スペクトロメータを作成し、KUR の BNCT 用中性子照射場で照射実験を行い有効性を確認する予定である。

#### 学会参加の感想:

Young Researcher's BNCT Meeting に参加するのは京都の宇治で行われた前回に続いて 2 回目で、国際学会での発表は 2018 年に台湾で開催された International Congress on Neutron Capture Therapy 以来の 2 回目でした。今回は 2 回目ということもあり、落ち着いて自分の発表ができ、他国の研究者の方々の発表を聞くこともできました。また、懇親会では、他国の研究者の方々と直接議論ができました。今後も、国際学会に積極的に参加したいと思いました。

最後に研究発表に際しご助力くださった高田卓志先生、田中浩基先生、櫻井良憲先生、本研究発表を Travel Grants 賞に選出して下さった大会長の Dr. Hanna Koivunoro をはじめ、第 10 回 Young Researcher's BNCT Meeting 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。

## 第10回 Young Researchers BNCT Meeting Travel Grants 受賞者

### Evaluation of a treatment planning system used for BNCT at the Kansai BNCT Medical Center



大阪医科大学 関西 BNCT 共同医療センター  
京都大学複合原子力科学研究所 粒子線腫瘍学研究センター  
呼 尚徳

10<sup>th</sup> Young Researchers' BNCT meeting は 2019 年 9 月 26 日～29 日の間にフィンランドのヘルシンキで行われました。大学院卒業後、初の国際学会に参加しました。キャリアの早い段階で国際学会に参加するための研究資金を獲得することは困難です。この学会に参加するための旅費援助を受け取ったことはとても幸運であり、感謝しております。

この学会で発表した演題名は関西 BNCT 共同医療センターにおける BNCT 治療計画システムの評価でした。関西 BNCT 共同医療センターは 2018 年 6 月に開院し、現在はグレード 2 および 3 の再発高悪性度髄膜腫を対象とした第二相臨床試験が始まる。当センターでは、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が共同開発したサイクロトロン加速器 BNCT システム (C-BENS: Cyclotron-based epithermal neutron source) と治療計画システム Simulation Environment for Radiotherapy Applications (SERA) を用いて臨床試験を行う予定である。より正確な治療を行うため、治療計画システムの評価は極めて重要である。本研究は、SERA によって計算した中性子のビーム特性を実測データと比較し、SERA の精度を確認することを目的とした。SERA を用いて計算した中心軸上の熱中性子束は実測データと一致し、表面付近からピークまでの領域を除いて 2%未満であった (Fig 1. を参照)。軸外プロファイルの熱中性子束も、5 cm の深さまで良好に一致した。5 cm 以上の深さでは 5-10%の差が観測された。

YBNCT 会議は各国から沢山の若手研究者が参加されて、彼らと交流する絶好の機会でした。交流することにより、新しい研究テーマやアイデアなどが思い浮かびました。それと、ヘルシンキ大学に設置された加速器 BNCT システムの見学もできました。とても充実した 4 日間でした。

最後に Travel grant 賞に選出して下さった大会長の Hanna Koivunoro をはじめ、10<sup>th</sup> Young Researchers' BNCT meeting の事務局の皆様、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。



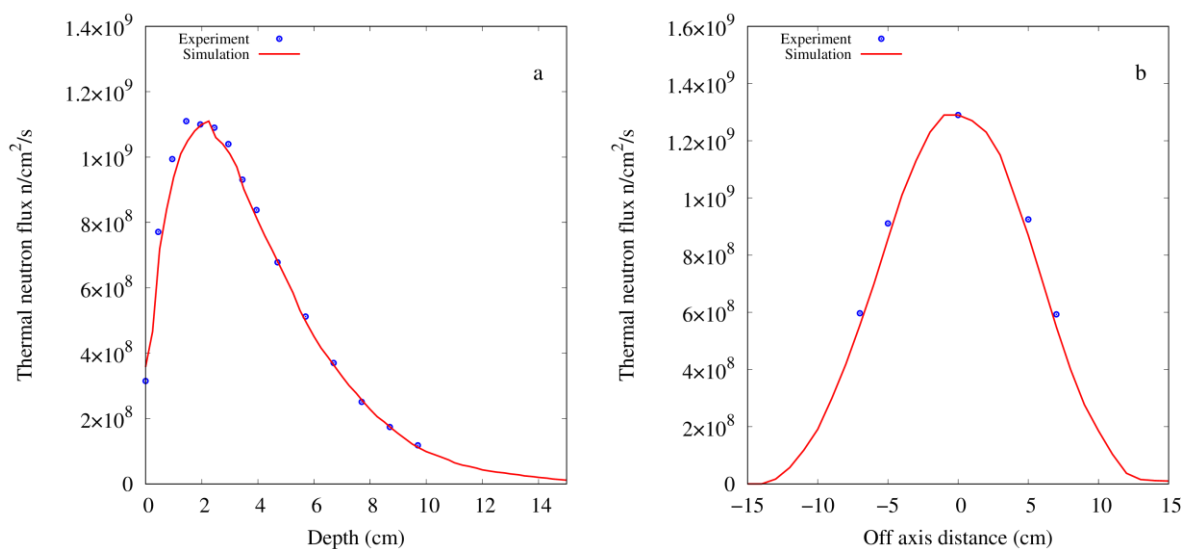


Figure 1a) 直径 10 cm のコリメータの中心軸上の熱中性子束、b) 直径 12 cm のコリメータ、深さ 2.5 cm の軸外プロファイルの熱中性子束。



Figure 2 上：ヘルシンキ港、左下：筆者と京大若手研究者メンバー、右下：会場の入口

第10回 Young Researchers BNCT Meeting Travel Grants 受賞者

Development of Gamma-ray Dosimeter Using Radio-Photoluminescence Glass Dosimeter and Gamma-ray Filter in A Neutron/Gamma-ray Mixed Field for BNCT



大阪大学大学院 工学研究科 環境・エネルギー工学専攻  
井上 迅矢

背景:

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は放射線治療であり、患者の被曝線量を正確に把握することが求められる。しかしながら、その照射場は中性子・ガンマ線混在場であるため、個人線量を正確に測定することは難しいとされている。そこで我々は、一般的に個人線量計として用いられている蛍光ガラス線量計(RPLGD)を2つ用いて混在場中のガンマ線被曝線量を測定する手法の開発を進めている。実際には、2つの線量計をそれぞれ異なる遮蔽材フィルターで覆い、それらのガンマ線応答の差を空気カーマ係数と等しくするという手法である。我々はこの手法を“遮蔽材フィルター法”と名付けた。現在は、遮蔽材フィルターの厚さに分布を持たせることによって1つの蛍光ガラス線量計の応答を制御する方法について検討を進めている。なお、1つの蛍光ガラス線量計の応答を空気カーマ係数と等しくなるよう制御することで、広エネルギーガンマ線を単一の校正で測定できる線量計となる。今回は、遮蔽材に鉄を用いてフィルターを設計・製作し、照射実験を行った結果について報告する。

方法:

フィルターに覆われた RPLGD の応答 $f_A$  [ $\mu\text{Gy}/\text{h}/(\text{cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1})$ ]は、フィルター素材の応答関数行列 $R$  [ $\mu\text{Gy}/\text{h}/(\text{cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1})$ ]とフィルターの厚さ比率 $t$ を用いて、 $f_A = Rt$ と表すことができる。この応答 $f_A$ が空気カーマ係数 $\alpha$  [ $\mu\text{Gy}/\text{h}/(\text{cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1})$ ]と等しくなるような $t$ を、 $\alpha = Rt$ をベイズ推定法により解くことで求め、フィルター形状の設計を行った。なお、 $R$ は粒子・重イオン汎用モンテカルロコード PHITS (Particle and Heavy Ion Transport code System) [1]を用いて、各厚さの遮蔽材に覆われた際の RPLGD の吸収線量から求められる。今回は遮蔽材として鉄を用い設計を行った。設計結果は図 1 に示す通り、RPLGD (GD-301) の読み取り領域(高さ 6 mm)に対して 0 mm:20%、2 mm:20%、4 mm:25%、10 mm:35%となった。このフィルターを実際に製作し、標準線源 ( $^{133}\text{Ba}$ 、 $^{137}\text{Cs}$ 、 $^{60}\text{Co}$ ) および大阪大学強力 14MeV 中性子工学実験装置オクタビア

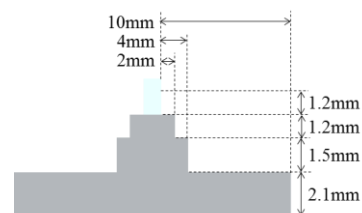


図1 鉄フィルター寸法

ン内の核燃料庫(天然ウラン燃料約2 ton 貯蔵)前での照射実験を行った。

**結果:**

図2、3にそれぞれ標準線源による照射と核燃料庫前での照射実験結果を示す。標準線源による照射結果から、 $^{137}\text{Cs}$  および  $^{60}\text{Co}$  の場合、解析値とよく一致しているが、 $^{133}\text{Ba}$  の場合は解析値に比べ少し小さくなるのがわかる。また、核燃料庫前での照射結果より、今回製作

したフィルターに覆われたRPLGDは体積線源での照射では少し大きい線量となることが示された。

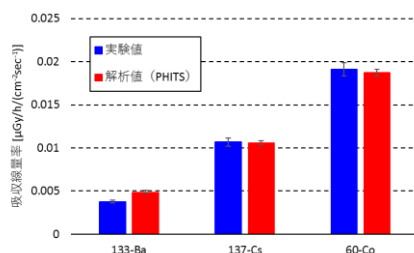


図2 実験結果(標準線源)

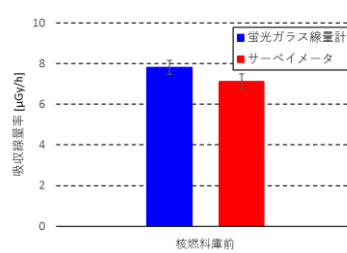


図3 実験結果(核燃料庫前)

**考察:**

$^{133}\text{Ba}$  照射実験での不一致の原因としては低エネルギー領域における PHITS での RPLGD の応答(吸収線量)と実際の RPLGD の応答(線量計リーダー:FGD-1000 での読み取り値)に差があることが挙げられる。一般的に低エネルギー領域ではモンテカルロシミュレーションに比べて実際の応答は低くなると言われており、今回の結果とも一致する。

また、核燃料庫前での実験で測定線量が少し大きい値を示す原因は、設計時に正面からの入射のみを考慮しているためであると考えられる。核燃料庫前のような体積線源による照射では様々な方向から RPLGD に光子が入射するため、正確な線量測定が行えなかったのではないかと考えている。

**今後の展望:**

PHITS の応答と実際の応答の差を数値として得ることで、 $R$  行列を修正可能であるため、差を数値化することを目指す。加えて、斜めから入射する光子については、フィルターを薄くすることでその影響を軽減できると考えており、薄肉化にむけて多素材を組み合わせたフィルターの設計を行っていく予定である。

最後に、本学会における発表に際し、ご協力いただいた村田勲先生および、本 NCT Letter での執筆の機会を与えてくださった加藤逸郎先生に心より感謝申し上げます。

**参考文献**

[1] Yosuke Iwamoto, Tatsuhiko Sato, Shintaro Hashimoto, Tatsuhiko Ogawa, Takuya Furuta, Shin-ichiro Abe, Takeshi Kai, Norihiro Matsuda, Ryuji Hosoyamada and Koji Niita, “Benchmark study of the recent version of the PHITS code”, J. Nucl. Sci. Technol. 54:5, pp.617-635 (2017)

**欧州臨床腫瘍学会 ESMO2019 MERIT Award を受賞して**

**Updated results of a phase II study evaluating  
accelerator-based boron neutron capture therapy  
(AB-BNCT) with borofalan(<sup>10</sup>B) (SPM-011) in  
recurrent squamous cell carcinoma (R-SCC-HN) and  
recurrent and locally advanced non-SCC (R/LA-  
nSCC-HN) of the head and neck**



南東北 BNCT 研究センター

廣瀬 勝己

2019年9月27日から10月1日にバルセロナで開催された欧州臨床腫瘍学会 ESMO congress に参加し、再発・局所進行頭頸部癌に対する加速器 BNCT 第 II 相試験の結果を発表いたしました。

今回初めて ESMO へ参加し、その規模の大きさや講演の質の高さに舌を巻きました。今後の標準治療を変えうる先進的で重要な臨床試験に完全に重きを置いた ASCO とはまた違って、ESMO は臨床腫瘍医にとって明日の診療に役立つ、すでに確立した標準治療に関する Tips が豊富に組み込まれている学会でした。私のポスター発表では足を止めてくれる方も複数いましたが、「ホウ素中性子捕捉療法って?」「ナンデスカ、ソレ?」とか、「そんな治療あるとは知りませんでした」といった率直な意見を述べられる方が大勢おり、BNCT はまだまだ知名度が低いなど、とても拍子抜けしてしまいました。それでも、そんな人たちとディスカッションをしてみると、成績の良好なこの治療に期待を寄せてくださり、また様々ながん種への適応拡大を望む声を多くいただきました。同期間中にフィンランドで開催されていた Young BNCT には参加出来ませんでした。このような Clinical oncology の世界的大会で発信することも重要であることを思い知らされました。

発表は「Updated results of a phase II study evaluating accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) with borofalan(<sup>10</sup>B) (SPM-011) in recurrent squamous cell carcinoma (R-SCC-HN) and recurrent and locally advanced non-SCC (R/LA-nSCC-HN) of the head and neck」と題しまして、今年度 ASCO で発表した頭頸部 II 相試験のアップデートされた結果を示しました。簡単に、局所再発頭頸部扁平上皮癌 8 例と局所進行頭頸部非扁平上皮癌 13 例に対して、500 mg/kg の borofalan(<sup>10</sup>B), (BPA の一般薬剤名)を持続投与し、2 時間後より口腔咽頭粘膜の最大線量が 12 Gy-Eq となるまで中性子照射を行い、プライマリエンドポイントとして 90 日の奏効率を、セカンダリエンドポイントとして抗腫瘍効果と安全性の項目を評価しました。奏効率は全患者で

71.4%、扁平上皮癌患者および非扁平上皮癌患者の CR/PR はそれぞれ 50.0%/25.0%、7.7%/61.5%でした。観察期間中央値 21.3 ヶ月 (9.2–30.6)で、施設レビューによる1年無増悪生存率は70.6%でした。有害事象としては、吐き気、味覚異常、耳下腺炎などが高頻度に観察されました。

本演題に対して、ESMO より MERIT Award をいただきました。今回の成果は決して私個人や一施設の成果ではなく、これまで世界の BNCT 研究を牽引してこられた、当学会の全ての先生方の努力の積み重ねがあってこそのものだと認識しております。その延長線上において、我々の臨床的創意工夫が今回の最大限のアウトカムをもたらすことにお役に立ったのなら誠に嬉しく思います。

## 論文紹介(薬学)

神戸学院大学 薬学部 製剤学研究室・助教

安藤 徹



論文タイトル:

Intracellular Target Delivery of Cell-Penetrating Peptide-Conjugated Dodecaborate for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)

論文著者:

Ikuhiko Nakase, Miku Katayama, Yoshihide Hattori, Miki Ishimura, Shunsuke Inaura, Daisuke Fujiwara, Tomoka Takatani-Nakase, Ikuo Fujii, Shiroh Futaki, Mitsunori Kirihata

出典:

Chem Commun (Camb), 55(93), 13955-13958 (2019).

抄訳:

BNCTによる治療を効果的に実施するためには、十分な量の $^{10}\text{B}$ を腫瘍細胞内に集積させる必要があり、新規 $^{10}\text{B}$ 化合物・キャリアの開発においては、比較的大量の $^{10}\text{B}$ を効率的に細胞内へ送達することが必要となる。これまでに様々な化合物・キャリアの開発がなされてきたが、細胞表面の受容体などを標的にしたものが多く、明確な標的指向性を持たせて細胞内小器官を標的とするものは少ない。そのためBNCT後の細胞内小器官(例えば原形質膜、ミトコンドリア、核など)の損傷によって細胞死が誘発されると、その効率は損傷する細胞内小器官によって異なる可能性がある。そこでNakaseらは、細胞透過性ペプチド(CPP)を使用した $^{10}\text{B}$ キャリアの開発と細胞質、特にミトコンドリアへの送達、細胞内分布がBNCTによる細胞死に与える影響を評価した。

Disodium mercaptoundecahydrocloso-dodecaborate (BSH)にCPPを結合させた薬剤を調製した。これらの薬剤とインタクトなBSHをC6神経膠腫細胞に作用させ、細胞毒性、細胞内取込、細胞内分布、BNCT後の抗腫瘍効果について比較を行った。

その結果として、本論文で使用された薬剤は単独では細胞毒性を示さなかった。細胞内取込については、RLAペプチドの結合がインタクトなBSHと比較して、細胞内取込を約4倍増加させ、ミトコンドリアに局在させることが示された。さらにBNCTを行った際にインタクトなBSHよりも低 $^{10}\text{B}$ 暴露濃度でより強い抗腫瘍効果を示した。また

細胞死のメカニズムについては、ミトコンドリアの損傷による ATP 量の低下によるアポトーシスが示唆されている。

コメント:

BNCT において放出される  $^4\text{He}$  原子核と  $^7\text{Li}$  原子核はその生体内飛程がそれぞれ  $9\ \mu\text{m}$ 、 $4\text{--}5\ \mu\text{m}$  であり、細胞 1 個分の大きさとほぼ等しい。そのため、腫瘍細胞選択的に  $^{10}\text{B}$  を局在化させることができれば、BNCT は、腫瘍細胞と隣接する正常細胞との間に、細胞レベルで大きな照射線量の差をつけることが可能である。Nakase らの研究は腫瘍細胞内においても、 $^{10}\text{B}$  の分布によって抗腫瘍効果が異なるのではないかとこのまでに疑問でありながらも評価することが困難であった点に切り込んだ報告である。

本研究で細胞内小器官を標的とした CPP を結合した BSH は、高効率での細胞内小器官送達を実現する RLA ペプチドの結合だけでなく、細胞への取込がインタクトな BSH と比較しても低値となる r8 ペプチドを結合させた場合においても細胞内小器官に対する分布し、抗腫瘍効果の増大が確認されている点も興味深い。細胞死のメカニズムはアポトーシス性のもの以外にもネクローシス性のものも確認されており、今後より詳細なメカニズムが明らかとされることが期待される。また、佐藤らの研究 (Sci. Rep., 8, 988 (2018)) において、NCT による殺細胞効果は核反応は核近傍または核内に  $^{10}\text{B}$  が存在した場合に最大となることが推定されていることから、今後、筆者らの研究成果を活かして、細胞質やミトコンドリアだけでなく、核や他の細胞内小器官に局在させた場合において、抗腫瘍効果の変化や細胞死のメカニズムの変化が起こるのかを明らかとなる可能性がある。最終的には、どのような局在を持つ  $^{10}\text{B}$  薬剤が最も効果的なのかを明らかとし、BNCT の進展に寄与することが期待される。

## 論文紹介(物理工学)

京都大学大学院 工学研究科・D1

松林 錦



論文タイトル:

A dual natural lithium formate/L-alanine EPR dosimeter for a mixed radiation field in a BNCT irradiation facility

論文著者:

G. Alejandro, J. Longhino, N. R. Alvarez, E. Pawlak, A. Butera

出典:

Journal of Physics D: Applied Physics (2020) 53:19

抄訳:

BNCT の  $\gamma$  線と中性子線が混在する場において、それぞれの線量を独立に測定することが求められている。本論文では  $\gamma$  線線量と熱中性子フルエンスを L-アラニンとギ酸リチウム水和物を用いた EPR(電子常磁性共鳴法)による測定方法に関する報告である。

$\gamma$  線の感度が高く中性子線の感度が低い L-アラニンペレットと中性子線に感度が高く  $\gamma$  線に線形な感度をもつギ酸リチウム水和物の粉末を複数の混在場で照射し、放射線照射により生じたフリーラジカルを EPR により定量的に測定した。BNCT 照射場を  $\gamma$  線線量が 7~150 Gy、中性子フルエンスが  $10^{12} \sim 2 \times 10^{13}$  neutrons/cm<sup>2</sup> の範囲と想定し、EPR で得られる強度を Mn<sup>2+</sup>を含んだ MgO 結晶の値で規格化した比率を照射する  $\gamma$  線線量を変化させて測定を行った。

結果は、L-アラニンは  $\gamma$  線線量に対して比率が線形になり、中性子フルエンスの値による違いが見られないことから中性子に感度を持たず  $\gamma$  線線量を直接推定可能であることが確認できた。ギ酸リチウム水和物では  $\gamma$  線線量に対して線形な値をとり、中性子フルエンスの違いを明確に表現できたため、L-アラニンにより得られた  $\gamma$  線線量を考慮することで中性子フルエンスを推定可能であると確認ができた。本論文では3種類の混在場による測定を行ったが、今後はより多くの  $\gamma$  線線量と中性子フルエンスの組み合わせを選択することで、線量導出の精度向上を目指す。

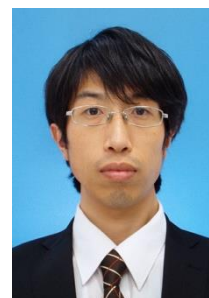
コメント:



現在、BNCT 場の  $\gamma$  線、中性子線量の測定には、TLD や金の放射化法が利用されているが、著者らの方法によりそれらを同じ手法により求めることができるという点では有用な手法であると考えられる。しかし  $\gamma$  線に関しては、TLD よりも高感度であるようだが、論文中にもあったように精度が悪いため、今後の結果次第で TLD の代替として利用される可能性が考えられる。中性子フルエンスに関しては、処理過程や測定方法の簡便さから金の放射化法の方が適していると考えられる。

論文紹介(医学分野)

京都大学複合原子力科学研究所  
粒子線腫瘍学研究センター・助教



渡邊 翼

論文タイトル:

Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer

論文著者:

Christina Twyman-Saint Victor, Andrew J. Reck, Amit Maity, Ramesh Rengan, Kristen E. Pauken, Erietta Stelekati, Joseph L. Benci, Bihui Xu, Hannah Dada, Pamela M. Odorizzi, Ramin S. Herati, Kathleen D. Mansfield, Dana Patsch, Ravi K. Amaravadi, Lynn M. Schuchter, Hemant Ishwaran, Rosemarie Mick, Daniel A. Pryma, Xiaowei Xu, Michael D. Feldman, Tara C. Gangadhar, Stephen M. Hahn, E. John Wherry, Robert H. Vonderheide, Andy J. Minn.

出典:

Nature 2015;520:373-380. (<https://www.nature.com/articles/nature14292.pdf> )

抄訳:

腫瘍への X 線照射により様々な腫瘍免疫賦活効果がもたらされることが近年示されており、放射線治療がもつ抗腫瘍効果の新たな側面として見直されている。NCT 後の免疫反応についての論文は未だほとんどなく(2020年2月現在 Hawthorne の PLoS One (Khan et al. PLoS One 2019, DOI:10.1371/journal.pone.0222022) と NCT Letter 5 号にて真田悠生先生からご紹介頂いた Radiation and Environmental Biophysics 2017;56:365-375.など)、今回は 2015 年 Nature に発表された放射線照射と免疫チェックポイント阻害剤併用のメカニズムを解析した論文をご紹介させていただきたい。この論文は、放射線照射と免疫チェックポイント阻害剤(Immune Checkpoint Blockade, ICB)として抗 PD1 抗体(P1)および抗 CTLA4 抗体(C4)の併用効果を調べたというのが主な目的である。効果を認める 2 つの抗体に放射線照射を加えるとより良い抗腫瘍効果を認めることは感覚的にも明らかではあるが、メカニズム解析にて放射線照射には他の免疫治療とは重複しない免疫賦活効果があることが明らかにされている。まずアブスコパルマウスモデル(両脇に腫瘍を植えて、片方のみを照射)を用いて RT(8 Gy x 3fr 連日)+P1+C4 の併用効果が示され(原文 Figure 1, d)、

(<https://www.nature.com/articles/nature14292/figures/1>)、これは機能性 CD8+T 細胞が増加していることが一因であることが示されている。

次に、C4 単独群と RT+C4 併用群とを比較した際の腫瘍組織へ浸潤している T 細胞の clonality を検討したところ、放射線照射を加えると T 細胞の clonal frequency が増え、T 細胞受容体のバリエアティが増えていることがわかる (原文 Figure 3, c, d) (<https://www.nature.com/articles/nature14292/figures/3>)。

総じて、放射線照射により免疫細胞のレパートリーが増え、反応性が増すと同時に、それぞれの ICB(C4 と P1)により C4 は抑制性免疫の解除(Treg↓, CD8/Treg ratio ↑)、P1 は CD8+T 細胞の再活性化を通じてそれぞれが重複しない相乗効果を発揮し抗腫瘍効果を高めているというのがこの論文のストーリーでありまとめである (原文 Extended Data Figure 6, e) (<https://www.nature.com/articles/nature14292/figures/10>)。

#### コメント:

解析にお金もかかっており興味深いストーリーとデータである。この論文で注意すべき点としては以下の3点が挙げられる。

1) C4+P1 の組み合わせは既に有害事象が高いことが知られており、すべての患者で C4+P1 の組み合わせを含んだレジメンを推奨すべきではなく、本来はバイオマーカーなどにより RT+C4 または RT+P1 の組み合わせでは治療効果を見込めない患者群を見極めることが大切であろう。

2) ICB は万能なのか？といえば、そうとも言い切れない。例えば、P1 投与により腫瘍組織に浸潤している CD8+T 細胞は再活性化し、数も増え、機能が高まることは確かではあるが、同時にそのような T 細胞はアポトーシスを起こしやすくなっていることもまた示されている(Odorizzi et al. J Exp Med 2015;212:1125-1137.)。既存の C4・P1/抗 PD-L1 抗体だけでは限界があることは既に目に見えており、今後は放射線と C4・P1/抗 PD-L1 抗体を組み合わせるだけでなく、他の免疫修飾剤などを併せて組み合わせた治療法の開発が必要であると考え。筆者は近年 RT + P1 +  $\alpha$  の組み合わせ治療として、免疫修飾剤の 1 つ indoleamine 2,3-deoxygenase 阻害剤を使用したマウス実験を行い、良い効果がえられ、メカニズムも解析した (Watanabe et al. Clinical Cancer Res 2020)。この阻害剤を RT + P1 に加えた三者併用を持ってしてもすべてのマウスで根治に至ったわけではなく、癌治療の難しさを実感している。

3) ICB との組み合わせの放射線線量として、有名な Nat Com の 8 Gy x 3fr

(Vanpouille-Box et al. Nat Com 2017;8:15618)があるが、必ずしも中線量が良いということは確定しているわけではなくまだ controversial であり、それに異を唱える意見もあることは押さえておかなければならない。例えば、Nat Com では高線量(20 Gy など)では DNA を分解する Tbx1 という酵素が誘導され、照射による免疫原性がむしろ弱まるというストーリーであるが、このような酵素の誘導は照射後の時間軸を加味して本来であれば語られなければならない。論文を読み込むとタイムポイント 1 点での比較のみで論じていることが分かるが、高線量と中線量では酵素が誘導されるタイミングが異なるだけということも十分考えられる。

この論文では副次的に RT+C4 の組み合わせとして、併用のタイミングについても検討しているが、この論文の条件では sequential, concurrent とともに生存率に有意差はなかった (原文 **Extended Data Figure 1, c**)

(<https://www.nature.com/articles/nature14292/figures/5>)。

他の文献をあわせると、免疫療法は放射線治療の直後もしくは少し後に行うと結果が良い傾向があるようである。個人的にはこれは合点がいく話であり、臨床的にも例えば G-CSF 投与直後の照射は控える傾向にあると同様に、ICB の後に照射をすると、ICB によって活性化させた免疫細胞をその後の放射線照射で殺してしまうことにもなりかねない (Buchwald et al. Front Oncol 2018 DOI: 10.3389/fonc.2018.00612)。肺がんの領域で化学放射線療法後に ICB を用いて良い結果を示すことができた PACIFIC 試験 (NEJM 2017;377:1919-1929, NEJM 2018;379:2342-2350, JE Gray et al. ASCO 2019 abstract)も、"chemoradiation first, ICB later"であるように、少なくとも放射線の直後にせよ少し後にせよ RT first, ICB later が良い可能性がある。この点については今後の確定的な試験の結果が待たれるところである。

まだまだ放射線照射後の免疫反応については解明すべき課題が多く、大変興味深いテーマである。

## 編集後記 NCT letter 第7号刊行によせて

NCT letter 編集長

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7号の刊行できました。編集委員は、長崎大学の益谷美都子先生、徳島県立海部病院の影治照喜先生と私の3人体制です。京都大学の鈴木実新会長にも貴重なご意見を戴いております。

鈴木実新会長には、著言「NCT letter 第7号刊行によせて」、「JNCT 会長就任のごあいさつ」として、熱い思いを執筆して戴いております。

今年6月から、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌に対して保険収載が認められるようになりました。関連内容を特集記事として、南東北病院の高井良尋先生、受賞の中で廣瀬勝己先生に、それぞれ執筆して戴いております。

東工大の野本貴大先生には、最近注目を集めているPVA-BPAの有用性について特集記事でその研究成果をin vivoのデータも含めて執筆して戴きました。

また、各施設におけるBNCTの進捗状況は、熊田博明先生(筑波大学)、鬼柳膳明先生(名古屋大学)、鈴木実先生(京都大学)に執筆して戴きました。

京都大学の渡邊翼先生には、放射線治療と免疫との関わりについて、論文紹介を通じて様々な視点から解説して戴きました。若い研究者には読んで戴きたいです。

学会会員皆様の今後のご活躍を期待するとともに、皆様方の活動をできるだけリアルタイムで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。

また同時に、「with コロナ」の新時代へ向けて、NCT letterの役割とどう変わるべきか?についても皆様と共に考えて参りたいと思います。

皆様方の忌憚のないご意見・情報を本メール([katoitsu@dent.osaka-u.ac.jp](mailto:katoitsu@dent.osaka-u.ac.jp))まで戴けましたら幸いです。

何卒、宜しく願い申し上げます。