

NCT letter 第12号

2025年 7月



目 次

NCT letter 第 12 号刊行によせて ■ 「BNCT の普及と発展に向けて—JSNCT が果たすべき役割と国際連携—」	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 20 回日本中性子捕捉療法学会学術大会 ■ 第 20 回日本中性子捕捉療法学会学術大会報告・開催案内	5
第 20 回学術大会大会長 大阪医科大学（放射線腫瘍学教室・関西 BNCT 共同医療センター）二瓶 圭二	
■ 第 20 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 20 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 大阪医科大学（関西 BNCT 共同医療センター）粟飯原 輝人	
■ 第 21 回日本中性子捕捉療法学会学術大会報告・開催案内	8
第 21 回学術大会大会長 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 益谷 美都子	
ISNCT 就任のごあいさつ ■ 国際中性子捕捉療法学会のこれまでとこれから	9
国際中性子捕捉療法学会 理事長 筑波大学 名誉教授、茨城県立医療大学 名誉教授、順天堂大学 客員教授 松村 明	
■ ISNCT 新 Board of Councilor・Technical Committee Chairman 就任のごあいさつ	11
大阪医科大学（放射線腫瘍学教室・関西 BNCT 共同医療センター）二瓶 圭二	
■ BOC リスト	13
追悼 ■ 佐藤岳実さんを偲ぶ —彼との出会いが無ければ現在の加速器 BNCT は無かった—	14
小野 公二（大阪医科大学）、丸橋 晃（元京大原子炉実験所）	
■ 会員訃報に寄せて～BNCT 用加速器中性子施設実現の功労者 佐藤岳実さんを偲んで	15
北海道大学 名誉教授 鬼柳 善明	
■ 会員訃報に寄せて～BNCT 用加速器中性子源の薬事	16
ストリーム・サイエンス株式会社 代表取締役社長 小澤 健夫	
特集 ■ 連携のちから——BNCT 創薬支援の現場から	18
大阪医科大学 医学部 脳神経外科学 川端 信司	
■ Precision BNCT によるホウ素薬剤創薬と治療薬選択会員間交流：マイラボ～NCT により広がる新たな世界	19
岡山大学 異分野融合教育研究機構 中性子医療研究センター 道上 宏之	
■ 京都大学複合原子力科学研究所における「加速器 BNCT 研究推進ユニット」の設置と展望	21
京都大学 複合原子力科学研究所 田中 浩基	
■ SPARC プロジェクトにおける BNCT 教育プログラムの実施報告：インド IIT Indore における国際連携の教育活動	22
東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所 中村 浩之	
■ マイラボ、そして BNCT という知のフロンティア—異分野連携で挑む次世代がん治療—	24
筑波大学 医学医療系 生命医科学域 放射線生物学 松本 孔貴	
■ ISNCT コミュニケーション・タスク・フォース活動近況	26
大阪医科大学 呼 尚徳	
■ IAEA 協働センターの活動	27
岡山大学（中性子医療研究センター）井川 和代	

■ PTCOG(the Particle Therapy Co-Operative Group) における BNCT subcommittee活動近況報告	29
筑波大学（医学医療系） 中井 啓	
受賞	
■ 第 20 回日本中性子捕捉療法学会第 3 回三嶋記念化学賞	31
株式会社 CICS 代表取締役 最高医療責任者 今堀 良夫	
■ 第 20 回日本中性子捕捉療法学会第 3 回三嶋記念化学賞	36
公益社団法人 日本アイソトープ協会／大阪大学 核物理研究センター 畑澤 順	
■ 第 20 回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀プレゼンテーション賞	40
大阪医科大学 脳神経外科学 藤川 喜貴	
■ 第 20 回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀プレゼンテーション賞	41
第一東和会病院 耳鼻いんこう科／大阪医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 菊岡 祐介	
■ 第 20 回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀プレゼンテーション賞	42
大阪医科大学 大学院 薬学研究科 国立研究開発法人 国立がん研究センター 先端医療開発センター 平野 楓子	
■ 第 20 回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀プレゼンテーション賞	43
防衛大学校（境界科学専攻） 原田 恒介	
■ 第 20 回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀ポスター賞	44
岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 薬科学専攻 中上 莉里	
■ 第 20 回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀ポスター賞	45
南東北 BNCT 研究センター 放射線治療品質管理室 小森 慎也	
■ 第 20 回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀ポスター賞	46
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	
■ American Society of Clinical Oncology (ASCO) Breakthrough 2024 Conquer Cancer Merit Awards	47
大阪医科大学 医学部 脳神経外科 江座 健一郎	
論文紹介	
■ 論文紹介（生物学）	49
大阪医科大学 医学部 脳神経外科 紫藤（香月） 里奈	
■ 論文紹介（医学分野）	50
筑波大学附属病院（筑波大学）放射線腫瘍科（陽子線医学利用研究センター） 中井 啓	
■ 論文紹介（物理工学分野）	51
京都大学 複合原子力科学研究所 助教 松林 錦	
■ 論文紹介（化学・薬学）	52
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 小成田 翔	
掲示板	54
■ 令和 7 年度 日本中性子捕捉療法学会認定医試験の実施	
■ 第 21 回日本中性子捕捉療法学会学術大会	
■ 第 13 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	
■ 12th Young Researchers' BNCT meeting (YBNCT 12)	
■ 第 22 回日本中性子捕捉療法学会学術大会	
■ The 21th International Congress on Neutron Capture Therapy (ICNCT 21)	
■ Particle Therapy Co-Operative Group 64 (PTCOG 64)	
編集後記	56

NCT letter 第12号刊行によせて

「BNCT の普及と発展に向けて —JSNCT が果たすべき役割と国際連携—」

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



NCT letter 編集委員長の川端先生および編集委員の先生方のご尽力のおかげで、この度、NCT letter 第12号を刊行することができました。編集および執筆に携わった先生方に深く感謝申し上げます。

当学会が発行する NCT letter は、会員間の情報共有と知識の向上を目的として創刊され、これまで多くの先生方のご尽力により、着実に発展を遂げてまいりました。今号も、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）に関する最新の研究成果や臨床応用の進展、さらには人材育成や普及活動の現状など、多岐にわたる話題をお届けできることを大変嬉しく思います。

さて、BNCT 用中性子照射装置の稼働が海外でも始まっています。中国および韓国では既に自国製の中性子照射装置とホウ素薬剤を用いた臨床試験が始まっています。台湾でも、精華大学の原子炉を用いた BNCT の実施件数が着実に増えつつある中、加速器型中性子照射装置の開発も進んでいます。私自身も先日、台灣放射腫瘤學會に参加して BNCT についての講演をしてきましたが、台湾内でも BNCT は粒子線治療と並んで大変強い関心を持たれていることを実感しながら帰って参りました。

世界の先陣を切ってわが国で始まった加速器 BNCT がまず東アジア圏に広がり、今後も世界中に広がってゆくことが期待されます。この背景には、研究用原子炉を活用した長年の基礎・臨床研究の積み重ねと、異分野の研究者・医療従事者の連携が大きく寄与しています。今後も、医学物理や薬学、生物学など多様な分野との協働を一層深め、BNCT の科学的基盤の強化と臨床応用の拡大を世界に先駆けて目指して参ります。特に昨年クラクフで開催された国際中性子捕捉療法学会（ISNCT）では、筑波大学名誉教授の松村明先生が新たな理事長に選出された他、Board of Councilors には新たに 4 名の当学会会員が選出されるなど、BNCT の領域におけるわが国の重要性は今後もますます大きくなっていると信じています。また、多数の当学会会員が ISNCT の要職を占める状況において、BNCT に関する国際連携も更に活性化してゆけるものと期待しております。

それでも、BNCT の普及と発展には、専門人材の育成と社会への正しい情報発信が不可欠です。当学会では、BNCT 講習会等を通じた人材育成事業、一般市民や医療従事者への啓発活動、行政機関への情報発信など、多角的な取り組みを進めております。今後も、会員の皆様一人ひとりのご協力のもと、ISNCT とも密接に連携しながら BNCT の社会的価値を高め、より多くの患者さんに最先端医療を届けられるよう努めてまいります。

最後になりますが、「NCT letter」が会員の皆様の知的交流と新たな発見の場となることを願い、引き続きご支援・ご指導を賜りますようお願い申し上げます。

第20回日本中性子捕捉療法学会学術大会

第20回日本中性子捕捉療法学会学術大会報告・開催案内

第20回学術大会大会長

大阪医科大学（放射線腫瘍学教室・関西BNCT共同医療センター）

二瓶 圭二



この度、第20回日本中性子捕捉療法学会の大会長を拝命し、令和6年7月26～27日に大阪府高槻市にある大阪医科大学看護学部講堂にて開催いたしましたのでご報告いたします。ご存知のようにホウ素中性子捕捉療法(BNCT: Boron Neutron Capture Therapy)は、2020年6月に局所進行又は局所再発頭頸部癌に対する保険診療が始まり、現在本学と南東北BNCT研究センターの2カ所で実施されています。特に本学は加速器BNCTを実施する国内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を推進しています。

ご存知のように、日本中性子捕捉療法学会(JSNCT: Japanese Society of Neutron Capture Therapy)は、日本中性子捕捉療法研究会として発足し、2003年に第1回学術集会が開催されました。2006年に日本中性子捕捉療法学会と改名され、以降毎年学術集会を開催してきました。さらに、昨年1月には一般社団法人となり、今回は法人化後初の記念すべき学術大会となりました。

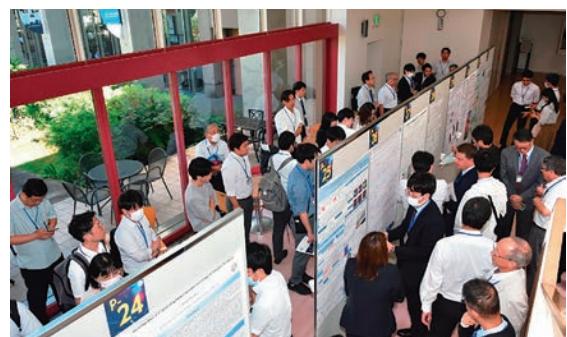
今大会のテーマは「Integration of Research for Patients」としました。中性子捕捉療法(NCT)は、医学、物理学、生物学、化学、薬学、工学など多岐にわたる分野の叡智を結集した学際的な領域です。各分野における先人の献身により、BPA(Boronophenylalanine)の開発、熱外中性子の利用、加速器の開発など、いくつかのブレイク・スルーを経て2020年に保険医療となりました。一方で、保険診療の開始から4年が経過し(学術大会開催時)、さらなる適応腫瘍の拡大、中性子利用効率の改善、照射方法の多様化、ホウ素濃度と腫瘍線量の解明、新規薬剤開発など、多くの課題が浮き彫りになる等、BNCTは最先端でありながらまだまだ発展途上の医療です。患者に提供可能な保険診療となった今、BNCTに関わる全ての研究者が「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ことが希求されています。今回の学術大会のテーマにはそのような思いを込めました。

プログラムは、学会テーマを冠した3つのシンポジウム「Integration of Research for Patients: from Clinical」、「Integration of Research for Patients: From Pharmaceutical Sciences」、「Integration of Research for Patients: From Medical Physics」を中心に、生物学、線量測定等の他分野を含む一般口演11セッション(43演題)、ポスターセッション(32演題)、理事長講演等で構成され、「For Patients」、すなわち、いかに患者に届く治療にするかを意識した活発な質疑応答がなされ、さらに、本学会の伝統である一堂に会した学際的な議論により「Integration of Research」を図ることができました。また、今回は三嶋記念化学賞の受賞記念講演のセッションを設け、大阪大学核物理研究センター次世代がん治療部門特任教授の畠澤順先生、株式会社CICS代表取締役／最高医療責任者の今堀良夫先生からそれぞれご講演をいただきました。

1日目のセッション終了後には、関西BNCT共同医療センターの見学会と懇親会が開催され、さらに議論と親交を深めることができました。懇親会では、第1回学術大会会長の本学BNCT共同臨床研究所所長小野公二先生による本学会20年の歴史を振り返るプレゼンテーションがあり、本学会のこれまでの歩みと今後のさらなる発展



会場の様子（大阪医科大学看護学部講堂）



ポスターセッション

に思いを馳せる時間となりました。

参加者は、放射線腫瘍医、頭頸部外科医、脳外科医、医学物理士、技師、看護師、薬学者、化学者など多分野から、また海外からの参加者も含め、300名近くになりました（265名+本学関係者）。放射線腫瘍医の立場からは、今後、適応疾患拡大やBNCT普及を推進するために、X線治療、粒子線治療等の臨床経験が豊富な放射線腫瘍医や医学物理士の関与が極めて重要と考えています。一方で、BNCTの抱える学術的課題の解決のためには、学際的なアプローチが不可欠です。臨床以外の領域においても、多くの研究者の協力が不可欠であると実感しています。

大会後の翌日には、高槻城公園文化芸術劇場に場所を変えて、市民公開講座を開催しました。BNCTが普及するためには、一般の方々にBNCTを癌治療のひとつとして認識していただくことが必要です。本公開講座では、BNCT関連企業によるこれまでの医薬品、医療機器の開発の経緯、また、現在BNCTを実施している各施設における取組について分かりやすく説明がなされ、市民の方々に理解を深めていただくことができました。

本大会は、BNCT保険診療を実施する唯一のアカデミアである本学での開催にこだわり、臨床の現場を強く意識した構成にしました。本大会を通して、学会テーマである「Integration of Research for Patients」の一つの方向性を示すことができたと確信しております。会場を提供して頂いた本学の関係者、大会実行委員長の粟飯原医師をはじめ当センターおよび放射線腫瘍学教室の面々、また、何より本大会にご参加いただき活発かつ建設的な議論を繰り広げていただいた皆様、また、協賛企業等のご協力いただいたすべての関係の皆様に、この場を借りて心より感謝を申し上げます。次回は長崎大学医歯薬学総合研究科益谷美都子先生のもと、令和7年7月25～26日長崎にて開催されます。さらに多くの臨床医、研究者が集い、BNCTの新たな地平が開かれることを期待しています。関係の皆様のご健勝と、今後のBNCTのさらなる発展を祈念して本報告を終えたいと思います。



市民公開講座（高槻城公園文化芸術劇場）



スタッフ一同

第20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20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 市民公開講座が2024年7月28日(日)に高槻城公園芸術文化劇場 太陽ファルマテックホールで行われました。

主な内容と講師（敬称略）

1. BNCTとは
 2. BNCTの薬剤開発
 3. BNCTにおける加速器開発
 4. BNCT施行施設から
 5. 総合討論
 6. 最後に
- です。

- | | |
|-------|---|
| 井垣 浩 | ：国立がん研究センター中央病院放射線治療科長 |
| 上原 幸樹 | ：ステラファーマ株式会社代表取締役社長 |
| 片岡 昌治 | ：住友重機械工業株式会社 産業機器事業部
医療・先端機器統括 BNCT 機種統括部長 |
| 吉野 祐樹 | ：大阪医科大学放射線腫瘍科 |
| 中井 啓 | ：筑波大学陽子線医学利用研究センター |
| 柏木 大朗 | ：国立がん研究センター中央病院放射線腫瘍科 |
| 二瓶 圭二 | ：大阪医科大学放射線腫瘍科 |

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、承認医療として認可されるまでの薬剤開発と加速器開発について、上原さん・片岡さんにご講演いただきました。引き続きBNCTの臨床現場から、現在治療可能な疾患と将来展望、現在までのBNCTの臨床成績を各医療施設の先生方に詳しくご講演いただきました。

その後、演者の方々にご登壇いただき、会場の皆様も加わって現在と今後のBNCTについて討論いたしました。

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る、大阪医科大学放射線腫瘍科教授の二瓶圭二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礎となります。また総合討論内で出た話として「2025年の大阪万博へのBNCT関連事業の出展」は特に広く世界にアピールできる場所だと思われます。

第21回大会でも市民公開講座の継続が決まっており、学会員の皆様の協力を得て、さらなる情報発信をして行くことができるよう期待したいと考えております。

第 21 回日本中性子捕捉療法学会学術大会報告・開催案内



第 21 回学術大会長

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

益谷 美都子

この度、第21回学術大会長を拝命いたし、2025年（令和7年）7月25日（金）・26日（土）の2日間、長崎県長崎市坂本にある本学医学部記念講堂・良順会館にて「第21回日本中性子捕捉療法学会学術大会」（下図左）を開催させていただくことになりました。

日本中性子捕捉療法学会 (JSNCT : Japanese Society of Neutron Capture Therapy) は、昨年1月に一般社団法人となり、本年の学術集会は法人として開催する2回目の、また初めての九州での学術集会となります。

JSNCTは、中性子捕捉療法（NCT）及びこれに関連する医学、生物学、化学、薬学、工学等諸領域の集学的学問体系を基盤として、研究の連携及び促進を図り、学術の発展と医療への展開と共に寄与する人材の育成を目指しております。

第21回の学術大会ではテーマを「Expanding Horizons for NCT」といたしました。本大会がNCTの医療としての展開とこれを支える学際的研究、さらに人材育成の推進に役立つことを願っております。また、Horizon sessionとして九州からBNCTを展望するセッション、また、国際セッションを企画し、アジアをはじめとする海外研究者との情報交換や交流を行えればと考えております。ICNCTの活動を松村明先生、IAEAの活動を井川和代先生にご紹介いただきます。

学術大会前日の24日夕方には石川正純先生をはじめとする教育委員会主催のBNCT講習会、学術大会翌日の7月27日（日）午後には場所を市中の長崎新聞文化ホールアストピアに移して市民公開講座（下図右）を開催いたします。

長崎大学医学部は西洋医学の発端の地でもあり、キャンパスには原爆遺構があり、原爆後障害医療研究所が設置され、中性子と医療の関係には特に関心が深い地でもあります。長崎市は「100年に一度の変革期」にあり、街の中心部では多彩な施設が建設されています。また県内に点在する世界遺産や名所、旧跡などで和華蘭文化もご探訪いただければと思います。

暑い時期の開催となりますので、是非、多くの皆様にご参加いただき、活発な議論と意見交換、交流が行われ、NCT の新たな地平の開拓につながることを願っております。

ISNCT 就任のごあいさつ

国際中性子捕捉療法学会のこれまでとこれから



国際中性子捕捉療法学会 理事長
筑波大学 名誉教授、茨城県立医療大学 名誉教授、順天堂大学 客員教授

松村 明

2024年6月にポーランドのクラカフで開催されました第20回国際中性子捕捉療法学会において、International Society for Neutron Capture Therapy (ISNCT) の第2代目のPresidentに選出されました、松村 明です。日本中性子捕捉療法学会の会員の皆様には、会長選出の際には多大なるサポートをいただき、心より感謝申し上げます。

今回の経緯について簡単にご説明をさせていただきます。私自身は2012年の第15回国際中性子捕捉療法学会 (International Congress for Neutron Capture Therapy : ICNCT) の大会を筑波で主催しました。その当時は、2年ごとのICNCTの会長がISNCTの会長を兼ねる慣例がありました。そのため、2年間の会長職ではICNCTの準備に集中し、ISNCTの運営にはあまり関与することはありませんでした。ISNCTにはPhysics、Chemistry、Biology、Clinicalの技術委員会があり、通常はICNCTの際に集まって活動していました。

2010年のアルゼンチンでの第14回ICNCT終了後、私は次期ICNCT会長とともにISNCT会長に就任しましたが、その運営には満足できる成果を得られませんでした。その時の課題として、私はIAEAが2001年に刊行したIAEA-TECDOC-1223 (302 pages € 15.00, 2001) の改訂を理事会で提案しましたが、当時のISNCTにはその改訂に向けた活動が十分に行われていませんでした。そこで私が主導し、文科省のご紹介を受けてウィーンのIAEAと連絡を取り、BNCTのTECDOCの改訂要望を行いました。その後、文科省からの連絡で2週間後にウィーンのIAEA本部に出向き、BNCTの紹介を行いましたが、エビデンス不足として好意的な反応は得られませんでした。

2011年にポーランドのワルシャワで開催されたICRRで、比較的好意的な反応を得られたIAEAのDr. Ray Sollychinとお会いし、次回ICNCT開催国であるアルゼンチンからも参加を依頼し、Dr. Mandy Schwind先生に旅費を供出して協議に加わっていただきました。

2012年にはつくばで開催されたICNCTにDr. Sollychinを招聘し、TECDOCの改訂版執筆のための構想を立てましたが、彼の退職によりその計画は実現しませんでした。しかし、その後もIAEAとの連絡は続き、ドイツのMainz、香港でIAEA主導の少人数のBNCT Workshopが開催されました。この時のまとめ役であるDr. Danas Ridikasは以後も支援していただき、現在もIAEAの中で役割を果たしています。

岡山大学とIAEAのBNCTに関する協定締結後、Dr. Ian Swensonを含む岡山大学の先生方の尽力で2023年にAdvances in Boron Neutron Capture Therapyが刊行され、最近の加速ベースのBNCT治療装置、医学物理学、化学・薬学、放射線生物学、臨床医学のBNCTの最新知見が更新されました。

このような経験から、私はISNCT(学会)とICNCT(大会)の会長を分離し、ISNCTの活動を強化し継続する必要性を感じました。そのため、2016年のミズーリでの第17回ICNCTでこの提案をEBに持ち込み、2018年の台湾での第18回大会で正式に決定しました。2016年のICNCTでは2020年の大会長にProf. Ignacio Porrasが決定し、Porras教授はISNCTの理事長を希望して、ICNCTの大会長にはProf. Javier Praenaを指名しました。

2018年の台湾でのEBにおいて、Prof. Porrasが理事長、松村が副理事長、Dr. Silva Bortulussiが事務局長に就任しました。また、理事(EB)の選出についても技術委員会のChairpersonを含め、専門性の高い体制に変更しました。また、世界の国々のバランスを考慮して、EB at largeのメンバーには台湾(後に中国本土)のDr. Yuan Hao Liuを迎え入れました。さらに、ISNCTの広報活動強化のため、若手研究者が立ち上げたCommunication Task Force(CTF)のリーダーであるDr. Agustina Portuも理事に加わり、CTFのメンバーが積極的にNewsletterを発行しています。また、ロシア情勢の不安定化に伴いNovosibirskでのYoung BNCT meeting(YBNCT)の開催が困難となった際にも、CTFのメンバーがYBNCT-CTF Versionを成功裡に開催しました。

現在、ISNCTはWebにて毎月定期的にEB meetingを開催し、ISNCTの様々な課題や活性化の方略などについて協議を行っており、ようやく学会としての形ができつつあるところです。特にBiology

subcommittee group は定期的なセミナーを開催しており、非常に活性化しています。このような活動のために ISNCT として ZOOM の契約を行いました。今後は他の subcommittee の活動にも活用いただければと考えております。また、ISNCT のホームページについてはこれまでイタリアの Saviero 教授の個人的ご厚意によって開設できましたが、今後は学会としてホームページを開設することとしました。さらには ISNCT で表彰される Hatanaka 賞受賞者の ICNCT への旅費も ISNCT から出費することができるようになりました。これらの活動については皆様から会費をいただくことによって初めて可能となりました。ここに、改めて感謝申し上げます。

BNCT は、日本では JSNCT 会員の皆様の多大なるご尽力と関係企業のご協力により、再発頭頸部癌に対する保険診療が開始されました。さらに、悪性黒色腫、血管肉腫、高悪性度髄膜腫、悪性神経膠腫に対する治験も進行中です（参考文献）。また、特定の乳がんを対象とした臨床研究や、¹⁸F-BPA PET を用いたバスケット型臨床研究も進められており、今後は陽子線治療に匹敵する規模での症例蓄積が期待されています。

一方で、日本以外の国々では BNCT に携わる臨床医や臨床系の医学物理士がまだ十分に育っていないのが現状です。そのため、BNCT を日常臨床に広く普及させていくためには、JSNCT が実施している認定制度やトレーニングコースが大変有用なモデルになると想っています。JSNCT の提案による国際学会でのトレーニングコースの開催や、日本国内の BNCT 施設でのオンサイト研修などを通じて、日本は引き続き世界の BNCT をリードする存在であると確信しています。

今後とも、JSNCT の皆様の一層のご協力のもと、BNCT を放射線治療のひとつのスタンダードとして確立していけるよう努めてまいります。引き続きのご支援とご指導を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

参考文献

Matsumura A, Asano T, Hirose K, Igaki H, Kawabata S, Kumada H. Initiatives Toward Clinical Boron Neutron Capture Therapy in Japan. Cancer Biother Radiopharm. 2023 38(3):201-207.

ISNCT 新 Board of Councilor・Technical Committee Chairman 就任のごあいさつ

大阪医科大学（放射線腫瘍学教室・関西 BNCT 共同医療センター）

二瓶 圭二



私は、昨年6月にポーランドのクラクフにて開催された第20回国際中性子捕捉療法学会学術大会（20th International Congress on Neutron Capture Therapy : ICNCT）の総会において、国際中性子捕捉療法学会（International Society for Neutron Capture Therapy : ISNCT）のBoard of Councilor（BoC）に、また、さらに4つのTechnical Committee（TC）（Medicine, Physics, Biology, Chemistry）のうちMedicine部門のChairmanに選出いただきましたので、ここにご報告申し上げます。最初に、現地参加され、総会の場で私に投票いただいた皆様、また事前にご支援・ご激励をいただいたJSNCT前会長の京都大学複合原子力科学研究所鈴木実教授に心より感謝申し上げます。

すでに、昨年10月に発行されたNCT letter 第11号で多くの先生がICNCT参加、BoC選出について報告されていますので、選出の方法やBoCの体制など、詳細はそちらをご参照いただければと思います。ISNCTのBoCの選出は、2年に1回の学術大会期間中に開催される総会の場において行われます。現地参加者のみが選挙権、被選挙権を持つため、選出には現地参加が必須条件です。私はこれまでICNCTに参加したことはなく、特に昨年は7月のJSNCT学術大会長という大役があり年始からその準備に追われていたため、当初ICNCTに参加する予定はありませんでした。しかしながら、ICNCTが近づくにつれ、BoC選挙、TC Chair選挙の話が耳に入るようになり、どうやら自分が当事者になっていることにも気付かされ4月に入ってからようやく参加を決意した次第です。これまで現地参加したことがない会員でもない人間が、果たして本当にBoCに選出されるのかという懸念、また、ウクライナ情勢や航空チケット高騰などさまざまな障壁もありましたが、ポーランドの最も歴史あるクラクフ開催という魅力が少し背中を押してくれて、なんとか現地へ赴くことができました。

ICNCTは、会場や参加者の規模、各領域の研究者が一堂に会してそれぞれの研究の進捗を発表するスタイルなど、JSNCTのそれとよく似ており、非常にintimateなコミュニティであると感じました。調べると、予想に反してその歴史は長く、第1回の大会は1983年のこと、JSNCTよりも長い歴史に感心しました。学会初日は臨床系の発表で固められており、各国の加速器設置状況、治験の進捗状況、そして日本の現状などの報告がありました。ディスカッションは活発で、やはり臨床への関心が世界的にも急速に高まっている様子がうかがえました。学会参加報告のようになってしまいましたが、2日目、3日目のフィールドワークについては後ほど控えめに触れます。

さて、肝心の総会及びBoC選挙は学会3日目の夕方に行われ、無事にBoCに選出されて学会参加の目的が達成され安堵いたしました。今回は、ICNCTのPresidentの改選も実施され、茨城県立医療大学学長の松村明先生が選出されました。翌日には松村新会長のもと、早速最初のBoC meeitngが開催され、その場でTC Medicine部門のChairにも選出いただきました。帰国後は、10月からExecutive Boardの活動が本格的に始まり、Presidentの松村先生を中心にはほぼ月1回の頻度でWeb meeitngが開催されています。大きなイベントとして、先日4月24日に第1回の総会がWeb開催されました。皆様、ご参加いただけましたでしょうか。これを機に、オンラインでの会費の徴収が始まりました。また、この総会では、President及び4つのTC Chairから、将来計画についての発表がありました。BNCTが臨床の世界に進出したことをきっかけに、BoCも今後実質的な活動が迫られています。私は、Medicine部門Chairとして、次の3つを掲げました。1) 世界のBNCT臨床試験に関する情報共有（臨床試験データベース構築だけでなく、JSNCTの立場から見ても適正な適用拡大のために重要な情報収集となる）、2) ICNCT及び他学会におけるBNCT臨床データの発表（ISNCTだけでなく他のがん治療に関する学会等でBNCTの有用性をアピールし、BNCTへの理解を深める）、3) 他領域との共同研究の推奨（これまで以上に学際的な研究を発展させ、BNCTの現状の課題を克服する）。これらを目標として、JSNCTの先生方にも、TCの活動にぜひ積極的にご参画、ご協力いただけますようお願いいたします。

ここで、学会期間中のフィールドワークについてご報告します。総会と選挙の日時は、学会初日になつてもまだ定かではありませんでした。おそらく4日目あたりだろうという情報が得られたため、学会プログラムの合間に見て、2日目はショパンゆかりの地ワルシャワに、3日目はクラクフ近郊のアウシュビッツ収容所に足を運びました。ほんの短時間の経験でしたが、いずれも私にとってもう訪れることがないかもしれないポーランドでは欠かすこと

のできない場所でした。3日目アウシュビツツから学会場に戻ると、なんとちょうど総会と選挙が始まる時間でした。総会は翌日と高を括っていたので、あやうく目的を逸するところでした。

最後になりますが、この度、私がBoC、並びにTC Chairに選出いただいたのは、BNCTの適用拡大と世界的な適正普及、そして治療モダリティとしての確立を期待されてのことと自覚しております。BNCTを知れば知るほど、そのポテンシャルには期待が高まります。それを実現するためには、BNCTに関わる各領域の課題を一つ一つ解決しなければなりません。そのためには、これまで以上に各領域の研究の活性化、かつ臨床応用を念頭に置いた活動が必要となります。どうぞJSNCT会員の皆様におかれましては、これまで以上にご指導とご協力をいただきますよう切にお願いいたします。また、BNCTの今後の発展には若い力が必要です。各領域の若手の皆様には、JSNCTとISNCTいずれにも参加いただき、BNCTの発展に貢献いただきたいと期待しています。また、BNCTは研究の宝庫でもあります。多くの新たな若手研究者にBNCTに興味を持ってもらい、BNCTの裾野が広がることを強く願っています。



クラクフのレストランにて



大阪医科大学の参加者と会場にて

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)
- Michał 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

追悼

佐藤岳実さんを偲ぶ —彼との出会いが無ければ 現在の加速器 BNCT は無かった—

小野 公二 (大阪医科大学)
丸橋 晃 (元京大原子炉実験所)



佐藤さんが亡くなつてはやくも双歳が過ぎた。最初に佐藤さんに会つたのは2004年ごろと記憶している。ひょろっと背が高く、何時もマスクをしていた。彼の思い出を記そうとすると、BNCTをめぐる時代状況から始めねばならない。特に若い会員の方に理解して頂くにはその必要が在ると考える。

我が国のBNCTが現在の状況に到つたのには二つの要素がある。第一は神戸大学皮膚科学教授の三島豊先生のグループが1987年にBPAを用いて悪性黒色腫の治療に成功した事である。BPAによる世界初の臨床BNCTである以上にその意義は大きい。何故なら1994年にはBPAを用いた世界初の再発悪性神経膠腫のBNCTが京都大学原子炉を用いて行われたからである。三島先生の思惑を超えて、BPAがBNCT用の硼素化合物として汎用性を持つことが臨床で実証されたのである。亦、このBNCTは米国BNLでの試行に数か月先行した。但し、熱中性子による術中照射であった。其れ故に、次の要素は深達性に優る熱外中性子利用への転換であった。1995年から1996年にかけて京大炉の重水設備が改造され、熱外中性子の利用の途が拓かれた。但し、本格的な利用は21世紀に入ってのことであったが。2001年には京大原子炉によって再発耳下腺がんのBPA-BNCTに成功した。世界最初の頭頸部癌BNCTで世界の研究者に衝撃を与えた。脳腫瘍は熱外中性子の利用によって術中BNCTから解放され、症例の蓄積が急速に進んだ。

これら二つの悪性腫瘍を中心に多種の悪性腫瘍で研究が進んだこともあって、研究者の間でBNCTの社会実装を目指す機運が急速に高まり、その実現を目指す様々な動きの中で、丸橋が原子炉実験所の医学物理分野の教授として着任した。再発耳下腺癌の世界初のBNCT症例を観て衝撃を受け、BNCT用加速器中性子源の開発を進める決意を固めた。核データの揃った30MeV陽子とBe標的の組み合わせは丸橋の提示で、之をサイクロトロンで実現する方針は円滑に定まり、複数の企業に共同開発の打診を行つた。企業側は需要の程度、BNCTの発展性(収益性)の検討に時間を要したり、サイクロトロンの経験に乏しく開発するならサイクロトロンは外国製のものを、という企業も在つて、期待した時間での進展は無く、手詰まりとなつた。その時、丸橋から前任地の筑波大学時代の知己であった住友重機械の佐藤岳実さんの名前が出た。早速、連絡を取つて例の再発耳下腺癌の症例写真を見せると、驚愕し社内で検討すべく根廻をしてくれことになった。住重には研究用やPET RI製造のサイクロトロン製作で非常に豊かな実績があった。また、ステラケミファの援助を受ける話も並行して進んだ。しかし、当時の原子炉実験所に別の加速器中性子発生装置のプロジェクトが持ち込まれ、それとの調整が大変であった。佐藤さんや丸橋はその狭間にあって随分と苦労した。小野は当時の所長の深慮でそのプロジェクトに巻き込まれなかつた。結局、数年後にそのプロジェクトは意味ある量の中性子を発生させるに到らず終焉、それまで半分アンダーグラウンドで進めていた計画が表に出て本格的に進み始めた。2008年末には一号機が研究所に設置され、翌年から試運転を開始、徐々に電流量を上げて物理データを収集した。そのうち、当初の目標であった1mAでの安定した運転が確認され、非臨床の生物データの収集も進んだ。以降、時間を要したが第一相、第二相の治験を経て2020年の承認に至つた。しかし、学会内部には30MeV陽子による熱外中性子は「危険な中性子」であるとの批判を声高にする方もいた。エネルギーが高くなるにつれて増す中性子の深達性と逆に低減する生物効果の関係を解っていないレベルのものであったが、これらには佐藤さん共々、小野、丸橋も悩まされた。さらに治験が進んで効果が明らかになりつつある段階でも、佐藤さんが「あの先生の顔は二度と見たくない」と云う程にBNCTを罵倒する医師もいた。これも無知ゆえのことと、今はすっかり無くなつたが、こうした嫌な想い出も今となっては懐かしい。開発が始まった頃に如何してこの様な大電流のサイクロトロンを製造しなかつたのか尋ねたことがあった。答えは「要請が無かつたからです」であった。製作には充分な自信が在つた中で、唯一の心配は標的であったが、之は丸橋の慧眼で30MeVの陽子をBeと組み合わせたことで、結果的に水素蓄積による脆弱化を完全に回避できた。

治験においては妨げも無いではなかった、世界初の試験ゆえに躊躇する施設が生まれたこともあり佐藤さんを悩ませた。しかし、頭頸部癌では腫瘍の縮退を評価できた点も幸いして、確実な有効性が証明でき、脳腫瘍に先んじて承認に到つた。我々も嬉しかつたし、機器開発の当事者の佐藤さんの悦びはひとしおだったであろう。現在2施

設で実施の件数は今年中には合計で1,000件を超えることは確実で、それを観ること無く薨ったのは、残念で仕方がない。佐藤さんを囲んで幾たびか持った楽しい酒宴も昔のこととなってしまった。昨年の秋に開発に関わったメンバーが札幌に集まって墓参した。NeuCureは更に進化しつつ海外でも活躍する時代が迫っている。遠からず、その報告を墓前にできると考えている。それまで暫く安らかに待っていてください。(合掌)



2016年9月14日 BNCTシンポジウム（三井住友銀行本店）

会員訃報に寄せて～BNCT用加速器中性子施設実現の功労者 佐藤岳実さんを偲んで

北海道大学 名誉教授

鬼柳 善明



佐藤岳実氏と私は北大工学部原子工学科の卒業で、彼が4期生で私が1期生でした。核も力も無い原子工学科と言われた学科でしたが、分野を超えた活躍が可能な教育をするという触れ込みでした。彼が住友重機械工業に就職したと聞いたときは、うちの学科としては珍しいなと思いました。その後、BNCT関係で会ったのが京大複合研の研究会です。数10年振りの再会でした。私が珍しい就職先と思った住友重機に行った結果として、彼はまさに総合力が必要な加速器BNCTの世界で先駆的な仕事をして大きな成果を上げてきました。同窓生として、このことを大変誇りに思っています。

昔のBNCT関係の修論を見返してみて、日立炉、武藏工大炉、JRR-3, 2, 4の原子力機構炉、KURと色々な研究用原子炉を使って、多くの医師の方とそれを支える物理などの方々が力を合わせて、世界をリードしてBNCT治療法の開発を進めてきたことをあらためて思いました。2014年の修論の序論の最後に、「サイクロトロン加速器を用いたBNCTの開発が進められ、現在治験が行われている」とありました。この記述から既に10年以上経ち、この開発に打ち込んできた佐藤氏が亡くなられたことに時の経過の速さを感じます。

研究用原子炉から、次の段階の病院併設の BNCT 治療施設へと進むためには、加速器中性子源が必須だった訳ですが、当時、日本には J-PARC のような大型加速器は存在していたのですが、比較的粒子エネルギーが低い、数 10kW クラスの加速器技術は確立していませんでした。そんな中で、京大の丸橋先生と小野先生が住友重機の佐藤氏とコンタクトを取り、彼の働きによって住友重機で BNCT 用加速器製作を行うことになったことは、この業界において本当に幸運な出会いと言わざるを得ません。KUR における頭頸部癌の劇的な成功が、この結びつきに大きく貢献したことも忘れてはならないことです。この話合いの中で、30MeV-1mA の陽子サイクロトロン加速器とベリリウムターゲットという組み合わせで進めることになったと聞いています。そのことが早期の実用化、今の BNCT の発展につながったと思います。住友重機は元々サイクロトロンに実績があり、色々な研究所に納入していますし、PET 製剤を作るための加速器としても数多く作られてきました。中性子利用の観点からは、住重アテックス（当時は住重試験検査）で 1986 年にサイクロトロンを設置し中性子ラジオグラフィーのサービスをしてきています。この施設では中性子発生ターゲットに既にベリリウムを使っています。しかし、加速器は 18MeV、20μA で BNCT に必要なパワーと比べると非常に小さく、これの 100 倍近くの加速器パワーが必要でした。30MeV とすることによってベリリウム板を使うことができ、低エネルギー陽子を使うときに問題となるブリスタリングを避けることができました。これによって、耐ブリスタリング材を重ねるようなターゲット開発をしなくとも済むようにしたのは早期実現の大きな要素ではなかったかと思っています。それでも狭い領域に発生する 30kW の熱を除熱でき安定して使えるターゲットを製作するのは未知の領域だったので、困難さは推して知るべしです。1mA という電流量もかなりの大電流で、この大電流で安定して稼働する加速器にするためにも苦労されたのではないかと思います。最終的に、この加速器中性子源を完成した訳で、世界的にも数 10kW クラスの加速器の製作・安定稼働が簡単に行かないことが多いことを鑑みると、原子炉から加速器への転換に果たした住友重機のサイクロトロンの貢献の大きさを今更ながら感じます。

このような加速器ベースの BNCT システムの世界的開発の動きと並行して、IAEA の BNCT 関係の TECDOC の改訂の話が出てきました。当時の TECDOC1223 は原子炉の経験をもとにして作成されたものであり、また、2001 年発行と 20 年以上も前の経験に基づいていました。日本では、住友重機サイクロトロンだけで 2 施設、それ以外の加速器を使った施設もできつつあり、日本がリードして改訂を進めていける時宜を得た動きでした。このような状況があったので文科省も支持してくれたものと思います。IAEA から 2022 年に発行された BNCT のハンドブックの中性子源のところを書かせて頂きましたが、その当時でもまだ、高エネルギー中性子を発生する 30MeV 加速器は相応しくないという考えがあって、サイクロトロンの話をあまり取り上げないようにしようとする動きがありました。我々は国内の施設の中性子スペクトルを用いて水ファントム中の線量分布を計算・比較して、30MeV 陽子を使った中性子源でも問題ないことを明らかにしていましたが、それにも増して、既に医療施設として承認されている事実が、そういう動きに打ち勝つ最も効果的な反論になりました。これまで、京大、住友重機、ステラファーマをはじめ多くの方が努力を重ねて、早期に BNCT 装置を実用化したことが、色々なところで日本の BNCT を支えるベースとなっていることがあらためて分かりました。

国産の加速器があるということは、BNCT における日本のステータスを上げるだけでなく、維持管理の上でも大きなメリットがあります。装置として仕上げるだけでなく、治療システムとして承認にまで持っていた佐藤氏の貢献は大きく、これ程早くに亡くなられたことは残念でなりません。もっと長く、BNCT の発展を見続けていって欲しかったです。心よりお悔やみ申し上げます。

会員証報に寄せて～BNCT 用加速器中性子源の薬事

ストリーム・サイエンス株式会社 代表取締役社長

小澤 健夫



2016 年から 2020 年の間に欧米で承認された新薬は 222 品目ありますが、2022 年末の時点ではまだ承認されていないものが 143 品目にのぼります。さらに、そのうち日本国内で開発すら始まっていないものが 86 品目（約 60%）もあるとされています。特に、希少疾患や小児疾患を対象とした欧米新興企業の開発品では、

日本で承認されない「ドラッグロス」が深刻な問題となり、社会的にも大きく取り上げられています。こうした新薬開発の現状の中で、BNCTによるがん治療は日本で正式に薬事承認され、保険診療として導入されています。BNCTは、世界に先駆けて日本で実用化された、日本が誇る革新的な医療技術といえるでしょう。

特に注目すべきは、従来の原子炉中性子源に依存せず、30MeVの陽子をベリリウム標的に照射して熱外中性子を生成する「サイクロトロン方式」を採用した住友重機械工業の技術力です。この技術により、世界で初めて病院設置が可能な加速器中性子源が実用化されました。この開発の中心人物が、同社の故・佐藤岳実氏です。佐藤氏は2000年代から加速器開発に従事し、私は2009年から開発薬事および臨床開発のコンサルタントとして、PMDAや厚労省などの規制当局への対応を支援しました。佐藤氏はPET検査用FDG合成装置や陽子線治療装置の開発経験を持ち、新しい医療技術の薬事対応の重要性を深く理解していました。新しい医療技術の開発では、臨床試験そのものへの対応が最も重要な工程と考えられがちです。しかし、佐藤氏は「臨床試験は専門家によってしっかりと計画され、それに基づいて進めるべきだ」と考えていました。そのうえで、この試験計画で何を達成したいのかを、承認申請に向けた薬事の視点から明確にし、それを確実に計画に反映させることに注力していました。佐藤氏は、当事者意識を持った専門家を見極め、試験計画の要点を的確に押さえる力に優れていたと感じます。

当時、BNCTの開発にはガイダンスや当局通知が存在せず、企業側の開発戦略や薬事戦略が早期開発を進めるうえで非常に重要な役割を果たしていました。規制当局もまた、臨床試験の前にどのような非臨床試験を行うべきか、どのような加速器仕様が適切なのかといった薬事的な資料が整っておらず、今振り返ると判断に悩んでいたように思います。こうした状況では、企業側は規制当局の技術理解度が高まるまで、技術文書を作成し、面談を重ね、粘り強く説明し続ける必要がありました。規制当局側の理解が不十分なままだと議論はかみ合わず、時間だけが過ぎてしまいます。相手が「何を理解すれば判断できるのか」「何を知れば安心するのか」という洞察を働かせ、求められる情報やデータを的確に示すことが、早期開発では極めて重要です。規制当局の要求を想像で補おうとしても、たいていは行き詰ります。要求事項を明確にして必要なデータを準備するか、準備が難しい場合は科学的・理論的に説明する必要があります。

このような開発段階での規制当局対応は「開発薬事」と呼ばれます。規制当局が企業の提案を受け入れるための接点を、科学的・規制的な観点から見つけ出し、それをわかりやすく説明しながら交渉する力が求められます。佐藤氏は加速器に関する物理工学的な知識と交渉力に非常に優っていましたが、BNCTは加速器だけで成り立つものではなく、併用されるホウ素化合物を含め、さまざまな開発要素が加わるため、その説明の文書化に苦心されていました。私はその部分を補い、佐藤氏の主張や交渉論点を文書にまとめる役割を担いました。

佐藤氏は直接会って話すことを好み、相手の理解不足を許さず、容赦なく指摘する厳しい方でしたが、仕事は着実に前に進みました。ともに仕事をする中で、私も気持ちよく働けましたし、佐藤氏からの信頼を感じ、同行訪問も多かったことで大きなやりがいを覚えました。BNCT開発を通じて、革新的な医療技術の開発には「開発薬事」が非常に重要であり、全体の開発においては臨床開発以上に重要な要素であると改めて認識しました。

BNCTの薬事承認後、佐藤氏は退職され北海道に戻られましたが、それからもしばらくの間、年末年始には必ずお電話をくださっていました。けれども、ある年はそのお電話がなく、後になって訃報を知りました。お電話ではいつも感謝の言葉をかけてくださいり、そのたびに心が温かくなったことを今でもよく覚えています。初志貫徹の精神で妥協を許さない厳しさの中にも、優しさがにじむ方でした。貴重な経験をさせていただけたことに、心から感謝しています。

特集

連携のちから——BNCT 創薬支援の現場から

大阪医科大学 医学部 脳神経外科学

川端 信司



このたび、学会レター誌にて「マイラボ～BNCT研究に関わる連携体制の構築」という企画を立ち上げるにあたり、その初回寄稿として筆を執る機会をいただきました。これは、学会員同士の研究現場でのつながりやチームワークを紹介し、今後の交流・連携のヒントとなることを願って始めたものです。ぜひ本企画が継続的な情報共有の場として育ち、多くの先生方からのご寄稿をお待ちしております。

さて、私の所属する研究室では、長年にわたりBNCT（ホウ素中性子捕捉療法）に関する創薬支援研究を行ってまいりました。研究室のスタートは、筆者がオハイオ州立大学から帰国し、本格的に大学院生の研究指導を始めた時期にさかのぼります。それ以来、多くの大学院生たちが出入りし、活気と熱気にあふれた日々が続いてきました。研究室での取り組みは論文・学会発表という形で結実し、いくつもの賞を受賞することもできました。加えて、卒業後に各地で活躍しながら科研費を取得するOB・OGの姿を見ることは、指導者として何よりの喜びでもあります。

しかしながら一方で、我々のような臨床系、特に脳神経外科という実地診療の現場に軸足を置く大学院生たちにとって、BNCTはあくまでも「研究テーマ」であり「本業」ではありません。研究室生活の中でスポットライトを浴び、実験に没頭した学生たちも、それぞれのキャリアの歩みを進める中で臨床の道に戻っていきます。こうした流れは当然のことではありますが、今後はBNCT研究を継承していく人材が育ってくれることを、静かに、しかし強く願っている日々でもあります。

我々の研究室の最大の特色は、「新規薬剤評価系の提供」が可能であるという点にあります。特に動物モデルを用いた放射線照射系の構築においては、外科的な手技を習得している大学院生の特性が生かされており、モデル作成や手術操作も短期間で高精度にこなしてくれる頼もしさがあります。現時点で、脳腫瘍の動物モデルを用い、そこに中性子照射まで実施可能な研究室は、国内外を見渡してもほとんど存在しておらず、我々の活動はまさに「唯一無二」といっても過言ではないと自負しております。

こうした基盤を活かし、我々はこれまでに数多くの創薬研究者との共同研究を行ってきました。国内外から持ち込まれる新規化合物について、我々はその初期評価を担い、薬剤投与からモデル作成、照射・検体回収・病理解析までを一貫して実施する体制を整えてきました。これまでに試験してきた薬剤は数十種類にのぼり、それを支えてきたのは、ひとえに研究室に集う大学院生たちの努力と協力体制です。時には「陽の目を見なかった」化合物も多くありましたが、それもまた創薬研究の現実であり、私たちにとっては重要な学びの積み重ねでした。

そのなかでも、我々の研究室におけるもう一つの強みとして、中性子照射当日に発揮される「強力な協力体制」が挙げられます。通常、各大学院生が担当する研究テーマや薬剤は決まっているのですが、いざ照射日がやってくると、研究分野の枠を超えて、関係する全ての学生が原子炉に集結します。時には既に卒業したOB・OGが応援に駆けつけることもあり、「その日」のためにひとつのチームが形成されます。照射実験は時間管理が命であり、準備・投与・搬送・照射・サンプリングの一連の流れを数分単位で遂行していく必要があります。そのため、全員が自分の担当だけでなく、他の工程にも柔軟に動けるよう日頃から連携体制を整え、段取りを共有しながら、あたかも一つのオーケストラのように作業が進んでいきます。

このような協力体制の中で、大学院生たちはただ単に「与えられた作業」をこなすのではなく、常に「チームの一員として動く」という視点を養っています。こうした経験は、単独での研究よりも遥かに濃密な学びを生み出し、互いの強みや課題を認識し合いながら成長していくプロセスへとつながっています。加えて、他大学や企業、海外

研究者との連携も多く、その都度「異分野との対話」も生まれ、研究者としての視野を広げてくれる貴重な機会となっています。

創薬研究の現場では、初期段階での少量合成・初回テストまでは順調でも、その後の継続合成やスケールアップに課題が残ることも少なくありません。新薬候補の改良が進む一方で、「最初に評価した薬剤と同一のものを再度入手できない」という状況に直面することもあり、研究の継続性が揺らぐケースもあります。そのたびに、担当者の異動や関心の変化といった背景が垣間見え、創薬という分野の難しさ、そしてスピード感に改めて驚かされます。

それでも、私たちは「ものづくりの現場」に寄り添い、その成果をいち早く検証し、世に送り出す立場にあることを誇りに思っています。学生たちが試行錯誤しながら薬剤の特性を把握し、効果の兆しに一喜一憂する姿を見ることは、指導者としてかけがえのない時間でもあります。医学部という閉ざされた世界に留まらず、他分野と協働しながら、ものづくりの喜びを共有し、未来の医療につなげていく。その営みこそが、我々の研究室の存在意義であると信じています。

今後とも、「何も作り出さない研究室」ではなく、「多くの成果と人材を輩出する研究室」であり続けられるよう、活気と志を保ち続けたいと思っております。そして、もしご興味・ご関心のある先生方がいらっしゃれば、ぜひともお気軽にご連絡をいただければ幸いです。

最後に、これまで本研究室の取り組みにご協力いただいた先生方、共同研究者の皆様、そしてともにBNCT研究を支えてくれた大学院生・OB・関係者の皆様に、心より深く感謝申し上げます。

Precision BNCT によるホウ素薬剤創薬と治療薬選択 会員間交流：マイラボ～NCTにより広がる新たな世界

岡山大学 異分野融合教育研究機構 中性子医療研究センター

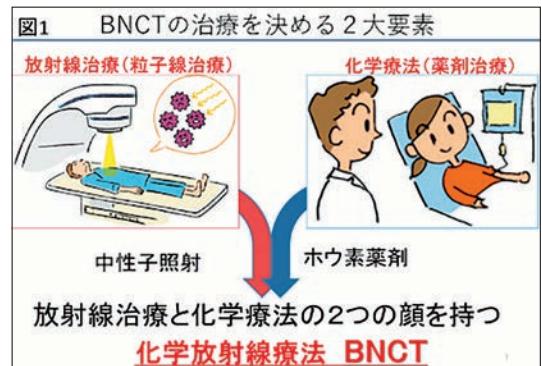
道上 宏之



これまでの多くの研究者、医療従事者、関係者の御尽力により、2020年6月より「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」に対するBNCTの保険診療が開始された。同時に、他の癌腫への適応拡大のための臨床試験も行われており、今後のBNCTのさらなる発展が大いに期待される。そうした中で、「BNCTはこの悪性腫瘍（がん）には効くのか？」という質問を耳にする機会がある。これはBNCTに関する一般的な話題としてのものなのか、あるいは現在保険承認されているホウ素薬剤であるBPA及び医療機器として承認されている加速器中性子源を用いた、いわゆるBPA-BNCTを前提とした議論であるのかは明確ではない。もっとも、質問者もそこまで踏み込んだ意図で聞いているわけではなく、興味からの質問がほとんどである。しかし、とても回答に苦慮する質問であると同時に、BNCTの化学放射線療法的な側面の理解無くして、正確な回答は困難である（図1）。要するに、BNCTの薬剤的側面、すなわちホウ素薬剤の腫瘍及び正常組織への取扱が治療効果を決定づける重要な要因であるにもかかわらず、生物学的に十分に考察されていない点に問題がある。この点については、強く主張する必要があると考える（図1）。

現在、我々はこの化学療法部分（ホウ素薬剤）に焦点を当て、生物研究・創薬研究を行っている。その中で、BNCTで臨床応用可能なホウ素薬剤創薬には大きく二つの方向性があると考える。

1つ目はBPAの発展である。現行のBPAは素晴らしい薬剤である。BPAに関連した[18F]FBPA-PET検査な

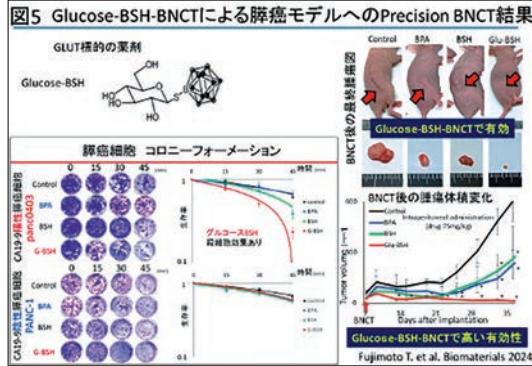
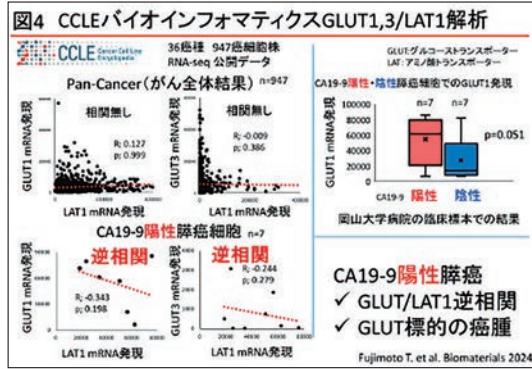
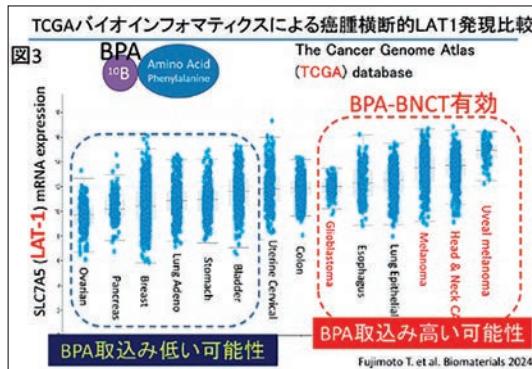


どの臨床応用も進んでおり、更なる発展が期待される。同時に多くの研究者は、BPA の更なる改良に取り組んでいる。BPA の数少ない欠点の改良に焦点を当て、細胞内滞留性の向上や水溶性の改良等、BPA をさらに高機能化させ第二世代、第三世代 BPA へと発展する精力的な創薬開発の取組がされている(参考文献 1)。もちろん既存の BPA の差別化といった点で、どのように高機能化されるのかという点に臨床応用を踏まえての注目度は高い。BPA は現在の臨床適応拡大(対象疾患の開拓)に加えて、次世代 BPA の創薬など既存の BPA を軸とした発展が期待される。

2つ目の創薬の方向性は、BPA とは、取り込み機序の異なる、守備範囲の違うホウ素薬剤の開発である。LAT1 (SLC7A5) はがん細胞で高発現するアミノ酸輸送体であり、BPA はこの LAT1 を介してがん組織に選択的に高蓄積するホウ素化合物である。BPA の腫瘍内取り込み量は、LAT1 の発現レベルと有意に相関することが報告されている。我々は、悪性腫瘍(がん)の遺伝子発現の結果よりホウ素薬剤の創薬デザインを構築し、薬剤の選択を基に BNCT を実施する Precision BNCT を提唱している(図2)。これは、2015年にオバマ元米国大統領が提唱した「Precision Medicine」という医療研究イニシアチブを基にした BNCT 版の治療法開発であり、今後の BNCT における化学療法(ホウ素薬剤)の効果を最大限に引き出すことができる手法であると考えている(図2)。公開がん遺伝子データベースである TCGA (The Cancer Genome Atlas) を使い、癌腫横断的に LAT1 発現を比較したところ、これまでの原子炉 BNCT での臨床研究を含め有効とされてきた BPA-BNCT の対象疾患と一致することが明確に示された(図3)。その一方で、BPA-BNCT では効果が低いと予測されるがん腫も明らかになった(図3)。一例として我々が注目したのは、高悪性度で、進行が速い CA19-9 高値の膵癌は、バイオインフォマティクスにて LAT1 発現が低く、GLUT1, 3 が高値と、逆相関の結果を示した点である(TCGA 及び CCLE (Cancer Cell Line Encyclopedia) 結果より、図4)。これはデータベースにある全ての癌腫で調べると一定の相関は無く、対象を CA19-9 高値の高悪性度膵癌に限定して評価するとその結果が示される。この結果より、Glucose の 1 位に BSH を結合させた Glucose-BSH を創薬し、CA19-9 高値の膵癌細胞株及び膵癌モデルマウスにて Glucose-BSH-BNCT の治療効果を確認した(図5、参考文献 2)。

以上まとめると、高 LAT1 悪性腫瘍への BPA-BNCT の有効性の成果が報告される中で、低 LAT1 悪性腫瘍への BNCT の有効性を示すために新たな薬剤開発が重要である。低 LAT1 悪性腫瘍へ BPA-BNCT を施行し、その結果で BNCT の有効性を否定するのは時期尚早と考える。また、遺伝子発現による創薬でなく、DDS (Drug Delivery System) の観点からの薬剤開発も重要である。一例として膵癌における膵癌は悪性脳腫瘍と並び、難治性の悪性腫瘍として名高い。造影剤を用いた画像検査においても造影効果が低く、EPR 効果(Enhanced Permeation and Retention effect) は低い疾患である。このような膵癌に対しては EPR を利用する高分子薬剤より低分子薬剤による薬剤戦略が重要と考える。

がん遺伝子情報の公開データベース利用やがん遺伝子パネル検査は、臨床での治療決定を決める大きな役割を果たすと同時に、創薬研究における方向性や薬剤デザインに重要な役割を担っている。神戸大学の三嶋先生グループが BPA-BNCT を用いて悪性黒色腫患者への臨床研究を成功させ今日の BNCT を開拓されたように、Precision BNCT が今後 BNCT 分野におけるホウ素薬創薬・薬剤選択の側面より貢献に繋がるように大いに期待する(参考文献 3)。



【参考文献】

1. Nomoto T, Inoue Y, Yao Y, Suzuki M, et al. Poly(vinyl alcohol) boosting therapeutic potential of p-boronophenylalanine in neutron capture therapy by modulating metabolism Sci Adv.. 2020 Jan 22 ; 6(4):eaaz1722.
2. Fujimoto T, Teraishi F, Kanehira N, et al. BNCT pancreatic cancer treatment strategy with glucose-conjugated boron drug Biomaterials. 2024 Sep; 309: 122605.
3. Mishima Y, Honda C, Ichihashi M, et al. Treatment of malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma-seeking 10B-compound Lancet. 1989 Aug 12;2(8659): 388-9.

京都大学複合原子力科学研究所における 「加速器 BNCT 研究推進ユニット」の設置と展望

京都大学 複合原子力科学研究所

田中 浩基



京都大学複合原子力科学研究所では、2025年4月に「加速器 BNCT 研究推進ユニット」が新たに設置され、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）に関する学際的な研究活動が本格的に始動いたしました。本ユニットは、BNCTにおける薬剤開発、放射線生物学、物理工学の3分野を柱とし、それらを統合的に推進することを目的としています。

設立の背景と目的

京都大学複合原子力科学研究所では、これまで研究用原子炉 KUR (Kyoto University Research Reactor) の重水中性子照射設備を用いて、BNCT の基礎および応用研究を継続的に推進してきました。

その成果は、加速器を用いた BNCT 装置の開発や臨床試験へとつながり、2020年3月には国内初の加速器 BNCT システムが医療機器として承認され、現在では二つの医療機関において保険診療として実施されています。これにより、国内外での研究・開発活動がさらに活発化しております。

一方、長年 BNCT 研究の基盤を支えてきた KUR は、2026年5月に運転を停止する予定となっており、それに伴い、新たな研究照射場の整備が求められています。当研究所に設置された加速器中性子源「C-BENS (Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source)」は、臨床機器と同等の性能を有しており、KUR 重水中性子照射設備の代替となる中性子照射場としての活用が期待されています。

このような背景のもと、本ユニットでは C-BENS を活用し、BNCT に関する多面的な研究を展開することで、加速器 BNCT の学術的・臨床的発展に貢献することを目指しています。

ユニットの研究構想と主な取り組み

本ユニットでは、BNCT の推進に必要不可欠な以下の3つの研究領域において、それぞれ専門性を活かした研究活動を展開しています。

① 新規ホウ素薬剤の開発と非臨床試験

BNCT における治療効果は、ホウ素薬剤のがん細胞に対する選択的集積に大きく依存します。現在、国内の複数の研究機関と連携し、多様な化学構造や生物特性をもつ新規ホウ素薬剤の開発が進められており、細胞やマウスを用いた照射試験によってその有効性が検証されています。

これまでの照射試験は主に KUR で実施されてきましたが、今後は C-BENS を用いて実施する必要があります。C-BENS は臨床用として設計されているため、マウスや細胞を対象とした照射条件を新たに整備する必要があります。

本ユニットでは、まず誘導結合プラズマ (ICP) を用いたホウ素定量により有望な薬剤を選定し、適切な照射試験スキームを構築しています。また、照射時間やビーム特性の制約を踏まえた試験計画の最適化も進めており、効率的かつ実用的な薬剤評価を可能とする体制整備を行っています。

② 放射線生物研究と獣医療への展開

2020年の医療機器およびホウ素製剤の承認以降、BNCTは臨床応用が進んでいますが、さらなる精度向上や適応拡大のためには放射線生物学的知見の蓄積が不可欠です。

本ユニットでは、副作用軽減を目的とした照射条件の検討、治療後再発症例に関するメカニズム解明、新規適応疾患に向けた基礎研究などを行っています。また、当研究所は医療機関ではないためヒトへの照射は行っていませんが、イヌやネコなど同伴動物を対象とした悪性腫瘍の治療研究が進められており、獣医学の枠組みの中で実験的照射を実施する環境を整備しています。

これらの研究により得られるデータは、獣医療におけるがん治療法の確立に資するとともに、将来的にはヒトへの応用研究にもつながる重要な基盤情報となります。

③ 放射線計測技術の開発と臨床応用

加速器 BNCTにおいては、治療の安全性と精度を保証するための線量評価技術の高度化が不可欠です。これまで使用されてきた金の放射化法、多重放射化箔、熱蛍光線量計は高い信頼性を有していますが、リアルタイム性や運用の簡便性に課題が残されています。

本ユニットでは、2次元分布の可視化が可能な新規検出器の開発、即発ガンマ線を用いたホウ素濃度のリアルタイム評価手法の構築、水ファントムを用いたビーム品質確認技術の洗練化などに取り組んでいます。

これら①から③の取り組みは、現在当研究所において進められている共同利用研究の枠組みにも組み込まれる予定であり、今後 C-BENSを中心とした加速器 BNCT 研究体制への円滑な移行を図るうえで重要な役割を果たします。

今後の展望と学会との連携

本ユニットでは、上記3領域の研究を総合的に推進することで、加速器 BNCT における基礎・応用・臨床の連携体制を強化し、研究成果の社会実装を目指しています。とりわけ C-BENS という高性能な中性子源を活用し、国内外の研究機関と共同で多様な実験・評価系を展開していくことを想定しています。

このような取り組みを実現するうえで、日本中性子捕捉療法学会の学会員の皆様によるご支援とご協力は極めて重要です。共同利用研究、情報共有をはじめとした多角的な連携を通じて、本ユニットの活動が学会全体の発展にも貢献できるよう、今後も積極的に取り組んでまいります。

SPARC プロジェクトにおける BNCT 教育プログラムの実施報告： インド IIT Indore における国際連携の教育活動

東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所

中村 浩之



がん治療の次世代技術として注目される BNCT に関する集中講義が、インド中部マディヤ・プラデーシュ州に位置するインド工科大学インドール校 (Indian Institute of Technology Indore : IIT Indore) にて、2024年12月14日から21日にかけて開催されました。大阪医科大学・川端信司准教授と筆者は、インド政府人材開発省の学術・研究連携促進プログラム「SPARC (Scheme for Promotion of Academic and Research Collaboration)」の一環として、教育プログラムの要請を受け、大学院生ならびに学内外研究者を対象としたワークショップ「Boron Neutron Capture Therapy for Treatment of Cancer」の講師として招聘されました(図1)。本稿では、本教育プログラムの概要とその成果について報告します。

SPARC は、インド国内の上位高等教育機関と海外のトップ大学が連携し、最先端の研究と教育を推進する国家プロジェクトであり、研究水準の向上と国際的競争力の強化を目的としています。本プロジェクトでは、IIT Indore（工学分野でインド国内第16位）を拠点とし、「Ligand Targeted Theranostics for PSMA + Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer using the Principle of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)」をテーマに掲げています。これは、進行性前立腺がんの一種である転移性去勢抵抗性前立腺がん(mCRPC)に対する新たな治療戦略としてBNCTの臨床応用を目指すもので、IIT Indore の Venkatesh Chelvan 教授および Homi Bhabha National Institute の Peruncheralathan Saravanan 教授により企画・提案され、2024年4月から2026年3月までの2年間にわたって実施される予定です。

このプロジェクトにおいて、教育活動の一環として行われたのが、今回の IIT Indore での集中講義です¹⁾。本コースでは、以下のような内容で15回の講義と10回の演習(チュートリアル)を実施しました。

教育内容の概要

- BNCT の歴史と原理、化学的側面 (¹⁰B キャリアの開発)、放射線物理学的特徴
- BPA および BSH などの臨床応用例とその限界
- PET イメージングや中性子源(原子炉ベースおよび加速器ベース)の技術的比較
- 臨床症例(脳腫瘍、黒色腫、頭頸部がん)に基づくケーススタディ
- 新規ホウ素化合物の開発動向と今後の展望

また、演習では、ホウ素化合物の合成や物性評価、中性子反応に関する基本的な問題演習、PET 装置や加速器の設計とその応用、各症例の治療効果と課題などを、具体例を通じて理解を深めました。

本コースには、IIT Indore を中心とした大学院生・学部生を含む約30名が参加し、化学、医学、生物学のバックグラウンドを持つ多様な学生が活発に議論に参加しました。特に、演習では、学生たちが自身の研究テーマに BNCT の原理を応用しようとする姿勢が見られ、本教育が新たな研究の動機付けとなったことが感じられました。

今回の活動を通じて、日本で蓄積された BNCT に関する知見と技術が、インドの若手研究者に共有され、今後の国際共同研究に発展する可能性が見えてきました。また、加速器型 BNCT 装置の導入により、病院設置型の実用的治療が現実となる中で、インドにおける将来的な臨床応用も視野に入れた教育が行えたことは非常に意義深いものです。

本プログラムにより、研究・教育の両面で日印間の強固な連携が形成され、今後の国際的な BNCT 発展に寄与することが期待されます。今後も、臨床医、化学者、物理学者、エンジニアが学際的に連携する教育機会を通じて、BNCT のグローバルな認知と普及を目指して活動を継続してまいります。



図3. SPARC プロジェクト研究者との写真
(左から Venkatesh 教授、Peruncheralathan 教授、筆者、川端准教授、Raghu 教授)

図1. ワークショップ案内パンフレット



図2. IIT Indore の教育研究棟
(船をイメージにつくられたそうです)

1) IIT Indore の URL : <https://chemistry.iiti.ac.in/sparc-workshop-on-boron-neutron-capture-therapy-for-treatment-of-cancer-to-be-held-during-dec-14-21-2024-in-the-dept-of-chemistry-at-iit-indore/>

マイラボ、そしてBNCTという知のフロンティア —異分野連携で挑む次世代がん治療—

筑波大学 医学医療系 生命医科学域 放射線生物学

松本 孔貴



■BNCTとの出会い、そして“知的な迷宮”の探索の始まり

筑波大学に赴任する以前、私は放射線医学総合研究所（放医研、現・量子科学技術研究開発機構）にて、炭素線や陽子線を用いた放射線生物学的研究に従事していました。そこで行っていたのは、X線治療と比較して、炭素線や陽子線が細胞死や転移抑制といった生物学的効果においてどの程度優れているかを、生物学的効果比（RBE：relative biological effectiveness）の観点から解析するというものでした。放射線生物学と放射線治療効果の関係に強い関心を持ち、粒子線治療に魅了された私にとって、BNCT（ホウ素中性子捕捉療法）は、ある意味では“未踏の領域”とも言える分野でした。気がつけば、BNCTの研究に携わってから10年以上が経ちましたが、「選択的にがん細胞を狙い撃つ」というコンセプトに魅了され、今も“BNCTという知的な迷宮”彷徨い続けています。

■筑波大学への着任、しかし始まらない前臨床試験

2014年5月、加速器型BNCT装置を用いた生物学的前臨床試験の実施責任者として筑波大学に着任しました。当初は、驚きの連続でした。まず、前臨床試験を行うのは茨城県東海村にあるいばらき中性子医療研究センターで、つくばから高速道路を利用して片道1時間かかるという事実でした。さらに、実験室となるべき部屋は、まさに物置として利用されている一部屋で、段ボールが山積みになっている部屋を生物実験室へと改装する事実に、内心「できるのか？」と不安を抱えつつも、研究者としての責務と好奇心の双方に突き動かされながら往復2時間の道を行き来し、中性子ビーム照射後の放射化試料を扱える生物実験室を一から作る作業をスタートしました。重粒子線や陽子線も物質を放射化しますが、照射後の試料の扱いは極めて容易であり、中性子ビームのように照射した物質を須く非密封放射性同位元素として扱う管理は経験がありませんでした。放射性物質の扱いについて一から勉強をし直し、他の実験施設見学に西へ東へ奔走し、得た知識を元に複数回の施設工事を繰り返して、ようやくBNCTのための生物実験室の雛形を作り上げました（図1）。一方で、前臨床試験の実施に必要なクオリティを有する中性子ビームが発生するまでに数年を要する状況であり、その空白期間に、私はそれまでのキャリアでは全く縁のなかった「ホウ素薬剤開発」という未知の領域に挑戦することを決意します。

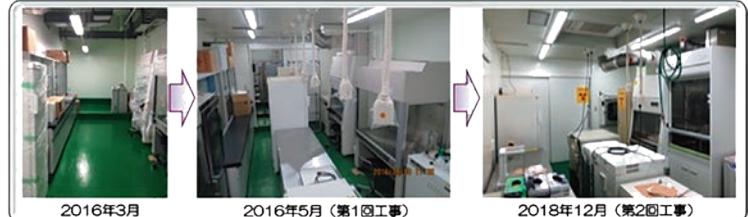


図1. 物置から生物実験室への変遷

■創薬研究への関わり、FPBA-PRX、SMA-GBという相棒との出会い

とはいって、診療放射線技師としての臨床経験、放射線生物学者としての研究経験はあっても、薬剤開発の“やり方”は全くわかりませんでした。まさに手探りの状態からのスタートでしたが、学内外の研究者や企業の方々との対話を重ねる中で、熊本大学の有馬研究室と出会います。そこには、有馬先生のもとで研究を進めていた東大志先生や本山敬一先生といった、薬剤と超分子化学のスペシャリストたちが在籍しており、ようやく自分のホウ素薬剤開発に一筋の光が差したこと今でもよく覚えています。

彼らとの協働を通じて生まれたのが、現在私の研究の柱の一つであるフェニルボロン酸修飾ポリロタキサン（FPBA-PRX）です。この薬剤は、がん細胞の表面に多く発現するシアル酸残基に特異的に結合するフェニルボロン酸（PBA）を、高分子超分子構造であるポリロタキサン（PRX）に組み込んだものです。PBAの標的指向性と、PRXの可動性と緩やかな薬剤放出性、さらには細胞内での持続性を併せ持たせることで、従来のホウ素薬剤に比

べて、腫瘍局在性と保持性の劇的な改善が期待されています（図2）。この研究は、がん細胞への選択的集積を分子レベルで設計するという、放射線生物学とナノバイオマテリアル科学の交差点に立ったプロジェクトであり、まさに“チーム科学”的な成果です。ポリロタキサンの化学修飾、細胞内動態の蛍光可視化、BNCT照射後の生物評価、さらには薬物動態の動物実験に至るまで、さまざまな専門分野の研究者と協働しながら一つ一つ検証してきました。実験の中では、PBAががん細胞膜にまるで“しがみつく”ように吸着した後、エンドサイトーシスによって細胞内へ徐々に取り込まれる様子が蛍光イメージングで確認されました。この「がん細胞が薬剤を自ら取り込むように見える」挙動は、研究チームの中でも強い印象を残しています。このテーマでの研究は幸運にも複数の学術賞に結びつきました。

また、同様に腫瘍標的性を高めた薬剤として、SMA-グルコサミン-ホウ酸コンプレックス（SMA-GB）の研究も進めています。この薬剤は、がん治療研究の世界的権威であり、スマンクス（SMANCS）の開発で知られる前田浩先生のコンセプトをもとに開発されました。SMA-GBは、スマンクスの高い腫瘍集積性を受け継ぎながら、グルコサミンを導入することでがん細胞の嫌気的解糖系を阻害し、がん細胞の代謝的弱点を突く作用を備えています。さらに、構造中にホウ酸を含有することでBNCTにおける中性子との反応性も加わり、物理的破壊と生物学的抑制を同時に狙うことができる多機能ナノ薬剤です（図3）。私は生前の前田先生と直接お会いし、BNCTに対する強い期待をお聞かせいただきました。2021年5月18日にご逝去される直前、同年4月30日まで私の学会発表に関するeメールのやり取りを続けており、最期の時まで熱意と情熱をもって薬剤開発に取り組まれていた姿勢は、今も私の胸に刻まれています。前田先生の思いを継ぎ、現在も熊本大学の澤智裕先生らと協力しながら、このSMA-GBの更なる有効性評価と臨床応用に向けた研究を継続しています。私たちが目指しているのは、BNCTという治療法に“化学とナノ材料”的力を加えることで、その潜在能力を最大化することです。単なる物理照射にとどまらず、分子設計レベルから治療効果をデザインする時代は、すでに始まっています。本研究では、AOS2022でのBest Poster Presentation Awardも受賞し、国際的な評価もいただくことができました。

■実は一番大変だった“前臨床試験”

薬剤開発研究以上に印象に残っているのは、やはり前臨床試験です。前臨床試験そのものは、2021年10月28日から開始しましたが、そこに至るまでの準備がまず一つ目の山でした。GLP（Good Laboratory Practice）に準拠した試験の実施のため、コンサルティング会社である新日本科学と契約し、綿密なやり取りを継続しながら、試験の実施に際して標準作業手順書（SOP）を42本、試験計画書を7本作成しました。試験が始まった後は毎日の動物観察等が必須であり、3～4名のスタッフで交代しながら、土日祝日、年末年始関係なく、つくばと東海村の往復を繰り返しました。そして、厳密な試験実施と記録保管、監査対応、これまでの“研究”とは次元の異なる世界でした。2023年3月末にドキュメンテーションも含めた全ての前臨床試験が終わった時の達成感と脱力感は、特別なものでした。そんな、大変さとやりがいが入り混じる前臨床試験の中で、一番のトラブルとしては試験中に動物飼養のためのエアコンアイソレータの故障をおいて他に有りません。ちょうど、一般毒性試験が2022年2月16日に開始し、照射後の観察及び剖検作業が始まる3月4日の朝、いつものようにアイソレータの確認をしていると、「湿度の表示値がLLLL？」、温湿度センサーの故障でした。屋内で空調管理がされている部屋とはいえ、3月の寒い時期で有り、試験の妥当性を担保するために、それ以降1日3回以上の温湿度確認を必須とし、湿度維持のため加湿器をアイソレータに設置するなど、不測の事態への対応に追われました。最終的には全ての試験を無事完遂することができました。この経験は、研究者として大きな成長のきっかけになりました。手探りで進めた道が、後に続く人のための“軌跡”になることを願ってやみません。

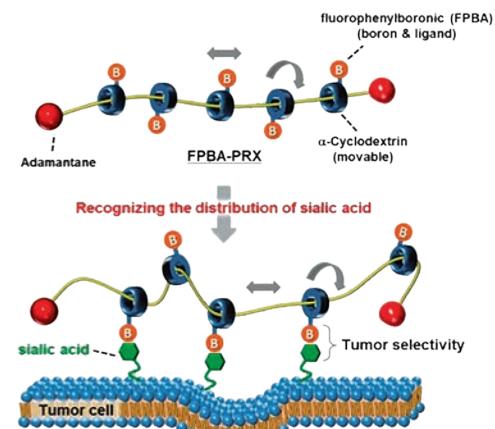


図2. FPBA-RRX の構造概念図と作用機序

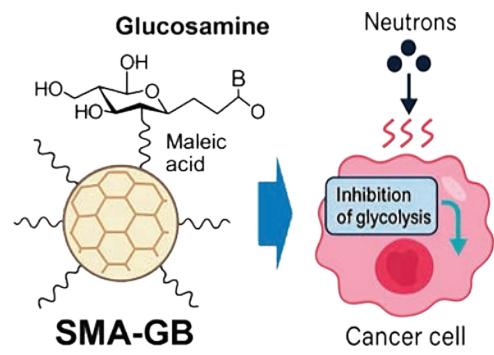


図3. SMA-GB の構造概念図と作用機序

■国境を越えて、BNCT のかけ橋に

我々のラボでは、国内だけでなく国際的な交流にも手を広げております。2019年、韓国 Gil Medical Center で開催された「Seminar of Boron Neutron Capture Therapy in Korea」に招聘され、Dawn Medax 社の加速器 BNCT 装置を用いた前臨床試験の情報共有を行いました。日本からは熊田博明教授（物理）と私（生物）の2名で参加し、加速器 BNCT 装置の前臨床試験に必要なノウハウ等を共有し、同国装置の2021年秋の前臨床試験完了に繋がる貢献ができました。また、前職の放医研では、炭素線や陽子線による生物物理的研究に従事し、国内外にある複数の粒子線治療施設において、生物学的同等性評価を進めてきました。その知見は、先の加速器 BNCT 装置の前臨床試験における細胞や動物照射ジグの設計にも活用され、さらに、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ガイドライン策定委員会におけるガイドライン作成にも活かされています。そして、放射線治療分野における BNCT の認知に関連して、近年は国際粒子線治療共同グループ (PTCOG : Particle Therapy Cooperative Group) における BNCT Subcommittee 及び Radiobiology Subcommittee に参画し、炭素線治療、陽子線治療、そして BNCT をつなぐ放射線生物学的な“橋渡し”を目指しています。

■最後に—放射線生物学研究者として、BNCT に望むこと

BNCT は、実は炭素線や陽子線よりも “歴史” だけでいえば古い放射線治療です。しかし、臨床的な注目を集めるようになったのはつい最近のこと。私はこの治療法を “古くて新しい粒子線治療” と呼んでいます。炭素線や陽子線の領域では、放医研と筑波大という二つの拠点を軸に、共通の人材・教育基盤が形成されてきました。一方、BNCT は脳外科や皮膚科の先生方が牽引してきた背景から、放射線腫瘍学や放射線生物学の視点がやや薄い印象を個人的に持っております。先日（2025年5月29～30日）開催された第62回 JASTRO 生物部会および第53回放射線による制癌シンポジウムでも、BNCT 研究者の参加はわずか7名（うち2名は私の学生）という状況でした。この NCT letter を読まれる皆さんに、私は声を大にしてお伝えしたいです。他の放射線治療（X線・陽子線・炭素線）の知見にも目を向けましょう。そしてその上で、BNCT に “何が足りないのか” “どう改善できるのか” を、放射線生物学の視点から真剣に考えていくませんか？ 私たちは、まだまだ発展途上の技術に関わっているという自覚を持つつ、次世代の治療としての BNCT を一緒に育てていけたらと思います。

| ISNCT コミュニケーション・タスク・フォース活動近況

大阪医科大学

呼 尚徳



ISNCT コミュニケーション・タスク・フォース (Communication Task Force : CTF) のメンバーを務めております呼尚徳と申します。

CTF は ISNCT の若手会員により構成されており、広報活動および対外的な情報発信に寄与するとともに、一般社会との持続的なコミュニケーション体制を構築・維持することを使命としております。CTF は、ISNCT の存在をより広く認知させるとともに、BNCT の国際的な普及を促進することを目的として活動しています。現在、CTF には 10 か国以上から 21 名のメンバーが所属しており、毎月オンラインで定期会議を行っております。

私たちの主な活動内容には、ISNCT 公式ウェブサイトの開発および維持管理、情報収集とニュースレターの作成、ウェビナーの企画運営、SNS を通じた情報発信、中性子捕捉療法に関する学術論文のリポジトリへの分類整理、ならびに ISNCT ウェブ



サイトを通じて寄せられる一般からのお問い合わせへの対応が含まれます。

CTF のメンバーは、ISNCT 学会を代表し、BNCT に関する最新情報をより多くの方々に届けることを目的として活動しています。CTF をぜひご活用ください。CTF は皆様のための存在です。コミュニティと共有したい情報がございましたら、どうぞお気軽にご連絡ください。



STAY TUNED FOR ISNCT UPDATES



THE COMMUNICATION TASK FORCE

IAEA 協働センターの活動

岡山大学（中性子医療研究センター）

井川 和代



国際原子力機関 (International Atomic Energy Agency : IAEA)においては、各分野の活動を支援するパートナーとして加盟国の関係機関又は機関内の組織を協働センターに指定する制度があり、現在、41か国の79機関が協働センターとしての指定を受け（2025年5月現在）、IAEA 加盟国に対する支援活動を実施しています [1]。岡山大学は、中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy : BNCT) 分野において、2022年9月に IAEA 協働センターの指定を受けました [2]。岡山大学では、協働センターの活動として①BNCT 施設の建設を目指す研究機関への支援、②BNCT 専門家の教育及びトレーニングの提供、③BNCT 分野に関心を持つ若い女性大学院生の受け入れ、④BNCT を支援するための標準的なプロトコルの開発、を実施し、IAEA 加盟国における BNCT の発展に貢献しています。具体的なこれまでの活動について報告いたします。

①BNCT 施設の建設を目指す研究機関への支援

近年、医療に使用する加速器型中性子源の小型化が進み、病院内に設置することができるようになりました。これにより、医療機器として登録され、臨床の場で BNCT を行うことが可能になりました。日本ではサイクロトロンを用いた BNCT システム、治療計画装置、ホウ素含有医薬品が、切除不能な再発頭頸部がんに対する治療として承認されています。このことが世界中の関心を呼び、企業が市場に参入し、多くの新しい BNCT 施設が建設中または計画中です。ヨーロッパでは、イタリアの国立腫瘍陽子線治療センター (CNAO) で BNCT 病院建設に向けた準備が進められています。2024年9月18日に CNAO で BNCT 治療に関する専門家が参集し、BNCT 施設整備の検討会を開催しました。また、東南アジアでは今後急速に高齢化が進み、がんの患者数も増加すると予測されており、タイのマヒドン大学シリラート病院で BNCT の導入を目指しています。2025年3月6日から8日に開催された第1回シリラート国際粒子線治療会議 (SiCOPT) で、BNCT における最新の動向と発展について議論され、シリラート病院では BNCT 病院建設に向けた準備をすすめています。

② BNCT 専門家の教育及びトレーニングの提供

2023年7月3日から7日、IAEA主催のBNCTトレーニングコースを日本で開催し、15カ国から27名（女性8名）のBNCTに関わる医師や研究者が参集し、BNCT研究開発と治療の発展を促進しました。また、2024年9月25日にはIAEA主催のウェビナー“Advancements in Cancer Care Through Boron Neutron Capture Therapy”が開催され、各国のBNCTの進歩と臨床症例を共有し、国際協力のもと、効果的、安全、安心、持続可能な治療法への発展に貢献しました。2024年12月16日から20日、IAEA主催の研修コース「京都大学研究炉における経験に基づくボロン中性子捕捉療法の医療工学と医療物理学、および粒子線療法に関するワークショップ」をスラナリー工科大学のホウ素中性子捕捉療法研究センター（SUT-BNCTRC）が開催しました。原子炉を用いたBNCT施設を建設中であるSUT-BNCTRCで、BNCT研究の知識と最新の動向を共有することで、今後タイにおけるBNCT研究および治療の拡大を期待します。今年度は、2025年11月18日から21日、IAEA主催のBNCTトレーニングコースを日本で開催します。



③BNCT分野に関心を持つ若い女性大学院生の受け入れ

マリー・キュリーは、放射能の発見や放射性物質の研究でノーベル賞を受賞するなど、歴史的に重要な役割を果たしており、BNCT分野での女性研究者の活躍を期待します。女性研究者は、男性研究者とは異なる視点や考え方を持っており、研究の多様性を高める効果があります。また、女性研究者の活躍は、次世代の女性研究者を育成する役割も担っており、ジェンダー平等の実現にも貢献します。岡山大学IAEA協働センターでは、日本だけでなく中国、フランスの女性大学院生を積極的に受け入れ、BNCTに関する共同研究を促進しております[3]。

④BNCTを支援するための標準的なプロトコルの開発

IAEAで、2001年にNCTに関する技術文書「Current Status of Neutron Capture Therapy」(IAEA-TECDOC-1223)[4]を発刊して以来、2023年によく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[5]。現在、公益社団法人日本医学物理学会、一般社団法人日本中性子捕捉療法学会、内閣府で日本語版翻訳の手続きを進めています。今後は、IAEAでBNCTに関するCoordinated Research Project[6]を立ち上げ、世界中のBNCTに関わるすべての科学者と協働してIAEA-TECDOCの発刊を目指したいと考えております。

今後も、IAEA協働センターの活動を通じて、BNCTの継続的な発展を推進し、世界のウェルビーイングに貢献していきます。

【参考文献】

- [1] <https://nucleus.iaea.org/sites/CollaboratingCentre/SitePages/Collaborating-Centers-Dashboard.aspx?web=1>
- [2] <https://iaea-collaborating-centre.studio.site/>
- [3] Lucie Sercombe, Kazuyo Igawa, Kenji Izumi, Radiation evaluation assay using a human three-dimensional oral cancer model for clinical radiation therapy., Talanta Open, Volume 9, 2024, 100297, ISSN 2666-8319,
- [4] <https://www.iaea.org/publications/6168/current-status-of-neutron-capture-therapy>
- [5] <https://www.iaea.org/publications/15339/advances-in-boron-neutron-capture-therapy>
978-92-0-132723-9
- [6] <https://www.iaea.org/services/coordinated-research-activities>

PTCOG(the Particle Therapy Co-Operative Group)におけるBNCT subcommittee 活動近況報告

筑波大学（医学医療系）

中井 啓



2025/6/2-6/7 の間アルゼンチン ブエノスアイレスで開催されました PTCOG の第 63 回 PTCOG カンファレンスについてご報告させていただきます。

今回の会には、世界 40 カ国以上の国から、850 人以上の参加があったと公式掲示板に書いてあります。学会日程を大きく二つに分けてあり、前半は educational session、後半が scientific session となっています。特に今年は、例年よりも BNCT のセッションが目立って増えており、関連する発表が多く採用されているのは、やはりアルゼンチンの放射線生物グループの活躍と、今回の現地会長が Santa Crutz 氏であったことが大きいでしょう。

ブエノスアイレスでは、2010 年に ICNCT が開催されております。大通りにデモ行進があるとかで騒いだ記憶があります。2025 年でも、外務省から危険情報が発出されており、いささかビクビクしながらの到着となりました。

おりしも来年また当地で ICNCT を開催されるとのことでしたので、参加を予定されている方もおられるでしょうから、ちょっと現地情報についても触れます。

米国経由で行ったのですが、羽田第三ターミナルには両替でペソを扱っている金融機関は見当たらず、米国ドルを持っての渡航となりました。ほとんどクレジットカードが使えます。

米国のトランジットは荷物を一度受け取るなど、手間もかかり、パスポートコントロールなどを再度通過するため、行列に並ぶだけで 2 時間弱必要でした。

今回は学会場がホテルでしたのでその点では便利でした。

学会の内容に話を戻しますと、そもそも PTCOG は長い歴史のある group ですが（今年が 63 回の開催だということです）学会ではなくなぜか co-operative group なのですね。想像ですが、おそらくは X 線治療の一般化が優先されるということなのかとは思います。粒子線治療については、ややもすると有効性、費用対効果を要求される傾向にあるように感じました。X 線との比較で有効性が証明される、というのが大前提にあるように思います。また基本的に医療費がおよそ平等な日本とはその辺の感覚が違うのだと思います。QST 院長の石川仁先生と一緒にさせていただきましたが、やはり富裕層相手の治療、という感覚があるのだそうです。

粒子線（主に、陽子線）では、RBE についての議論の過程が共有がされていて、つまり、ビームの RBE は組織内で不均衡であり、ブラッグピーク付近では RBE が高い、ということが常識となりつつあります。これを治療計画に反映させるところは、バージョンアップを繰り返す最新の治療計画ソフトウェア上で実現しており、RBE painting などと呼ばれております。また患者位置合わせなども robustness を考慮する（最善と最悪を含む複数のシナリオを用意し、どれをどれくらい採用するか治療計画上で決定するなど）の手法が一般的です。

BNCT の演題は生物学、医学物理、日本から廣瀬先生の頭頸部のレビューなどが報告されました。

Subcommittee は、ミーティング及び、プレナリーでそれぞれの活動を紹介するという二つのイベントがありました。

ミーティングの議題では、共同議長は毎年一人づつ更新されますが、今年は、フィンランド Hanna 氏が任期終了となり、アルゼンチンからアンドレアモンテヒュージ氏が推薦されました。

また、PTCOG と ICNCT が共同してセミナーなどを行うことがざっくりと進めてゆく話となり、さらに、ドイツ Sauerwein 氏より、ICRU の documentation の進行について報告がありました。

大変重要なステップであると考えられます。

プレナリーセッションでは、アジアの進捗を報告し、またヘルシンキ大学が一例目の治療を行ったことを報告しました。

陽子線、粒子線の考え方方が教育セッションに出るとある程度網羅できます。また各国の事情がわかりますが、すでにインドやアジアの方が、X線のIMRTの割合などでは日本を抜いており、残念ながら、日本は放射線治療、特にX線の高精度化という点では、もはや先進国とは言えないようです。粒子線はかろうじてまだ日本のプライオリティが存在します。また、学会中のアプリやSNSの使い方など、いろいろと、学ぶところの多い学会です。

来年はフランスだそうです。共同議長に関する限り、私の後任を誰か推薦せねばなりません。自薦他薦問いません。ご要望のある方は当方までご連絡ください。



受賞

第20回日本中性子捕捉療法学会第3回三嶋記念化学賞

「受賞研究課題：¹⁸F-BPA-PET の臨床応用への貢献」

株式会社 CICS 代表取締役 最高医療責任者

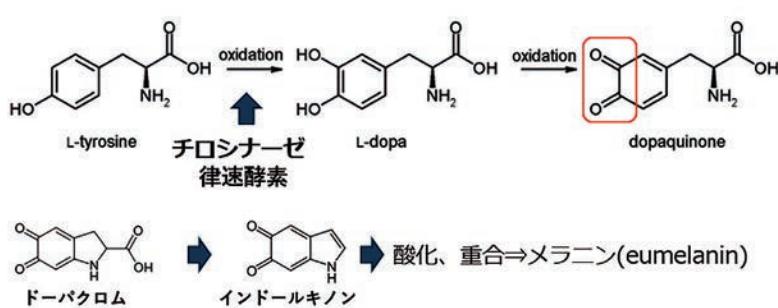
今堀 良夫



BNCTとの出会いと軌跡

このたびは、栄誉ある三嶋記念化学賞を賜り、誠に光栄に存じます。皆様に心より御礼申し上げます。私が中性子捕捉療法（BNCT）に関わることとなったきっかけは、今から遡ること1988年、悪性黒色腫に対するBNCTの成功で世界的に知られていた三嶋豊先生から「¹⁰BPAにフッ素-18を標識し、画像化できないか」との問い合わせを頂いたことでした。当時、私は脳神経外科の臨床に没頭しており、研究テーマは術後の高次脳機能の回復、すなわち「脳の可塑性」でした。BNCTとは異なる分野ではありましたが、三嶋先生の強い推進力のもと、東北大学の¹⁸FDG開発者である井戸達雄先生をはじめ、井戸研究室の石渡喜一先生や福田寛先生らが加わり、新たな研究班が立ち上りました。

【三嶋仮説とは】



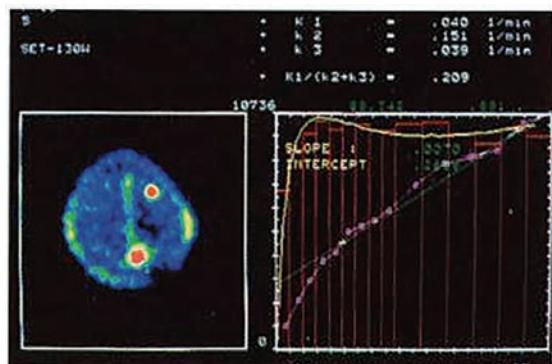
悪性黒色腫（メラノーマ）は、メラニン合成が活発な腫瘍であり、メラニンはL-チロシンから作られます。細胞内にメラニン前駆体が蓄積しやすいのは、有害な紫外線を素早く遮断できるよう、光が当たればすぐにメラニンを合成できる準備状態にあるためです。三嶋仮説では、メラノーマでもこの特性があると考え、L-チロシンに似たボロノフェニルアラニン（¹⁰BPA）がメラニン生成経路に取り込まれ、腫瘍内に貯留されると推定しました。この仮説に基づき、¹⁰BPAをホウ素運搬化合物として選んだ結果、優れた臨床成果が得られました。

幸いにして、¹⁰BPAのフッ素-18標識は¹⁸FDGと同様な標識法で可能であることが判明し、翌年には石渡先生の手により¹⁸FBPAの合成法が確立。1991年1月、西陣病院のPETにて、初めて悪性黒色腫患者の¹⁸FBPA-PET画像を得ることができました。その瞬間、三嶋先生は文字通り「天下を取った」ような喜びようで、患者さんの前で背広のポケットに赤い絹のハンカチを飾り、医局員に写真を撮らせる姿に、私は思わず「この先生は普通ではない」と驚きを隠せませんでした。しかし、悪性黒色腫は皮膚表面に広がるため、当時のPETの空間分解能では十分な画像を得ることができなかったのです。失望も束の間、固形腫瘍となった転移病変は明瞭に描出可能であることがわかり、私たちは固形がん、特に脳腫瘍への応用に目を向けることとなりました¹。

奇しくもその頃、米国ではMITやハーバード大学が、¹⁰BPAを用い悪性脳腫瘍に対して非開頭型BNCTの治験を検討しているという情報があり、私は脳研究に使用していた¹⁸FDGの速度論的解析プログラムを改変し、¹⁸FBPAの体内動態解析に着手しました。PET画像の解析により、L-¹⁸FBPAとラセミ体DL-¹⁸FBPAとの間に取り込みに明確な差があることが確認されました。生体特有の選択性が関与していることが示唆され、¹⁸FBPAがアミノ酸トランスポーターを介して細胞内に取り込まれていると確信しました。当時はLAT-1などの具体的な輸送体が明らかになっていない時代でしたが、トランスポーターという概念が現実の臨床像とつながる瞬間でした²。私が「画像からホウ素濃度の定量が可能かもしれない」と三嶋先生に報告したところ、大変喜ばれ、海外出張中、

家族に「すぐに帰国しなさい」と伝言されたこともありました。当時はインターネットもメールもない時代、まさに「人ネットワーク」で研究が進んでいた時代でした。

【悪性黒色腫症例の脳転移における¹⁸FBPA-PET 画像】



悪性黒色腫の脳転移において、¹⁸FBPA-PET 画像で転移巣がはっきりと描出されることが確認されました。さらに、この定量画像と血中放射線活性を時間経過で解析する Gjedde-Patlak プロットにより、3 コンパートメントモデルに従う挙動が見られ、¹⁸FBPA-PET 画像から¹⁰B 濃度を定量できる可能性が示されました。

その後、私の上司である京都府立医科大学脳神経外科の上田聖教授と打ち合わせ、脳腫瘍へのBNCT適用を決断、京都大学原子炉に着任された小野公二先生との出会いもあり、開頭型BNCTの実現に向けて共同研究を開始しました。米国の臨床試験が1994年秋に始まるという情報を得て、それに先駆けて臨床実施すべく、小野先生と準備を進めました。ところが、三嶋先生からは「脳腫瘍に¹⁰BPAを使えば大変なことになる」との忠告を受けましたが、シミュレーションを進め、小野先生との計算結果から、BNCTが十分に成立するとの確信を得ました。1994年2月、下図に示しますように、世界で初めての¹⁰BPAを用いた開頭による熱中性子BNCTを再発悪性脳腫瘍患者に実施いたしました³。

【再発悪性脳腫瘍のBNCT】



BNCT前の腫瘍（A）は、照射開始から5時間後（B）に腫瘍塊の自壊が確認されました。一方、周囲の正常脳には異常は認められず、開頭下での直接観察により、BNCTの早期効果が明らかとなりました。

結果として腫瘍の主座は消失し、患者さんは治療後1年半以上の生存を遂げられました。この成果は、京都大学脳神経外科の宮武伸一先生や大阪医科大学脳神経外科の川端信司先生にも受け継がれ、¹⁸FBPA診断による¹⁰BPA-BNCT治療を深化させ、臨床展開が進みました。大阪大学歯学部口腔外科の加藤逸郎先生により初めて頭頸部癌の治療にも用いられ、後の保険診療にもつながる重要な一步となりました。以後、三嶋先生は我々を見守り、神戸大学を勇退されてからは皮膚科を開業され、天然ホウ素BPAを使用した美白を目的とする美容クリニックを目指しておられましたが、1995年の阪神淡路大震災でラボは倒壊し、志半ばで夢は閉じられました。しかし、その後も活発な班会議を続けられました。こうして振り返ると、私は常に「普通ではない」先生方との出会いに導かれてきたように思います。家内も当時を振り返って、「あなたの周りには変な先生ばかりね」と笑いますが、今では、その“変さ”こそが新しい医療の扉を開く鍵であったのだと確信しています。これまでに登場した先生方は皆、それぞれの専門領域の最前線に立ち、患者さんを日々深く観察しながら、周囲の目を気にすることなく、なりふり構わず「治療の旗振り役」を務めてこられた個性的な方々ばかりでした。

【2003年8月 日本中性子捕捉療法研究会】



左から、井戸達雄先生、切畠光統先生、上田聖先生、小野公二先生、そして「変な先生たち」の筆頭-三嶋豊先生。
後列は左から、当時、西陣病院 PET-BNCT 研究班の中村勝氏と脇田員男氏。

そして「変な先生たち」の登場は、これで終わりではありませんでした。2005年、私はCICSという会社を設立しました。当時、日本でもベンチャーへの投資熱が高まりつつありました。医療と産業の融合を実現したいと考えていた私にとって、BNCT用加速器の開発は必然的な挑戦でした。しかし、巨額な資金が必要で、調達は想像以上に困難でした。悪質なコンサルタントや、なれば詐欺まがいの人物に接することも多く、ある日、小野先生と二人で訪れた赤坂のあるコンサルからは、なぜか日本刀を翳されるという珍事まで起きました。私たちは丁重に出資を辞退し、その場を退散した次第です。そんな中で出会ったのが、伏見有貴氏（現リゾートトラスト社長）でした。氏の理解と支援を得て資金を確保できたものの、中性子発生器の製作にはさらなる資金と革新的技術が求められました。当時、「加速器 BNCT」と言っても誰も相手にしてくれない時代。まさに逆風のなかでの挑戦でした。期せずして医療法人を立ち上げていたので、日々の診療のかたわらで機を待ち続ける長期戦となりました。

転機が訪れたのは2010年夏に、国立がん研究センターから問い合わせがあり、就任して間もない理事長・嘉山孝正先生と面談する機会を得ました。嘉山先生は東北大学出身で、同年齢の脳外科医。井戸研究室で脳のPET研究をされていたご縁もあり、開口一番、「失敗してもいいから、新しいことを一緒に始めましょう！」という言葉でした。この一言で、すべてが動き出しました。その後、センター内ではBNCT機器の機種選定に関して慎重な協議が重ねられ、2011年初め、「手術室をコンセプトとする垂直型加速器 CICS-1」でBNCTを実施する方針が正式に決定され、未知の領域の研究開発が始まりました。この計画の責任者となったのが、またしても“普通ではない”人物、伊丹純先生です。彼は根っからの熱い臨床医で、興奮すると突然、映画『U・ボート』の緊迫したシーンを、暗記しているドイツ語のセリフで演じ始めたときには、さすがに私も唖然としました。しかし、機器のメカニズムに対する洞察力は鋭く、ターゲットにリチウムを用いるなど、多くの核心で意見が一致し、盟友の藤井亮氏、中村勝氏、竹吉艶子氏とともに理想のBNCT施設の設計に没頭し、プロジェクトは加速していました。全てが世界で初めての試みで、全員が期待と恐怖によるドーパミンとノルアドレナリンに塗れながら突き進む中、暖かく見守る堀田知光理事長の下で、2015年夏、ついに中性子発生に成功。2019年11月には血管肉腫に対する第一相治験が開始され、現在は第二相治験が完了しようとしています。一世代前の「人カネットワーク」があったからこそ辿り着けたのだと思います。

【中性子ビーム発生試験、堀田理事長と共に：二度の失敗を超えて、いざ、ラストチャンス】



【天井懸架式と垂直ビーム】



手術室をコンセプトとする垂直型加速器 CICS-1 は、低エネルギー中性子と小型減速体系を組み合わせ、天井から吊るす垂直ビーム方式を世界で初めて採用しました。これにより患者の体位固定が簡単になり、治療時間を短縮できます。照射を重ねるたびにリチウムターゲット内に増える放射性ベリリウム-7 は、蒸留水で洗い出し水溶液として廃棄することで安全に除去され、医療従事者の被ばくが抑えられます。治療照射台は垂直ビームと直径 22cm の大口径照射口に対応し、乳がんや肺がん治療にも適用可能です。照射後 5 分で入室できる低放射化設計で、天板は CT 撮影と照射の両方に使え、高い位置再現性を確保しています。

今、¹⁸FBPA-PET 診断技術により、BNCT は新たなステージへと踏み出そうとしています。国立がん研究センターでは、標準治療の実施が困難な再発の胸部固形悪性腫瘍を対象に、¹⁸FBPA-PET と加速器 BNCT を組み合わせた「¹⁸FBPA-PET バスケット型臨床試験」が開始されました。再発食道がんや肺がんを対象とするこの臨床試験は、BNCT の可能性をさらに広げようとしています。一方、江戸川病院では整形外科医の加藤正二郎院長のもと、乳がんへの適用が良好な成績を示しています。

私は、再び「高次脳機能の回復」、すなわち「脳の可塑性」へと歩を進めています。BNCT をアルツハイマー病など神経変性疾患の治療に応用しようという、夢への挑戦です⁴。ここでも PET と組み合わせた BNCT の実現を目指しています（下図）。対象となるのは、癌という“生き物”ではなく、アミロイドβという“物質”に立ち向かう BNCT は、新たなパラダイムを必要とすることでしょう。

【凝集アミロイドβに高い親和性を有するホウ素化フラボンの合成例】



これまで登場した“変な先生たち”的正体は、異常な神経伝達の産物ではなく、未来を見通す熱と勇気を持った、まぎれもない先駆者たちの姿だと理解しています。若い研究者の皆さん、“変な先生”を恐れないでください。その「変さ」こそが、まだ見ぬ未来を切り開く道標です。奇才と歩む勇気を持つこと、それが次の時代を拓く第一歩なのです。

【参考文献】

1. Mishima Y, Imahori Y, Honda C, et al. In vivo diagnosis of human malignant melanoma with positron emission tomography using specific melanoma-seeking ¹⁸F-DOPA analogue. J Neuro-Oncol. 1997; 33: 163-169.
2. Imahori Y, Ueda S, Ohmori Y, et al. Fluorine-18-labeled fluoroboronophenylalanine and PET in patients with glioma. J Nucl Med. 1998; 39: 325-333.
3. Imahori Y, et al. Positron emission tomography-based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high-grade gliomas : Part I. Clinical Cancer Research. 1998; 4: 1825-1832., ibid., Part II, pp. 1833-1841.
4. 特許第 7204568 号 アミロイドβ疾患のホウ素中性子捕捉療法用化合物. 出願人：株式会社 CICS, 今堀良夫. 登録日：2023-01-05. https://ipforce.jp/patent-jo-P_B1-7204568

第20回日本中性子捕捉療法学会第3回三嶋記念化学賞

「受賞研究課題：ホウ素中性子捕捉療法とPET」

公益社団法人 日本アイソトープ協会／大阪大学 核物理研究センター

畠澤 順



三嶋記念化学賞をいただき、ありがとうございました。この機会に、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)と¹⁸F-FBPA(fluoro-borono-phenylalanine) PETについて、振り返ってみます。

1979年東北大学医学部を卒業、東北大学抗酸菌病研究所放射線医学部門(松澤大樹教授)に入局しました。以後、福田寛先生(1990年から同部門教授)にご指導いただきました。福田先生からは“原子炉、中性子、ホウ素”という言葉をよく聞きましたが、入局当時はなにを意味しているのか、わかつていませんでした。1982年東北大学サイクロトロンRIセンター(CYRIC)にPETが設置された頃、BNCTの際の¹⁰B担体であるボロノフェニルアラニン(BPA)を¹⁸Fで標識し、BPAの体内分布を推定できないか、と福田先生が提案されました。CYRICの核薬学研究部(井戸達夫教授)の石渡喜一先生が、苦労の末に¹⁸F-FBPAの標識合成に成功、福田先生配下の若手はラットの体内分布測定を担当していました。悪性黒色腫細胞を移植した腫瘍組織に¹⁸F-FBPAがよく集積することがわかりました(Ishiwata K, et al, 1992)。こうして、FBPA-PETは始まりました。井戸研には京都府立医大脳外科の今堀良夫先生が国内留学しておられ、BNCTについて多くのことを教えていただきました。

2002年に大阪大学大学院医学系研究科核医学講座に赴任後しばらくして、福田教授からたくさんの郵便物が届きました。開封してみるとホウ素中性子捕捉療法の論文が束になってできました。加速器でBNCTができる時代になった、とのこと。悪性黒色腫や脳腫瘍だけではなく、全身の悪性腫瘍がBNCTの適応になる、と手紙には書いてありました。その後すぐに、福田先生、平塚純一先生(川崎医科大教授)、切畠光統先生(大阪府立大教授)が阪大の研究室においてになり、阪大でのFBPA-PET研究が始まりました。

脳腫瘍を対象にした¹⁸F-FBPA PETについては、すでに今堀先生をはじめとする京都府立医大/西陣病院から詳細な研究報告が発表されていました。阪大での研究はそれを全身に拡張することでした。基礎研究用サイクロトロン、標識合成設備、細胞培養設備、動物飼養設備、動物用PET、病理標本作製・顕微鏡などの実験設備が必要なので、特別推進、基盤S、医薬基盤研究所委託費などに応募し続け、研究費を確保しました。また、塩野義製薬の医薬分子イメージング学寄附講座(渡部浩司寄附講座准教授、下瀬川恵久寄附講座教授)を開設しました。東大で日本でのBNCT研究が始まったとき、ホウ素化合物を提供したのが塩野義製薬であったことはこの時はじめて知りました。こうして、2009年には¹⁸F-FBPAの全身動態を研究する基盤ができてきました。この頃、京都大学原子炉実験所の運営委員を務めていたので、そこで小野公二先生、丸橋晃先生、鈴木実先生と出会いました。ようやくBNCTのご本尊様たちにたどりついた感じでした。

大阪大学での研究テーマは以下のように設定しました。

1) ¹⁸F-FBPAの組織の量が¹⁰BPAの量と比例関係にあるか。

¹⁸F-FBPAはBPAを¹⁸Fで標識した化合物なので、異なる分子構造です。¹⁸F-FBPAはマイクロドーズ(100μg以下)の量を投与するのに対し、治療に際しての¹⁰BPA投与量は~30gです。前者はボーラスで静脈するのに対し、後者は点滴静注です。BPAと¹⁸F-FBPAにはこのような違いがありますが、¹⁰BPAの組織濃度と¹⁸F-FBPA PETの組織放射能含量が同等であることを証明しなければなりません。花岡宏平先生(近畿大学医学部附属病院)がこの研究を担当しました。まず担がんラットで¹⁸F-FBPA PETを行い投与後1時間まで全身の体内分布を連続的に撮像します。その後、治療量の¹⁰BPAを投与し、1時間後に組織を採取し質量分析装置(切畠研究室)で組織の¹⁰B含量を測定します。この値とPETで計測した¹⁸F-FBPAの組織放射能濃度の相関を調べました。両者には高い相関がありました(Hanaoka K, et al., 2014)(図1)。

2) PETで計測した放射能濃度が組織の放射能濃度と比例関係にあるか。

PETの測定値は、散乱線、組織吸収、臓器の大きさ、画像再構成パラメーターなどによって影響をうけます。散乱線補正、吸収補正、部分容積効果補正、座像再構成の最適化を行い、PET計測値と実際の組織での¹⁸F-FBPA含量を比較し、両者には高い相関があることを確かめました(Isohashi K, et al. 2016)。

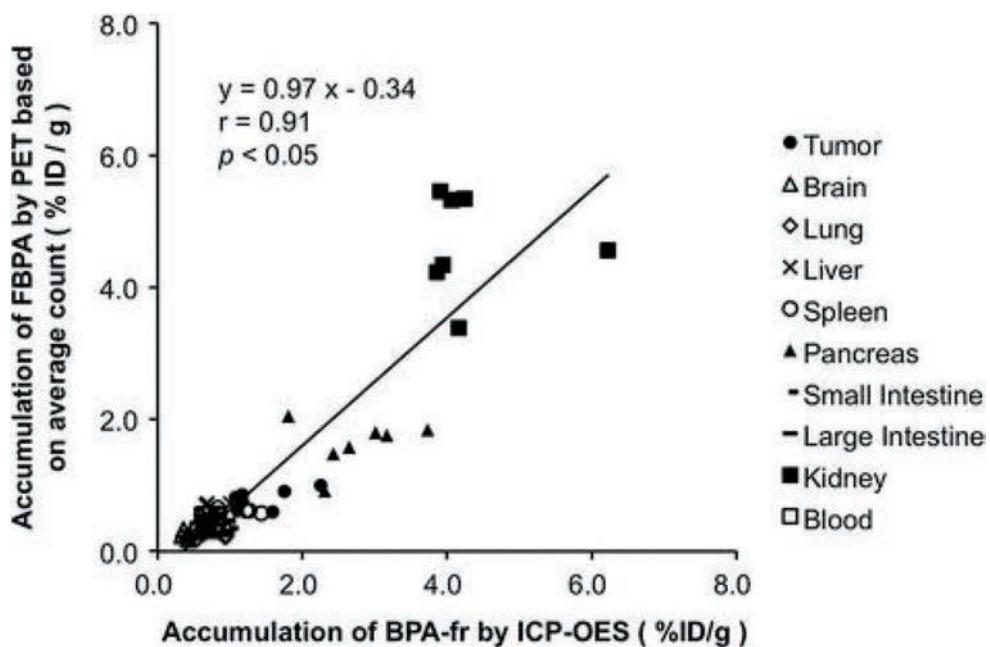


図1

3) ^{18}F -FBPAの組織集積のメカニズム

BPA および ^{18}F -FBPA はアミノ酸化合物なので、これらの化合物の細胞への取り込みの仕組みについて、大阪大学大学院医学研究科第二薬理学講座金井好克教授に相談しました。金井教授はアミノ酸輸送系 large amino acid transporter 1 (LAT1) と large amino acid transporter 2 (LAT2) を発見し、前者は主に腫瘍細胞に、後者は正常細胞と腫瘍細胞に発現していることを報告していました。金井先生、切畠先生との共同研究で、BPA および ^{18}F -FBPA は LAT1 を介して腫瘍細胞に取り込まれており、これらの化合物の腫瘍特異性の理由が明らかになりました (Watabe T, et al., 2017)。LAT1 は主要なヒトのがん細胞に発現していることが報告されています。BNCT と BPA による治療はこれらの治療に応用可能ということになります(図2)。

L-type Amino Acid transporter 1 (LAT1)

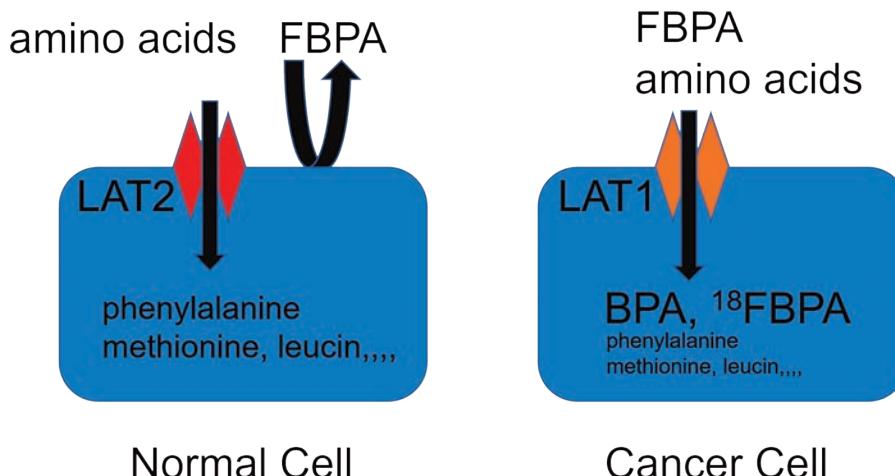


図2

- Kanai Y, et al. J Biol Chem. 1998; 273(37):23629-32
 Segawa H, et al.. J Biol Chem. 1999; 274(28):19745-51
 Yoshimoto M, et al. Nucl Med Biol. 2013 ;40(5):625-9
 Watabe T, et al. EJNMMI 2017; 44: 321-331

4) ヒトでの¹⁸F-FBPAの体内動態

健常人に¹⁸F-FBPAを投与し、組織への集積、排泄をPETで測定しました(Shimosegawa E, et al., 2016)。図3上段にLAT1とLAT2で細胞に取り込まれる¹¹C-methionine PETの全身動態画像、下段にLAT1で細胞に取り込まれる¹⁸F-FBPA PETの全身動態画像を示します。¹¹C-methionineは、脾臓、肝臓、骨髄などの正常組織に取り込まれています。一方、¹⁸F-FBPAは投与初期には肝臓、唾液腺や脾臓などの腺組織にわずかに集積を認めますが、投与1時間後には主要臓器への集積は低下しています。静脈から投与された¹⁸F-FBPAは尿路系から排泄されています。

Methionine PET and ¹⁸FBPA PET

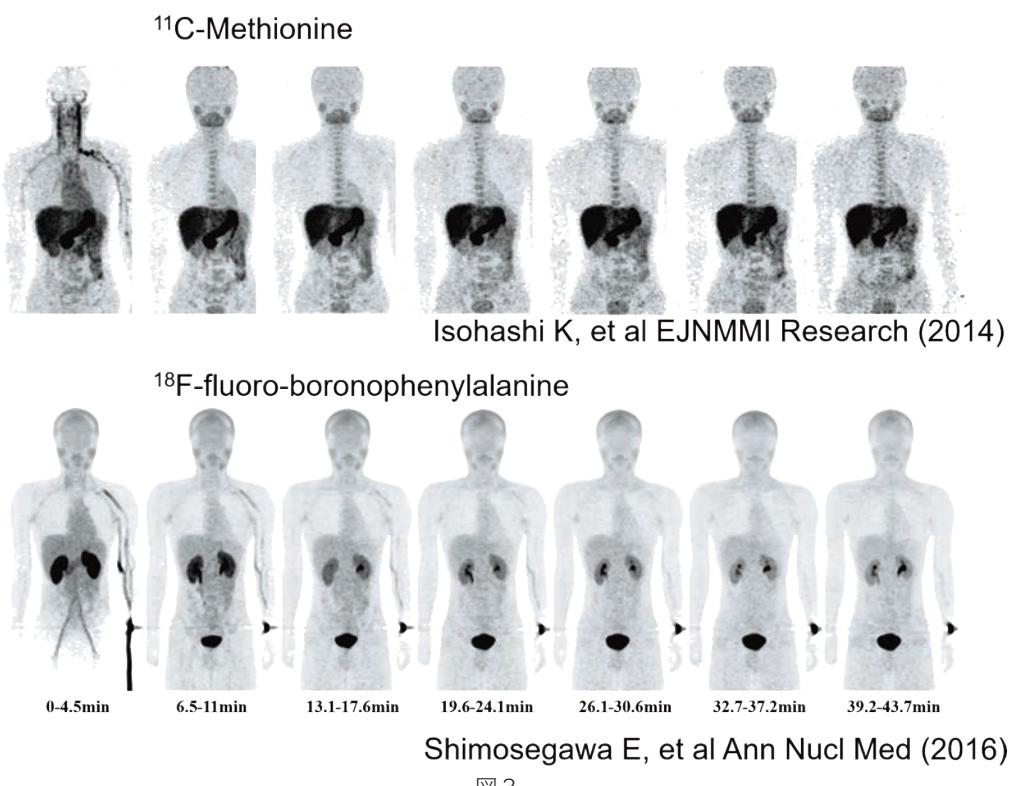


図3

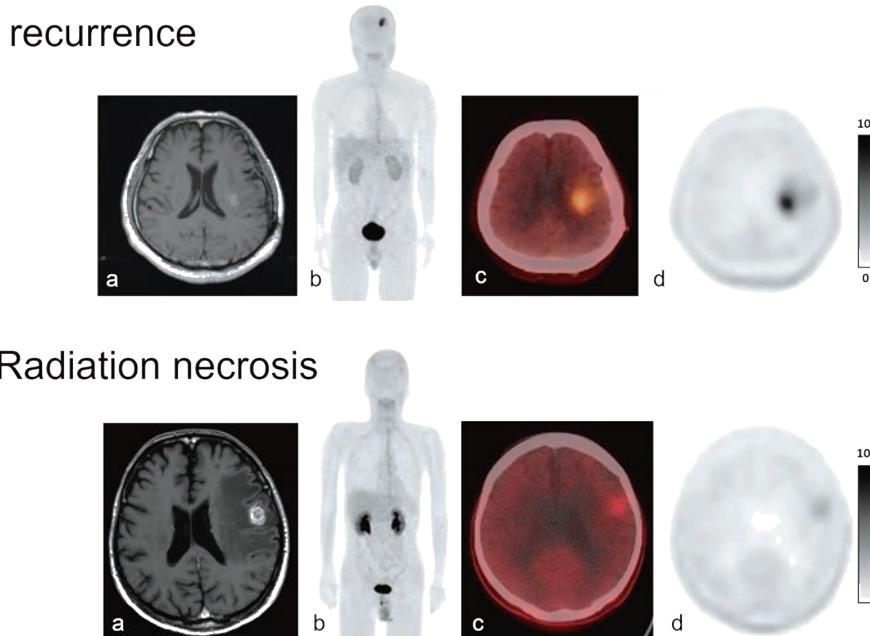
5) 腫瘍組織と非腫瘍組織を¹⁸F-FBPAで鑑別できるか

大阪医科大学の宮武伸一先生、川端信司先生のご協力を得て、神経膠腫と放射線壊死の鑑別が¹⁸F-FBPA PETで可能になりました(Beshr R, et al., 2018, Romanov V, et al., 2020)。図4の上段は悪性神経膠腫の再発例で、左から造影MR、¹⁸F-FBPA PET、PET-CTのCTと¹⁸F-FBPA PETの重ね合せ画像、¹⁸F-FBPA PET画像を示す。下段は、悪性神経膠腫のBNCT後の放射線壊死の症例の画像を示しました。¹⁸F-FBPA PETは、BNCT前にBPAの腫瘍組織集積を推定し、BNCTの適応があるかどうかを判断する一助にするために行うコンパニオン診断と考えていました。悪性腫瘍の画像診断法として利用できる可能性があることを示しました。この研究は、磯橋佳也子先生(大阪大学医学部附属病院核医学診療科長)に引き継がれました。粟飯原輝人先生(関西BNCT共同医療センター専門教授)、二瓶圭二先生(大阪医科大学放射線腫瘍学教授)と共に、¹⁸F-FBPA PETは¹⁸F-FDG PETよりも悪性と良性の鑑別に優れていることを報告しました(Isohashi K, et al., 2022)。

6) ¹⁸F-FBPAの標識合成法の開発

¹⁸F-FBPAを行う際の問題点に、1回の標識合成で得られる¹⁸FBPAの量が少ないとしました。収量は1～2回分の検査が可能な量でした。大阪大学医学部附属病院の仲定宏先生は¹⁸F2の製造法に改良を加え、10人分の検査が可能な標識合成法を開発しました(Naka S, et al. 2022)。現在、切畠先生のご指導の下、大阪医科大学の金井泰和先生が住友重機械工業株式会社、株式会社ステラファーマと共同で¹⁸F-FBPA自動合成装置を開発しています。

Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) - ^{18}F -BPA PET for selection of patient -



Beshr R, et al. Ann Nucl Med 2018 32(19): 702-708
Romanov V, et al. AnnNucl Med 2020 34(3): 155-162

図4

BNCTとPETの今後

現在、BPAがホウ素10を悪性腫瘍に送達する医薬品として用いられています。BNCTの治療効果をさらに高め、副作用を軽減するには、腫瘍特異性の高い新規ホウ素担体、送達量を増す化合物の探索が必要です。その際には、候補化合物を標識合成し、PETで全身動態を探索する試験の手法が有用です。開発の初期にヒトでの体内分布を評価することが可能です。

一方、 ^{18}F -FBPA PETは悪性腫瘍と炎症を鑑別するための画像診断としての有用性が示されており、自動標識合成装置の完成後には、広く悪性腫瘍の画像診断法として発展することが期待されています。

参考文献

Ishiwata K, Shiono M, Kubota K, Yoshino K, Hatazawa J, Ido T, Honda C, Ichihashi M, Mishima Y. Melanoma Res. 1992; 2: 171-179

Hanaoka K, Watabe T, Naka S, Kanai Y, Ikeda H, Horitsugi G, Kato H, Isohashi K, Shimosegawa E, Hatazawa J. EJNMMI Res. 2014 Dec 20; 4: 70.

Isohashi K, Shimosegawa E, Naka S, Kanai Y, Horitsugi G, Mochida I, Matsunaga K, Watabe T, Kato H, Tatsumi M, Hatazawa J. EJNMMI Res. 2016; 6: 75.

Watabe T, Ikeda H, Nagamori S, Wiriyasermkul P, Tanaka Y, Naka S, Kanai Y, Hagiwara K, Aoki M, Shimosegawa E, Kanai Y, Hatazawa J. EJNMMI 2017; 44: 321-331

Shimosegawa E, Isohashi K, Naka S, Horitsugi G, Hatazawa J. Ann Nucl Med. 2016; 30: 749-755.

Beshr R, Isohashi K, Watabe T, Naka S, Horitsugi G, Romanov V, Kato H, Miyatake SI, Shimosegawa E,

Hatazawa J. Ann Nucl Med. 2018 ; 32 : 702-708.

Romanov V, Isohashi K, Alobthani G, Beshr R, Horitsugi G, Kanai Y, Naka S, Watabe T, Shimosegawa E, Hatazawa J. Ann Nucl Med. 2020 ; 34 : 155-162.

Isohashi K, Kanai Y, Aihara T, Hu N, Fukushima K, Baba I, Hirokawa F, Kakino R, Komori T, Nihei K, Hatazawa J, Ono K. Eur J Hybrid Imaging. 2022 ; 6 : 35-49.

Naka S, Watanabe T, Kanai Y, Watabe T, Tatsumi M, Kato H, Shimosegawa E, Hatazawa J. Nucl Med Mol Imaging. 2022 ; 56 : 86-95.

第20回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀プレゼンテーション賞

「受賞研究課題：マウスモデルを用いた転移性脊椎腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法の橋渡し研究」

大阪医科大学 脳神経外科学

藤川 喜貴



第20回日本中性子捕捉療法学会学術大会にて、転移性脊椎腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の有効性と安全性を検証した当院での基礎研究成果を発表させていただき、優秀プレゼンテーション賞という栄誉ある賞を頂戴しました。大会長の二瓶圭二先生、選考委員の先生方、運営事務局の皆様、そして本研究をご指導いただきました川端信司先生、鈴木実先生、高田卓志先生をはじめ、関係者の皆様に心より御礼申し上げます。ここに、本研究の概要と今後の展望についてご紹介させていただきます。

■研究の背景と目的

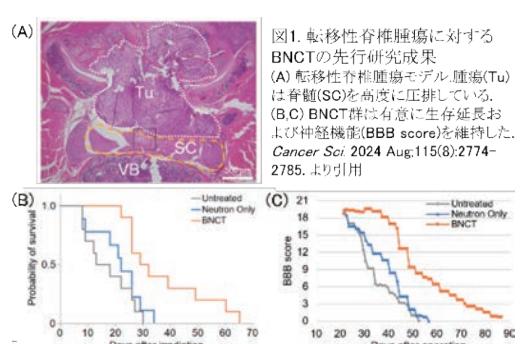
転移性脊椎腫瘍は固形癌の進行例において高頻度に認められ、時に脊髄圧迫による重篤な麻痺症状や膀胱直腸障害を呈することがあります。定位放射線治療や手術の進歩により一定の効果は得られるものの、QOLの維持と神経症状の予防・改善という観点では依然として課題が残されています。

本研究では、BNCTが脊椎転移における神経機能温存に貢献しうるかを評価しました。

■方法と結果の概要

A549ヒト肺癌細胞株を用いて転移性脊椎腫瘍モデルマウスを作製し、BPA (250 mg/kg) 投与後のホウ素分布を評価しました。また最適な照射タイミング (2.5 時間後) を設定し、KURにて中性子照射 (5 MW、10 分間) を実施し、以下の結果を得ました(図1)。

- 腫瘍へのホウ素集積は正常脊髄との比 (T/N) 3.6、血液との比 (T/B) 2.9 と良好。
- BNCT群では未治療群・中性子単独照射群と比較して有意な生存期間延長と神経機能の維持を確認 (log-rank および MANOVA 検定にて有意差)。
- 照射による有害事象は照射後観察および臓器病理学的評価において認めず、安全性も示唆。



■今後の展望と臨床応用への可能性

本研究では腹腔内正常臓器への安全性も検証するために腫瘍から最も遠い腹側から照射を行ったため、腫瘍への

付与線量は控えめ (2.81 Gy-Eq) でしたが (図2)、将来的には背側照射や臨床機器での適切な線量設計によって、さらなる治療効果が期待されるものと考えられます。転移性脊椎腫瘍に対するBNCTの研究はこれまでほとんどなされておらず、本研究はその先駆的試みといえます。本研究の limitation を克服した今後の研究も進めて参ります。BNCTが局所制御と神経機能温存を両立させる新たな選択肢として、今後の臨床応用に繋がることを期待しています。

最後に、このような機会をいただき改めまして感謝申し上げます。本学術領域の発展に少しでも寄与できるよう努めて参ります。今後ともご指導ご鞭撻のほど、どうぞよろしくお願ひ申し上げます。

【参考文献】

Fujikawa Y, Kawabata S, et al. Boron neutron capture therapy delays the decline in neurological function in a mouse model of metastatic spinal tumors. *Cancer Sci.* 2024 Aug; 115(8):2774-2785. doi: 10.1111/cas.16245. Epub 2024 Jun 11. PMID: 38860412; PMCID: PMC11309935.

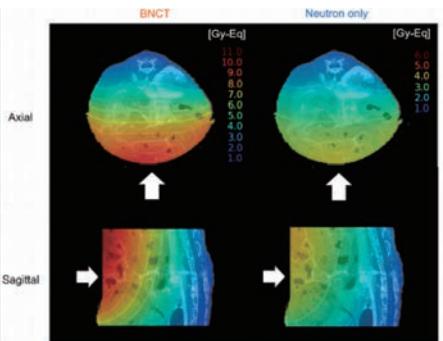


図2 転移性脊椎腫瘍モデルに対するBNCTの2次元線量分布

第20回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀プレゼンテーション賞

「受賞研究課題:BNCT治療効果予測因子としての耳下腺癌組織型別LAT1発現解析」

第一東和会病院 耳鼻いんこう科／大阪医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

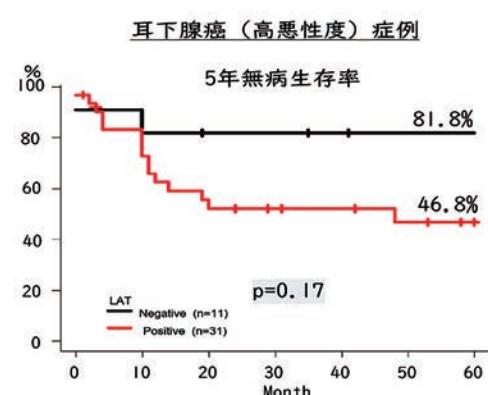
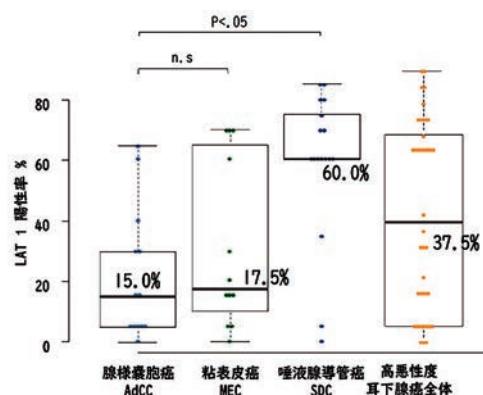
菊岡 祐介



この度、第20回日本中性子捕捉療法学会学術大会で優秀プレゼンテーション賞を受賞させていただきました第一東和会病院 耳鼻いんこう科（大阪医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 非常勤）の菊岡祐介です。この度、このような賞を受賞いたしましたことを大変光栄に思っております。

本研究では、耳下腺癌に対するBNCTの治療効果を予測する因子として、LAT1 (L-type amino acid transporter 1) の発現に着目いたしました。耳下腺癌は頭頸部がん全体の5%未満と稀な悪性腫瘍で、希少癌とされる一方、病理組織型は多岐にわたり、非扁平上皮癌が多数を占めるという特徴があります。WHO分類では、23種類の組織型に分かれ、悪性度により低・中・高悪性度の3つに大きく分類されております。当科における耳下腺癌の5年無病生存率は、低・中悪性度91.5%に対し、高悪性度は34.4%と予後が不良であり、高悪性度の耳下腺癌再発に対してBNCTの潜在的な治療ニーズがあると考えられる一方で、希少癌ゆえに臨床データの蓄積には時間を要します。そこで私たちは、BNCTで用いられるホウ素化合物 (L-BPA) の取り込みに関わるLAT1に着目し、耳下腺癌組織における発現率を評価することで、耳下腺癌におけるBNCTの抗腫瘍効果を検討しました。

本検討の対象は、高悪性度耳下腺癌新鮮例計42例（粘表皮癌高悪性度(MEC)12例、唾



液腺導管癌（SDC）17例、腺様囊胞癌（AdCC）13例）となります。免疫染色での、腫瘍細胞中のLAT1陽性細胞の比率（発現率）は、耳下腺高悪性度癌全体で37.5%の腫瘍細胞が陽性でした。組織型別のLAT1発現率は、AdCC 15.0%（0～65%）、MEC 17.5%（0～70%）、SDC 60%（0～85%）の結果で、SDC例でLAT1陽性の腫瘍細胞が多い結果でした。耳下腺癌全体42例における5年無病生存率は、LAT1発現群46.8%、非発現群81.8%（ $p=0.17$ ）でした。

耳下腺癌における系統だったLAT1の発現率や予後との関連を示した報告はなく、本検討が初めての報告となります。本検討では、耳下腺癌においてもLAT1が発現することを確認できました。また予後との関連では、LAT1発現例で予後が悪い可能性が示唆されました。

本検討において、耳下腺癌におけるLAT1の発現を確認したことは、耳下腺癌に対するBNCTの治療効果が期待される結果であると考えられます。今後徐々に蓄積されていく、実臨床における耳下腺癌に対するBNCT症例の臨床的治療効果とLAT1発現有無との相関を分析することは、今後のBNCT治療の普及のために非常に重要な意義を有すると考えております。

最後に、優秀プレゼンテーション賞に選出いただきました大会長の二瓶 圭二先生をはじめ、第20回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀プレゼンテーション賞

第20回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀プレゼンテーション賞

「受賞研究課題：5-[¹⁸F]F- α Me-3BPAのLAT1標的PET用イメージングプローブとしての有効性評価」

大阪医科大学大学院 薬学研究科
国立研究開発法人 国立がん研究センター 先端医療開発センター

平野 楓子



この度、大阪医科大学大学院在籍中に第20回日本中性子捕捉療法学会学術大会にて優秀プレゼンテーション賞を受賞させていただきました平野楓子と申します。優秀プレゼンテーション賞に選出してくださいました本学術大会長の二瓶圭二先生をはじめ、運営事務局の皆様ならびに審査員の先生方に心より御礼申し上げます。

4-Borono-L-phenylalanine (BPA) は L-type amino acid transporter 1 (LAT1) を介して腫瘍へ高集積することから、世界初のBNCT用薬剤としてこれまでに優れた治療成績を示しています。しかし、BPAは難水溶性である点、LAT2を介した正常組織への集積性を有する点などに課題を残しており、改善の余地があります。また、ホウ素集積量が治療効果に直結するため、ホウ素集積量を予測可能な診断薬が必要とされており、4-borono-2-[¹⁸F]fluoro-L-phenylalanine ([¹⁸F]FBPA) を用いたPETイメージングによるBPAの体内動態評価が試みられています。しかし、構造が異なる両化合物では標的認識特性も異なり、BPAの腫瘍集積性も副作用リスクも正確に評価し得ないと考えられます。

このような現状から私たちは、同一構造化合物によるBNCT/PETセラノスティクスを見据えて構造中にBとFを併せもつ5F- α Me-3BPAを開発し、BPAと比べ有意に高い水溶性とLAT1選択性を有することを明らかにしてきました[1]。そこで本研究では、5F- α Me-3BPAの構造中Fを¹⁸Fに置換した5-[¹⁸F]F- α Me-3BPAを合成し、PET用イメージングプローブとしての有効性を基礎的に評価しました。

5-[¹⁸F]F- α Me-3BPAは¹⁸F化、ホウ素化、脱保護の3段階反応を経て合成し、逆相HPLCにより目的化合物の分離精製を行いました。

続いて、5-[¹⁸F]F- α Me-3BPAをLAT1発現量の異なる3種の担がんマウスへ静脈内投与し、投与60分後の生体内分布を評価し、別途実施した[¹⁸F]FBPAの結果と比較しました。5-[¹⁸F]F- α Me-3BPAの正常組織への集積量は[¹⁸F]FBPAより低く、腫瘍にはLAT1発現量の順に応じた集積量を示しました。LAT1高発現T3M-4腫瘍対血液比は5以上、腫瘍対筋肉比は25以上と、どちらも[¹⁸F]FBPAより高値であり、高い腫瘍対正常組織比を示しました。また、PET/CT撮像においてはT3M-4腫瘍を明瞭に描出することができました。

次に、LAT1高発現T3M-4担がんマウスに、5-[¹⁸F]F- α Me-3BPAと非標識体5F- α Me-3BPAを共投与し、

放射能集積量とホウ素集積量を比較した結果、測定した全臓器で有意差を認めず、同等の集積率を示しました。

以上より、 $5-[^{18}\text{F}]\text{F}-\alpha\text{-Me-3BPA}$ がPET用イメージングローブとして有効である可能性を示しました。

最後に、本実験を進めるにあたり、ご指導・ご協力いただきましたすべての先生方、ならびにNCT letterでの執筆の機会を与えていただきました広報委員会の先生方に心より御礼申し上げます。

【参考文献】

- [1] Hirano F, Kondo N, Murata Y, Sudani A, Temma T : Assessing the effectiveness of fluorinated and α -methylated 3-boronophenylalanine for improved tumor-specific boron delivery in boron neutron capture therapy., *Bioorganic Chemistry*, 2024 ; 142 : 106940.

第20回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀プレゼンテーション賞

「受賞研究課題：リアルタイム BNCT ビーム測定の高精度化」

防衛大学校（境界科学専攻）

原田 恭介



ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の品質保証において患者に照射される中性子量は、金線を中性子で放射化させるパッシブ法を用いて計測評価されています。この手法は結果がすぐに分からず、作業も煩雑で時間を要します。BNCTでも、エックス線治療で行われている電離箱検出器を用いたリアルタイムな計測手法が望まれており、これを実現させるために反転薄型シリコンダイオードと極薄フッ化リチウム蒸着膜を用いたリアルタイム中性子センサーが開発されました。本中性子センサーの熱中性子に対する特性や検出感度が高い精度で評価されています。また、BNCT治療場の中性子フラックスに応じて中性子センサーの検出効率を最適化できるため、施設や測定場所に応じた最適な中性子センサーを提供できます。詳しくは参考文献1、2をご覧ください。

このセンサーの中性子検出効率は、フッ化リチウムの蒸着膜に含まれるリチウム6の原子核数に大きく依存します。この原子核数は蒸着膜の厚みと密度から求められていましたが、厚みと密度の計測手法に含まれる誤差が大きいため検出効率に15%程度の誤差が含まれています。これでは、ICRUがエックス線治療で要求する線量の精度5%を満足できません。そこで、BNCT照射中性子ビームをリアルタイムに精度5%未満で計測可能な手法を確立することを目標に研究を行いました。

リアルタイム中性子ビームセンサーは、反転薄型シリコンダイオードと薄膜フッ化リチウムを組み合わせたもので、主に熱中性子とフッ化リチウム薄膜に含まれるリチウム6原子核との中性子捕獲反応を利用し、生成された3重陽子とアルファ粒子を計測することで間接的に熱中性子ビームを計測しています。中性子照射実験は、熱中性子フラックスが $1 \times 10^7 \text{ n/cm}^2/\text{s}$ 程度の近畿大学教育用原子炉の炉心内部と、国立がんセンター中央病院のBNCT治療施設で行いました。それぞれの照射実験で、蒸着したフッ化リチウムの膜厚を $0 \sim 0.5 \mu\text{m}$ 程度に変化させて、熱中性子に対する感度を実測しました。国立がん研究センターでは、BNCT中性子ビームを十分に熱化するためにアクリルファントム中の深さ80mmの位置で計測しました。

両施設で計測した結果から、熱中性子フラックスをばらつき1%以内で計測できることが分かりました。この精度はICRUが求める精度5%を十分に満足できるものです。測定値に含まれる誤差は4.1%と見積もられています。この高精度な中性子測定を実現できた背景には、蒸着膜の厚みと密度から検出効率を評価する従来法から、水晶振動子を用いて蒸着膜の面密度を計測する手法に更新できたことが大きいです。

これらの結果から、本研究のリアルタイムな計測手法は、放射線治療で要求される線量の測定精度を十分に満足してBNCT中性子ビームフラックスを導出できることが分かりました。本研究で得られた結果は、投稿論文として近日中に公開されます。詳細はそちらをご覧ください。

最後に、本研究を選出してくださった大会長の二瓶圭二先生、学会長の井垣浩先生、第20回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に心より御礼申し上げます。また、本研究を実施にあたりご助力いただきました高田真志先生、山西弘城先生、中村哲志先生ならびに数多くの先生方に深く感謝申し上げます。

【参考文献】

1. M.Takada, et al., Thickness-dependent neutron detection efficiency of LiF-Si-based active neutron detector for boron neutron capture therapy, Nucl. Instr. Meths, A 1064, 169352, (2024).
2. M.Takada, et al., Response Function of Active Thermal Neutron Detector For Boron Neutron Capture Therapy Using Back-Illuminated Thin Si PIN Diode, IEEE Trans. Nucl. Sci., 70(4), 737--745, (2023)

第20回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀ポスター賞

「受賞研究課題：BSH の細胞内送達のための新規 CADY 誘導体の合成と評価」

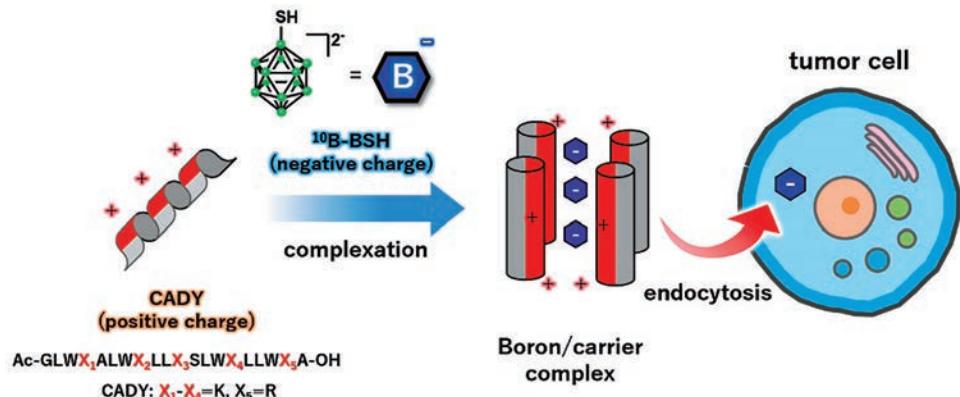


岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 薬科学専攻

中上 芮里

始めに、本演題を優秀ポスター賞に選出してくださった大会長の二瓶圭二先生、第20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くださった NCT letter 編集委員の皆様に心より御礼申し上げます。併せて、本研究発表に際しご助力を賜りました田中智博先生、上田真史先生、上田大貴先生、鈴木実先生に深く感謝申し上げます。

現在、臨床における ^{10}B 薬剤として Boronophenylalanine (BPA) が使用されています。しかし、BPA は治療の際に大量の薬剤が必要になる点、腫瘍滞留性が低い点、有効ながん種が限られる点など未だ多くの問題点を抱えています。そのため、BNCT の副作用の更なる軽減およびその適用拡大のための新たな ^{10}B 薬剤の創製が希求されています。こうした背景のもと、私は第1世代 ^{10}B 薬剤である BSH を細胞内に導入するためのキャリア分子の創製を行っています。 ^{10}B -BSH は分子内に ^{10}B が 12 個と極めて高い ^{10}B 含有率を示す一方で、負電荷を有するため細胞膜との間に静電的な反発を引き起こし、細胞膜をあまり透過しないことが知られています。そこで私は BSH の負電荷を中和し、細胞膜透過性を改善するキャリア分子として、非共有結合性細胞膜透過性ペプチド (non-covalent cell penetrating peptide, nc-CPP) に着目しました。nc-CPP はそれ自身が細胞膜透過性を有し、カーゴとなる DNA やタンパク質などのアニオン性分子と複合体を形成することで、それらの分子を細胞内に導入することができるキャリアペプチドです。調製に煩雑な操作を必要とせず、負電荷を有するカーゴ分子と混合するだけで、カーゴの細胞内移行性を改善できるというメリットがあります。そこで本研究では、BSH の細胞内送達効率の向上を目的として、nc-CPP の一つである 20 残基の CADY ペプチドの構造を基に、新たなキャリア分子を創製しました (図1)。



まず、CADY ペプチドをリード化合物として BSH の細胞内送達を担うホウ素分子捕捉ユニットの創出を行いました。CADY はカチオン性の高いアミノ酸 (Arg または Lys) からなる親水面と疎水性アミノ酸 (Leu または Trp) からなる疎水面を有する両親媒性ヘリックスペプチドであるため、CADY のカチオン性側鎖 (X_1-X_5) と BSH が静電的相互作用により会合することで、疎水性面を表出した複合体を形成すると期待されます。そのため、本研究ではカチオン性アミノ酸部分を改変した誘導体を設計、合成しました。次に合成した 3 種のペプチドにつ

いて、カチオン性残基の改変 (Arg → Lys) により α -ヘリックス構造が維持されるのか、また BSH とペプチドが複合体化しているのかを評価するため、CADY 誘導体単独と BSH/CADY 共存下での CD スペクトル測定を行いました。結果、いずれのペプチドにおいても BSH 添加量に依存した構造変化が認められたことから、今回合成した CADY およびその誘導体は BSH と混合することで、複合体を形成していることが示唆されました。また、合成した CADY および 2 種の CADY 誘導体の細胞毒性を評価するため、HeLa 細胞を用いた MTT アッセイを行いました。それぞれのペプチドの細胞毒性に関して、ペプチド添加時の $25 \mu\text{M}$ における細胞生存率を比較すると、CADY-K5 は CADY-R5 に比べて約 7 倍向上したことから、R から K への置換がキャリア分子の毒性低減に有用であることが示されました。最後に、BSH/CADY 複合体の細胞内移行性を確認するため、細胞取り込み評価を行いました。BSH 単独および BSH/CADY 誘導体 (1 : 1) を添加して 24 時間インキュベートし、誘導結合プラズマ発光分光分析装置 (ICP-OES) を用いて HeLa 細胞における細胞内ホウ素濃度の測定を行いました。結果、BSH 単独処置に比べて、BSH/各種ペプチド同時処置では、細胞内ホウ素濃度が約 8 倍増大し、BNCT に要する腫瘍組織内ホウ素量である $25 \mu\text{g/g}$ (腫瘍) という基準値を大きく上回る結果となりました。

以上の結果から、CADY およびその誘導体を用いることで、BSH の細胞内輸送効率が向上することが示されました。また、CADY-K5 が最も有用なキャリア分子として機能することが明らかとなりました。本研究の結果は今後の BSH キャリア分子の創製に有用な知見を与えるものだと考えています。

第 20 回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀ポスター賞

「受賞研究課題：Statistical process control を用いた加速器 BNCT システムにおける長期出力定常性の評価」



南東北 BNCT 研究センター 放射線治療品質管理室

小森 慎也

このたび、第 20 回日本中性子捕捉療法学会学術大会において、優秀ポスター賞という栄誉ある賞を賜り、誠に光栄に存じます。数多くの優れた研究発表がある中で、私たちの取り組みにご注目いただけたことは、今後の研究活動を続けていくうえで、大きな励みであり、支えとなります。本学術大会のテーマは「Integration of Research for Patients」であり、例年以上に患者治療への応用を意識した演題が数多く見受けられました。保険診療が開始されてからの BNCT は、着実に次のフェーズへと進んでいることを実感いたしました。

加速器 BNCT (AB-BNCT) を医療施設内で安全かつ持続的に運用するためには、臨床における治療提供と並行して、品質管理 (Quality Assurance: QA) の実施が不可欠です。AB-BNCT システムにおける QA は、線量管理、幾何学的管理、安全管理など、多岐にわたる項目を包含しており、その内容は高度な専門性が要求されます。私はこれまで、高精度光子線治療、陽子線治療、小線源治療などにおける治療計画および QA 業務、ならびに関連する研究活動に従事してまいりましたが、BNCT はこれらの放射線治療と比較して、原理・運用面の両面において一線を画す独自の特徴を有しております。とりわけ QA においては、測定手順の煩雑さや試験項目の多さは、しばしば多大な時間と人的リソースを必要とし、臨床業務の円滑な運用に支障を来す可能性があります。このような現状を鑑みると、AB-BNCT における QA プロセスを臨床的観点から合理化・最適化するには、信頼性の高い基礎データの収集とその体系化が喫緊の課題といえます。今回の研究は、まさにその課題意識に基づき実施されたものであり、以下に、受賞対象となった研究の概要を示します。

今回、我々が報告した研究は、薬事承認を受けた AB-BNCT システムである住友重機械工業製 NeuCure® の長期的なビーム出力の定常性について、統計学的手法を用いて解析を行ったものです。AB-BNCT の長期的な稼働実績についての報告は世界的にも限られており、当センターが先行施設としての評価を行い、学術的知見として発信することは重要な意義を持つと考えております。

本研究では、2 つの治療室において、2020 年 6 月から 2023 年 9 月までに実施された Daily QA (DQA) および Weekly QA (WQA) の結果を対象に解析を行いました。ビーム出力定常性の評価には、金箔を用いた放射化箔法により金の放射化反応率を算出し、DQA では照射口の直下、WQA では水ファントム内の表面、2 cm 深、および 6 cm 深において測定を実施いたしました。データの統計的評価には、管理図による評価として、個々の測

定値を評価する I-MR 管理図および、微細な変動傾向の把握に優れた EWMA 管理図を使用しました。さらに、装置性能の安定性を定量的に示す指標として Process capability index (PCI ; Cp、Cpk、Cpm、Cpmk) を算出いたしました。

DQA の解析には 808 サンプル、WQA では測定深毎に 393 サンプルのデータを用いました。I-MR 管理図による評価の結果、管理限界を逸脱した測定値の割合は、DQA で 1%未満、WQA では測定深毎にそれぞれ 1.8%、4.1%、2.0% であり、いずれも低頻度にとどまっており、ビーム出力の高い定常性が示されました。EWMA 管理図においては、出力の継続的な上昇あるいは低下といった特定の傾向は確認されませんでした。なお、解析期間中には予防保全目的でベリリウムターゲットの定期交換が実施されましたが、交換前後における出力の変動は 0.5%未満であり、システムの高い再現性が示されました。測定データは統計学的正規性を満たしており、PCI の値もおおむね 1.0 を上回る結果が得られました。

以上の結果から、商用 AB-BNCT システムである NeuCure® は、3 年以上にわたる定期 QA の蓄積に基づき、ビーム出力の高い定常性を維持していることが明らかとなりました。また、同一ターゲット使用期間中においても、劣化等に起因する出力の低下は確認されておらず、装置の優れた定常性が示唆されました。放射線治療機器における PCI 評価の観点からも、1.0 を超える数値は装置の高い定常性を示す指標とされており、本研究における解析結果はこの基準を満たしておりました。これらの知見により、NeuCure® は定量的な指標においても、極めて安定したビーム性能を有することが実証されたといえます。

本研究の詳細については、*Medical Physics* 誌に掲載された原著論文をご参照いただければと存じます。なお、本報告は米国医学物理学会 (AAPM) の公式 SNS において「Notable Article」として紹介されており、近年、医学物理分野における AB-BNCT への関心が国際的に高まりつつあることを実感しております。

最後に、本大会の開催にあたり、多大なるご尽力を賜りました大会長・二瓶圭二先生をはじめ、運営関係者の皆様、ならびに学会理事長・井垣浩先生に、心より御礼申し上げます。また、NCT letter への寄稿の機会を与えていただきました広報委員長・川端信司先生および広報委員の皆様にも、深く感謝申し上げます。当院は AB-BNCT の先行導入施設として、これまで多くの先生方から多大なご指導・ご支援を賜りました。この場をお借りして、改めて深く感謝申し上げます。今後も、BNCT の発展に微力ながらも貢献できるよう、精進してまいります。

【参考文献】

Komori S, Takeuchi A, Kato R, et al. Long-term beam output stability of an accelerator-based boron neutron capture therapy system. *Med Phys.* 2024; 51(12):9250-9263. doi : 10.1002/mp.17426

第 20 回日本中性子捕捉療法学会学術大会優秀ポスター賞

「受賞研究課題：臨床的観点からの NeuCure® BNCT 加速器システムの性能・安定性・長期使用データ」



呼尚徳^{1, 2}、柿野諒¹、笹木彬礼¹、吉川秀司³、秋田和彦¹、武野慧^{1, 4}、吉野祐樹^{1, 4}、粟飯原輝人^{1, 5}、二瓶圭二^{1, 4}、野尻摩依⁶、松林錦²、高田卓志²、田中浩基²、鈴木実²、小野公二³

¹ 大阪医科大学 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 大阪医科大学 BNCT 共同臨床研究所

⁴ 大阪医科大学 放射線腫瘍学教室

⁵ 大阪医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

⁶ 京都大学大学院 工学研究科原子核工学専攻

この度、第 20 回日本中性子捕捉療法学会学術大会で優秀ポスター賞を受賞させていただきました大阪医科大学の呼尚徳でございます。本学術大会長である二瓶先生をはじめ、関係者の皆様に御礼申し上げます。

本学術大会では「臨床的観点からの NeuCure® BNCT 加速器システムの性能・安定性・長期使用データ」のタ

イトルでポスター発表を行いました。

大阪医科大学関西 BNCT 共同医療センターは、頭頸部癌および脳腫瘍の治療で 300 症例以上を行っており、同センターの NeuCure® BNCT 加速器は品質管理や基礎研究にも使用されています。

本研究では、NeuCure® BNCT 加速器の長期使用における安定性と性能、ならびにターゲット交換後のデータ解析を報告しました。

2017 年から 2023 年にかけてターゲット交換を 2 回実施し、それぞれの交換後のビーム出力の安定性と再現性を評価しました。中性子とガンマ線の線量を測定し、ターゲット交換前後のデータを比較しました。ターゲット交換後、熱中性子束、高速中性子、ガンマ線の線量は、交換前との比較で誤差範囲内に収まり、ビーム調整や治療計画装置のデータ変更は不要でした。また、長期にわたり安定した出力が確認されました。

NeuCure® BNCT 加速器は長期的に安定した性能を維持しており、ターゲット交換後も速やかに臨床使用が再開可能です。今後、蓄積されたデータに基づいてターゲット交換周期が見直される可能性があります。加速器システムに関する情報を臨床の観点から開示することで、BNCT に使用される加速器についてコミュニティがより理解を深め、臨床的に最も重要な特徴であるシステムの安定性を示すのに役立つと考えています。

最後に、ポスター賞に投票してくださった皆様、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。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。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。



American Society of Clinical Oncology (ASCO) Breakthrough 2024 Conquer Cancer Merit Awards

「受賞研究課題：Potential for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)
with ASCT2-targeted boron agents」



大阪医科大学 医学部 脳神経外科

江座 健一郎

この度、2024 年 8 月に横浜にて開催された American society of Clinical Oncology (ASCO) Breakthrough 2024 において Conquer Cancer Merit Awards を受賞させていただきました大阪医科大学の江座健一郎でございます。この賞は臨床がん治療における貴重な研究とがん治療における技術革新に対して、学生、研修生、および若手教員を表彰するというものです。

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。また 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。

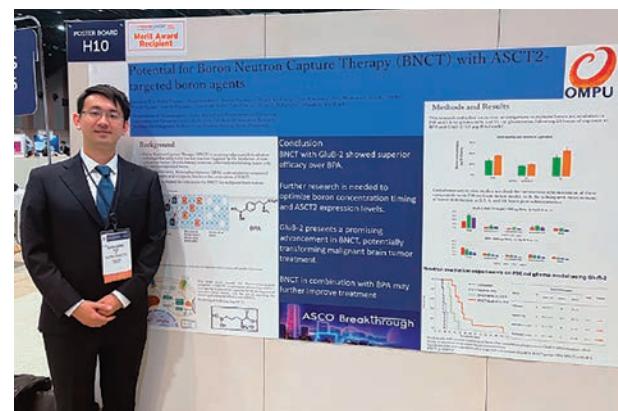
私の発表内容は、ASCT2 (Na+ 依存性中性アミノ酸トランスポーター) を標的とする新規ホウ素薬剤を使用したホウ素中性子捕捉療法に関する基礎研究です。東京科学大学の中村浩之教授が開発された新規ホウ素薬剤 GluB2 を使用してラット悪性神経膠腫モデルに対して実験を行いました。

悪性神経膠腫は、正常脳実質にびまん性に浸潤する性質を持ち、外科的切除後にも腫瘍細胞が残存することから、放射線化学療法との併用が標準治療とされています。しかし、この治療をとっても再発は避けられず、極めて予後不良な原発性悪性脳腫瘍であります。BNCT は周囲脳実質中に浸潤する悪性神経膠腫細胞に対して細胞選択的に強力な抗腫瘍効果を期待できることから、治療戦略として注目されています。保険適応には至っていないが BPA による BNCT の臨床試験では生存期間を延長させる結果を残しました。しかしながら BPA による BNCT

の治療効果は LAT1 の発現に依存しているため、治療耐性を持つ細胞や組織、がん種の存在を想定する必要があり、標的的の異なる新規ホウ素薬剤による BNCT でさらなる適応拡大が期待されました。

当施設では F98 (ラット悪性神経膠腫細胞) を脳内に移植した脳腫瘍モデルを確立しており、このモデルはヒト悪性神経膠腫をよく模倣しているとされ治療有効性を評価する際に使用しています。F98 ラット悪性神経膠腫モデルに対して、BPA および GluB2 をそれぞれ静脈投与し腫瘍内ホウ素濃度を測定した結果、BPA では投与 2.5 時間後に最大濃度 ($22 \mu\text{g B/g}$) を示したのに対し、GluB2 では 6 時間後に $32 \mu\text{g B/g}$ とより高いホウ素集積が確認されました。これを踏まえて中性子照射を実施し、生存期間に基づく治療効果の比較を行ったところ、未治療群 (25 日)、中性子照射単独群 (30.5 日)、BPA-BNCT 群 (36 日) に対して、GluB2-BNCT 群は 51 日と有意な生存期間延長を示しました ($p<0.001$, ログランク検定)。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、GluB2 による BNCT の劇的な治療効果は注目に値すると考えています。以上の結果から、ASCT2 を標的とする GluB2 は、従来の BPA を上回るホウ素集積能および腫瘍殺傷効果を有し、BNCT における新たな治療選択肢となり得る可能性が示されました。BPA とは異なる取り込み経路を利用することから、治療耐性を示す腫瘍に対しても有効であり、さらには BPA と GluB2 を併用することで上乗せ効果による治療成績の向上も期待されると考えています。

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、辻野晃平先生、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心より感謝申し上げます。



論文紹介

論文紹介（生物学）



大阪医科大学 医学部 脳神経外科

紫藤(香月) 里奈

論文タイトル：

Therapeutic Effect of Boron Neutron Capture Therapy on Boronophenylalanine Administration via Cerebrospinal Fluid Circulation in Glioma Rat Models

論文著者：

Sachie Kusaka, Nikolaos Voulgaris, Kazuki Onishi, Junpei Ueda, Shigeyoshi Saito, Shingo Tamaki, Isao Murata, Takushi Takata and Minoru Suzuki

出典：

Cells. 2024 Sep 25; 13(19):1610. doi : 10.3390/cells13191610.

抄訳：

本研究では、悪性脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy : BNCT) における新たな薬剤投与経路として、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) 循環を利用した boronophenylalanine (BPA) 送達法の有効性と安全性を、C6 ラット神経膠腫モデルを用いて評価された。BNCT は、腫瘍細胞内に集積したホウ素-10 に中性子が照射され、核反応を引き起こすことで治療効果を発揮する粒子線治療であり、BNCT の効果は腫瘍への選択性的なホウ素薬剤の集積に大きく依存する。従来から悪性脳腫瘍に対しても BPA 静脈内投与 (intravenous administration : IV) が行われているが、血液脳関門 (Blood-Brain Barrier : BBB) によってその送達は制約を受けるため、十分な腫瘍内濃度を確保するためには高用量の BPA が必要となる。本研究では、BPA を CSF 内に低用量 (16 mg/kg) 投与することで、IV 投与 (350 mg/kg) と同等の腫瘍抑制効果を示し、加えて正常組織へのホウ素集積を有意に抑制できることを明らかにした。C6 ラット神経膠腫モデルに対する BNCT の結果、MRI による腫瘍体積評価および病理学的検討により、CSF 投与群では IV 投与群と同等の腫瘍縮小効果が認められた。また、腫瘍選択性を評価する T/N 比 (腫瘍対正常組織のホウ素濃度比) が、CSF 投与群では向上していた。加えて、CSF 投与群では IV 投与群と比較して、治療後の体重減少が少なかった。また、正常ラットを用いた実験において、IV 投与群では口腔粘膜や脳組織へのホウ素集積が CSF 投与群よりも高いことが示された。以上の結果から、CSF 循環を介した低用量 BPA 投与は、IV での BPA 投与と同程度の腫瘍抑制効果を示し、かつ正常組織や全身状態への影響が少ないことが明らかとなった。

コメント：

膠芽腫 (glioblastoma : GBM) は、脳実質内に浸潤性に広がり、標準治療（手術、放射線、化学療法）にもかかわらず、5 年生存率は 5 % 未満と極めて不良な疾患である。その原因の一つは、BBB により薬剤を腫瘍内に届けることが困難な点である。GBM では BBB 破綻が不完全であり、治療薬が十分に送達されるほどには障害を受けておらず、これが GBM 治療を困難にさせる。本研究では、BBB を回避する手段として CSF 循環を介した低用量 BPA 投与による BNCT が実施され、C6 ラット神経膠腫モデルに対する BNCT により、高い治療効果を達成している点が革新的である。

CSF 循環を介した BPA 投与は、T/N 比を高め、かつ正常組織への曝露を抑えることで、BNCT の「細胞選択性の粒子線治療」としての精度を高め、脳内からの迅速な BPA 排出も確認された。BPA は日常診療でも使用されるほど安全な薬剤ではあるものの、BPA の高用量 IV 投与に伴う BNCT 後の口腔粘膜障害は、しばしば解決すべき問題点として議論にあがるところである。実際本研究においても、IV での BPA 投与群では、頭部正常組織、口腔組織（口腔粘膜や舌）にホウ素が著しく蓄積されていることが判明しており、BNCT 後の摂食困難や Quality of

Life (QOL) の低下につながった可能性が示唆されている。CSF 投与群のラットは体重が回復し、対照群と同様の良好な全身状態を維持した。BNCT 後の C6 ラット神経膠腫モデルにおいて体重回復が観察されたことは、実臨床における患者の QOL 向上にもつながる可能性がある。

本研究での CSF 循環を用いた薬剤送達プラットフォームの確立は、悪性脳腫瘍に対して、低侵襲かつ腫瘍細胞選択性の高い BNCT を提供する可能性を秘めている。CSF 循環を介した BPA 投与は、低用量でIV投与法と同等以上の治療効果をもたらし、ラットの全身状態も良好に保たれることから、BNCT における新しい薬物送達メカニズムとして有望であると考える。ただし髄腔内への BPA 投与における薬剤送達の詳細なメカニズムについてはまだまだ不明瞭な部分が多く、さらなる基礎研究結果の報告が待たれる。

論文紹介（医学分野）

筑波大学附属病院（筑波大学）放射線腫瘍科（陽子線医学利用研究センター）

中井 啓



論文タイトル：

Boron neutron capture therapy for cutaneous angiosarcoma and malignant melanoma : First in-human phase I clinical trial

論文著者：

Tairo Kashihara, Satoshi Nakamura, Naoya Yamazaki, Akira Takahashi, Kenjiro Namikawa, Dai Ogata, Eiji Nakano, Kae Okuma, Tomoya Kaneda, Taisuke Mori, Kimiteru Ito, Jun Itami, Kazuaki Shimada, Hitoshi Nakagama, Hiroshi Igaki

出典：

Radiotherapy and Oncology 202(2025)110607

抄訳：

本研究は、皮膚血管肉腫および悪性黒色腫に対する BNCT 第Ⅰ相臨床試験であり、線源に CICS-1、ホウ素薬剤に SPM-011（ボロファラン）を用いて実施された。従来の放射線治療では予後不良かつ副作用が重篤な皮膚腫瘍に対し、BNCT の安全性と効果を検証した。対象は 10 名で、3段階（12・15・18 Gy-Eq）の皮膚線量で照射、有害事象と腫瘍縮小効果を評価した。主な有害事象は無症候性の一過性アミラーゼ上昇（Grade 3）であり、放射線皮膚炎はすべて Grade 1 以下。奏効率は 70%、腫瘍縮小率中央値は 77.5% で、安全かつ高い治療効果が確認された。LAT1 を高発現する血管肉腫に対し良好な反応を示し、黒色腫においても完全奏効例が得られた。これにより、皮膚難治腫瘍への BNCT 適応拡大の可能性が示唆された。CICS-1 は安定稼働し、安全性・実用性が確認された。現在、推奨線量 18 Gy-Eq を用いた第Ⅱ相試験が進行中（jRCT2031240246、患者登録終了）で、本技術が治療の選択肢となる可能性がある。

コメント：

血管肉腫や黒色腫といった皮膚難治腫瘍に対し、BNCT が「安全かつ有効」であることが証明されています。血管肉腫については、希少疾患ながら、放射線単独治療もしくはタキサン系を併用する化学放射線療法と比較し優位性を証明することで、今後の保険収載や適応拡大へ向かうと思われます。また CICS-1 は、リチウムターゲットを用いた中性子線源の商用装置です。医療機器としての安定性・実用性が証明された点も重要です。国立がん研究センターでは、胸部固形悪性腫瘍での第Ⅰ／Ⅱ相試験も登録されており（jRCT2031240246）今回のようなエビデンスが蓄積され、適応が明確化、拡大することによって、国内外の BNCT 導入機運が加速する可能性があります。

論文紹介（物理工学分野）



京都大学 複合原子力科学研究所 助教

松林 錦

論文タイトル：

Characterization of a 4H-SiC neutron detector in the neutron field of an accelerator-based BNCT facility

論文著者：

Qiuying Li, Jinlin Song, Zhimeng Hu, Wenbo Liu, Fule Li, Mingcai Zhong, Pin Gong, Wei Jiang, Kang Sun, Giuseppe Gorini, Gabriele Croci, Xiaobin Tang

出典：

Nuclear Inst. And Methods in Physics Research, A(2025)170698

抄訳：

加速器 BNCT (AB-BNCT)において、加速器内部の故障やターゲットの劣化により中性子強度のモニタリング検出器の開発が求められる。4H-SiC は広いバンドギャップ (3.27 eV) を持つ半導体であり、SN 比が良く、耐放射線性が高いとされている。本論文では、4H-SiC に中性子コンバータである ${}^6\text{LiF}$ をコーティングすることで中性子モニタリング検出器を製作し、AB-BNCT 施設において検出器の特性評価試験を実施した。特性評価試験では、ビーム強度と検出器から得られる計数率との線形性や継続的な照射による検出器の安定性を評価した。

使用する検出器は、Epitaxial 層 ($30\mu\text{m}$) を n-type ($360\mu\text{m}$) と p-type ($0.5\mu\text{m}$) で挟んだ PIN ダイオードを基本構造とする。中性子コンバータである ${}^6\text{LiF}$ は、検出面の蓋に厚さ $5\mu\text{m}$ 、直径 7mm に蒸着し、 ${}^6\text{Li}$ と中性子の核反応で生じるトリトン (2.73 MeV) と α 線 (2.05 MeV) を有感領域で収集する。まず基礎特性試験として、 α 線源である ${}^{241}\text{Am}$ (5.48 MeV) を用いて、4H-SiC のバイアス電圧を $50\sim300\text{ V}$ と変化させながら波高分布を取得し、ピーク位置とエネルギー分解能を評価した。ピーク位置は、 $100\sim300\text{ V}$ まで安定しており、エネルギー分解能を示す半値全幅 (FWHM) は、 150 V までに急激に減少しそれ以上の電圧では安定していた。以上から、4H-SiC のバイアス電圧は 150 V と設定し、その際 FWHM は 2.05% であった。次に Neuboron Medtech Ltd. の AB-BNCT 中性子照射場において、4H-SiC 検出器の照射試験を行った。熱外中性子に対する感度を向上させるため、検出器をポリエチレンで囲み、コリメータ出口から 180 cm 離れた位置で 10 mA の陽子ビームで 90 秒間 照射を行った。得られた波高分布は、 $1,700\text{ ch}$ に明瞭なピークと、 $400\sim1,100\text{ ch}$ に連続的な分布を有することが分かった。Gaussian broadening 法により波高分布をフィッティングした結果、 $1,700\text{ ch}$ は主にトリトンによるピークであり、 $400\sim1,100\text{ ch}$ は α 線と若干のトリトンによるイベントであることが分かった。トリトンによるピークはガンマ線のバックグラウンドから大きく離れており、 950 ch に閾値を設定することで、中性子イベントのみを測定することが可能である。またビーム電流を $5\sim10\text{ mA}$ まで上昇させながら測定した際、検出器から得られる計数率はビーム電流と線形の関係にあり、 R_2 は 0.99984 であった。4H-SiC では継続的な照射による極性効果の影響で、電場構造の変化により電荷収集効率 (Charge Collection Efficiency:CCE) が低下する。この影響を評価するため、 10 分間 の照射において、最初と最後の 10 秒 得られた波高分布を比較した結果、大きな違いは見られなかった。また 10 分間 の照射において、モニターとして使用されている BF_3 ガス検出器との経時的な計数率の比を評価した結果、0.955% のばらつきであり、4H-SiC 検出器が安定的に使用できることを確かめた。これらは従来のダイヤモンド検出器に関する先行研究と比較して、200 倍の中性子強度にも関わらず同程度の時間安定しており、4H-SiC 検出器が従来よりも安定的に使用できる検出器であることが分かる。またシミュレーションにより中性子照射によって生じる 4H-SiC の CCE の低下を計算した結果、コリメータ出口付近において 10^7 秒間 は CCE の低下は見られないことが推測された。今後は、4H-SiC を二次元アレイ状にすることで空間分解能の高い中性子検出器や減速材を組み合わせた中性子スペクトロメータに応用する予定である。

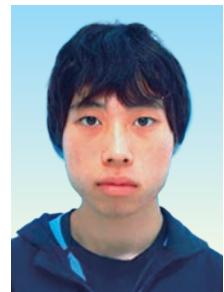
コメント :

AB-BNCTにおいては、加速器内部の故障やターゲットの劣化、ブリスタリングなどの影響により、突発的あるいは経時に中性子強度が変動する可能性がある。また品質保証 (QA) や品質管理 (QC) を目的とした照射場の中性子測定においては、医学物理業務への負荷を抑制するため、迅速に結果が得られるリアルタイム検出器が求められる。本論文では、パワーデバイスとしても使用される SiC 半導体を中性子コンバータと組み合わせることで中性子モニタリング検出器を製作した。4H-SiC はバンドギャップが広く、電子移動度も高いので、安定的かつ高速応答で使用が可能である。AB-BNCTにおけるモニタリング検出器としては、長時間照射による安定性が重要であるが、筆者らは計算上 100 日以上使用できることを述べている。また 4H-SiC 検出器を二次元アレイ状にすることで、中性子の二次元強度分布を測定することが可能であり、QA/QC の照射場測定に有用であることが考えられる。本論文では ^6LiF を中性子コンバータとして使用していたが、本文でも言及していた B_4C を使用することでホウ素の反応率を直接測定することが可能となる。またコンバータとしてポリエチレンを使用することで高速中性子に対する測定も可能であり、中性子検出器としてのさらなる広がりを感じた。

論文紹介（化学・薬学）

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

小成田 翔

**論文タイトル :**

Poly(vinyl alcohol) potentiating an inert D-amino acid-based drug for boron neutron capture therapy

論文著者 :

Kakeru Konarita, Kaito Kanamori, Minoru Suzuki, Daiki Tokura, Shota Tanaka, Yuto Honda, Nobuhiro Nishiyama, Takahiro Nomoto.

出典 :

Journal of Controlled Release 2025, 377(10), 385-396.

抄訳 :

4-L-ボロノフェニルアラニン (L-BPA) はこれまで最も有望なホウ素薬剤として長い間臨床で用いられるとともに、研究対象として知見が集められてきた。L-BPA は交換型アミノ酸輸送体 LAT1 を介して効率的かつ選択性的に腫瘍細胞へと取り込まれるが、LAT1 だけでなく、正常組織にも一定の発現が認められるアミノ酸輸送体 LAT2 や ATB^{0,+}に対しても認識と取り込みを受けることが知られている。したがって、腫瘍の発生箇所によってはその正常組織とのホウ素濃度のコントラストが必ずしも高くない場合があった。この点において、筆者らは、L-BPA の鏡像異性体である 4-D-ボロノフェニルアラニン (D-BPA) に着目した。D-BPA は先行研究において腫瘍組織への蓄積が L-BPA と比べてわずかであることが示されており、以来ホウ素薬剤として脚光を浴びることはなかった。この理由としては、D-BPA が非天然型の D-アミノ酸由来の化合物であり、LAT1 に対するアフィニティが L 体のものに比べて低いことに由来すると考えられる。しかし、LAT1 や LAT2 の基質選択性に関する研究から、一部の D-アミノ酸は高い LAT1 特異性を持つことが示唆されており、D-アミノ酸と似た構造を持つ D-BPA も高い LAT1 特異性を持つ可能性が考えられた。

ここで、筆者らは以前、ポリビニルアルコール(PVA)を水溶液中で L-BPA と混合し、ボロン酸エステル結合によって複合体 (PVA-L-BPA) 形成させ、その腫瘍細胞取り込み経路を LAT1 交換輸送から LAT1 介在型エンドサイトーシスへと変調させることで腫瘍集積性や治療効果を増大できることを報告した。本研究では、この技術と D-BPA を組み合わせることで、腫瘍選択性および集積性を高めたホウ素薬剤を作成できるのではないかと考え、評価を行つ

た。そして、PVA-D-BPA は実際に高い腫瘍選択性および集積性、さらには非常に高い腫瘍内滞留性を示し、治療効果においても、L-BPA や PVA-L-BPA と同等かそれ以上の治療効果を示すことを見出した。重要な知見として、D-BPA は単剤では高い腫瘍集積性や治療効果を示さないが、PVA と組み合わせることで初めてこの有望なホウ素薬剤としての特性を示す点である。このメカニズムには、PVA-D-BPA の高い取り込み効率と D-BPA の低い LAT1 輸送効率の両方が重要であると示唆された。PVA-D-BPA は LAT1 介在型エンドサイトーシスによって極めて高い特異性で細胞内に取り込まれた後、エンドソーム／リソソーム内の酸性環境に応じて、ボロン酸エステルが切断され、D-BPA が複合体から遊離し、徐々に細胞質、そして細胞外へと移行する。この時、LAT1 を介した本来の D-BPA の輸送効率は、この排出にかかる時間を大きく遅延する。これらの要因が PVA-D-BPA の有望な特性に寄与したものと考えられる。

コメント：

筆者らは PVA を利用することによって、一見 BNCT 用薬剤としては有用でないと思われていたホウ素化合物を治療に応用できるものへと変化させることに成功した。このようなホウ素薬剤の動態を改変・向上させる独自のアプローチは、今後 BNCT 薬剤研究の発展、および BNCT の適応拡大において重要になると筆者らは考えている。また、PVA-D-BPA の腫瘍選択性、集積性はその LAT1 特異性に由来するが、これは同時に、LAT1 陰性の腫瘍には不適であることを示唆し、そのような腫瘍に対しては他のアミノ酸輸送体にも認識される L-BPA が比較的適格であると考えられる。したがって、様々な症例に合わせて適切な薬剤選択・併用をすることが最終的に肝要であるとも筆者らは考えている。

掲示板

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。

■ 令和7年度 日本中性子捕捉療法学会認定医試験の実施

試験日：2025年7月24日（木）

会場：長崎大学医学部良順会館1階 専斎ホール

令和7年度・第8回 JSNCT 認定医筆記試験：14時00分～15時00分

令和7年度・第7回 JSNCT 認定医口頭試験：15時30分～16時30分

申請期間：2025年4月28日（月）～7月10日（木）

■ 第21回日本中性子捕捉療法学会学術大会

会期：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：益谷美都子

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

テーマ：Expanding Horizons for NCT

■ 第13回 BNCT 講習会のお知らせ

第21回日本中性子捕捉療法学会学術大会（2025年7月25～27日、長崎）に合わせて、第13回BNCT講習会を下記のとおり開催いたします。

日 時：2025年7月24日（木）17:00～18:30

場 所：長崎大学医学部 記念講堂（長崎県長崎市）

参 加 費：1,000円（当日現地参加登録の場合、1,500円）

講 師：益谷美都子 先生（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授）「BNCTの基礎」

栗飯原輝人 先生（大阪医科大学 関西BNCT共同医療センター 専門教授）

「頭頸部癌に対するBNCT：これからBNCT用加速器を導入しようとしている皆様へ」

受付期間：2025年7月17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。

*受付期間終了後は事前参加の登録はできませんのでご注意ください。

■ 日本中性子捕捉療法学会市民公開講座

テーマ：知って欲しいがんの治療法 BNCT—ホウ素中性子捕捉療法

日 時：2025年7月27日（日）13:00～15:00

会 場：長崎新聞文化ホール アストピア2階（長崎県長崎市茂里町3-1）

定 員：180名（オンデマンド放映あり）

■ 12th Young Researchers' BNCT meeting (YBNCT 12)

会期：2025年10月16日～19日

会場：Boao Forum for Asia Dongyu Island Hotel, Qionghai, Hainan（海南島、中国）

<https://ybnct-boao.com/>

■ 第22回日本中性子捕捉療法学会学術大会

会期：2026年7月31日（金）～8月1日（土）

会場：未定

大会長：田中 浩基

（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 粒子線医学物理学研究分野 教授）

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

会期：2026年 詳細未定

会場：ブエノスアイレス、アルゼンチン

■ Particle Therapy Co-Operative Group 64 (PTCOG 64)

会期：2026年6月8日～13日（予定）

会場：カーン、フランス

編集後記

本号では、遅滞なく刊行できましたことを嬉しく思います。ご執筆・ご寄稿いただいた先生方には、執筆期間のご調整などさまざまご無理をお願いすることとなりましたが、快くご協力いただきましたことに心より御礼申し上げます。

今号では、国際会議 International Society for Neutron Capture Therapy (ISNCT) において新たに会長にご就任された松村明先生、また臨床部門において Technical Committee Chairman に選出された二瓶圭二先生より、それぞれご寄稿を頂戴しております。お二方は、BNCT の国際的な展開において中心的な役割を担っておられ、学会員にとっても大変心強い存在です。

また、加速器型 BNCT の薬事承認に多大な貢献をされ、惜しくもご逝去された本会会員、佐藤岳美（住友重機械工業株式会社）氏を偲び、その功績を振り返る回顧企画としまして、BNCT の薬事や加速器開発に深く関わる会員の皆様からご寄稿をいただき、特集として構成しております。

さらに、今号の特筆すべき試みとして、国内外で共同研究を展開されている研究室より、研究を通じた会員間交流や国際的ネットワークについてご紹介いただいております。本企画は、NCT letter を単なる情報誌にとどめず、学会員間の連携を強化する“場”として活用していきたいという思いから始動したものであり、今後も継続的に寄稿を募ってまいります。読者の皆様には、こうしたネットワークを積極的に活用し、学会全体の発展につなげていただければ幸いです。

また、本誌では論文紹介や研究動向の定例企画も随時原稿を募集しております。学会活動や研究成果の共有、情報発信の場として、本誌をご活用いただき、掲載希望の情報がありましたら、遠慮なくご連絡いただければと思います。

お願いが重なる形となります、NCT letter を通じて、会員一人ひとりの声や活動がより広く届くよう、編集委員一同努めてまいります。引き続きのご支援・ご協力を何卒よろしく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）、今道 祥二（国立がん研究センター／長崎大学）、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 敦（大阪大学）、井川 和代（岡山大学）、廣瀬 勝己（南東北 BNCT センター）

●広報委員会委員長、NCT letter 編集長：

川端 信司（大阪医科大学）