

NCT letter 第11号

2024年 10月



目 次

NCT letter 第 11 号刊行によせて	
■ 「一般社団法人日本中性子捕捉療法学会の社会的役割」	4
一般社団法人 日本中性子捕捉療法学会 理事長 国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 科長 井垣 浩	
第 19 回日本中性子捕捉療法学会学術大会	
■ 第 19 回日本中性子捕捉療法学会学術大会報告	5
第 19 回学術大会長 横浜市立大学（医学部脳神経外科学） 山本 哲哉	
■ 第 19 回日本中性子捕捉療法学会学術大会市民公開講座報告	7
第 19 回日本中性子捕捉療法学会学術大会市民公開講座開催実行委員長 大阪医科薬科大学（関西 BNCT 共同医療センター） 粟飯原 輝人	
■ 第 20 回日本中性子捕捉療法学会学術大会開催案内	7
第 20 回学術大会実行委員長 大阪医科薬科大学（関西 BNCT 共同医療センター） 粟飯原 輝人	
特集記事：世界の中の日本	
■ 20 th ICNCT に参加して	9
大阪医科薬科大学（関西 BNCT 共同医療センター） 宮武 伸一	
■ ICNCT20 に参加して—生物方面からの報告—	10
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 分子標的医学分野・分子標的医学研究センター 益谷 美都子	
■ ICNCT20 の参加報告	11
京都大学 複合原子力科学研究所 近藤 夏子	
■ 第 20 回 ICNCT に参加して	12
大阪公立大学 BNCT 研究センター ホウ素薬剤化学 特任教授 切畑 光統	
■ ICNCT-20 参加報告：世界が注目する BNCT の最新動向と日本のリーダーシップ	13
東京工業大学 科学技術創成研究院 教授 中村 浩之	
■ 世界の中の日本～物理工学・医学物理について	14
京都大学 複合原子力科学研究所 田中 浩基	
■ BNCT の風向きと行先 2024	15
筑波大学 医学医療系 放射線腫瘍科（医師） 中井 啓	
■ ICNCT20 でのホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置の中性子ビーム特性評価ガイドラインへの注目度	16
国立研究開発法人 国立がん研究センター（中央病院放射線品質管理室） 中村 哲志	
ISNCT 就任のごあいさつ	
■ ISNCT の Board of Councilor を拝命して	18
岡山大学（中性子医療研究センター） 井川 和代	
■ ISNCT の新 Board of Councilor（物理学分野）への就任について	19
筑波大学 医学医療系／陽子線医学利用研究センター センター長、教授 熊田 博明	

■ ISNCT 新 Board of Councilor 選出のごあいさつ	20
	大阪医科薬科大学 (脳神経外科学) 川端 信司
■ 国際中性子捕捉療法学会 (ISNCT) の Board of Councilor 選出に関する JSNCT の取り組み	21
	京都大学 複合原子力科学研究所 鈴木 実
■ BOC リスト	22
■ PTCOG (Particle Therapy Co-Operative Group) 62 大会参会および PTCOG BNCT sub-committee 2024 について	23
	筑波大学 (医学医療系 放射線腫瘍科) 中井 啓
受賞	
■ 第 19 回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀ポスター賞を受賞して	25
	京都大学大学院 工学研究科 野尻 摩依
■ 第 19 回日本中性子捕捉療法学会学術大会ベストポスター賞を受賞して	26
	東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 三浦 一輝
■ 第 19 回日本中性子捕捉療法学会学術大会ベストポスター賞を受賞して	27
	東京大学大学院 工学系研究科 総合研究機構 柳衛 宏宣
■ International Congress on Neutron Capture Therapy ICNCT20 Fairchild Award を受賞して	29
	大阪医科薬科大学 医学部 脳神経外科 辻野 晃平
■ American Society of Clinical Oncology (ASCO) Breakthrough 2023 Conquer Cancer Merit Awards を受賞して	30
	大阪医科薬科大学 医学部 脳神経外科 辻野 晃平
■ International Congress on Neutron Capture Therapy – ICNCT20 受賞者寄稿 Best Poster Prize	31
	大阪医科薬科大学 関西 BNCT 共同医療センター 呼 尚徳
論文紹介	
■ 論文紹介 (医学分野)	33
	弘前大学医学部附属病院 放射線治療科 廣瀬 勝己
■ 論文紹介 (生物学)	34
	大阪医科薬科大学 脳神経外科 藤川 喜貴
■ 論文紹介 (物理工学分野)	35
	筑波大学 医学医療系 教授 熊田 博明
■ 論文紹介 (薬学・化学)	36
	東京大学大学院 総合文化研究科 広域科学専攻 特別研究学生 登倉 大貴
掲示板	38
■ 令和 6 年度 日本中性子捕捉療法学会認定医試験の実施	
■ 第 20 回日本中性子捕捉療法学会学術大会：2024 年 7 月 26 日 (金) ～7 月 27 日 (土)	
■ 第 12 回 BNCT 講習会のお知らせ	
■ 日本中性子捕捉療法学会市民公開講座	
■ 第 21 回日本中性子捕捉療法学会学術大会：2025 年 7 月 25 日 (金) ～26 日 (土)	
■ 11th Young Researchers' BNCT meeting (YBNCT)	
■ The 21th International Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT 21)	
編集後記	39

NCT letter 第11号刊行によせて

「一般社団法人日本中性子捕捉療法学会の社会的役割」

一般社団法人 日本中性子捕捉療法学会 理事長
国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 科長

井垣 浩



2023年7月より日本中性子捕捉療法学会第6代会長、そして、2024年1月より一般社団法人日本中性子捕捉療法学会初代理事長を拝命いたしました井垣浩と申します。私は、放射線治療を専門とする医師としてホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の臨床開発に関わる仕事をしてまいりました。当学会の発展に貢献すべく尽力いたしますので、どうぞよろしくお願い申し上げます。また、広報委員会の川端信司委員長および編集担当の皆様によるご尽力と寄稿くださる諸先生方のご協力により、この度、NCT letter 第11号を発刊することになりました。この場をお借りして感謝申し上げます。

当学会は日本中性子捕捉療法研究会として2003年に発足し、2005年に前身である日本中性子捕捉療法学会に改称してこれまで任意団体として活動を続けて参りました。この度、2024年1月に一般社団法人日本中性子捕捉療法学会を設立し、任意団体である日本中性子捕捉療法学会をこの法人に承継する形で一般社団法人化いたしました。当法人の定款第3条には「この法人は、中性子捕捉療法及びこれに関連する医学、生物学、化学、薬学、工学等諸領域の研究の連携及び促進を図り、もって学術の発展とその普及に寄与することを目的とする。」と学術団体としての目的を示しています。この条文は任意団体としての学会時代の規約にもほぼ同じ内容が記載されていました。つまり私たちは、改称や法人化に伴って活動内容や目的が変わることはなく、多分野の研究者が一堂に会して議論し、研究を行って中性子捕捉療法の学術発展に寄与する活動を一貫して行ってきたということであります。

ただし、BNCTを取り巻く環境はこの数年で大きく変貌しつつあります。会員の皆様もご存知の通り、2020年に保険診療として承認されたBNCTは、切除不能な局所進行または局所再発の頭頸部癌を対象に行われ、この約4年間でがん治療モダリティの一つとして社会的にも広く認知されるようになって参りました。しかし、薬事承認上の適応疾患は頭頸部癌に限られていること、そして、その中でも標準治療が可能な患者さんは適用条件から除外されるなど、BNCTを受けられる患者さんは限定的と言わざるを得ません。本邦には中性子照射装置の開発グループが複数あり、現時点で治験を含めて国内では3種類の中性子照射装置が合計5施設で実際に患者に対する治療を実施しており、海外でも徐々に稼働施設数が増えつつあります。しかし、BNCTの研究では世界を先導する立場にある我が国でも、日常診療の中でBNCTを受けられる施設数や環境はこの4年間でほとんど増えていないというのが実情です。

当学会が法人化を目指したのは、BNCTの学術を担う学会として社会的責任を持ちつつ、診療報酬に関する問題等に積極的に関わることを通じて、BNCTをがん治療モダリティのひとつとして普及させ、患者さんの命をBNCTによって救う機会を広げるためです。当学会の研究領域は学際的であり、構成員の研究分野は多岐にわたり、いずれの研究領域も重要ではあります。しかし、BNCTを取り巻く現在の状況において、中性子捕捉療法の発展のためにはすべての研究者が臨床医学という出口を見据えて研究を行ってゆくことが現時点では極めて重要と考えます。このような観点で、会員の皆様がより良い研究を行う環境と体制を構築すべく、理事長として尽力して参りたいと思います。今後も、一般社団法人日本中性子捕捉療法学会にますますのご協力を何卒よろしくお願い申し上げます。

第19回日本中性子捕捉療法学会学術大会

第19回日本中性子捕捉療法学会学術大会報告



第19回学術大会長
横浜市立大学（医学部脳神経外科学）

山本 哲哉

令和5年7月14日（金）・15日（土）の2日間、横浜市の山下公園前にあります横浜シンポジアにおいて、第19回日本中性子捕捉療法学会を開催いたしました。学術大会前日の7月13日（木）には、第11回BNCT講習会（日本中性子捕捉療法学会・教育委員会主催、本学術大会後援）が開催されました。また、学会2日目には湘南鎌倉総合病院のBNCT施設見学を含むエクスカージョンを企画いたしました（Neutron Therapeutics, LLCが開発したBNCT用照射装置（nuBeam®））。エクスカージョンの事前参加登録は満員の状況で、さらに多くのご希望をいただいたため、急遽当日参加者として見学に加えていただくこととし、大盛況でした。本学会翌日7月16日（日）には同会場の横浜シンポジアでBNCTを広く知っていただくための市民公開講座を開催し、後日、日本中性子捕捉療法学会ホームページ（<http://www.jsnct.jp/index.html>）よりオンデマンド配信しております。講習会、市民公開講座の開催に当たりご尽力いただいた石川先生、粟飯原先生、益谷先生はじめ関係者の皆様にはこの場をお借りして心より御礼申し上げます。ここ数年の新型コロナウイルス感染の拡大もあり、開催方法など世の中の情勢を見ながら検討していく中で、幸いなことに感染流行は落ち着き、多くの学会がオンラインから現地開催の流れになり始めた時期に重なり、無事に横浜の地で現地開催することができました。



横浜市立大学脳神経外科スタッフで記念撮影



満員の学会会場の様子

参加者数はコンgresサービスと行った事前の予想を大きく上回り、本学会の歴史で最多を記録しました。国内の研究者に加え、企業関係者、海外からの参加者が盛会の要因でした。最終的に学術大会には総計：282名（会員：138名、非会員：94名、学生：29名、招待者：21名）の方が現地参加され、物理学、薬学・化学、臨床医学・技術、生物学、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、感謝申し上げます。

従来研究用原子炉で行われてきた中性子捕捉療法 Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) は、加速器中性子源の実用化の時代になって飛躍的に進歩しました。BNCTは、1960年代以降に脳腫瘍や皮膚腫瘍を主な対象としてヒトでの治療研究が始まり、研究開発の過程で注目された頭頸部がんを対象とすることで、世界で初めて、2020年3月に医療機器（NeuCure）・医薬品（ステボロニン）の製造販売承認という重要な節目を迎えました。

本学会では、臨床試験での最新の知見とさらなる適応拡大、新規ホウ素キャリアーや加速器中性子源の開発、測定・モニタリング、ドジメトリー、放射線生物学的理解の深化といった最新の成果が報告されるとともに、少し立ち止まって、一変したがん治療全体の環境変化や患者会にも目を向けることにいたしました。学際領域であるBNCTに関連した幅広い分野からの基礎研究の成果、現在BNCTを行っている施設の診療実績や臨床試験に関する最新情報、新規BNCT施設からの報告に加え、医療機器開発の審査側、がん診療全体から見たBNCT、患者側の目線、といった話題についても取り上げました。

演題数は、教育講演2演題、ランチョンセミナー2演題、アフタヌーンセミナー6演題、シンポジウム8演題、一般演題32演題、ポスターセッション17演題の計67演題をご発表・ご講演いただきました。各セッションにおいてさまざまな視点での活発な質疑応答が行われ、この学会の熱量の高さを感じました。また、学術的な観点からも質の高い議論が行われ、今後のBNCT治療の益々の発展が期待されました。

今回は第19回日本中性子捕捉療法学会学術大会ポスター賞を選定いたしました。Dosimetryの分野より、京都大学大学院工学研究科原子核工学専攻、京都大学複合原子力科学研究所粒子線医学物理学研究分野、野尻摩依先生「ポイントカーネル法とモンテカルロ法を組み合わせた線量計算アルゴリズム開発」、Boron carrierの分野より、東京工業大学科学技術創成研究院化学生命科学研究所、三浦一輝先生「アミノ酸トランスporter ASCT2を標的とした新規低分子ホウ素薬剤の開発」、その他の分野より、東京大学大学院工学系研究科総合研究機構客員研究員、新潟薬科大学健康・自立総合研究機構特別招聘教授柳衛宏宣先生、「青森県量子科学センター加速器中性子捕捉剤/四元複合体腫瘍内投与法による腫瘍増殖抑制実験経験」の3演題を選出いたしました。受賞された先生方の今後ますますのご活躍を期待しております。

懇親会は学会会場のレセプションスペースで行い、100名以上の参加者を得て開催されました。会場からは横浜港からみなとみらい、目の前の山下公園など横浜をパノラマビューで眺めることができ、当日は天気にも恵まれましたので多くの先生方に横浜の景色を楽しんでいただけたと思います。また、1927年創業の横浜の老舗のホテルであるニューグランドホテルのレストランから異国情緒ある料理を堪能いただきました。ニューグランドの厨房からはドリア、ナポリタン、プリンアラモードなど後に広く知られる料理が生まれている有名なレストランであり、カレーも有名で多くの方に堪能いただきました。コロナ明けの学会でもあり、予想以上に多くの方に参加いただき大変な盛り上がりを見せました。

本学会の横浜での開催では、日本中性子捕捉療法学会の更なる発展に貢献するとともに、若い教室員で運営した学術大会事務局での経験を通して多くの学びを得ることができました。本大会は、先に紹介したように横浜での現地開催と約280人の参加登録者により盛大に開催することができました。学会事務局のメンバーに加えて、横浜市立大学脳神経外科のスタッフ、横浜市立大学の関連病院のスタッフ、大学院生など多くの皆様のご協力により、会場の設置から運営までを円滑に進め、大きなトラブルもなく終了することができました。さらに、多くの協賛企業や後援機関のご支援により、横浜シンポジアという素晴らしい学会場で開催し、魅力的な複数のセッションをプログラムに組み込むことができました。この報告を通じて、関係者の皆様、協賛企業、後援機関、そしてご参加いただいた皆様に心から深い謝意を表したいと存じます。

このレターが発刊される頃までには、2024年7月26日(金)、27日(土)の第20回学術大会が大阪医科薬科大学の二瓶圭二大会長のもと、開催されているはずですが、関西のBNCTの医療拠点である関西BNCT共同医療センターがあり臨床経験や新しい知見に関して次回も多くの議論がなされることと思います。この研究分野に携わっている方々の健勝と益々のBNCTの発展を願ひまして、本大会の報告を終わらせていただきます。



ポスターセッションの様子



大盛況の懇親会の様子



懇親会での記念撮影

第19回日本中性子捕捉療法学会学術大会市民公開講座報告

第19回日本中性子捕捉療法学会学術大会市民公開講座開催実行委員長
大阪医科薬科大学（関西 BNCT 共同医療センター）

栗飯原 輝人



第19回日本中性子捕捉療法学会 市民公開講座が2023年7月16日（日）に横浜シンポジアで行われました。
主な内容と講師（敬称略）

- | | |
|------------------|------------------------------|
| 1. BNCTとは | 鈴木 実：京都大学複合原子力科学研究所 |
| 2. BNCTで治療できる疾患 | 中井 啓：筑波大学 |
| 3. BNCTを受ける為の準備 | 後藤 純子：大阪医科薬科大学がん放射線療法看護認定看護師 |
| 4. BNCT 保険適用施設から | 武野 慧：大阪医科薬科大学 |
| | 佐藤まり子：南東北 BNCT 研究センター |
| 5. 総合討論 | |
| 6. 最後に | 山本 哲哉：横浜市立大学脳神経外科 |
- です。

2020年6月に手術不能な局所進行頭頸部癌および局所再発頭頸部癌に対して保険適用されたホウ素中性子捕捉療法（BNCT）について、その作用機序、治療を受ける疾患及び病態から受けるための準備に加えて、保健医療を行っている2施設から市民の皆様へわかりやすい情報として各講師の先生方が講演して下さいました。

最後に今回の日本中性子捕捉療法学会学術大会の大会長であり、横浜市立大学脳神経外科教授の山本哲哉先生からご挨拶を頂き、盛会のうちに終了しております。

このようなBNCTの一般への周知・啓蒙は、今後の学会運営や本治療発展の基礎になっていくと思われます。引き続き学術大会での継続を期待したいと思います。

講演の内容は、日本中性子捕捉療法学会のHP（<http://jsnct.jp/video/jsnct19.html>）から動画で見ることができますので、学会員の皆様は是非見て頂ければ幸いです。

第20回日本中性子捕捉療法学会学術大会開催案内

第20回学術大会実行委員長
大阪医科薬科大学（関西 BNCT 共同医療センター）

栗飯原 輝人



来る2024年7月26日（金）、27日（土）に第20回日本中性子捕捉療法学会学術大会が大阪府高槻市にある大阪医科薬科大学看護学部講堂で開催されます。

本学は加速器BNCTを実施する世界唯一のアカデミアであり、その臨床、研究、教育の中心となるべく全学を挙げてBNCTを推進しております。今回皆様を本学にお迎えできる事は、学会運営を行っている我々のこの上ない喜びです。

今大会のテーマは二瓶大会長が「Integration of Research for Patients」とされました。これは、過去から現在にわたり様々な分野で発展を遂げ保健医療となったBNCTですが、未だ発展途上の医療であり、NCTに関する

全ての研究者が「for Patients」という原点に立ち返り、同じ方向に向かって議論を深めることにより、それぞれの研究成果を発展的に統合するという希求の思いを込めたテーマです。

本学術大会では、各分野からのシンポジウム13演題、一般口演33演題、ポスター演題32演題に加えて、スポンサーセミナーで2講演、三嶋記念化学賞受賞者2名の記念講演が予定されており、多くの先生方とBNCTについて議論を深める事ができる場となっております。是非高槻まで起こしになり、皆様の活発な議論を手助けできるよう、関係者一同全力で準備に取り組んでおります。

また学術大会翌日の28日（日）には、高槻城公園芸術文化劇場 太陽ファルマテックホールにて、「BNCTを患者さんに届けるために」と題した市民公開講座を予定しております。加速器BNCTを保険適用にまで持って行かれたステラファーマさんや、住友重機械工業の講演を始め、BNCT施行施設の先生方からの講演も予定されておりますので、お時間の許す限り高槻にご滞在いただき、BNCTに対する知見を深めて頂ければと考えております。

特集記事：世界の中の日本

20th ICNCT に参加して

大阪医科薬科大学（関西 BNCT 共同医療センター）

宮武 伸一

今年6月23日から28日にかけてKrakowで開催された第20回ICNCTに参加した。私自身は、加速器BNCTの適応拡大に向けて、再発高悪性度髄膜腫に対する医師主導治験の経過報告の発表を行ったが、再発悪性神経膠腫に対する加速器BNCTの薬事申請に苦戦している現状もあり、世界におけるBNCTの臨床応用、ことに加速器BNCTの進展がどのようなものか、大きな興味を抱いて参加した。

その意味では、川端先生から頂いたtitle「世界の中の日本」はまさにtimelyなテーマである。

まず、学会前日のBOC meetingにおいて、次々回のICNCTの主催国候補選定に向けたpresentationが行われた。次回は南米Argentineで開催され、地域枠としては次々回はアジアの番であり、わが国を含めて4か国（日本、韓国、中国、シンガポール）の立候補があり、その内3か国は加速器BNCTの発達、進展を大きなテーマでpresentationがなされた。結果的に、投票により中国がその開催権を獲得したわけであるが、そのpresentationはなるほど、魅力的なものであったと言わざるを得なかった。

Presentationのエッセンスとして、中国では原子炉施設も含めて3施設が稼働中であり、4施設が進行中(ongoing)、7施設が準備中(in preparation)とのことであった。この数字は台湾でのプロジェクトを含めたものであり、発表スライドのtitleが“Why Mainland China?”であったことには、個人的には違和感を覚えたが、ここではその私の主観は詳述しないでおく。稼働中3施設の内、2施設が原子炉であり、1施設は廈門の加速器施設である。進行中、準備中の11施設はすべて加速器の施設であり、後述するがこのうちの1施設は台湾で進行中であった。確かにこれだけの施設がすべて完成し、臨床応用を行える保証はないが、その数はわが国をも超えるものであることには驚きを禁じえなかった。

次に本会での発表から、加速器関連の演題をpick-upすると、中国のNeuboronからの「再発悪性脳腫瘍および頭頸部癌を対象とした第1相臨床試験」の結果が公開され、第2相に移る準備に入っている様子であった。韓国ではDawon Medax直線加速器のprojectが“Compassionate Use Case”として発表され、すでに「再発悪性神経膠腫および再発頭頸部癌」を対象とした、第一相治験も進行中であり、第2相の治験計画も関係当局と協議中である旨が報告された。また、以前からFinlandのNeutron Therapeutics社の静電加速器のprojectも数題発表されたが、ここはまだ治験には入っていないようである。このprojectの発表からはすでにかかなりの年月が経っているが、進行の遅れについてははっきりとした説明はなされていない印象を受けた。

また米国TAE社の加速器も世界数か所に導入され、Birminghamでは臨床治療への動きはないものの、Paviaでは臨床研究に向けてprojectが進行中の印象を受けた。ことに興味深い発表を上げると、new comerとして台湾Heron Neutron Medical Corp.から加速器projectの発表があった。この稿の筆者が研究の資金源について、質問を行ったが、「企業体力が十分にあり、研究資金に不足はない」という答えに会場全体がざわついたことを鮮明に覚えている。実にうらやましい限りである。

我が国からの臨床面での発表を振り返る。皆様周知のごとく、承認医療としての加速器BNCTは頭頸部癌を対象として、わが国のみで認められたものであり、その点に関しては明らかに世界を牽引している。この点に関しては粟飯原先生がその進捗を発表し、多くの聴衆を引き付けていたものと思う。一方で国立がん研究センターからは血管肉腫を対象とした2相試験開始の報告、筑波大学からは新規診断膠芽腫を対象とした第1相治験の報告がなされた。手前みそではあるが、先に挙げた、筆者の再発高悪性度医師主導治験は唯一ランダム化比較試験のスタイルをとった臨床試験の報告であり、これらは明らかに、世界をリードする臨床試験、臨床研究と言えると思われる。

一方で、先に挙げたように世界では多くのBNCT施設が産声を上げようとしており、かつ研究資金も潤沢に用

意されているところもある。おそらく分野によっては、わが国の先行が追い付かれたり、あるいは我々が足踏みをしている間に、先に薬事を取られたりすることも予想される。個人的には、臨床研究においては、先陣争いが BNCT 研究の目的はなく、BNCT を必要とする世界中のがん患者にできるだけ早期に、この優れた治療を、承認医療として行き渡らせることが、我々研究者の使命と考えている。企業としては特許を中心とした利益追求は避けられない命題であるが、分野を問わず、どこの国でも、承認医療として BNCT が認められれば、必ず世界にその技術が波及するものと信じている。微力ではあるが、小生の知識、経験が少しでも役立てばと考えながら、この稿を終える。

ICNCT20 に参加して—生物方面からの報告—

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科
分子標的医学分野・分子標的医学研究センター

益谷 美都子



ポーランド Kraków での ICNCT20 は良い天候に恵まれ、歴史ある Jagiellonian 大学構内で開催された。テーマは“Refining neutron therapies”である。ここでは生物方面からの発表を主に紹介する。

BNCT のがんに対する生物影響については、膠芽腫の治療耐性のセッションでは Natsuko Kondo は膠芽腫細胞株において BPA-BNCT 後 exosome の miRNA のプロファイルを調べ、膠腫の予後不良と関連があるものを見出し報告した。Patricia Álvarez-Rodríguez はグルノーブルの Institut Laue Langevin の原子炉のガンマ線の混在のない中性子線を用いて膠芽腫細胞株 A172 と口腔がん細胞株 Cal133 を用いて BPA-BNCT の CBE factor の比較を報告した。Kazuyo Igawa は口腔がんの3次元モデルを患者由来口腔線維芽細胞とヒト口腔がん細胞株を用いて作成し、BPA-BNCT による抗腫瘍効果を示し非臨床研究モデルとしての可能性を報告した。Qi Sun は BNCT による抗腫瘍効果においてアプスコパル効果に関連した腫瘍免疫の誘導についてマウスモデルで調べた。シングルセル RNA-seq により、腫瘍特異的 CD8+T 細胞の拡張したレパトアが誘導され、細胞障害性 T 細胞の機能が增强され、BNCT と腫瘍免疫の併用の可能性を支持する結果を示した。Ying Tong は GM-CSF が BPA-BNCT 後、がん細胞から早期に分泌し、M1 タイプのマクロファージが誘導され、腫瘍免疫応答に関わることを報告した。

また「BNCT の副作用へのケア」のテーマのセッションがあった。Tanja Mälkiä はフィンランドでの口腔がん症例で頻繁にみられる副作用として mucositis を起こす治療因子を後方視的に検討した。アルゼンチンの Jessica Riback らは皮膚への線量を simulation し、大型動物としてヒツジの皮膚モデルを用いて線量を B-10 濃度 20 ppm で測定した。皮膚を構成する3層のうち、basal layer (基底層) は 4 Gy (RBE) ほど高い線量 simulation となり、15%程度想定線量より高く、これが皮膚への副作用に関係する可能性を示した。Yoshiki Fujikawa はマウスモデルを用いて転移性脊髄腫瘍において BPA-BNCT の抗腫瘍効果と神経機能の温存性を示した。Kohei Tsujino も別の session で膠芽腫細胞株由来の脊髄腫瘍に BPA-BNCT が有効であることを報告した。口内細菌叢は BNCT 後の mucositis 発症に影響を与えうると考えられるが、Andrea Monti Hughes は口腔がんのハムスターモデルを用いて口内細菌叢が BPA-BNCT と有用な腸内細菌を増殖させるオリゴフコイゲン投与が口内細菌叢に影響を与えることを報告した。また、新規の BPA 誘導体の抗腫瘍効果を同上の口腔がんのハムスターモデルにおいて報告した。Monti Hughes はまた、伴侶動物の犬への BNCT の効果を報告した。獣医学分野への応用は今後重要なところである。

創薬関連では Warren Kilby はマウスからヒトへの外挿のための有用な pharmacokinetic モデルを用いて新規に開発したホウ素薬剤である boronotyrosine (BTS) が BPA の2倍以上の治療線量を達成しうることを示した。Anna Wróblewska は小さい boron carbide ナノ粒子を骨髄由来マクロファージが取り込み、ホウ素キャリアとして機能し、かつ免疫機能も持つことから、BNCT と免疫療法を組み合わせた新規の治療法の可能性を示した。また、Maria Dagrosa は未分化型甲状腺がんへの BNCT の効果を細胞モデルで示した。Veronica A Trivillin は Cobaltabis (dicarbollide) [COSAN]- の効果について口腔がんのハムスターモデルを用いて報告した。COSAN は低毒性、がん細胞への高い取り込み、核への集積、DNA やタンパク質との強い相互作用を示す。COSAN 投与により BNCT の抗腫瘍効果が見られたこと、mucositis は低めの発症頻度であったことを報告した。また、Yoshitaka Matsumoto は sialic acid を標的とする 4-carboxy-3-fluorophenylboronic acid-

polyrotaxane (FPBA-PRX) の抗腫瘍効果が大腸がん細胞株の xenograft マウスモデルで示した。これらのように興味深い新規のホウ素薬剤の非臨床研究の報告があった。また、“Development of boron delivery for BNCT” の discussion パネルが26日に設けられ、Jagiellonian 大学 Eva Stępień、Bremen 大学 Gabel が Moderator となり、Zbigniew Lesnikowski、Andrea Monte Hughes、Wolfgang Sauerwein、日本からは Hiroyuki Nakamura、Mitsunori Kirihata、Akira Matsumura、私が化学、臨床医学、生物の立場からパネルに参加しホウ素キャリアの創薬について議論に加わった。

がん治療以外への NCT の応用では Nicoletta Protti はアルツハイマー病の治療に 157-Gd と 10-B による NCT を用いて beta-amyloid タンパク質を破壊し、並行して発生する光子でグリア細胞を活性化させるという構想の NECTAR プロジェクトについて発表した。用いる新規薬剤は選択的に beta-amyloid に結合するものである。NCT では低線量と低線量率で分割照射を行う予定という。同じ6月前半に行われたシンガポールの PTCOG62 でも発表されていた。概念検証段階であり、がん以外の医療への BNCT の応用可能性はリウマチ治療ぐらいしか報告がない状態であるが展開を見守りたいと思う。

Biology の Technical Meeting では参加者は今回、十数名ほどで、日本からは4名ほどであった。長年 chair を務められていたアルゼンチンの Amanda E Schwint が交代され、Andrea Monti Hughes が新たに選出され、定期的なオンライン meeting でより交流を深めることなどが話し合われた。

加速器型の BNCT の世界各地での稼働も始まりつつあり、日本での非臨床研究や臨床研究からの経験の提供や各分野での研究交流がさらに求められていると感じる。JSNCT でもさらに国際性を踏まえた活動を活発化させていく必要があると思われる。今回 on-site と on-line での hybrid 形式がとられたが、on-line からの参加者は20人程度と予想外に少なかったとのことである。しかしながら、on-line 形式は今後も有用な参加手段になるのではと思われる。今回、日本からの参加では円安など厳しい状況もあったが、ICNCT20 では excursion での参加者の交流も充実しており、様々な世界情勢の影響下での ICNCT20 開催への Michał Gryziński をはじめとする主催者の多大なご尽力に感謝したい（文中敬称略）。

ICNCT20 の参加報告

京都大学 複合原子力科学研究所

近藤 夏子



コロナ禍が明けて初めての対面の国際学会に参加しました。久しぶりに海外の学会メンバーの先生方に直接お会いして、嬉しさと実感が湧いてきました。学会は毎日 invited lectures 3~4 演題と plenary lectures が4~5 演題あり、その後 pararel session や poster session がありました。Discussion Panel というセッションもありました。Discussion Panel はこの学会では初めてのセッションだったかもしれません。チャレンジングで印象に残ったので書き留めておこうと思います。5人くらいのパネリストの先生と司会の先生が、一つの課題について1時間討論していくというスタイルでした。課題は、Thrusting BNCT into bouquet of maturizing cancer therapies (成熟しつつあるがん治療法に BNCT を投入) や Boron Carrier などでした。聴講していると、1時間で議論をするのは難しい印象を受けました。1題目は簡単に表現すると、BNCT ががん治療として市民権を得ていくためにどうしたら良いか、ということでした。パネリストの先生から「患者数の多いがんは BNCT の適応を広げていくべき」、「標準治療や先行する他の治療法よりも優れた結果を出すことは難しい」、「患者が少なくても、他に選択肢が無いがんだと BNCT は有用で選ばれるし、人口が多い国だったら相当数の患者が存在する」などのもっともな意見があった。これらを具体的に実現することは国によって規制が異なるであろうし、容易ではないと想像するが、実現できたら素晴らしい。実現するための具体策を国内、国際間で議論を積み上げ、実行していくと、今後実現できる可能性があると思う（時間とお金がかかると思う。特に資金獲得をどうするか）。Boron Carrier の課題は、実用化に持っていくための課題について。CBE を化合物・臓器ごとに定義する必要があるが、これを

どうやって実現するか、などの意見があった。この Discussion Panel は BNCT の今後を考えると避けては通れない課題を、学会参加者全員に問題提示する意義があったと思う。

臨床医学の詳細は他の先生が報告して下さると思うので、詳細はそちらにお任せします。印象では、やはり日本がリードしていて、加速器を用いた頭頸部がんと脳腫瘍について臨床試験の報告などがあった。日本に追随するように、韓国は脳腫瘍、中国は頭頸部がんと脳腫瘍について臨床試験などを開始し患者の人数は多くないが、報告していた。フィンランドやイタリアはまだ治験を開始していない様子で、計画中であるという発表であった。

生物学はアルゼンチン・日本・中国・ポーランドなどの国々から発表があった。免疫に関連する発表が増えていた。ポーランドからはマクロファージを介するホウ素化合物の送達に関する発表があった。他日本からはエクソソーム、3次元培養、脊髄腫瘍モデル（転移性腫瘍・グリオーマ）に関連する発表があった。アルゼンチンからは口腔がんモデルの微生物に対する BNCT の影響を調べていた。これらの発表は全て今後の展開が楽しみだと感じた。

イタリアからはアルツハイマー病に対する BNCT を目指して、アミロイドベータをターゲットにした BNCT/GdNCT、治療計画に関する研究などが発表されていた。Low dose, low dose rate で計画しているそうだが、個人的には安全性について十分に調べないと、メリット（効果）がデメリット（副作用）を超えて実臨床に持っていくことができるのか、不安を感じる。認知症が全世界的に増えているので研究する意義はあるのだろうが。

Social event の Wawel 城のツアーや Wieliczka 岩塩抗見学・ディナーなど神秘的で美しい世界遺産を訪れることができたことも記憶に残るものとなりました。以上、学会の内容について、雑駁とした内容になってしまいましたが、報告させていただきます。次回はアルゼンチン、その次は中国で ICNCT が開催される予定ですが、驚異的な数の加速器が建設されているので、どこまで進んでいるのか。着実に日本人として BNCT 研究を進めて、また2年後に参加できるようにしたいと思います。

第20回 ICNCT に参加して

大阪公立大学 BNCT 研究センター ホウ素薬剤化学 特任教授

切畑 光統



クラクフ（ポーランド）での第20回 ICNCT には、予め次の3つの課題を設定して臨みました。以下、今回の国際会議に出席して得られた私の感想を課題順に述べたいと思います。

- ア) ホウ素薬剤開発研究の進展状況の把握
- イ) ホウ素源として有望なホウ素クラスターの発掘
- ウ) BNCT が腫瘍微小環境に及ぼす影響に関する研究状況の把握

医薬品の創薬研究は、今世紀初頭からの分子生物学を中心とする生命科学の急速な進歩に伴って、Structure Based Drug Design や Ligand Based Drug Design と呼ばれる化合物の構造に主眼を置いた開発の時代を経て、現在は標的組織や標的分子を重視した Target Based Drug Design の時代に至っていると云われています。このような視点から今回の国際学会で発表されたホウ素薬剤の開発研究を概観すると、アミノ酸送達担体、葉酸受容体、ワールブルグ効果などがホウ素薬剤の標的として謳われていますが、その実体は生物活性を指標としたリード化合物の構造最適化を基本戦略としたものが殆どでした。標的分子の3次元立体構造を基盤とした分子設計、創薬研究の発表を聴くことは無く、BNCT 用ホウ素薬剤の開発研究の現状は、Structure / Ligand Based Drug Design のステージに在ることを実感しました。今後、標的分子の3次元立体構造がクライオ電子顕微鏡やX線構造解析等により解明されるに伴って、構造生物学の知見を BNCT 用ホウ素薬剤の創薬研究に活用した新たなステージに進展することが期待されます。

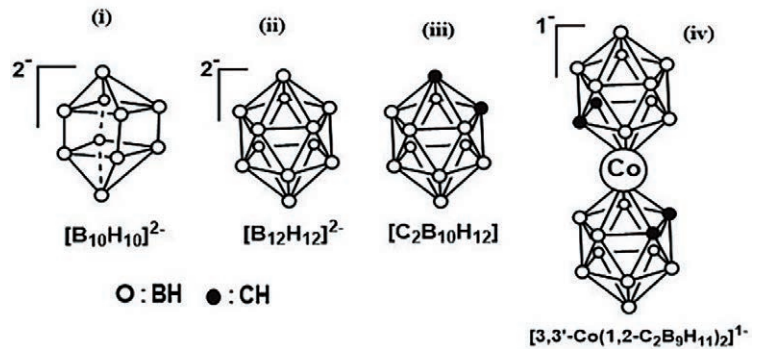
BPA に代表されるボロン酸に比べ、多面体の籠型ホウ素クラスター類 (Ⅱ) は分子内に複数のホウ素原子を含む利点を有し、有機分子化による標的分子への導入も可能になることから、近年、多くのホウ素薬剤のホウ素源として利用されています。Ⅱには、この学会でホウ素源として活用されたホウ素クラスター類の基本骨格を示しています。これらの中で、負イオン性の Decaborate (i) は単独で、また、Dodecaborate (ii) は BSH として多様なホウ素薬剤に多用されてきました。非イオン性の o-Carborane (iii) は、クラスター炭素の反応性を利用した有機分子

化が比較的容易なことから、炭素-炭素間結合で腫瘍親和性分子に(iii)を導入したホウ素化合物の発表が数例ありました。また、(iii)と同様に炭素-炭素間結合の構築が可能なCOSANと略称されるコバルト錯体{Cobaltabis(didicarbollide) (iv)} についても、(iv)をホウ素源とする新規なホウ素薬剤の設計、合成と生物評価が報告されました。

多面体籠型ホウ素クラスター類の化学研究と製造は、ポーランド隣国のチェコ共和国を中心に行われ、近隣のドイツやロシアも活発な研究

拠点であることから、有望な新規ホウ素クラスターがこの国際会議で発表され、新たなホウ素源の発掘に繋がることを期待していましたが、新規なクラスターに関する発表は無かったと思います。また、現在、 ^{10}B -ホウ素標識クラスター類の商業生産と供給は、チェコ共和国の一企業に依存しており、価格や納期等に加えて入手の困難さが、研究進展の律速になることが話題となっていたことも付記します。

腫瘍微小環境に及ぼすBNCTの影響や効果に関する研究報告は少なく、BNCTによる腫瘍の増殖制御、タンパク質合成抑制、アミノ酸シグナル抑制、エピジェネティック制御等に関する分子レベルでの機構解明は、BNCTのさらなる進展に重要で未開拓な課題と考えられます。この学会では腫瘍微小環境を直接の課題とした研究発表は聴かれず、残念ながら初期の課題に掲げた目的を達することはできませんでしたが、会場の内外でこの課題の創薬における発展性等について率直に議論する機会を得ることができ、改めてリアル学会の重要性を実感しました。



ICNCT-20 参加報告：

世界が注目する BNCT の最新動向と日本のリーダーシップ

東京工業大学 科学技術創成研究院 教授

中村 浩之



前回の ICNCT-19 はスペイン・グラナダで開催される予定でしたが、新型コロナウイルス感染拡大の影響により、2021年にオンラインでの開催となりました。そのため、対面で開催された ICNCT は、2018年に台湾・台北市で行われて以来、6年ぶりとなりました。今回、ロシアによるウクライナ侵攻の影響もあり、ポーランド・クラクフでの開催に至るまで大会長の Michał Gryziński 先生をはじめ、組織委員の先生方が多大なご苦労をされたことと推察いたします。改めて、無事に開催が実現したことに深く感謝申し上げます。

今回の国際会議の開催に向けて、これまで Executive Board 会議にて度重なる議論が行われましたが、最終的には200名を超える参加者を迎える盛会となり、元 EB メンバーの一人として非常に嬉しく思います。2020年に、我が国で頭頸部がんに対する加速器 BNCT が世界に先駆けて承認され、保険適用となったことを受け、IAEAをはじめ、世界中の企業が BNCT に注目し、新興企業も次々と現れる状況となりました。これにより、我が国の BNCT は世界から注視される立場となりました。

今回の国際会議では、ISNCT の President が改選され、初代 President の Ignacio Porras 先生から、茨城県立医療大学学長の松村明先生へと体制が引き継がれました。また、Technical Chair Medicine には、大阪医科大学の二瓶圭二先生が選ばれたことは、非常に喜ばしいことであり、日本が今後も世界の BNCT をリードしていく体制が整ったといえるでしょう。

今回の学会では、大会長の Gryziński 先生の発案による非常にユニークな試みが行われました。3日目と4日目には、“Thrusting BNCT into the Bouquet of Maturing Cancer” と “Boron Carriers” という2つのディスカッションパネルが設けられ、それぞれのテーマに精通した研究者が登壇し、活発な議論が行われました。私は “Boron Carriers” のパネルに招かれ、今後開発されるホウ素キャリアーに求められる要素について議論しました。各研究者が自らの考えを述べ、会場全体で議論を深めることができたことは、非常に有意義であったと思います。終了後、

Gryziński 先生も白熱した議論に繋がったことに満足されている様子でした。

今回の学会では、ホウ素薬剤の開発に関する発表が18件ほどありましたが、全体的には医学物理や加速器開発に関する内容が中心となっていました。また、中国における臨床研究が非常に活発に進行していることを強く感じさせられた学会でもありました。我が国も、一丸となって適応疾患の拡大と加速器中性子源の同等性評価にさらに力を注ぐ必要性を強く感じました。そのような意味でも、新規薬剤の開発はますます重要となると考え、身の引き締まる思いです。



新 President の松村先生を中心に
パネルディスカッションが行われている様子

世界の中の日本～物理工学・医学物理について

京都大学 複合原子力科学研究所

田中 浩基



ICNCT20に参加し、私が得た情報をもとに、物理工学および医学物理の分野についてできる限りご紹介いたします。約100件の口頭発表のうち、6割がこれらの分野に関連しており、プログラムは両分野が並行して進行していました。ポスターセッションでも、同様に半数が物理工学と医学物理に関する発表であり、これらの研究領域の広がりを実感しました。物理工学と医学物理の研究は密接な関係があるため、ここでは区別せずに記載いたします。以下、発表内容を加速器中性子源、線量測定・評価、治療計画に分け、それぞれについて述べます。

加速器中性子源に関しては、イタリアの National Institute of Nuclear Physics が5MeVの陽子を加速する Radio-Frequency Quadrupole と Be ターゲットを、スペインのグラナダ大学が2.1MeVの陽子と Li ターゲットの組み合わせによる Beam shaping assembly の最適化について報告しました。アルゼンチンの National Atomic Energy Commission からは、1.5MeVの重陽子を加速する Electrostatic Quadrupoles と ^{13}C ターゲットを組み合わせたシステムに関する現状報告があり、韓国の KIRAMS もこの技術を共同開発しているとのことでした。国際的な協力を通じて中性子源の開発が進められている印象を受けました。また、中国では、2023年4月までに Xiamen Humanity Hospital で14名の患者に対する治療が行われたこと、海南島医療特区のプロジェクトを含む4つの計画が進行中で、さらに7つのプロジェクトが準備中であるとの報告があり、BNCTの進展が非常に勢いを増していると感じました。一方、日本ではすでに保険診療や臨床試験が行われており、加速器中性子源を導入した医療機関における体制や医療従事者の要件に関する報告があり、日本が一步先行していると感じました。

線量測定・評価においては、ホウ素線量の評価に必要なコンプトンカメラを用いたホウ素イメージングの開発や、画像処理に機械学習を応用するなど、放射線検出器と画像処理法の新しいアプローチがBNCTに応用されつつあります。しかし、臨床応用には高バックグラウンドのガンマ線の影響を評価する課題が残されているようです。ゲル線量計を用いた3次元線量測定の試みも報告され、これまでの点での評価を超えた線量測定の高度化が期待されます。また、品質保証・品質管理に必要な光刺激ルミネセンス線量計の開発に関する報告があり、その臨床適応における貴重なデータが評価され、大阪医科薬科大学の呼尚徳先生がポスター賞を受賞されました。この分野への関心の高さが示されています。

治療計画に関しては、線量計算で用いられるモンテカルロ法の計算時間や関心領域の設定時間を短縮するために、GPUの活用や Deep Learning を使った医療画像処理の成果が報告されました。また、BNCTの基準となる等価線量の換算方法に関して、アルゼンチンの National Atomic Energy Commission とイタリアのパビア大学が共同で開発している Photon Isoeffective Dose Model に関する報告もありました。このモデルの検証には MIT や BNL、フィンランドの FiR1 などの原子炉中性子源で得られた臨床データが使用されており、今後のモデル検証には日本で行われている加速器 BNCT システムでの臨床データの重要性が高まると予想されます。

これらの内容は口頭発表やポスターセッションを基にしていますが、Plenary Lecture でも世界各国の加速器

中性子源の現状が講演され、臨床で使用されているシステムの熱中性子フルエンスの比較が行われました。これらのデータはすでに日本中性子捕捉療法学会の中性子ビーム特性ガイドライン策定委員会の活動報告で示されており、今後、国際学会での積極的な発信が重要であると感じました。

今回の学会はもともと2023年9月に開催予定でしたが、国際的な事情で2024年6月に延期され、無事に開催されて安心しました。座長を務めた際、共同座長の変更や不在などのトラブルもありましたが、対面での国際学会はやはり良いものです。上の写真は、レストランでくつろいでいる様子です。

最後に、日本におけるNCTの物理工学・医学物理分野での研究開発の成果発信は、日本のプレゼンスを高めるために重要です。次回はアルゼンチンでの開催が予定されていますが、飛行機代の高騰もあり、研究費の確保に努めていきたいと思えます。

BNCTの風向きと行先2024



筑波大学 医学医療系 放射線腫瘍科（医師）

中井 啓

はじめに

2024年、筑波大学のBNCT開発チームはついに自主開発中性子線源で初発膠芽腫に対する医師主導治験を開始した。大きな進捗である。一方で、同年一連の学会（PTCOG62、ICNCT20、日本中性子捕捉療法学会）に参加し感じることは、このままでは当該装置の先進性は失われ、商用化は遠のくという焦燥感である。註：本稿は所属する組織とは関係のない個人の意見である。

日本の先進性

医学部の学生相手の授業で「日本の医学は進んでいるか？ 日本の医療は進んでいるか？」と問うと、一定数の学生は日本は医学・医療先進国であると考えていることがわかります。本当にそうなのか？ なぜ日本の平均余命は長い（長かった？）のでしょうか？ 中国やインド発の論文の症例数をみるにつけ、医薬品、医療機器の市場としての魅力が薄らいだ日本を実感せざるを得ません。すでに65歳以上の実人口は減少傾向に転じている。2040年には患者減少に向かうのか。

日本の宇宙開発

同級生が開発にいますが、JAXAのH3ロケットは「柔軟性」、「高信頼性」、「低価格」により徹底したユーザ視点で開発されたそうです。一機約30億円ぐらいらしいですが、打ち上げ失敗（指令による破壊）が2023年。そのあとの成功まで、わずか半年。同じぐらいの値段の中性子線源は、その臨床利用（治験）の準備は、競争的予算を得るまで動かさませんでした。この違いはなんだろうか。

筑波大学のBNCT

研究に参加して、30年近く経つ。細胞、動物でBNCTは効果あり。原子炉臨床研究をお手伝いしていると、医療を実現しているような気分。JRR4の改造、50億円？で100人余りを治療して廃炉。一人当たりになると5,000万円。NEDO事業、BNCTは実用に至らず。この予算で勉強はできた。開発再始動するが住友機導入し多施設治験、ではなく、新規線源開発。この時点で私はBNCTから離れた。

筑波大学発リハビリテーション支援ロボット

BNCTを離れ、この治験に分担医師としてかかわる。当初は、治験を立ち上げなさいといわれて、これは企業治験が始まるんだ、と信じていましたが、待てど暮らせど何も始まらない。そうこうしているうちに某先輩がAMEDから予算をとったから医師主導治験をする、という。予備試験結果からプロトコルを立ち上げ、治験開始。脳卒中片麻痺 (common disease) に医師主導治験？という違和感がぬぐえないまま。2020年観察期間終了。脳卒中は結局まだ承認されない。

筑波大学チーム開発新規中性子線源

2018年から筑波大学BNCTにふたたび足を踏み入れる。コンセプトは安全、放射化の少ないエネルギー設計。医師主導治験の予算獲得に至り、ついにI相治験に到達した。大変結構。もはや学術活動というよりは、商用活動となるのでは。次の問題はII相試験、商用機の開発、製造販売を駆動する体制と資金である。すでに医療機器承認、適応疾患を持つ機種があるのに、あえて目の前のニンジン回避する必然があるのか？ 病院の経営担当やがん診療実務医を説得できる材料足り得るのか。

治験に携わると、全国から問い合わせが殺到する。その多くは、「再発」膠芽腫である。2024年8月現在、本邦で再発膠芽腫BNCTはいずれの施設も受け入れ不可。PTCOGでアジアの臨床医に相談すると、コストや規制についてはともかく、継続的に関係をもち、受け入れる道を探るといふ。薬剤も線源も独自開発の第三国となるかもしれないが、臨床医が相談する先はそこにしかないのですか。

ICNCT20でのホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置の 中性子ビーム特性評価ガイドラインへの注目度

国立研究開発法人 国立がん研究センター（中央病院放射線品質管理室）

中村哲志、首藤泰則、米村美紀、小林勇太、竹森望弘、井垣浩



2024年6月24日から28日にかけてポーランドのクラクフにて「20th International Congress on Neutron Capture Therapy」が開催され、当院からは私含めて6名が参加しました。2018年の台湾でのICNCTの開催以来、6年ぶりのオンサイトでの開催ということや、当院での加速器型BNCT装置での臨床開始（2019年11月）以降初めてのICNCTの参加となり、楽しみな反面、緊張もあったのですが、以前と変わらず活発な議論が交わされていて安心しました。

当院からの参加者は、それぞれ演題発表してまいりましたが、その中でも学会会場で注目度が高く、長く議論になったものが、現在、日本中性子捕捉療法学会内に設置された中性子ビーム特性評価WGにて策定が進められている「ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置の中性子ビーム特性評価ガイドライン」に関する発表（演題名：Regulatory aspect of the beam quality of the neutron irradiation systems for boron neutron capture therapy）でした。現在、本邦のBNCTが抱える問題点である「同一の疾患に対して同一の薬剤を使用しても機器ごとに臨床試験が必要」について説明され、これを解決するために異なるBNCT用中性子照射装置を臨床の観点から同等とみなすための評価指標とその範囲について、ガイドラインとしてまとめていることが報告されていました。このガイドラインの目標は、装置間の適応疾



ICNCT20での発表の様子

患を共通化して互換使用可能にすることであり、これによって将来的にもたらされる影響は、①BNCT装置間で互換的に適応疾患の拡大を可能にすることで、BNCTを提供できる患者数の増加、②多施設（多装置）共同での臨床試験を実現し、さらなる臨床データの蓄積やそのデータの信頼性向上、③日本の国際競争力の強化などが考えられ、さらなるBNCTの発展が期待できます。そのため、やはり海外の参加者の関心度は高く、定められた発表や質疑応答の時間が過ぎても議論が終わらずにセッションの時間が大幅に遅れて、結局、その日は1時間程度終了時間が延長していました。また、議論の中で英語版を作成してICNCTへの共有も依頼され、日本でのBNCTの活動への注目度の高さが伺えました。現在、ガイドラインの策定作業は、AMEDからの支援やPMDA及び国立医薬品食品衛生研究所にご協力いただきながら、2024年中の公開を目指して進められています。

また、久しぶりの国際学会への参加ということもあり、クラクフの街を楽しみながら過ごすことが出来ました。クラクフは、公園などが整備されていて、きれいな街並みで、リフレッシュすることもできました。ぜひ、次回のICNCT21にも参加し、完成したガイドラインなどを共有するとともに、その影響度なども含めて報告することで、世界の中の日本のBNCTの活動を示していけたらと考えています。



ICNCT20 やクラクフの様子

ISNCT 就任のごあいさつ

ISNCT の Board of Councilor を拝命して



岡山大学（中性子医療研究センター）

井川 和代

2024年6月24日から28日にポーランドのクラコフで開催されました20th International Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT)の総会にて、International Society for Neutron Capture Therapy (ISNCT)からのノミネートにより Board of Councilor (BOC) に就任しました岡山大学中性子医療研究センターの井川和代でございます。まず初めに、投票いただきました皆様に心より感謝申し上げますとともに、この重要な役割を担うことができたことを大変光栄に思っております。

ISNCTは、NCTの継続的な発展を促進することを目的としており、これからBOCとしての責任を果たすため、特に国際協働研究と教育に全力を尽くして参ります。ISNCTから推薦していただいた理由として、岡山大学がオーストリア・ウィーンに本部を置く国際原子力機関 (IAEA) より、がん治療の一つである「ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)」の分野において、2022年9月にIAEA協働センターの指定を受け、BNCTの研究・開発・教育を推進している活動が評価されたことが挙げられます[1]。

2023年7月には、岡山大学中性子医療研究センターと関西BNCT共同医療センターで、IAEAのBNCTトレーニングワークショップを開催し、15カ国から27名（女性8名）のBNCTに関わる医師や研究者が集まり、継続的なコミュニケーションとコラボレーションを促進する多様性に富んだ環境を提供することができました[2]。今後は、ISNCTと協働し、継続的にIAEAのBNCTトレーニングワークショップを開催したいと考えております。また、IAEAでは、2001年にNCTに関する技術文書「Current Status of Neutron Capture Therapy」(IAEA-TECDOC-1223)を発刊して以来、20年以上の時を経て、2023年によろやくBNCTに関する書籍「Advances in Boron Neutron Capture Therapy」を発刊することができました[3]。これらは、ISNCTのメンバーを含め、世界中のNCTに関わるすべての科学者のご協力の賜物であると存じます。今後は、IAEAでBNCTに関するCoordinated Research Project[4]を立ち上げ、ISNCTと協働してIAEA-TECDOC-1223の改訂版の発刊を目指したいと考えております。

これからのISNCTの活動において、皆様とともにより良い成果を上げていけるよう、誠心誠意努めて参りますので、何卒よろしくお願ひ申し上げます。

【参考文献】

[1] https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id1014.html

[2] https://iaea-collaborating-centre.studio.site/training_course

[3] <https://www.iaea.org/publications/15339/advances-in-boron-neutron-capture-therapy>

[4] <https://www.iaea.org/services/coordinated-research-activities>

ISNCTの新Board of Councilor(物理学分野)への就任について



筑波大学 医学医療系/陽子線医学利用研究センター センター長、教授

熊田 博明

私は、2024年6月にポーランドで開催された国際中性子捕捉療法学会 (International Society on Neutron Capture Therapy, ISNCT) の第20回学術大会: ICNCT-20 (2024年6月24日~28日、Krakow) の期間中に行われたISNCTの評議員 (Board of Councilor, 以下BOC) の更新選挙で、物理学分野のBOCに選ばれました。この会合に現地参加された研究者で、私に投票して頂いた方々に置かれましては、ありがとうございました。たいへん身が引き締まる思いであり、しっかり活動できればと思っています。

ISNCTのBOCのメンバーは合計で30人おり、就任した年毎に3つのグループに別れており (1グループ: 10人)、任期が6年となっています。また、このBOCはBNCTに関連している4つの研究分野: 物理学 (Physics)、化学 (Chemistry)、生物学 (Biology)、及び、臨床 (Medicine) に別れており、各分野に6人から8人のBOCがいます。すなわち、2年に1度開催される国際学術大会毎に10人が更新され、研究分野毎に2名、合計8人が選挙で選出されます。さらに地理的要件やその時代の重点分野などを考慮して、プラス2名が上級理事会 (Executive Board, EB) で任命され、合計10人が2年毎に更新されることとなります。私は今回の2024年の会合でBOCに任命されましたので、今後、2030年までBOCメンバーとして活動することとなります。物理学分野では日本人のBOCは、私の他に京都大学の田中浩基先生がBOC (~2028年) となっており、今後、田中先生と密に連携して活動できればと思っています。

BNCTの物理工学分野は、15年程前から近年までは加速器ベースのBNCT用治療装置の開発が中心的な研究開発テーマで、日本のみならず世界中で治療装置の開発整備が行われてきました。学会活動でも物理工学分野では、加速器の専門家や加速器メーカーの人が多く参加されていました。しかし国内では、2020年に先行メーカーの治療装置とホウ素薬剤がそれぞれ薬事承認され、同年6月から再発頭頸部がんに対するBNCTが保険適用となり、2つの医療機関 (南東北BNCT研究センター、関西BNCT共同医療センター) で治療が開始されました。また、国立がん研究センターや江戸川病院、私が所属している筑波大学附属病院でも、それぞれの装置を使った治験・特定臨床研究が実施されています。国外でも中国と韓国にそれぞれ導入、設置された治療装置を使った臨床研究が2022年から実施されています。このように国内外で複数の装置で、治療、もしくは、治験、臨床研究が開始されています。この状況を踏まえて最近では、それぞれのメーカー、研究機関で設計、製作された治療装置が発生する中性子ビームの特性を客観的に比較評価しよう、という活動が開始されています。日本国内では、日本中性子捕捉療法学会を中心に国内の各治療装置が発生する中性子ビームを評価するためのガイドライン策定活動が行われています。一方国際的には、日本の装置だけでなく、中国、韓国、フィンランド等に整備されている装置の中性子ビームの比較評価を行おう、という活動が提起されています。まずは、発生する中性子ビームの物理学的特性を測定して比較しようとしています。この中性子ビームの計測評価では、装置が発生する大強度の中性子、及び、混在する γ 線を正確に計測する技術が必要です。また、それぞれの国で別々の方法、機器で測定しても比較することが困難となりますので、これらの放射線の検出法、計測機器を国際的に共通・標準化しよう、との動きもあります。このように近年のBNCTの物理工学分野は、治療装置の開発フェーズから、その装置が発生する中性子ビームを測定評価して比較するフェーズに移行しています。この国際的な活動、特に第1ステップとなるビームの物理学的特性の比較評価は、ISNCTの物理学分野のBOCが中心となって活動を取りまとめしていくこととなります。2024年6月にポーランドで開催された学会の期間中にも物理工学分野の研究者が集まってミーティングを開き、これまでの活動報告を紹介するとともに、今後の活動計画などを話し合いました。今後も物理学分野のBOCメンバー、及び、国内外の物理工学関連の研究者と連携し、この活動を推進できればと思っています。また、ビームの評価などの活動は前述の通り、日本ではガイドラインの策定作業として世界に先行して実施しています。この日本の測定評価方法と、後から策定される国際的な測定、評価の方法が異なってしまうと、既に評価した日本の装置のビームを再び、別の方法で再測定、再評価しなければならない恐れがあります。したがって、先行する日本の方法を国際的にも採用し、これを共通・標準化できるように働きかけられればと思っています。

今後、国内にとどまらず国際的にも物理工学分野の活動を取りまとめて、世界的にBNCTの確立、普及に寄与できればと思っています。

ISNCT 新 Board of Councilor 選出のごあいさつ



大阪医科薬科大学（脳神経外科学）

川端 信司

今年ポーランドで開催されました International Congress on Neuron Capture Therapy - ICNCT 20 におきまして、ISNCT の評議員（Board of Councilor、以下 BOC）に選出いただきました。この選出過程にはさまざま問題が指摘されてきましたが、今回も従来通りの方法で行われております。

私は今回、生物学（Biology）領域での選出となりましたが、4つの領域への区分けがあり、あらかじめ予備選出として各参会者が領域ごとに候補者を推薦するところから始まります。候補者推薦の投票用紙は学会参加時にネームバッジ等とともに全参加者に配布され、参加者誰か1名でも名前を記載すると候補者となります。ですので海外の研究者は、名前は知っているけどどの領域かはわからない、といったことも度々で、私の記憶では通算で4領域すべてにノミネートいただいたことがある状況です。2領域以上に名前が挙がると、あらかじめ事務局からどの領域の名簿に残るかの選択がありますが、この段階では全領域に対して拒否することも可能です。ところが1領域のみでのノミネートの場合は意見を聞かれることが無く、そのまま候補者名簿に名前が残って選挙に突入するといったことが起こってしまいます。かくして学会参会者のうち投票のある総会に出席している参会者のみを対象に投票用紙が配布され、ノミネートのリストの中から2名を選び投票用紙に氏名を記入して投票完了となります。総会は多くの学会参加者にとってあまり関心事とはならず、ついつい欠席しがちですが、当学会会員の方々に ICNCT 学会に参加の折には、是非多くの総会への参加をお願いしたいと思います。

Medicine	Biology	Physics	Chemistry
Tetsuhito Aihara	Dirigo Alberti	Yong Soon Bae	Anna Maria Dragostino
Rolf Barth	Maria Alejandra Degrosa	Sefareh Fatemi	Detlef Gabelt
Hiroshi Igaki	Shiori Kanabata	Michał Gryzanski	Yoshihiko Hattori
Kazuyo Igawa	Yoshitaka Matsumoto	Naomori Hu	Ming Hua Hsu
Wooa Kum	Mitsuko Matsutani	Tairo Kashiwara	Yasukazu Kanai
Tana Makasa	Hiroaki Michiue	Andreas Kreiner	Hiroaki Michiue
Akira Matsumura	Koji Ono	Hiroaki Kumada	Isoko Nagazawa
Ken Nakai	Agustina Portu	Maciej Maciak	Takairo Norimoto
Koiti Nishi	Maria Pedrosa Rivera	Hiroshi Nakamura	Luigi Panza
Wolfgang Sawertwein	Q. Sun	Paweł Oiko	Makoto Shirakawa
Minoru Suzuki	Veronica Trivlin	Ben Phoenix	Kohji Tsujino
Gi-Taek Yeo		Lisa Poria	Clara Vilas
		Ignacio Porras	
		Nicoletta Pretti	
		Sandro Rossi	
		Yoshinori Sakurai	
		Pablo Torres Sanchez	
		Valeria Pascali	

私は投票の結果今回、2024年の会合におきまして BOC に選出いただきましたので、今後、2030年まで BOC メンバーとして活動していくこととなります。日本の中性子捕捉療法学会の会員皆様に貢献できますよう、また微力ではございますが中性子捕捉療法を国際的にも啓発し、今後ますますこの領域が発展するよう尽力して参りたいと存じます。



国際中性子捕捉療法学会 (ISNCT) の Board of Councilor 選出に関する JSNCT の取り組み



京都大学 複合原子力科学研究所

鈴木 実

2024年1月に任意団体である日本中性子捕捉療法学会から、社団法人日本中性子捕捉療法学会（以下、JSNCT）に移行し、約9か月が経ちました。社団法人に移行しましたが、学会内にあります各委員会はそのまま継承されています。今回、広報委員会委員長の川端先生より、タイトルにあります国際中性子捕捉療法学会（以下ISNCT）のBoC選出に関するJSNCTの取り組みについての原稿依頼があり、本稿を書かせていただいております。

原稿が依頼された理由として、私から、今年の6月のポーランドで開催されたISNCT-20でのISNCTのBoard of Councilors（以下BoC）の選挙において、井垣理事長、理事会の先生方に相談のうえ、学会現地参加者（投票権のあるのは、現地参加者のみ）の方々へ、PhysicsとMedicineのカテゴリーで、筑波大学の熊田教授、大阪医科大学の二瓶教授へのBoC投票のお願いの文章を送らせていただいた経緯によるものと思います。両教授への投票をお願いした理由として、加速器BNCTが世界標準となっている現在、世界に先行してBNCT加速器を開発した日本が、ISNCTのPhysicsで強い発言権を有することは当然かつ必要であり、日本には多くのBNCTを専門とする医学物理の先生方おられる中でも、BNCTに関する研究歴、ISNCTでExecutive boardを務めてきた経歴からも、BoCのポジションは、確実に熊田先生に取っていただくがあと考え、投票のお願いをいたしました。Medicineの二瓶先生は、加速器BNCTを診療として実施している、関西BNCT共同医療センターのセンター長であると同時に、大阪医科大学の放射線腫瘍部門の教授であり、これまでに国内における放射線治療の数多くの臨床研究を主導されてきた放射線治療医であります。今後、BNCTは、医療機関において実施される治験、特定臨床研究などの臨床研究を通してのみ、医療として発展することが可能となります。その観点から、二瓶先生にISNCTのMedicineの場において強い発言権をもっていただくことは、JSNCTにとっても極めて重要であると考えて、投票をお願いいたしました。

本稿を読んでいる若いBNCTの研究者の皆さんは、ISNCTの活動について、あまりピンとこないと思います。ただ、隣国中国での加速器BNCTに関しての積極的な取り組み状況、諸外国における加速器BNCTの導入状況を考えると、国際共同治験、国際的なBNCTに関するガイドラインなど（IAEAが取り組んでいるものがありますが）、ISNCTが果たす役割の方向性は、これから明確になっていくのだと思います。この役割を担うのは、言うまでもなく、本稿を読まれている若い研究者の皆さんです。また、研究の国際化は、科学研究費の申請、研究分野の外部評価など大変重要視される評価項目です。若い研究者の皆さんが、積極的にJSNCTの委員会活動に参加していただき、その先としてISNCTでも活躍されることを強くお願いして本項を閉じたいと思います。

BOC リスト

International Society for Neutron Capture Therapy

Current Members of the Board of Councilors

End of term 2026	End of term 2028	End of term 2030
Junichi Hiratsuka	Shin-Ichi Miyatake	Keiji Nihei
María Pedrosa Rivera	Hyo Jung Seo	Kazuyo Igawa
Hiroyuki Nakamura	Andrea Monti Hughes	Shinji Kawabata
Yuan-Hao Liu	Shin-Ichiro Masunaga	Agustina Portu
Natsuko Kondo	Po-Shen Pan	Ming-Hua Hsu
Sara Gonzalez	Mitsunori Kirihata	Luigi Panza
Simonetta Crich	Hiroki Tanaka	Hiroaki Kumada
Sang-Hue Yen	Saverio Altieri	Setareh Fatemi
Yi-Weh Chen	Leena Kankaanranta	Zhizhu Zhang
Hanna Koivunoro	Stuart Green	Daniel Quah

Current Members of the Executive Board

- **Akira Matsumura (President)**
- Ignacio Porras (Vice President)
- Silva Bortolussi (Secretary-Treasurer)
- Agustina M. Portu (Chair of CTF)
- Andrés J. Kreiner (Next ICNCT Chair)
- Michal Gryzinski (Past ICNCT Chair)
- Hanna Koivunoro (Technical Chair Physics)
- Luigi Panza (Technical Chair Chemistry)
- Andrea Monti Hughes (Technical Chair Biology)
- **Keiji Nihei (Technical Chair Medicine)**
- Yuan-Hao Liu (Member at Large)

*太字は当学会 JSNCT 会員

PTCOG(Particle Therapy Co-Operative Group)62 大会参会 および PTCOG BNCT sub-committee 2024 について



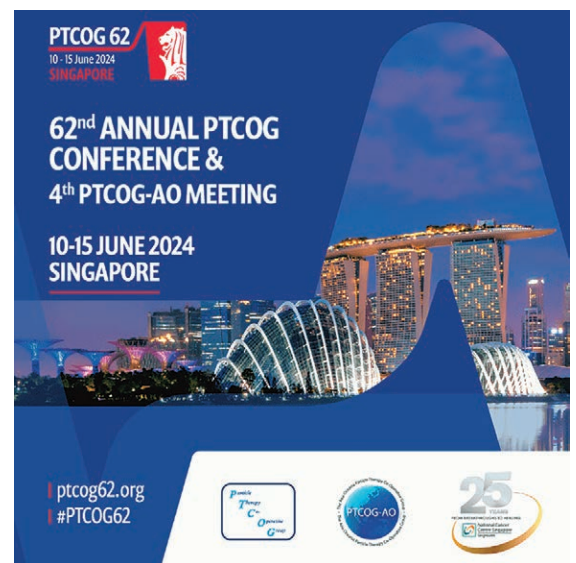
筑波大学（医学医療系 放射線腫瘍科）

中井 啓

2024年6月にシンガポールで開催されたPTCOG 62に参加、BNCTに関するポスター発表を行ったので報告いたします。

● PTCOG について

大会ウェブサイトによれば、本会には、参加者1,250人以上、42カ国から参加があったようです。放射線治療医、医学物理士以外には馴染みの少ない会ではないかと思いますが、ウェブの学会紹介によれば、Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG) は1985年に設立された、陽子、軽イオン、重荷電粒子放射線治療に関心を持つ科学者や専門家による非営利の世界的組織とのことです。その使命は、粒子線治療の科学、技術、実用的な臨床応用を促進することであり、最終的な目標は、放射線治療における最高水準の癌治療を改善することである。その目的を達成するために、PTCOGは粒子線治療分野における教育の向上と継続を奨励し、グローバルな活動を推進しています。PTCOGは、学術会議や教育セッションなどの国際会議の開催を支援しています。いつの頃からか、BNCTのセッションが立ち上がるようになっていきます。



● PTCOG62 における BNCT の位置付け

PTCOGでは、要するに粒子線を使った放射線治療が主体の学会です。主に臨床医、医学物理士が多く、また治療機器メーカーが新規開発結果や構想を盛んにプロモーションする場でもあります。当然のことながら、また残念ながら、創薬に関する発表は極めて少ないです。臨床、医学物理、生物学に大別され、生物学のところにはBNCTのtopicが置かれています。BNCT関連の発表は、約20演題、教育セッションはDG-BNCTのSauerwein先生が担当されました。関連の企業としては、DAWONMEDAX、Heron Neutron Medical Corp.が展示を行っております。少しグリオーマBNCTについての話をしましたところ、台湾、中国、韓国のBNCT関連の先生たちと連絡を交わすことができました。

● BNCT subcommittee について

本学会は、粒子線治療を中心に、以下のような、いくつかのsubcommitteeを持っています。

PTCOG Steering Committee、Executive Committee、Scientific Program Subcommittee、Education Subcommittee、Publication Subcommittee、Other Subcommittees。

概ねタイトルを見てわかる通りですが、学会本部がどこに重点を置いているのか、その構成からも見て取れます。Education Subcommitteeの存在、そして学会プログラムの最初の2日間は、Educational sessionで、研修医や専攻医に粒子線治療の概要を理解していただくような内容になっています。

また、Other Subcommitteesの中には細分化された19の分科会があります。臓器別にがん治療の検討を行うもの、技術内容を協議するもの、基礎研究部門を含みます。Breast Subcommittee、Genitourinary GU Subcommittee、Gastrointestinal GI Subcommittee、H&N Subcommittee、Imaging Subcommittee、

Lymphoma Subcommittee、Ocular Subcommittee、Patient Relations Subcommittee、Pediatric Subcommittee、Radiobiology Subcommittee、Skull Base, CNS and Sarcoma Subcommittee、Thoracic Subcommittee、Treatment Efficiency Subcommittee、**BNCT Subcommittee**、Gynecologic Subcommittee、Beam Delivery (Technology Development) Subcommittee、Early Career Researcher Subcommittee、CIRT Guidelines Subcommittee、AI Subcommittee。その中に、BNCT subcommitteeがあります。本分科会は2022にマイアミで開催されたPTCOG61で承認されたようです。Subcommitteeには、それぞれco-chair 3名が存在します。学会中の分科会の総会のようなセッションで開催ごとに一名ずつ、更新される仕組みです。つまり任期3年です。Sauerwein先生の働きかけで、私も昨年よりここに立席させていただいております。現在Subcommittee内で議論しております活動は、IJPTのBNCT特集号の出版及び定期的なウェビナーの開催です。ウェビナーについては、関連の企業に呼びかけが始まっています。

次回PTCOG63は、なんとアルゼンチン開催です。2025年6月2-7日とアナウンスされております。

【参考文献】

PTCOG website <https://www.ptcog.site/>

PTCOG62 website <https://ptcog62.org/>

受賞

第19回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀ポスター賞を受賞して

「受賞研究課題：ポイントカーネル法とモンテカルロ法を組み合わせた線量計算アルゴリズムの開発」



京都大学大学院 工学研究科

野尻 摩依

始めに、本演題を優秀ポスター賞に選出して下さった大会長の山本哲哉先生、学会長の鈴木実先生、第19回日本中性子捕捉療法学会学術大会の運営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NCT letter編集委員の皆様にご心より御礼申し上げます。また、本研究発表に際して、ご助力いただきました高田卓志先生、田中浩基先生、呼尚徳先生、櫻井良憲先生、鈴木実先生に深く感謝申し上げます。

加速器中性子源を用いたBNCTの保険診療の開始に伴い、治療計画の高度化が重要となってきました。BNCTにおける治療計画で用いられる線量計算アルゴリズムはMonte Carlo (MC)法のみであり、計算時間の面で利便性に欠けています。そこで、私たちは、ポイントカーネル法とMC法を組み合わせたハイブリッドアルゴリズムを開発しました。ハイブリッドアルゴリズムでは、減速過程の計算にMC法を用いて、熱化過程の計算にカーネルを用います。ここで、カーネルは均質な媒質で計算されたものであるため、ハイブリッドアルゴリズムを用いた計算では、空気と水の境界不均等で中性子分布の過大評価が生じます。その改善を図り、私たちは、浅い領域にfull-energyのMC法を用いて、深い領域にハイブリッドアルゴリズムを用いる相補的な手法を考案しました。本研究発表では、頭頂照射に対する線量計算に、その相補的な計算手法を適用し、計算精度と計算時間を検証した結果を報告しました。

図1にハイブリッドアルゴリズムの概要をお示しします。本研究では、中性子が減速過程から熱化過程に切り替わるエネルギーを1eVとしました。始めに、ファントム内で1eV以下で停止する中性子のエネルギースペクトルを計算しました。そのエネルギースペクトルを持つ中性子源を、脳組織を満たした十分に大きい体系の中心に設置し、ホウ素線量、窒素線量、二次ガンマ線発生数の分布をそれぞれ計算し、カーネルとして用意しました。次に、カットオフエネルギーを1eVとしてMC計算を行い、ファントム内で1eV以下で停止した中性子の分布を計算しました。同時に、高速中性子線量、一次ガンマ線線量も計算しました。そして、ファントム内で1eV以下で停止した中性子の分布をカーネルと畳み込むことで、ホウ素線量、窒素線量、二次ガンマ線発生数の分布を導出しました。最後に、ファントム内の二次ガンマ線発生数分布を線源として、二次ガンマ線線量を計算しました。

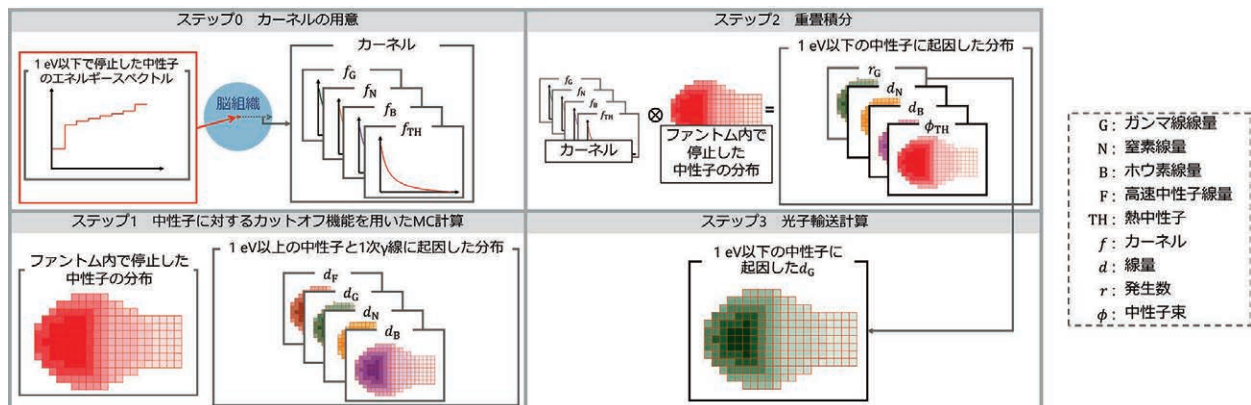


図1 ハイブリッドアルゴリズムの概要

相補的な計算では、full-energyのMC法を用いて、浅い領域におけるホウ素線量、窒素線量、二次ガンマ線発生数を計算し、ハイブリッドアルゴリズムを用いて、深い領域における、それらの分布を計算しました。

計算体系には、頭部ファントムに対して熱外中性子を頭頂から照射する体系を用いました。全領域にfull-energyのMC法を用いて計算した結果を基準として、本研究で考案した相補的な計算手法の計算精度を検証しま

した。また、統計精度を基準に計算時間を見積もりました。

結果として、ガンマ線線量分布において、多少の不一致が見られたものの、全線量分布において比較的良く一致しました。ガンマ線線量分布における不一致は、ガンマ線発生数の計算を介して線量を導出していることや、計算メッシュサイズが原因であると考えられます。また、相補的な計算に要する時間は、full-energyのMC法を用いた計算に要する時間の60%程度でした。

以上のことから、相補的な計算手法は、full-energyのMC法と比較して、計算精度を保ちつつ、計算時間を短縮したと結論づけました。

本研究に用いた手法の詳細を Biomedical Physics & Engineering Express にてお示ししています¹⁾。また、本研究手法による高速化は、浅い領域に full-energy の MC 法を用いたため、十分ではなかったと考えています。現在、浅い領域においても比較的精度の良い計算手法も検討し、更なる高速化のために研究を進めています²⁾。

改めまして、このような機会を頂きまして、関係者の先生方に心より感謝申し上げます。

【参考文献】

- 1) Nojiri M, Takata T, Hu N, et al. Development and evaluation of dose calculation algorithm with a combination of Monte Carlo and point-kernel methods for boron neutron capture therapy. Biomed. Phys. Eng. Express 2023; 9(3): 035025.
- 2) Nojiri M, Takata T, Hu N, et al. Neutron flux evaluation algorithm with a combination of Monte Carlo and removal-diffusion calculation methods for boron neutron capture therapy. Med. Phys. 2024; 51(5): 3711-3724.

第19回日本中性子捕捉療法学会学術大会ベストポスター賞を受賞して

「受賞研究課題：アミノ酸トランスポーター ASCT2 を標的とした新規低分子ホウ素薬剤の開発」

東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所

三浦 一輝



この度は第19回日本中性子捕捉療法学会学術大会にてベストポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。大会長の山本哲哉先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに本学術大会の開催に携わられた関係者の皆様、そして NCT Letter での執筆の機会を与えてくださった広報委員会の先生方に心より感謝申し上げます。

ポロノフェニルアラニン (BPA) は、L型アミノ酸トランスポーター1 (LAT1) を介してがん細胞に取り込まれるホウ素薬剤であり、我が国では2020年に世界初のBPAを用いた頭頸部がんに対するBNCT保険治療が承認されました。しかしながら、LAT1の発現量が少なく、BPAの蓄積が不十分ながん細胞種も数多く報告されており、BNCTの適応拡大のためにはBPAとは異なる機構でがん細胞に取り込まれる新規ホウ素薬剤が求められています。

このような現状から、私たちはBNCTのための新規ホウ素薬剤開発として、Na⁺依存性中性アミノ酸トランスポーターであるASCT2に着目しました。ASCT2はアラニン、システイン、グルタミン、アスパラギン、セリン、スレオニンを主な輸送基質とする中性アミノ酸トランスポーターですが、腫瘍組織の低pH環境下ではがん細胞へのグルタミン酸の取り込みを担い、かつ様々ながん細胞種で高発現していることが報告されています。そこで、本研究では新たなホウ素薬剤輸送トランスポーターとしてASCT2を標的とし、ASCT2を介してがん細胞内に取り込まれる新規ホウ素薬剤の開発を試みました。

我々は、ASCT2輸送基質であるグルタミン酸の構造をもとに、グルタミン酸側鎖のカルボキシ基をホウ酸基に置き換えた新規ホウ素薬剤GluB-1を設計しました。またこの際、グルタミン酸の大量投与は神経毒性を引き起こすことが懸念されることから、ASCT2を介した取り込み機構を維持しつつ神経毒性を低減させることを期待して、GluB-1に対して炭素鎖長を1つ伸ばしたGluB-2、および炭素鎖長を2つ伸ばしたGluB-3も併せて設計しました。

なお、これら GluBs については、アミノ酸誘導体を出発原料とし、合成最終段階にホウ酸基を導入する合成戦略を採用することで、大量合成法を確立しました。

続いて、細胞レベルで GluBs の細胞毒性、およびがん細胞内取り込みを評価した結果、各種 GluBs の顕著な細胞毒性は確認されず、ヒト由来がん細胞株を用いた細胞内取り込み実験では GluBs は BPA と同程度の細胞内取り込みを示しました。加えて、この取り込みは ASCT2 阻害剤 V9302 により、一定量阻害されたものの、完全には阻害されず、ASCT2 の他にも異なるがん細胞取り込み経路を有することが示唆されています。次に、担がんマウスモデルを用いた生体内ホウ素分布の評価を行ったところ、GluB-2 投与 3 時間後の腫瘍内ホウ素濃度は BNCT 実施基準を満たす $20\mu\text{gB/g}$ 以上でありました。最後に、GluB-2 の BNCT 効果の中性子照射実験により評価した結果、GluB-2 は BPA と同程度の抗腫瘍効果を示し、GluB-2 は有望なホウ素薬剤としての可能性が示されました。

最後になりましたが、本研究は東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 中村浩之先生、京都大学 複合原子力研究所 鈴木実先生、ならびに研究室の皆様のご指導・ご協力のもと行われました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。また、ご指導・ご鞭撻いただきましたすべての先生方に、この場を借りて改めて感謝申し上げます。

第 19 回日本中性子捕捉療法学会学術大会ベストポスター賞を受賞して

「青森県量子科学センター加速器中性子源を用いた中性子捕捉剤／四元複合体腫瘍内投与法による腫瘍増殖抑制実験」



柳衛宏宣^{1, 2, 3}、Hou Xuan⁴、島添健次⁴、松川岳久⁵、久保田章乃⁵、
柳衛佳輝⁶、小野稔^{2, 7}、梨本正之³、高橋浩之^{1, 2, 4}

¹ 東京大学大学院 工学系研究科 総合研究機構

² 東京大学医学部附属病院 医工連携部

³ 新潟薬科大学 健康・自立総合研究機構

⁴ 東京大学大学院 工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻

⁵ 順天堂大学 医学部 衛生学研究室

⁶ 帝京大学 医学部 医学科

⁷ 東京大学医学部附属病院 心臓外科

はじめに

ガドリニウム中性子捕捉療法 (Gadolinium Neutron Capture Therapy; GdNCT) は、ガドリニウム原子 (^{157}Gd) と熱中性子との反応による粒子線治療の一つです。GdNCT では ^{157}Gd 原子を使用し、その断面積は 254,000 バーンであり、 ^{10}B の値をはるかに上回ります。そのため、GdNCT では熱中性子をより効果的に利用できることが期待されます。 ^{157}Gd 原子は、熱中性子と反応することで、 $1\mu\text{m}$ 範囲の高 LET オージェ電子や数 mm 範囲のガンマ線を放出し、細胞毒性効果を誘導します。そのため、 ^{157}Gd 化合物を腫瘍組織、特に腫瘍細胞内の核に選択的に送達することが必要です。

我々は、消化器外科領域において難治性癌の一つである膵臓癌に対して、集学的として中性子捕捉療法を応用導入することを考え研究を継続しております [1, 2]。膵臓癌は、繊維成分に富む硬癌であり、中性子捕捉剤を腫瘍細胞に送達するための DDS の研究が必要です。リポプレックス (DNA-カチオン性リポソーム複合体) は、遺伝子治療のための潜在的な非ウイルスベクターとして考えられています。我々は、カチオン性リポソームとプロタミンで凝縮された DNA 複合体を順次混合し、リポソーム-プラスミド複合体を形成する前に、鉄飽和ヒトトランスフェリンを加えて調製し、いわゆる Qplex (四元複合体) を作成しました [3]。この方法を ^{157}Gd 化合物との混和複合体形成に応用しました (^{157}Gd -plex と呼ぶ)。また、最近では、膵臓癌の診断および治療のために内視鏡的超音波ガイド下穿刺吸引術 (EUS-FNA) および内視鏡的超音波ガイド下穿刺注入術 (EUS-FNI) が行われています。EUS-FNI を使用した樹状細胞注入免疫療法も膵臓癌治療に適用されています。動物実験の前臨床段階において、EUS-FNI を使用したラジオ波療法や光線力学療法が報告されています。

本研究では、遺伝子送達に使用されるアテロコラーゲン (AteloGene®) を用いた四元複合体の調製による腫瘍内注入法とエレクトロポレーション (EP) の組み合わせに加えて、主流となる加速器ベースの中性子源からの熱中性子を用いた GdNCT 治療実験の経験を報告します。

実験方法

^{157}Gd -plex は、1.625 mL の ^{157}Gd 化合物「マグネスコープ」(分子量：753.86)、0.25 mL の 10 mg/mL ヒアルロン酸ナトリウム溶液、0.125 mL の 20 mg/mL プロタミンを混合し、30 分間放置後、0.5 mL のアテロコラーゲン (AteloGene®) と混合して調製しました。AsPC-1 (5×10^5) モデルは、右後肢に移植して作成しました。0.2 mL の ^{157}Gd -plex を腫瘍内注射した後、EP を実施しました。EP は、NEPA Gene Co. 製の NEPA21 遺伝子送達システムを使用して行いました。短時間の高電圧パルスを用いた EP は、細胞膜の一時的な透過性を誘導するため、腫瘍内注射後に EP を行うことで、癌細胞周囲の ^{157}Gd 原子が癌細胞の細胞質内に送達される可能性があります。その後、青森県量子科学センター (QSC) で熱中性子照射を行いました (サイクロトロン加速器によって生成された熱中性子；平均熱中性子フルエンス 3.0×10^{12} n/cm²)。



青森県量子科学センターの中性子捕捉療法実験システム。

A, B：サイクロトロン加速器中性子源システム、C：マウス固定カセット、D：ビームポートへの輸送システム

実験結果

^{157}Gd -plex を用いた Colon26 腫瘍に対する GdNCT の予備検討において、EP 併用群では、未実施群と比較して、腫瘍増殖抑制効果の向上が見られました。細胞障害機序としては、TUNEL 染色によるアポトーシスの機序の誘導を検出いたしました。

AsPC-1 皮下腫瘍に対する GdNCT において、 ^{157}Gd -plex+EP 群では、非照射群と比較して GdNCT 群において腫瘍増殖抑制を認めました。 ^{157}Gd -plex+EP 群の腫瘍増殖抑制効果は、 ^{157}Gd -plex 単独注射群に比べて増強を認めました。治療後に有意な体重減少が観察されず、このシステムの全身低毒性が示唆されました。

展望

^{157}Gd -plex 混合複合体の腫瘍内局所注入と EP を組み合わせることで、 ^{157}Gd 原子の滞留性を強化することができました。青森量子科学センターの加速器ベースの熱外中性子源を使用した熱中性子照射により、腫瘍増殖抑制が強化されることを確認できました。今までの実験において ^{10}B -plex 混合複合体においても同様の腫瘍増殖抑制効果を認めております。

腫瘍内直接注入により、 ^{10}B / ^{157}Gd 原子の濃度が不均一になりやすいため、遺伝子送達システムと EP を組み合わせることが、 ^{10}B / ^{157}Gd 化合物を腫瘍細胞に蓄積するのに効果的であると考えられます。膵臓癌に対する腫瘍内注入法は、腫瘍の位置によっては、現時点で EUS-FNI 法が応用可能です。EP に関しては、ヒト体内での EP 実施技術を検討したいと考えています。

アテロコラーゲンは、臨床的に軟部組織欠損に対する皮内注射に安全に使用されています。また、遺伝子治療において、Cationic Liposome は臨床研究に応用されています。 ^{157}Gd 化合物「マグネスコープ」は、臨床的に MRI 造影剤として使用されています。ヒアルロン酸ナトリウムは関節内注射に使用され、プロタミンはヘパリンの中和に使用されます。したがって、これら四元複合体で構成された ^{10}B SH-plex/ ^{157}Gd -plex は、臨床的に安全な方法として使用できると考えられます。これらの技術を、遺伝子治療や電気化学療法を含む BNCT/GdNCT

に実際に適用し、局所進行腫瘍に対する集学的治療に活用することを期待しています。また、より安全で安定した¹⁰B/¹⁵⁷Gd送達システムの検討と開発を目指していきます。

【参考文献】

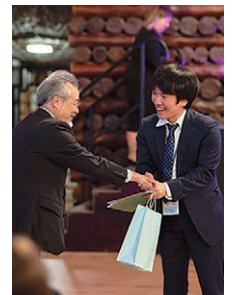
- [1] Yanagie H, Nashimoto M, Takahashi H., et al.: Enhancement of Tumour Growth Suppression by Electroporation with Intra-Tumoural Injection of Gadolinium-Polyplex for Gadolinium-Neutron Capture Therapy to Pancreatic Cancer Model in vivo. KURNS Reports 2022, R3047.
- [2] Mi P, Yanagie H, Takahashi H et al.: Block copolymer-boron cluster conjugate for effective boron neutron capture therapy of solid tumors., J Control Release. 2017, 254: 1-9.
- [3] Sekine Y, Maruyama K, Yanagie H, et al.: 新型リポプレックス「Qplex」による遺伝子送達の強化、Progress in Drug Delivery System IX, 2000, 23-30.

最後に、本研究発表をベストポスター賞に選出頂きました第19回日本中性子捕捉療法学会学術大会 大会長の山本哲哉先生、学会理事長の井垣浩先生、学術大会事務局の皆様並びに審査員の先生方、NCT letterでの執筆の機会を与えて頂きましたNCT letter編集委員の皆様にご心より御礼申し上げます。

International Congress on Neutron Capture Therapy ICNCT20 Fairchild Awardを受賞して 「Exploring boron neutron capture therapy as a promising treatment for spinal cord gliomas in vivo efficacy in rat models」

大阪医科薬科大学 医学部 脳神経外科

辻野 晃平



大阪医科薬科大学 医学部 脳神経外科の辻野晃平と申します。この度、2024年6月にポーランド（クラクフ）にて開催されました、International Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT) 20におきまして、Fairchild awardを受賞しましたので、ご報告いたします。名誉ある賞を受賞することができ大変嬉しく存じます。

私の今回の発表内容は、脊髄神経腫瘍に対する中性子捕捉療法（BNCT）の適応拡大に向けた基礎研究でございます。当研究室では、ラット悪性神経腫瘍モデルを用いたBNCTの基礎研究が確立しており、これまで新規ホウ素薬剤を用いたホウ素中性子捕捉療法の可能性などを数多く報告してまいりました。今回、同じ中枢神経系に発生する脊髄神経腫瘍に着目し、BNCTの適応拡大を目指した実験を計画しました。脊髄神経腫瘍は、頭蓋内神経腫瘍と同様に浸潤性のがんであり、予後は極めて不良とされています。また、脊髄髄内には重要な神経繊維が多数走行しているため、神経機能維持の観点から腫瘍の完全な摘出が難しく、部分生検に留まることが少なくありません。そのため、腫瘍浸潤部を含めた術後化学・放射線治療が重要ですが、希少疾患であることから治療に対するエビデンスが乏しく、有効な治療法がないのが現状です。また、放射線治療後に再発した場合には、耐容線量の観点から次なる治療選択が限られてしまいます。腫瘍細胞へホウ素薬剤を集積させ、選択的に腫瘍細胞のみを破壊することが可能なBNCTが治療選択肢として有望と考えました。ラット脊髄神経腫瘍モデルを作製し、各臓器の生体内ホウ素分布実験並びに中性子照射実験を行いました。治療評価項目として、生存期間に加え、腫瘍細胞移植後の後肢筋力をBasso、Bresnahan、Beattie (BBB) scoreで経時的に評価しました。ラット神経腫瘍細胞であるF98ラット神経腫瘍細胞を第9-10胸椎レベルの脊髄内に移植することで、ラット脊髄神経腫瘍モデルを作製しました。脊髄神経腫瘍モデルに対してBoronophenylalanine (BPA)を静脈内投与したところ、静脈内投与終了後2.5時間後において、腫瘍内ホウ素濃度は $26.6 \pm 5.8 \mu\text{g B/g}$ とBNCTを行うのに十分な値となりました。また、ホウ素濃度の腫瘍/正常脊髄比は、5.0と良好な腫瘍集積を示唆しました。これらの結果を持って中性子照射実験をデザインしました。治療実験によるBNCT群の生存期間延長効果並びにBBB scoreの低下の抑制が示されました。一方で、偽手術群（mediumのみを脊髄内に移植した群）、並びに正常ラットに対してBNCTを行った群はいずれも死亡個体はおらず、BBB scoreも維持されており、脊髄腫瘍に対するBNCTの安全性も示唆されました。脊髄は体外からの距離が比較的短く深部病変となりにくいため必要線量を集積させやすいこと、BNCTの高い腫瘍選択性から放射線治療後の再照射の際の線量計画で安全な範囲での照射を調整できること、頸椎レベルでの照射は

頭頸部癌への BNCT で安全性が示されていることから脊髄神経膠腫に対する BNCT は実現可能性を秘めていると考えます。

以上が私の研究内容でございます。脊髄神経膠腫は希少疾患ではありますが、有効な治療法がない現状、新たなる治療の選択肢である BNCT は社会的にも需要があると考えます。今回の研究が拍車となり、BNCT の適応拡大がさらに進んでいくことを切に願います。

最後に本研究をご指導くださいました川端信司先生、共同利用としてマシンタイムを与えてくださいました鈴木実教授をはじめとする京都大学複合原子力科学研究所の皆様にご心より感謝申し上げます。

【参考文献】

Kayama R, Tsujino K, Kawabata S, et al. Translational research of boron neutron capture therapy for spinal cord gliomas using rat model. Scientific Reports 2024 April 9, 14(1): 8265.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) Breakthrough 2023 Conquer Cancer Merit Awards を受賞して

「The Efficacy of boron neutron capture therapy with folate receptor targeted boron carrier in F98 rat brain tumor models」

大阪医科薬科大学 医学部 脳神経外科

辻野 晃平



大阪医科薬科大学 医学部 脳神経外科の辻野晃平と申します。この度、2023年8月に横浜にて開催されました、American society of Clinical Oncology (ASCO) Breakthrough 2023にて Conquer Cancer Merit Awards を受賞することが出来ましたので、ご報告いたします。

私の発表内容は、葉酸受容体を標的とする新規ホウ素薬剤を局所投薬するホウ素中性子捕捉療法に関する基礎研究です。東京工業大学の中村浩之教授が開発された新規ホウ素薬剤 Pteroyl-Boron-conjugated 4-iodophenylbutanamide (PBC-IP) を使用してラット脳腫瘍（神経膠腫）モデルに対して実験を行いました。PBC-IP は葉酸受容体を標的とした新規ホウ素薬剤です。葉酸受容体は、悪性神経膠腫に多く発現している一方で、正常組織での発現は低いとされています。つまり、腫瘍選択性が高いホウ素薬剤となっています。また、本薬剤は、Convection-enhanced delivery (CED) という投与方法で脳腫瘍内に局所投薬を行いました。CED は、腫瘍内に直接薬剤を投与するために、悪性神経膠腫をはじめとする脳実質内腫瘍への化学療法で問題となる脳血液関門 (Blood-Brain-Barrier: BBB) を克服できるドラッグデリバリーシステムとして注目されています。また、局所投薬のため、薬剤の全身毒性を回避することができ、高用量の薬剤を標的部位へ到達させることができる利点があります。新規ホウ素薬剤である PBC-IP を CED で投与するホウ素中性子捕捉療法の有用性について、ラット脳腫瘍モデルを用いて証明いたしました。PBC-IP (500 μ g B/mL, 200 μ L) を F98 ラット脳腫瘍モデルに対して CED 投与 (8 μ L/h) しました。投与終了後の経時的な腫瘍内ホウ素濃度を測定しました。CED 投与終了後3時間後において腫瘍内ホウ素濃度が BNCT を行うのに十分であることを確認しました。(20 μ g B/g 以上) BPA を F98 ラット脳腫瘍モデルに対して静脈内投与した際の腫瘍内ホウ素濃度は、静脈内投与終了後 2.5 時間後に最大となりました。また、F98 ラット脳腫瘍モデルに対する中性子照射実験を行い、生存期間で治療効果を評価しました。具体的には①未治療群、②中性子照射単独群、③ BPA 静脈内投与後に中性子照射群、④ PBC-IP CED 投与終了後3時間後に中性子照射群、⑤ PBC-IP CED 投与並びに BPA 静脈内投与終了後に中性子照射群の5群で評価しました。未治療群と比較して全ての BNCT 群で有意に生存期間が延長しました。(Log-rank 検定 $p < 0.05$) また、PBC-IP 単独投与照射群は、50%の長期生存 (90 日以上) を認め、BPA を静脈内投与した BNCT (Median Survival Time: 37.0 日) を超える効果が示されました。($p < 0.05$) また、既存薬剤である BPA と併用することでさらに生存率が上昇する良好な結果でした。F98 ラット脳腫瘍モデルに対する BNCT の効果は BPA を用いた BNCT であっても未治療群と比較して2週間程度の生存期間延長に留まるため、PBC-IP を CED で投与する BNCT の劇的な治療効果は注目に値すると考えています。更なる実験的検討が必要と考えます。

以上が私の発表内容でございます。いかに腫瘍細胞へホウ素を集積させることができるかが課題である BNCT

において、現在臨床に使用されている BPA の他に新規ホウ素薬剤の開発が急務であります。本発表内容の続報として、PBC-IP の薬剤特性に着目した論文を執筆いたしました。これらの結果を基に非臨床試験の準備段階であり、今後臨床応用が期待されています。

最後に、本研究をご指導くださいました、川端信司先生、柏木秀基先生、薬剤を提供くださいました中村浩之先生、共同利用としてマシンタイムを与えてくださいました鈴木実教授をはじめとする京都大学複合原子力科学研究所の皆様にご心より感謝申し上げます。

【参考文献】

Nishimura K, Kashiwagi H, Morita T, et al. Efficient neutron capture therapy of glioblastoma with pteroyl-*closo*-dodecaborate 4- (p-iodophenyl) butyric acid (PBC-IP) . J Control Release. 2023 Aug; 360: 249-259.

Tsujino K, Kashiwagi H, Nishimura K, et al. Nonclinical Pharmacodynamics of boron neutron capture therapy using direct intratumoral administration of a folate receptor targeting novel boron carrier. Neuro Oncology Advance. 2024 Apr 22; 6(1): vdae062.

International Congress on Neutron Capture Therapy - ICNCT20 受賞者寄稿 Best Poster Prize

「Implementation of OSLD for quality control of gamma ray dose measurement of an accelerator-based neutron source」

呼尚徳^{1, 2}、中村泰基³、片浦隆介³、菅啓大³、武川哲也³、秋田和彦¹、
笹木彬礼¹、野尻摩依⁴、松林錦²、高田卓志²、田中浩基²、鈴木実²、
二瓶圭二^{1, 5}、小野公二⁶



¹大阪医科薬科大学 関西 BNCT 共同医療センター

²京都大学 複合原子力科学研究所 粒子線腫瘍学研究センター

³住友重機械工業株式会社

⁴京都大学大学院 工学研究科 原子核工学専攻

⁵大阪医科薬科大学 放射線腫瘍学教室

⁶大阪医科薬科大学 BNCT 共同臨床研究所

この度、ポーランドのクラクフで開催された第 20 回国際中性子捕捉療法学会において、最優秀ポスター発表賞を受賞させていただきました大阪医科薬科大学の呼尚徳でございます。研究発表のタイトルは「加速器ベースの中性子源のガンマ線線量測定の品質管理における OSLD の実装」です。今回の受賞は、私個人の力で得たものではなく、職場の皆さんからのご協力をいただいた成果だと身に染みて感じております。

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)用に設計された中性子源は、中性子とガンマ線の混合物で構成されています。これらのガンマ線は、腫瘍とその周囲の正常組織の両方に影響を与える無視できない非特異的な線量と見なされます。BNCT 加速器の増加に伴い、混合中性子/ガンマ線照射場におけるガンマ線線量を測定するための装置が必要です。

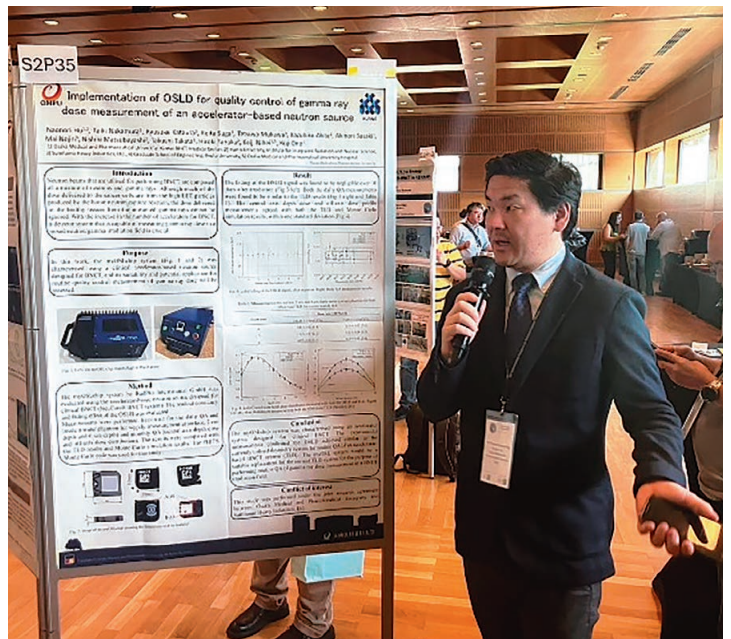
現在、BNCT 照射場におけるガンマ線線量は、石英ガラスに封入された BeO TLD を使用して測定されています。しかし、この種の TLD は、もはや市販されていません。臨床 BNCT システムのガンマ線測定に関する推奨される継続的な品質保証を実施するためには、代替の線量測定システムが必要です。最近では、混合放射線環境におけるガンマ線線量測定のために、OSLD 検出システムの使用が調査されています。本研究では、臨床 BNCT システムを使用した定期的な品質管理試験のために、RadPro International GmbH の myOSLD システムの使用を調査しています。

OSLD の読出しの安定性、線形性、線量率効果、および方向依存性が評価されました。自由空気中および水ファントム測定が実施され、TLD 結果およびモンテカルロシミュレーション結果と比較されました。読出しの安定性

は1か月間にわたって安定しており、TLD結果と類似していることが確認されました。OSLDの読出し信号は、プロトン電荷が3.6 Cまでの範囲で、決定係数 ($R^2=0.999$) が高く、線形であることがわかりました。信号の消失、線量率、および方向依存性の顕著な影響はありませんでした。中心軸深度線量およびオフ軸線量プロファイル測定は、1標準偏差以内で、TLD およびモンテカルロシミュレーション結果と一致していました。

OSLDは、現在の定期的な品質管理試験に使用されている線量測定システムと同等、またはそれ以上の結果を達成しました。現在のTLDシステムは、BNCT照射場におけるガンマ線線量測定のための定期的な品質保証を実施するために、OSLDシステムに置き換えることができます。

本学会への参加は大変貴重な学びの機会となり、世界中の尊敬する先生方と共に研究を発表する機会をいただけたことに感謝しています。最後に、ポスター賞に投票して下さった皆様、そしてNCT Letterでの執筆の機会を与えて下さった広報委員会の先生方に心より感謝申し上げます。また、本研究に対する財政的支援をして下さった住友重機械工業株式会社にも感謝いたします。今後も研鑽を重ねてまいりますので、引き続きご指導ご鞭撻のほどお願い申し上げます。



左上：大阪医科薬科大学参加メンバーの集合写真、左下：ポスター賞の賞品、右：ポスター発表時の写真

論文紹介

論文紹介 (医学分野)

弘前大学医学部附属病院 放射線治療科

廣瀬 勝己



論文タイトル：

Safety of boron neutron capture therapy with Borofalan (^{10}B) and its efficacy on recurrent head and neck cancer: Real-world outcomes from nationwide post-marketing surveillance

論文著者：

Mariko Sato, Katsumi Hirose, Satoshi Takeno, Teruhito Aihara, Keiji Nihei, Yoshihiro Takai, Toshimitsu Hayashi, Kosuke Bando, Hitomi Kimura, Keisuke Tsurumi, and Koji Ono

出典：

Cancers (2024) 16(5): 869
<https://doi.org/10.3390/cancers16050869>

抄訳：

本邦での局所進行・局所再発頭頸部癌 (LA/LR-HNC) 患者を対象に、ボロファラン (^{10}B) を用いた BNCT の実臨床における安全性と有効性を評価した。この前向き多施設観察研究は 2020 年 5 月に開始され、規制当局の指示に従ってボロファラン (^{10}B) を投与されたすべての患者が登録された。少なくとも 150 例が登録されるまで継続され、薬剤、治療機器、BNCT に起因する有害事象が評価された。また LA/LR-HNC 患者については有効性が評価された。登録された 162 名の患者の内訳は、頭頸部扁平上皮癌 SCCHN 144 名、頭頸部非扁平上皮癌 NSCCHN 17 名、膠芽腫 1 名であった。治療関連有害事象 TRAE は、急性期として高アミラーゼ血症 84%、口内炎 51.2%、唾液腺炎 50.6%、脱毛症 49.4% を、晩期として嚥下障害 4.5%、口渇 2.6%、皮膚障害 1.9% を認めた。再発 SCCHN 患者の 1 年および 2 年全生存率はそれぞれ 78.8%、60.7% であった。今回の市販後調査により、実臨床における LA/LR-HNC 患者に対するボロファラン (^{10}B) を用いた BNCT の安全性と有効性が確認された。

コメント：

本報告は保険診療として国内で実施された BPA-BNCT の実臨床成績を反映する初めての報告である。161 例と十分な頭頸部癌症例数が登録され、実臨床における偏りのない患者背景での治療の安全性や生存率の実態を示したデータは大変貴重である。ただし、期間中に薬剤が投与されたにもかかわらず照射が断念された症例や、非頭頸部癌症例データがノイズとして含まざるをえなかったのは残念な点であった。本報告では腫瘍一次効果として奏効率についても触れられているが、BNCT 後に他の抗腫瘍治療が実施された上で RECIST 判定がなされた症例が含まれていたことがのちに明らかになっており、純粋な BNCT 単独での抗腫瘍効果を示すものではないことに注意しなければならない。この点に関しては現在出版社に修正稿を提出中である。なお保険診療下での LA/LR-HNSCC に対する BNCT 単独の奏効率や完全奏効率については、別に我々のグループが報告しており、良好な結果が示されているのでそちらを参考にされたい。^{1,2)}

本研究においては腫瘍線量の集計が試みられたものの、線量計算に用いられていた腫瘍 CBE factor や腫瘍正常組織ホウ素濃度比 T/N のパラメーターについては施設間での統一がなされていなかった。一方の施設では治験時ならびに薬事承認申請の際に申告された数値が使用され、もう一方の施設では過去の原子炉の症例解析に基づく独自の値が採用されていたためである。それゆえ最終的に腫瘍線量の集計は実施されず腫瘍線量と腫瘍応答性についての関係は不明であった。線量評価について事前の取り決めがあれば、このような状況は回避できたはずである。今後このようなことがないように、どのような線量計算パラメーターを使用すべきかについて当学会での継続的な議論が必要である。

1) Hirose K and Sato M. Int J Radiat Oncol Biol Phys (2024) *In press*. (DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.03.041>)

2) Sato M and Hirose K. Radiother Oncol (2024) 198:110382. (DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110382>)

論文紹介 (生物学)



大阪医科薬科大学 脳神経外科

藤川 喜貴

論文タイトル：

BNCT pancreatic cancer treatment strategy with glucose-conjugated boron drug

論文著者：

Takuya Fujimoto, Fuminori Teraishi, Noriyuki Kanehira, Tomoyuki Tajima, Yoshinori Sakurai, Natsuko Kondo, Masahiro Yamagami, Atsushi Kuwada, Akira Morihara, Mizuki Kitamatsu, Atsushi Fujimura, Minoru Suzuki, Yutaka Takaguchi, Kunitoshi Shigeyasu, Toshiyoshi Fujiwara, Hiroyuki Michiue

出典：

Biomaterials. 2024 Sep; 309: 122605.

抄訳：

切除可能な膵癌に対する根治手術を中心とした集学的治療は予後の延長が期待されるが、治療方針の決定はCA19-9バイオマーカー値に依存している。ホウ素中性子捕捉療法(Boron neutron capture therapy:BNCT)は、腫瘍高集積ホウ素薬剤と中性子照射を用いた化学放射線療法である。本研究の目的は、膵臓癌に対するBNCTのための新規ホウ素薬剤を検討することである。バイオインフォマティクスを用いて、現行のBNCT用ホウ素アミノ酸(BPA)薬剤の膵臓癌への取り込みを評価した。BPAを取り込むトランスポーターであるアミノ酸トランスポーターLAT1の発現は膵臓癌では低く、CA19-9高値の膵臓癌ではさらに低かった。対照的に、グルコーストランスポーターはCA19-9高値の膵臓癌で高発現であり、LAT1の発現とは逆相関であった。膵臓癌におけるEPR効果の低さを考慮し、グルコースにホウ素BSHを結合させた低分子化合物Glucose-BSHを合成し、膵臓癌における特異的な取り込みを確認した。Glucose-BSHの取り込みは、腫瘍微小環境に適合した環境で確認された。治療中中性子照射によるグルコースBSHの治療効果と安全性をBNCTで確認した。高CA19-9膵臓癌に対するプレジジョン・メディシンBNCTを応用したGlucose-BSHホウ素創薬研究について報告する。

コメント：

膵臓癌に対する治療は早期発見および外科摘出がその中核を担う。しかしながら、実際に手術が可能な症例は全体の10-20%程度とごく限られている。多くの症例では血中CA19-9が上昇しており、手術を可能にするためには術前にCA19-9値を低減させる必要がある。筆者らは、膵臓癌においてLAT1発現が低く、既存薬BPAを用いたBNCTの効果があまり期待できないことを踏まえ、逆に高発現しているグルコーストランスポーターに着目した。Glucose-BSHの創薬から始まり、in vitroおよびin vivo実験を通じてCA19-9高産生膵臓癌へのBNCT有効性を実証し、さらには実臨床における照射線量シミュレーションも行っている。まさに創薬・基礎研究から実臨床への応用まで、一連のステップがすべて凝縮された研究内容になっている。

本研究結果に基づき、筆者らはCA19-9高値で切除不可能な膵臓癌患者に予めBNCTを行うことで手術が可能な状態へと導く、「プレジジョン・メディシンBNCT」を提唱している。プレジジョン・メディシンとはゲノム情報などを活用し、個々の患者さんに適した治療・予防法を提供する医療である。このプレジジョンBNCTが実臨床へ適応され、多くの患者さんの予後改善に寄与することを願ってやまない。

論文紹介（物理工学分野）



筑波大学 医学医療系 教授

熊田 博明

論文タイトル：

Introduction to the Monte Carlo dose engine COMPASS for BNCT

論文著者：

Wan-Bing Zhong, Jiang Chen, Yi-Chiao Teng, Yuan-Hao Liu

出典：

Scientific reports (2023) 13: 11965

抄訳：

BNCTを実施するためには、まず事前に治療計画システム（Treatment planning system、以下TPS）を使って照射シミュレーションを実施して腫瘍周辺の各部位に付与される線量の分布を算出し、最適な照射条件（ビーム照射位置、照射時間など）を決定する必要がある。中性子を照射するBNCTでは、ホウ素-10、及び、各組織を構成する元素と中性子との反応が複雑で多様であるため、通常、線量計算にはモンテカルロ法（以下、MC）が用いられる。従来のBNCT用TPSには、米国・国立ロスアラモス研究所が開発したMCNPや日本のPHITSなどの汎用のMC計算コードが組み合わされている。汎用のMCコードを採用することで、TPS開発の難易度を下げることができる一方で、汎用のMCコードは様々な用途に使えるように多くの機能や処理が組み込まれており、BNCT関連の線量計算を実施する場合には余計な処理も発生するため、計算に長時間を要してしまう。著者らは、BNCT線量のTPSとして新たにNeuMANTAを開発整備し、このシステム開発の一環として専用のMC計算コード：COMPASSを開発した。本論文では、このCOMPASSの特徴を紹介し、その計算精度と計算性能（計算時間）について検証を行った結果を示している。

COMPASSは、線量計算を効率的に実施するため、①粒子輸送処理の適切な中性子断面積を検索する方法として、従来のバイナリー検索法に変えてハッシュ検索法と呼ばれるアルゴリズムに変更している。また、②人体形状の計算モデル設定には空間を格子状に分割する“ボクセル法”を採用しているが、従来法では粒子が格子を跨ぐ毎に処理を行っていたが、COMPASSは粒子が同じ材質を跨ぐ場合はステップを省略して効率化している。さらに、③統計誤差の算出処理においても、COMPASSはこの処理も見直している。また、④多数のCPUと計算機の並列化も標準で搭載している。④の並列化を除く3つの処理の変更、改良によって、従来の汎用MC計算コードに比べて粒子の輸送計算を理論上で約50%の効率化を図った。

COMPASSの計算精度と計算性能を検証するため、MCNP6との比較を実施した。人体頭部のCT画像を基に頭頸部がんに対する照射を想定した計算モデルを作成し、それぞれのMC計算コードでの計算を実施して結果を比較した。COMPASSの計算値は、MCNP6の計算値に対して高い精度で一致した。最も大きな差異は、最大光子線量で約3%であったが、総線量中の光子（ γ 線量）の寄与は大きくはないため、総線量で評価するBNCTの治療計画では、十分な計算精度を担保している。また、各部位の線量を線量体積ヒストグラム（DVH）で評価した結果も、COMPASSの線量値は、MCNP6とほぼ一致した。計算時間の評価では、MCNP6での計算速度に対して、COMPASSの計算は2～3倍高速であることを確認した。並列計算機を組み合わせることで、頭頸部がんの症例に対する線量評価を約30分未満の計算で完了できることを確認した。実際には14CoreのPCを4台並列化することで計算を10分以内で完了でき、将来的には1ケース当たり5分以内の計算で線量評価を完了できると考えている。

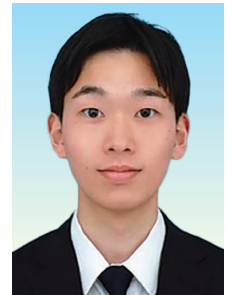
コメント：

BNCT 実施において TPS による治療計画作業は必須であるが、現状の MC 法での線量計算では、計算に非常に時間がかかってしまうことが課題となっている。日本の各治療装置メーカーが開発整備している BNCT 用 TPS には、日本原子力研究開発機構が開発、公開している PHITS を採用している。PHITS の中性子と光子の輸送計算処理は、これまでに十分な検証が行われており、また、BNCT への適用性と実績が多くある。薬事登録の観点からも、MC コードを汎用のシステムを使うことで、線量計算処理の検証作業を軽減することができる。その一方で公開されている計算コードは、BNCT 関連の線量計算以外の多くの用途にも対応するため、種々の機能や処理が組み込まれており、計算効率は高くない。特に汎用高度であるため、計算速度よりも処理の正確さ、精度を担保することを優先して開発されている。これにより BNCT の線量計算では、1つの計算条件の線量計算を実施する際に長時間（数時間？）の計算が必要となる。よって治療前に多くのシミュレーションを実施することができず、その患者に対して最適な照射条件を導けていない可能性も生じてしまう。これらの観点から、本論文に書かれている BNCT の線量計算に特化した MC 計算コード：COMPASS の開発は非常に重要であり、この分野に大きな影響を与える可能性がある。この論文での記載では、1ケース当たりの線量評価を 10 分以内、将来的には 5 分以内で実現すると書かれており、もしこれが実現する場合は、従来の X 線治療や粒子線治療の治療計画作業と同等の作業が可能になることが見込まれ、事前により多くのシミュレーションを実施でき、個々の患者に対して最適な照射条件の導出→治療計画の立案が可能になることが期待できる。また本論文には、MC 計算の高速化、効率化の具体的な処理方法も記載されており、今後、専用の BNCT 用の MC コードを新たに開発する場合でも、参考になる内容である。

論文紹介（薬学・化学）

東京大学大学院 総合文化研究科 広域科学専攻 特別研究学生

登倉 大貴

**論文タイトル：**

Active control of pharmacokinetics using light-responsive polymer-drug conjugates for boron neutron capture therapy

論文著者：

Daiki Tokura, Kakeru Konarita, Minoru Suzuki, Keisuke Ogata, Yuto Honda, Yutaka Miura, Nobuhiro Nishiyama, Takahiro Nomoto*

出典：

Journal of Controlled Release 371 (2024) 445-454

抄訳：

熱中性子は患部以外の部位においても散乱するため、BNCT において高い抗腫瘍効果を得ながら正常組織への被曝を抑えるためには、腫瘍内ホウ素濃度が 25ppm 以上かつ腫瘍と血液のホウ素濃度比 (T/B 比)、周囲の正常臓器とのホウ素濃度比 (T/N 比) が 2.5 以上であることが求められる。現在、これらの要求を満たし唯一承認されているホウ素薬剤はボロノフェニルアラニン (BPA) である。BPA は腫瘍細胞に発現するアミノ酸トランスポーター LAT1 に認識され高い腫瘍取り込みを示すが、LAT1 陰性の腫瘍に対する効果はしばしば限定的であることが報告されている。そのため、そのような LAT1 陰性腫瘍に対してホウ素を選択的に送達することを目的として、高分子ミセル、リポソーム、生体適合性ポリマー等の薬物送達システム (DDS) を利用した研究が進められてきた。これらの DDS は一般的に腫瘍血管から腫瘍組織に漏出する機会を増やすことにより腫瘍集積性を高めるため、血中滞留性が極めて高いという特徴がある。実際、腫瘍に集積する DDS の代表例である poly

(2-hydroxypropylmethacrylate) (PHPMA) は、分子量が高いほど血中滞留性が高くなり腫瘍集積性も向上する。一方、血液中からのクリアランスという観点では、分子量が低いほど効率よく尿中に排泄される。すなわち、高い腫瘍集積量を得ようと血中滞留性を高めると T/B 比が低減し、T/B 比を高めようとして血中滞留性を低下させると腫瘍集積量が低下してしまうという、腫瘍集積量と T/B 比のジレンマが存在する。それ故に、従来の抗がん剤のために設計された DDS を BNCT に単純に転用するだけでは、高い腫瘍内ホウ素濃度と T/B 比を両立することは極めて困難であるといえる。しかし、これらを両立させることができなければ、臨床において抗腫瘍効果を高めることはできない。このジレンマを解決する方法として、本研究では、腫瘍に効率的にホウ素を送達しながら、光照射により速やかに血中から排出させることができる DDS を開発している。本 DDS は、血中滞留性が高く腫瘍集積量も高い PHPMA 誘導体の側鎖に、単剤では即座に腎排泄されるホウ素クラスターを光開裂リンカーで結合した構造を持つ。マウス皮下腫瘍モデルにおいて尾静脈注射された本 DDS は高い血中滞留性と腫瘍集積性を示し、T/B 比は 1 程度であった。しかし、正常組織（腹部）に光照射を行うと血中に滞留する DDS のリンカーが開裂し、ホウ素クラスターが放出され速やかに尿中に排出された。その結果、腫瘍集積量を低下させることなく血中ホウ素濃度を下げることになり、T/B 比を約 3 倍向上させることができた。この方法により、従来の DDS では達成することが困難であった高い腫瘍集積率と T/B 比を両立することができ、臨床を模倣した実験条件において本 DDS は有意に高い BNCT 効果を示した。

コメント：

筆者らは、DDS のデータセット (N=300) を用いて機械学習分析 (SHAP 解析) を行い、腫瘍集積には血中滞留性が最も大きく寄与することを見出しており、BNCT に求められる要素をすべて満たす DDS を開発するためには、従来とは根本的に異なるアプローチを創る必要があると考えた。そこで、今まで薬物動態を積極的にコントロールしようとする研究がほとんどないことに着目し、単純なデバイスでも高度な時空間分解能で操作することができる光を用いて薬剤の体外排出を促進する本手法を着想した。BNCT の適応拡大のためには、腫瘍選択的に集積するホウ素薬剤の開発が欠かせないが、腫瘍集積量を増加させるだけでなく、正常組織からのホウ素薬剤のクリアランスを能動的に促進することも非常に重要な観点であると筆者らは考えている。

掲示板

下記詳細は日本中性子捕捉療法学会ホームページをご参照ください。
(※今号は発刊の遅延に伴い終了済みの学会情報が含まれます)

■ 令和6年度 日本中性子捕捉療法学会認定医試験の実施

試験日：2024年7月25日（木）
会場：関西 BNCT 共同利用センター・3階会議室
第6回口頭試験：15時30分～16時30分
第7回筆記試験：14時00分～15時00分
申請期間：2024年5月8日（水）～7月11日（木）

■ 第20回日本中性子捕捉療法学会学術大会：2024年7月26日（金）～27日（土）

会場：大阪医科薬科大学 看護学部 講堂（大阪府高槻市）
大会長：横浜市立大学 医学部 脳神経外科 主任教授 山本 哲哉 先生

■ 第12回 BNCT 講習会のお知らせ

第20回日本中性子捕捉療法学会学術大会（2024年7月26～27日、大阪）に合わせて、第12回 BNCT 講習会を下記のとおり開催いたします。

日時：2024年7月25日（木）17:00～18:30
場所：大阪医科薬科大学 看護学部講堂（大阪府高槻市）
参加費：1,000円（当日現地参加登録の場合、1,500円）
講師：大阪医科薬科大学 放射線腫瘍学教室 二瓶 圭二 先生 「BNCTの過去・現在・未来」
大阪医科薬科大学 関西 BNCT 共同医療センター 呼 尚徳 先生
「BNCTの線量評価：原理・測定・計算」

受付期間：2024年7月18日（木）23:59まで
※会場の大きさの関係より、先着300名にて締め切らせていただきます。

■ 日本中性子捕捉療法学会市民公開講座

テーマ：ホウ素中性子捕捉療法：BNCTを患者さんに届けるために
日時：2024年7月28日（日）午前10時～12時（開場9:30）
会場：高槻城公園芸術文化劇場 太陽ファルマテックホール（大阪府高槻市野見町6-8）
定員：180名（オンデマンド放映あり）

■ 第21回日本中性子捕捉療法学会学術大会：2025年7月25日（金）～26日（土）

会場：長崎大学 医学部 記念講堂・良順会館
大会長：長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 分子標的医学分野・分子標的医学研究センター
教授 益谷美都子

■ 11th Young Researchers' BNCT meeting (YBNCT)

日時：2025年 詳細未定
会場：海南島、中国

■ The 21th International Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT 21)

日時：2026年 詳細未定
会場：ブエノスアイレス、アルゼンチン

編集後記

NCT letter 第11号の刊行が遅れてしまいましたが、ようやく皆様にお届けできることとなり、少し安堵しております。前号まで編集長を務められていた益谷美都子先生の後任として、広報委員会の一部門であるNCT letterの編集長を拝命いたしました。加藤逸郎先生や益谷先生をはじめ、先人の方々のご尽力により、NCT letterは継続的な取り組みとして定着しております。そのため、責任の重さを感じながらも、手探りの部分も多く、私自身の至らなさもあり今号の発刊が遅延してしまいましたこと、深くお詫び申し上げます。

第11号は、当学会が法人化したことを記念する号となっております。巻頭では、理事長の井垣浩先生から温かいご挨拶を頂戴いたしました。今後、法人格を持つ学会として、さらなる発展に期待したいと思います。

今回の特集では、2024年にポーランド・クラクフで開催されましたICNCTを取り上げ、ICNCTでご活躍されました先生方から多くのご寄稿をいただきました。ICNCTでの学会活動は、JSNCT会員の皆様にとっても重要な位置づけであり、今回の完全対面形式での開催にも多くの会員の先生方がご参加されておりました。ICNCTは2年に一度の開催ですので、次回の機会には、ぜひご参加いただき、世界中の研究者と進んだ議論を共有していただければ幸いです。

編集長としてNCT letterを手がける中で、持続可能なシステムの構築が必要であると強く感じております。通年での記事募集や論文紹介の整理、特集や企画の提案など、会員の皆様の声を反映させ、NCT letterが長く続く委員会活動として定着するよう努めてまいります。

また、編集にご協力いただける会員の方々も随時募集しておりますので、ぜひ皆様のお力添えをお願い申し上げます。

広報委員会委員一同

● 広報委員会委員：

渡邊 翼（京都大学・複合研）、田中 浩基（京都大学・複合研）、松本 孔貴（筑波大学）、野本 貴大（東京大学）、中村 哲志（国立がん研究センター）、井垣 浩（国立がん研究センター）、粟飯原 輝人（大阪医科薬科大学）

● NCT letter 担当委員：

益谷 美都子（長崎大学）、加藤 逸郎（大阪大学）、影治 照喜（徳島県立海部病院）、安藤 徹（神戸学院大学）、村田 勲（大阪大学）、井川 和代（岡山大学）、廣瀬 勝己（弘前大学医学部附属病院 放射線治療科）

● 広報委員会委員長、NCT letter 編集長：

川端 信司（大阪医科薬科大学）