シンポジウム

「臓器温存治療を目指して」

治療生物学的および放射線治療医的視点から見た中性子捕捉療法の特性

増 永 慎 一 郎¹⁾ 鈴 木 実²⁾ 田 野 恵 三¹⁾
真 田 悠 生¹⁾ 小 野 公 二²⁾

要旨：根治的放射線治療の原則は、患者に急性障害をぎりぎりまで耐えさせ、晩期障害を引き起こさない限界の耐用線量までの線量で局所制御を達成することである。治療可能比が、1 以上の場合には放射線照射のみで正常組織の晩期障害を引き起こさずに病変部を治癒させる事ができるが、1 以下の場合には病変部の治癒の前に正常組織の晩期障害が引き起こされ、放射線照射のみでは病変部の制御は不可能である。病変部に選択的に十分量の ^{10}B (Boron-10) を均一に分布させた中性子捕捉療法では、治療可能比が非常に大きく、正常組織の有害事象をほとんど引き起こさずに病変部を治癒させ得る。

キーワード：中性子捕捉療法、熱中性子、硼素-10, Mercaptoundecahydrododecaborate (BSH), *L*-*para*-Boronophenylalanine (BPA)

1. 中性子捕捉療法の歴史

1.1 放射線治療の歴史¹⁾

中性子捕捉療法の歴史を語る前に、まず放射線治療の歴史について述べておきたい。

悪性腫瘍に対する放射線治療の歴史には2つの偉大な発見がその源に存在する。第1には1895年のレントゲン (Wilhelm Conrad. Roentgen) によるX線の発見である。当時は皮膚結核に対する光線療法が盛んに行われていたこともあり、翌1896年にはVoigtがX線を用いて手術不能な鼻咽頭癌を治療し、疼痛が寛解されたと報告している。さらに4年後の1900年にはスウェーデンのStenbeckが72歳の女性に発生した鼻部の皮膚癌に対する治療を行っているが、おそらくこの例が悪性腫瘍への放射線治療が成功した世界で初めての症例と思われる。

第2の発見は1898年、マリア・キュリー (Maria Curie) が夫のピエール・キュリー (Pierre Curie) とともに、大量のピッチブレンド (瀝青ウラン鉱) の残渣からラジウム (^{226}Ra) とポロニウムを発見し精製したことである。なかでもラジウム (^{226}Ra) は発見された初期の段階から治療への応用が試みられ1903年には子宮癌に対する世界

初の腔内照射治療が行われた。さらにラジウムから発する α 線、 β 線が次々に発見 (Rutherford, 1899 年) され、 γ 線の発見 (Villard, 1900 年) へと続き、これらの放射線の飛程の違いによる使い分けが始まった。その結果、1906年にはRaを白金管内に封入し、 α 線と β 線をろ過する方法 (Dominici 管) が考案され、 γ 線による深部腫瘍に対する治療法が開発された。一方、生物学的研究面においても“増殖の速い未分化細胞ほど放射線感受性が高い”という、Bergonie-Tribondeau の法則が発見され (1904 年)、現在の放射線治療の基礎が築かれている。こういった様々な発見と技術革新が進み、密封小線源を利用したアフター・ローディング法 (after loading) の開発により子宮癌のみならず、他臓器の悪性腫瘍や悪性脳腫瘍に対する応用 (brachytherapy) も試みられるようになった。

X線治療に関しても1913年のCoolidgeによる真空X線管球の発明により1920年代にはKeV級の深部治療装置が実用化され、次第に放射線治療の主役となってきた。その後1950年にイギリスでライナック装置が、1951年には ^{60}Co 遠隔照射装置がカナダで完成し、超高圧X線発生装置による近代放射線治療が開発された。その後1960年には高橋により原体照射法が開発され、現在主流となっている3次元照射の基礎が築かれ、1990年代にガンマーナイフ、あるいはライナックを用いた定位放射線治療が開発され、現在の強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) へと発展している。

一方、放射線の違いによる生物学的な効果に関する研究

¹⁾ 京都大学原子炉実験所放射線生命科学部研究部門粒子線生物学研究分野

²⁾ 京都大学原子炉実験所放射線腫瘍学研究センター

〔受付：2016年5月24日、受理：2016年8月2日〕

も行われ、低 LET (Linear Energy Transfer) に比べて高 LET 放射線の方が RBE (Relative Biological Effectiveness) が高いことが明らかとなった。その結果、従来の電磁線 (γ 線, X 線) に代わり粒子線 (重粒子線: 炭素線, 陽子線, α 線, 中性子線等) を用いた新たな治療法の開発が進められた。その代表がエネルギーの高い粒子線を用いた治療法 (重粒子線治療) である。重粒子線の持つ特徴は、体の浅いところでは線量が低く、一定の深さで急に線量が高くなるピーク (Bragg Peak) があり、それより深部には進まないという性質を有することであり、局所の線量分布に優れている。陽子線は RBE が 1.1 であることより、低 LET に分類されるが、Bragg peak を有し、重粒子線治療と同じ位置づけで開発が行われた。特に陽子線治療は 1952 年米国のローレンス・バークレイ研究所で開始され、わが国でも (独) 放射線医学総合研究所 (放医研) を中心に治療研究が進められた。その結果陽子線治療施設はがん研究センター東病院をはじめ 10 箇所に設置されており、一方、重粒子線治療は放医研と兵庫県立粒子線治療センターを初め 5 箇所において先端医療研究が行われている。

1.2 中性子捕捉療法の歴史^{2,3)}

様々な粒子線治療方法が開発される中、 α 線を用いた治療法として注目を浴びてきたのが中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) である。1932 年 Chadwick らにより中性子が発見されると、わずか 4 年後の 1936 年には中性子の核反応を利用した癌治療法が Locher により提唱されている。さらに 1940 年には Kruger が *in vitro* でマウスの肉腫、乳癌、リンパ腫に対して ^{10}B による熱中性子捕捉療法の効果を検討し、生体内で適当な形の ^{10}B を取り込ませることができれば腫瘍細胞を破壊することが可能であると報告した。1951 年、ついにブルックヘブンの大型原子炉が完成し、熱中性子が得られるようになり、L.E. Farr, W. Sweet らにより初めての臨床治療研究が開始された。当時は 96% の ^{10}B 、4% の ^{11}B を含んだホウ酸から Borax (ホウ砂) を精製しこれをボロン化合物として使用している。腫瘍線量はファントム実験、腫瘍内部に埋め込んだ金線ワイヤの測定等により得られたデータを基に等線量曲線が描かれている。2 年間に 10 名のグリオブラストーマの患者に対して治療が行われているが、最初の 5 名の患者に対しては 1 回照射が行われ、後の 5 名の患者に対しては 5 ~ 6 週間の間隔を開けて複数回 (最大 4 回) の治療 (分割照射) が行われている。その後臨床研究が続けられたが、期待されるほどの成果が得られず、1961 年に一旦終了している。

一旦は歴史から姿を消した BNCT は 1968 年わが国で再開されることとなった。その大きな牽引車となったのが 1964 年から 1967 年にかけてハーバード大学の W. H.

Sweet の下に留学していた脳神経外科医の故畠中 坦 (元帝京大学教授) である。畠中はボストンで共同研究者の A. H. Soloway らとともに基礎研究を続け、ついに新たなボロン化合物 (Sodium mercaptoundecahydrododecaborate, Sodium borocaptate, BSH : $\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}_2^-$) が本治療法に適していることを見出した。日本に帰国した畠中は、東京大学の佐野 (圭司)、宮川両教授をリーダーとし、渡辺 (哲敏)、美濃部 (嶋) らとともに医療チームを結成、1968 年 8 月、日立造船と塩野義製薬の協力のもと第一例目の治療を行った。熱中性子は生体に対して比較的安全ではあるが組織内における半価層が 1.6 cm と小さく、そのため熱中性子をいかに深部に到達させるかといった照射計画の作成に大きな問題点が存在していた。このため脳内深部に発生した腫瘍や、再発腫瘍、あるいは広く侵潤した腫瘍に対しては必要十分な熱中性子照射を行うことが困難とされ、この欠点を補う目的でわが国でも 1968 年以来開頭術を併用したプロトコルが用いられてきた。その後わが国では現在までに 6 か所の原子炉を利用して研究が継続されている。この間 1987 年に三嶋 豊教授が率いる神戸大学グループが *L-para*-Boronophenylalanine (BPA) を用いて皮膚の悪性黒色腫メラノーマの臨床治療研究を開始、さらに大阪大学グループ、川崎医科大学グループなどが頭頸部癌に対する治療を開始し良好な結果を得ている。さらに、京都大学原子炉実験所では、肝臓癌、中皮腫といった他臓器の悪性腫瘍に対する治療研究も始まっており、さらには、BNCT 専用の加速器が完成し、臨床治験も進行中である。

海外に目を向けると、わが国における悪性脳腫瘍に対する優れた治療効果に注目したアメリカ、ドイツをはじめとした諸外国において BNCT の臨床研究が再び検討されるようになった。その結果、1994 年ブルックヘブン国立研究所とマサチューセッツ工科大学の 2 グループが相次いで治療研究を再開した。さらに 1997 年にはオランダのペッテン原子力研究所を利用し、ドイツを中心とした EU グループが臨床研究を開始した。わが国と異なり欧米では組織内での透過率を高めるため、熱中性子よりエネルギーの高い熱外中性子を用い非開頭で照射し、病変の存在部位でエネルギーの低い熱中性子に変換され、病変部に存在する ^{10}B との中性子捕獲反応を引き起こさせる BNCT が始まった。この影響はわが国にもおよび、京都大学原子炉実験所の Kyoto University Reactor (KUR)、および、日本原子力研究開発機構原子力科学研究所の Japan Research Reactor-4 (JRR-4) の改造が行われ、熱外中性子を利用した新たなプロトコルが作成され非開頭による試みが始まった (Phase 1-2 study)。一方、フィンランドでは 1999 年 M. Kallio, I. Auterinen らを中心に独自に原子炉を改良し主に頭頸部腫瘍に対して BNCT を開始し、わが国同様勢力的に治療が行われていたが、残念ながら、これらのア

メリカ、ヨーロッパのグループは再び臨床研究の中止を余儀なくされている。

京都大学原子炉実験所にて進行中の BNCT 専用の加速器開発においては、大きな電流が特徴であるが、エネルギーは高くない。陽子エネルギー、電流、ターゲットの3要素は相互に密接に関係しており、何れかが決まると他の要素もほぼ決まる。われわれは陽子エネルギーとして 30MeV を選択し、この場合、ターゲットは Be と決まり、エネルギーが高いので中性子生成の効率が良い。そのため、電流は 1mA となった。この電流値は陽子線治療装置の約 10 万倍で、ターゲットで発生する熱量は 30kW となる。BNCT 用の加速器中性子源では、何れもターゲット部での発生熱量が大きく、その除熱とターゲットへの水素の蓄積による急速な脆弱化に対する対策が開発の鍵となる。陽子エネルギーが 30MeV の場合、Be 中の飛程は 5.8mm である。そこで、われわれの装置ではターゲット厚を 5.5mm とした。この厚さならターゲットは強靱で水で直冷できる。更に陽子はターゲットを貫通した後、全てが冷却水中に落ちるので、水素蓄積によるターゲットの急速な脆弱化は生じない。得られた中性子の強度は KUR の 1.7 倍、5 cm 深部での熱中性子の発生量は 2 倍となる。2012 年 10 月からは、再発悪性神経腫瘍 (Grade III および Grade IV) を対象に、2014 年 3 月からは、切除不能の局所再発または局所進行頭頸部癌 (ともに非扁平上皮癌) を対象に、薬事治験が進行中である。

2. 中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) とは^{2, 3)}

中性子は今から 81 年前の 1932 年に英国ケンブリッジ大学の J. Chadwick 教授によって発見された。後に中性子線と分かった未知の放射線に特徴的な特性を最初に見出したのは Joliot & Curie 夫妻であったが、解釈で歴史的な間違いを犯したため、中性子発見によるノーベル物理学賞受賞の栄誉が J. Chadwick 教授に渡っている。中性子と ^{10}B 原子核の反応を利用すると、がん細胞を破壊できるとのアイデアは、4 年後の 1936 年に米国の医学物理学者 Locker によって考案された。

^{10}B 原子核は低速 (熱) 中性子の捕獲確率が生体構成元素に比べて桁外れに大きく、捕獲後、直ちに α 粒子と ^7Li 原子核に分裂する。これらの飛程は各々、 $9\mu\text{m}$ と $4\mu\text{m}$ とごく短く、単位飛程当たりのエネルギー付与 (Linear Energy Transfer, LET) が非常に高い。故に単位線量当たりの生物効果は大きく、低 LET 放射線の X 線や γ 線による生物効果と比べた生物学的効果比 (RBE) は、国立研究開発法人量子科学技術開発機構放射線医学研究開発部門 (旧放射線医学総合研究所) にて臨床使用されている加

速炭素イオン線ビームを大きく凌いでいる。従って、 ^{10}B を含む化合物が腫瘍に特異的に集積すれば、中性子照射によって腫瘍細胞を選択的に破壊できる。これが BNCT である。これまで施行された多くの BNCT は原子炉から取り出されたエネルギーの低い中性子線ビームを体外から照射し、体内でその中性子ビームのうちの熱中性子が ^{10}B の間で核反応を起こす原理を用い、反応により生じる α 線 (ならびにリチウム核) により腫瘍細胞を選択的に死滅させる治療法である。

したがって従来行われている放射線治療 (体外から γ 線や X 線等を照射する対外照射) とは異なり、BNCT では個々の腫瘍細胞内で生じる核反応により発生する重粒子線を用い、腫瘍細胞を死滅させる細胞内照射とも言える。

中性子は原子核を作っている二大粒子 (陽子; Proton, 中性子; Neutron) のうちのひとつであり、原子炉あるいは加速器から中性子を取りだされる。原子炉から取り出されたばかりの中性子は高エネルギーを有し、高速であるので速中性子 (Fast Neutron) と呼ばれ、通常 2 MeV 台のエネルギーを有する。このような高速中性子が重水、黒鉛などの減速材を通過する事により次第にエネルギーを失い、熱外中性子 (epithermal neutron, 10KeV-0.5eV) から 0.025eV 前後の低エネルギーの熱中性子 (thermal neutron) と変化していく。中性子には元素の核に衝突すると核反応が生じることが知られているが、速中性子ではこのような反応をほとんど生じず、熱中性子が最も反応を起こしやすい。さらに透過性と安全面からみると、エネルギーの高い中性子ほど組織内での透過性は高いが、同時に正常組織に対する影響も強く、有害事象 (副作用) もおこしやすい。逆に熱中性子は組織内での透過性は低い、細胞内で核反応を起こす確率が高く、BNCT の研究初期より熱中性子が用いられてきた。

元素が熱中性子を捕捉 (Capture) すると核反応が生じ、2 次放射線が発生する。この放射線は核種により異なり、 α 線、 β 線、 γ 線などが発生する。熱中性子との反応で 2 次的に飛程の長い γ 線や β 線を出す元素は、腫瘍細胞のみならず正常細胞をも死滅 (あるいは障害) させる可能性があるため不適当である。さらに諸元素と熱中性子が反応を起こす確率 (見かけ上の核の断面積; absorption cross section) がそれぞれ異なり、治療成績を上げるためにはできるだけ確率の高い元素を選ぶ必要がある (表 1)。この意味で absorption cross section が大きく、エネルギーの大きな重粒子を発生させる核種として ^7Li 、 ^{10}B 、 ^{235}U が候補となる。さらに毒性等を考慮した結果 ^{10}B が選ばれ、BSH, BPA などの ^{10}B を含有する化合物

表 1 熱中性子と人体構成各元素との核反応

元素	核反応	核反応断面積 (barn)	エネルギー (MeV)
^1H	$^1\text{H} (n, \gamma) ^2\text{H}$	0.322	2.22
^2H	$^2\text{H} (n, \gamma) ^3\text{H}$	0.0005	6.25
^{12}C	$^{12}\text{C} (n, \gamma) ^{13}\text{C}$	0.0034	4.95
^{13}C	$^{13}\text{C} (n, \gamma) ^{14}\text{C}$	0.0009	8.15
^{14}N	$^{14}\text{N} (n, p) ^{14}\text{C}$	1.81	0.63
^{16}O	$^{16}\text{O} (n, \gamma) ^{17}\text{O}$	0.00018	4.14
^{18}O	$^{18}\text{O} (n, \gamma) ^{19}\text{O}$	0.00021	3.95
^{10}B	$^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$	242	0.18
	$^{10}\text{B} (n, \alpha, \gamma) ^7\text{Li}$	3595	2.61

図 1 L-para-Boronophenylalanine (BPA) と Mercaptoundecahydrododecaborate (BSH)

が作成され、現在まで臨床応用されている (図1)。 ^{10}B は生体内に存在する他の元素 (H, C, N, O 等) と比較して absorption cross section が 3595 とはるかに高く (熱中性子と反応しやすい性質を有していることを示す), 発生する 2 次放射線が α 粒子 (Helium-4) とリチウム (Lithium-7) の高 LET 放射線であり, 現時点では理想的と考えられている。

現在行われている BNCT では, 中性子照射に先立ち, 腫瘍細胞内に選択的に取り込まれるとされる ^{10}B を含んだ化合物 (BSH あるいは BPA) をまず投与し, エネルギーの低い中性子線 (熱中性子, 熱外中性子が主体) を照射する。すると ^{10}B は低速の熱中性子を捕捉し, 捕捉と同時に核反応が生じる。この際の $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$ 核反応により高エネルギーを有する α 粒子 (Helium-4) とリチウム (Lithium-7) が発生する (図2)。これらの荷電粒子は, 生体内ではそれぞれ約 $9 \mu\text{m}$ および約 $4\text{--}5 \mu\text{m}$ の飛程しかなく (図3), BNCT が細胞内照射といわれるのは, これら 2 つの重粒子の飛程が腫瘍細胞ほぼ 1 個分の大きさに相当することにある。従って核反応が腫瘍細胞内で生じれば, これらの荷電粒子は腫瘍細胞内で多量のエネルギーを失うこととなり (ゆえに高 LET と言われる), 腫瘍細胞, 特に DNA に対して強いダメージを与える。通常の低 LET 放射線の γ 線が DNA を 1 か所でしか切断しないことに比べ (single strand break), α 線は DNA の 2 重鎖を同

図 2 ホウ素中性子捕獲反応

図 3 熱中性子と ^{10}B の核反応による癌細胞の選択的破壊

時に 2 か所で切断する (double strand break) ため切断された DNA が非常に修復されにくくなる。その結果腫瘍の再発が生じにくい。これらの荷電粒子は現在臨床の場で主に使用されている低 LET の γ 線や X 線と比べ, より大きな相対的生物学的効果 (生物学的効果比; relative biological effectiveness, RBE) を有し, 腫瘍細胞に対する効果は γ 線に比べて 2-3 倍以上高いと考えられている。

3. 抗腫瘍効果から見た中性子捕捉療法の治療生物学的解釈

BNCT では, 中性子ビーム照射によって付与される吸収線量は, ^{10}B 存在下での $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$ で生じる α 線と反跳リチウム線による線量 (ホウ素線量) に加えて, ^{10}B 非存在下でも生じる主に熱中性子との $^{14}\text{N} (n, p) ^{14}\text{C}$ で生じる陽子および反跳 ^{14}C 核による線量 (窒素線量), 主に高速

中性子との $^1\text{H}(\text{n}, \text{n}')\text{p}$ で生じる反跳陽子による線量 (水素線量), 主に熱中性子との $^1\text{H}(\text{n}, \gamma)^2\text{D}$ で生じる γ 線と外部のビームに混在した γ 線を合わせた線量 (γ 線量) を考慮しなければならない。

中性子捕捉反応で生じる α 粒子と Li 反跳の LET は各々 $1.47\text{MeV}/9\mu\text{m} = 163\text{keV}/\mu\text{m}$, $0.84\text{MeV}/4\mu\text{m} = 210\text{keV}/\mu\text{m}$ と非常に大きな高 LET 放射線であり, 熱中性子は生体組織の単位体積に非常に多く含まれる窒素とも捕捉反応 $^{14}\text{N}(\text{n}, \text{p})^{14}\text{C}$ を引き起こし, 生じる陽子の平均 LET も $590\text{keV}/10.8\mu\text{m} = 54.6\text{keV}/\mu\text{m}$ でやはり高 LET 放射線である。 $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$ と $^{14}\text{N}(\text{n}, \text{p})^{14}\text{C}$ の両反応の確率と原子数を考慮すると, ^{10}B が 15ppm を越える濃度で選択的に集積すれば, 癌細胞に対してほぼ選択的な殺細胞効果を期待でき, 充実性のみならず散在性病巣の治療に際しても, 顕微鏡レベルで周囲の正常細胞に有意な損傷を与えることなく, 病巣を治癒させ得る。

3.1 *in vitro* 培養細胞レベルの抗腫瘍効果⁴⁾

3.1.1 ^{10}B 非存在下における熱中性子線の照射効果

前述のように, ^{10}B が存在していなくても, 熱中性子線の照射は, 主として, 生体組織に含まれる窒素との捕捉反応 $^{14}\text{N}(\text{n}, \text{p})^{14}\text{C}$ によって生ずる高 LET 放射線の陽子の効果で, $\text{RBE} = 2 \sim 3$ の大きな殺細胞効果を示す。しかも, 5 MW で運転中の原子炉熱中性子線ビームモードでの照射線量率は, 熱中性子線ビームに含まれる熱中性子線, 熱外中性子線, 高速中性子線, および混在 γ 線の全ての放射線を含んでも $0.038 \sim 0.05\text{Gy}/\text{min}$ で, $1 \sim 2\text{Gy}/\text{min}$ の γ 線照射の約 20 ~ 40 分の 1 の照射線量率にもかかわらず, 線量率効果による感受性低下を遙かに凌ぐ殺細胞効果が認められる (図 4)。

3.1.2 ^{10}B 存在下における中性子線の照射効果 (図 5)

高 LET 放射線の α 粒子と Li 反跳核を生じる ^{10}B との捕捉反応を引き起こすのは熱中性子であるので, 当然, 熱外中性子線ビームよりも熱中性子線ビームの照射の方が ^{10}B との併用効果が顕著になる。

3.1.3 ホウ素化合物からの ^{10}B の分布特性 (図 6)

ホウ素中性子捕捉反応の生物作用を決定付ける ^{10}B 原子の分布に関して, 培養細胞中と培養液中との ^{10}B 濃度の関係は, ^{10}B -ホウ酸使用時, 培養細胞 = 培養液, BSH 使用時, 培養細胞 < 培養液, BPA 使用時, 培養細胞 > 培養液となる。

3.2 *in vivo* 腫瘍レベルの抗腫瘍効果¹⁾

腫瘍細胞をマウスの下肢に移植 9 日後より, BrdU を含んだ浸透圧ポンプをマウス皮下に植え込み, さらに 5 日

図 4 熱中性子 (単独) および γ 線照射後の細胞生存率

図 5 熱中性子ビームと熱外中性子ビームの比較

間、移植腫瘍内の増殖期 (P) 腫瘍細胞をすべて BrdU で標識し、この段階で、固形腫瘍に BNCT を施行した。照射後、BrdU に対する免疫蛍光染色法と腫瘍細胞の核を別々の色で蛍光染色し、照射時に BrdU に標識されていない休止期 (Q) 腫瘍細胞の感受性を小核出現頻度で検出した (ちなみに、BrdU で標識された P 腫瘍細胞には、放射線との相互作用おもに増感作用 (相乗作用) が予想されるので、P 腫瘍細胞のデータは、放射線照射のみの効果とは考えられず採用しない)。これら BrdU による連続標識を行わない場合には、移植腫瘍内の全腫瘍 (P+Q) 細胞の小核出現頻度のデータが得られる。また、この (P+Q) 細胞に関しては、移植腫瘍を切離細切後のトリプシン処理によって、コロニー形成法 (*in vivo-in vitro* assay) による細胞生存率も得る事ができる。さらに、必要な場合には、(P+Q) 細胞に関する小核出現頻度のデータとコロニー形成法からの細胞生存率データとの関係式に、Q 腫瘍細胞の小核出現頻度のデータを適用し、Q 腫瘍細胞の細胞

生存率も導くことができる。

各癌治療に対する固形腫瘍内休止 (Q) 期細胞の挙動に関して、われわれは以下の知見を得てきた。すなわち、Q 腫瘍細胞は、1) 低 LET 放射線照射時には、増殖期 (P) 腫瘍細胞より 2.5 ~ 3.0 倍感受性が低い、高 LET 放射線照射が感受性の差をほとんどなくす、2) 低 LET 放射線照射後の Q 腫瘍細胞の回復能が P 腫瘍細胞より有意に大きい、高 LET 放射線照射が回復能の差をほとんどなくす、3) Q 腫瘍細胞の低酸素領域が P 腫瘍細胞より有意に大きい、4) Q 腫瘍細胞の低酸素領域が主に慢性低酸素領域から成る、5) Q 腫瘍細胞のコロニー形成能が P 腫瘍細胞より小さい、6) 低 LET 放射線照射後に、腫瘍内では Q status から P status への再分布現象が生じる、などの特性を明らかにしてきた¹⁾。したがって、局所腫瘍全体の制御のためには、低酸素領域の大きい治療抵抗性の Q 腫瘍細胞の制御が重要となることが分かる。

3.2.1 腫瘍の感受性 (図 7)

いずれの ^{10}B 化合物からの ^{10}B も、Q 腫瘍細胞よりも P 腫瘍細胞により分布しやすいが、この傾向は BSH より BPA においてより顕著であった。従って、 ^{10}B 化合物を用いた場合の (P+Q) 細胞と Q 腫瘍細胞との感受性の差は、中性子線ビームのみの照射時にはほとんどなかったものが、 ^{10}B 化合物、特に BPA を使用することによって、感受性が Q 腫瘍細胞 < (P+Q) 腫瘍細胞となり、顕著に拡大した。すなわち、低酸素腫瘍細胞には、 ^{10}B 化合物、特に BPA からの ^{10}B が分布しがたい事が分かる。

3.2.2 再酸素化現象 (図 8)

再酸素化現象は、Q 腫瘍細胞よりも (P+Q) 腫瘍細胞でより迅速に認められ、Q 腫瘍細胞においても (P+Q) 腫瘍細胞においても、 γ 線照射 < BPA 投与後に熱中性子線ビームを照射 < BSH 投与後に熱中性子線ビームを照射 < ^{10}B 化合物を投与せずに熱中性子線ビームを照射のみ、の順で再酸素化現象が迅速に認められた。SCC VII 固形腫瘍内の (P+Q) 腫瘍細胞には急性低酸素細胞分画が大き

図 6 胞内 ^{10}B 濃度と培養液内 ^{10}B 濃度との関係

図 7 増殖期 (P) 腫瘍細胞と休止期 (Q) 腫瘍細胞に対する ^{10}B 化合物併用効果

く、Q腫瘍細胞には慢性低酸素細胞分画が大きいことが判明しているため、急性低酸素細胞分画では、慢性低酸素細胞分画よりも迅速に再酸素化現象が認められることがわかる。BPA投与後よりもBSH投与後の熱中性子線ビームの照射後の再酸素化現象の方が、 ^{10}B 化合物を投与せずに熱中性子線ビームのみの照射後の再酸素化現象に似かよっているため、BPAからの ^{10}B よりもBSHからの ^{10}B の方がこの腫瘍内により均一に分布していると考えられた。

3.2.3 回復（修復）現象（図9）

放射線照射後の回復現象に関しては、(P+Q)腫瘍細胞よりQ腫瘍細胞で顕著で、双方の細胞分画共に、 γ 線照射後とBPAを投与後に熱中性子線ビームの照射後に、顕著な回復現象が認められた。対照的に、 ^{10}B 化合物を投与

せずに熱中性子線ビームの照射後には、双方の細胞分画共に、非常に小さな回復現象しか認められなかった。 ^{10}B 化合物、特にBPAを投与すると(P+Q)腫瘍細胞とQ腫瘍細胞との感受性の差が顕著に広がり、双方の細胞分画における回復現象が顕著になり、回復現象のパターンが γ 線照射後のパターンに似ていた。よって、熱中性子線ビームの照射後の感受性と回復現象の相違は、P腫瘍細胞とQ腫瘍細胞への ^{10}B 化合物からの ^{10}B の分布特性の相違に起因していると思われる。

3.2.4 再分布現象（図10）

12時間ごとのBrdUの腹腔内投与を10回繰り返しC3H/Heマウスの下肢に移植されたSCC VII腫瘍に、BSHまたはBPAを投与後または ^{10}B 化合物を投与せずに熱中性子線ビームを照射し、その後、様々な時間間隔において、さらに γ 線照射を行った。ただし、この時間間隔中にはBrdUは投与しなかった。

(P+Q)腫瘍細胞においては、熱中性子線ビーム照射から γ 線照射までの時間が経つにつれて、 γ 線感受性が低下し、いずれの γ 線照射時においても ^{10}B 化合物を投与せずに熱中性子線ビーム照射>BSH投与後、熱中性子線ビーム照射>BPA投与後熱中性子線ビーム照射の順に γ 線感受性は低くなっていった。

他方、Q腫瘍細胞においては、熱中性子線ビーム照射から γ 線照射までの時間が経つにつれて、 γ 線感受性が上昇し、いずれの γ 線照射時においても ^{10}B 化合物を投与せずに熱中性子線ビーム照射<BSH投与後熱中性子線ビーム照射<BPA投与後熱中性子線ビーム照射の順に γ 線感受性は高くなっていった。

図8 γ 線または熱中性子線照射後の再酸素化現象

図9 γ 線または熱中性子線照射後の回復現象

図 10 熱中性子線照射後の再分布現象

また、 γ 線照射時まで浸透圧ポンプでBrdUの連続的標識を行うと、熱中性子線照射と γ 線照射までの時間が長いほどBrdU標識率が増加し、いずれの γ 線照射時においても、 ^{10}B 化合物を投与せずに熱中性子線照射後熱中性子線照射の順にBrdU標識率が高くなった。以上の現象は、 ^{10}B 化合物、特にBPA投与後の熱中性子線照射後に、腫瘍内においてQ statusからP statusへの再分布現象が生じることを示している。 ^{10}B 化合物、特にBPAを用いたBNCTでは、回復現象と同様に再分布現象でも γ 線照射後に似たものになると考えられた。

3.2.5 腫瘍細胞の *p53* status による影響 (図 11)

in vitro 培養細胞レベルおよび *in vivo* 腫瘍レベルのいずれにおいても、上述された ^{10}B 化合物投与後の感受性増強の様式に関しては、*p53* status が変異したSAS/mp53よりも、野生型のSAS/neoでより顕著に認められ、*p53* status は ^{10}B 化合物投与後の熱中性子線照射時の感受性に影響を与えたと考えられた⁵⁾。

3.3 局所腫瘍からの遠隔肺転移能について (図 12)

易転移性マウス黒色腫を用いた解析では、熱中性子線照射後の初期効果に関しては、BPA-BNCTが(P+Q)腫瘍細胞の感受性を、BSH-BNCTがQ腫瘍細胞の感受性を効率よく向上させ、腫瘍内の慢性低酸素を解除する低温度温熱処置 (Mild Temperature Hyperthermia, MTH) の併用はいずれのBNCTにおいても治療抵抗性Q腫瘍細胞の感受性を効率よく向上した。局所腫瘍からの肺転移能に関しては、BSH-BNCTよりもBPA-BNCTで、特に腫

瘍内の急性低酸素を解除するニコチンアミド (NA) の投与や、bevacizumab, wortmannin や thalidomide の分割投与を併用した際に、効率よく抑えられる傾向が認められた⁶⁻⁹⁾。

3.4 抗腫瘍効果から見た治療生物学的結論

BPAからの ^{10}B は、化合物の濃度勾配よりも腫瘍細胞の取り込み能に依存して分布し、BSHからの ^{10}B は、逆に、腫瘍細胞の取り込み能よりも、化合物の濃度勾配に依存して分布すると考えられる。従って、局所腫瘍の制御に大きく影響する低酸素分画の大きなQ腫瘍細胞の制御には、BSHを用い、慢性低酸素領域を解除するMTH処置の併用が有用である。他方、局所腫瘍からの遠隔肺転移の抑制には、BPAを用い、急性低酸素領域を解除するNA投与やbevacizumabやthalidomideの分割投与の併用が有用である。ちなみに、BPAに関しては、正常細胞での発現が低く、悪性腫瘍で発現亢進し、悪性腫瘍での発現特異性の高いLAT1 (L-type amino acid transporter 1; SLC7A5) の活性に依存して取り込まれると言われている。以上より、腫瘍病変の治療時に重要視される治療抵抗性の低酸素領域の制御に関しては、やはり急性および慢性の双方の制御が重要であると考えられる。

4. 放射線治療医の視点から (正常組織障害から見た中性子捕捉療法)^{10, 11)}

4.1 放射線治療の原則

細胞の遺伝子の病気や細胞の複数の遺伝子変異により、自律的な増殖能を獲得することによって、増殖、浸潤をきたす疾患を腫瘍といい、細胞の異形、浸潤性発育、脈管リ

(P+Q) 腫瘍細胞：黒塗りシンボルと実線
 Q 腫瘍細胞：中抜きシンボルと点線
 中性子線ビームのみ照射：熱中性子線：丸印
 熱外中性子：四角印
 BPA 使用：三角印
 BSH 使用：十字印とバツ印
 γ 線照射：対角線付四角印と小丸印

図 11 *p53 status* の抗腫瘍細胞効果に対する影響

図 12 局所腫瘍への治療が及ぼす遠隔肺転移への影響

ンパ管への浸潤，リンパ系血管系への転移を認め，速やかに発育するものが悪性腫瘍ないし癌と言われる。この腫瘍を制御するための学問領域が臨床腫瘍学（Clinical Oncol-

ogy）であり，疫学，診断，治療の分野から成っている。治療現場では，まず視診，触診，画像診断による存在診断，病変部の組織型による病理診断，TNM 分類などの国

表 2 Compound biological effectiveness (CBE) factors

化合物, 線質	腫瘍	皮膚	脳・神経	口腔粘膜	肝臓	肺
BSH	2.5	0.8	0.37	0.3	0.94	—
BPA	3.8	2.5	1.35	4.9	4.25	2.3
中性子	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
γ 線	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

際的指標に基づく進展度分類および病期分類を行い、正確な診断が下される。この診断に基づき、根治的、対症的、または予防的治療の目標を定め、具体的な治療手段を選択する。この治療手段の中には、手術、化学療法、放射線治療の3大治療法を始め、免疫療法、温熱療法、インターベンショナルラジオロジー、ホルモン療法、内視鏡治療、遺伝子治療などがある。

癌治療における放射線治療の特徴として、1. 手術と同じく局所療法であり、2. 化学療法と同じく機能と形態の温存が可能な治療法であり、高齢者にも適応可能な低侵襲でQOLの高い治療法であり、3. 治療レベルの地域格差をなくせる標準化が可能な治療法である事があげられる。放射線治療の現場では、標的病変の局所制御のみならず、照射される正常組織の急性障害や晩期障害を考慮しなければならない。放射線治療の期間中および終了後数か月以内に出現する急性障害は、時間経過と共に治癒し、脱毛、放射線皮膚炎、放射線食道炎、放射線口内炎、放射線腸炎（下痢）、悪心、嘔吐などがあげられる。放射線治療終了後6か月から数年以上経過してから出現する晩期障害は、一旦発生すると治癒しがたく、白内障、脳壊死、放射線脊髄炎、放射線肺臓炎、皮膚潰瘍、粘膜潰瘍、骨壊死、放射線直腸潰瘍、萎縮性膀胱炎、不妊、放射線発癌などがある。

従って、放射線治療医の心得としては、患者に急性障害をぎりぎりまで耐えさせ、晩期障害を引き起こさずに局所制御を達成することになる。正常組織の晩期障害を引き起こさない限界の耐用線量と病変腫瘍の治癒線量との比（治療可能比という）が、1以上の場合には放射線照射のみで正常組織の晩期障害を引き起こさずに病変部を治癒させる事ができるが、1以下の場合には病変部の治癒の前に正常組織の晩期障害が引き起こされる事になり、放射線照射のみでは病変部の制御は不可能となる。

この治療可能比を大きくし、放射線治療の効果を高める工夫として、1. 空間的な線量分布の改善、2. 時間的な線量配分の改善、3. 放射線増感処置の併用などが行われる。空間的な線量分布の改善のために、小線源治療（Remote After-loading System, RALS などを含む）、原体照射（強度変調放射線治療, IMRT）、術中照射、ラジオサージャリー（定位放射線治療）、陽子線照射、高LET放射線照射などが試みられる。時間的な線量配分の改善としては、

多分割照射法、低線量率照射法などが試みられている。放射線増感のための併用処置としては、放射線増感剤併用、化学放射線治療、温熱療法併用が試みられる。

4.2 中性子捕捉療法に特有の生物学的効果比¹²⁾

放射線に対する正常組織の反応は複数種の細胞に対する効果の複合である。BNCT が引き起こす生物効果は ^{10}B 化合物の濃度、究極には ^{10}B の濃度、そのミクロ分布および照射される中性子量によって決まる。この正常組織反応における複数種の責任細胞を含む組織のマクロ酸素濃度を測定・把握することは可能であるが、ミクロ分布とその濃度を把握することは容易ではない。そこで、熱中性子ビームの照射によるBNCTの動物実験において測定・把握された血中 ^{10}B 濃度より当該正常組織にも ^{10}B が均一に分布していると仮定して線量を計算し、この線量に基づいて実用RBEを決めている。この実用RBEをcompound biological effectiveness (CBE) factor と名付けている。CBE factor は次式で表現される。

CBE factor =

$$\frac{\text{X-ray ED}_{50} \cdot (\text{beam component of ED}_{50} \times \text{RBE}) / {}^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha){}^7\text{Li component of ED}_{50}}{(\text{ED}_{50} : 50\% \text{ effective physical absorbed dose})}$$

これまでの動物実験や臨床試験で明らかになっている ^{10}B 化合物と正常組織のCBE値を表2に示す。RBEと同様に、指標とする生物効果ならびにその強度によっても異なる値を示し、ビームの線質、線量、線量率、によっても影響され得る。さらには、 ^{10}B 化合物の投与法、 ^{10}B の分布様式、 ^{10}B が主に核に分布する場合には標的細胞の核の大きさなどによっても影響される。

4.3 中性子捕捉療法の放射線治療学的解釈^{7, 8)}

中性子捕捉療法の立ち位置を放射線治療の効果を高める工夫の中の一手法という点から考えると、空間的な線量分布の改善と放射線増感のための一手法という考え方が当てはまる。 ^{10}B 化合物の併用によって、標的病変部に ^{10}B を集積させ、 $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha){}^7\text{Li}$ 反応を病変部に選択的に引き起こし、病変部の線量分布を改善している。いうまでもないことではあるが、BNCTでは治療効果を与える ^{10}B と熱中性子との $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha){}^7\text{Li}$ 反応によって生じる吸収線量（ホウ素線量）の評価が不可欠であるが、このホウ素線量だけでな

図 13 BNCT における腫瘍および各正常組織に対する（物理）線量

く、照射する中性子ビームに混入している γ 線や中性子と生体組織を構成する各元素との反応によって付随的に発生する種々の吸収線量（非ホウ素線量）の評価も必須となる。

これら複数の吸収線量から最終的に中性子ビーム照射によって病巣部および周辺正常組織に付与される線量を評価するため、それぞれの物理的吸収線量値に生物学的効果比に基づく荷量係数（RBE 値や CBE 値と呼ばれる）を掛け合わせ、X 線や γ 線などの低 LET 放射線を用いた場合の線量（等価線量、Gy-Eq）として評価することが、低 LET 放射線を用いる病院内での放射線治療での線量と比較するために必要となる。

BNCT ではマクロレベル（医療画像レベル）で観察する場合の中性子線ビームの照射範囲が同じであっても、ミクロレベル（細胞レベル）では、例え同じ中性子フルエンスが付与されても ^{10}B の有無によって付与される線量は全く異なる。従って BNCT の線量評価では、中性子ビームが照射された腫瘍および正常組織毎に分けて線量評価を行うことが必須となる。図 13 に BNCT の線量に関する概略を示す。

BNCT においては、腫瘍選択的に ^{10}B を分布できれば、中性子線ビームが照射される周辺正常組織の等価線量に比べて、照射される腫瘍にははるかに大きな等価線量を照射でき、照射される周辺正常組織に晩期障害を引き起こさない程度の照射で、腫瘍を十分に制御可能な治療線量を照射する事が可能となり、晩期障害を引き起こさずに標的腫瘍の局所制御を達成する事を目標とする放射線治療の原則に合致する事になる。

ただし、ここには、「 ^{10}B が腫瘍選択的に分布できれば」

という条件があり、腫瘍全体に選択的に分布できない場合には、照射される周辺正常組織にも分布する事となり、正常組織の晩期障害を引き起こさない限界までの照射を行っても、病巣腫瘍を治療できる十分な線量を与えることが不可能となり、病巣腫瘍の制御は期待し難く治療法として成立しなくなる。さらには、 ^{10}B は腫瘍全体に分布しなければならず、腫瘍内に不均一に分布すると、制御し得なかった腫瘍が残存することとなり、治療には至らない。したがって、 ^{10}B は中性子線ビーム照射時に、病巣腫瘍内のできる限り均一に、かつ選択的に分布していなければならない事となる。もちろん、 ^{10}B も薬剤の一種であるので、毒性が十分に低いことも求められる。

現在のところ、これらの条件を十分に満足させる ^{10}B 化合物はなく、BNCT の現場で使用されている ^{10}B 化合物は、使用するべき投与量が多いために低毒性に重点をおいて選択された印象が強く、腫瘍への選択的分布が良いとは決して言えないものである。これまでと同様に今後共、低毒性で病巣腫瘍内にできる限り均一にかつ選択的に ^{10}B を分布させ得る化合物や投与法の開発が、中性子ビーム源の如何にかかわらず、依然として ^{10}B 化合物開発面での目標となり続けるであろう。

4.4 放射線治療医にとっての加速器 BNCT システム

放射線治療医の視点から見ると、中性子ビーム源が現行の原子炉から加速器に変更になった場合、BNCT 施行施設が病院内にも設置できる可能性が高まり、BNCT 施行症例数が増加し、BNCT 適応疾患の拡大も期待できる状況になるであろう。現行の原子炉での BNCT と同様に、やはり加速器においても BNCT 従事者の放射線被ばくは十分に制御されるべきである。

個人的な意見かもしれないが、BNCT 現場における放射線治療医としては、中性子ビーム源が原子炉であろうと加速器であろうと本質的には変わる事はなく、あくまで上記の放射線治療の原則にのっとり、BNCT を着実に遂行すべきである。一般の放射線治療を担当する医師と同様に、照射される正常組織の晩期障害の出現を抑えることが極めて重要であり、正常組織の耐用線量に関する知識が必須のものとなる。従って、一般の放射線治療の現場を経験した放射線治療医が、BNCT を担当するのが望ましいと考える。

5. 中性子捕捉療法の適応疾患の拡大¹³⁾

研究用原子炉は、BNCT のみならず、他の中性子利用研究にも使用されること、年に数か月の定期点検等が実施されることなどの事情により、BNCT 実施症例数は 1 年間に 60～80 例が限界であり、原子炉を中性子源とする限り、がん治療現場における BNCT の寄与は極めて限定的

である。しかし、現在、加速器による中性子源の開発に成功し、病院併設可能な小型加速器中性子源による BNCT 照射システムの開発に向けた研究も大きく前進し、BNCT の実施可能件数の増加が見込まれる状況となり、BNCT の適応拡大も期待されるようになってきている。

5.1. これまでにすでに使用された ^{10}B 化合物を用いて、 研究用原子炉を中性子源とする BNCT の適応疾患の 拡大

5.1.1 放射線治療後の局所再発腫瘍

すでに、BNCT の臨床研究が進んでいる悪性脳腫瘍、頭頸部癌以外に、初回治療として放射線治療を集学的治療の 1 つとして組み込まれる乳癌、局所進行肺癌、子宮頸癌の放射線治療後の局所再発腫瘍や、肛門温存を目的とする術前化学放射線治療後の局所再発直腸癌が、有力な候補となる。ただし、BNCT で使用されている熱外中性子ビームの熱化の効率を考慮した皮膚表面からの距離と、照射野内に含まれる線量制限正常臓器への線量を耐容線量以下にしなければならない。すなわち、BNCT は、「がん細胞選択的重粒子線治療」という特徴を有する一方、BNCT 臨床の実際においては、その特徴とは無関係な正常組織への線量が BNCT における中性子照射線量を規定する。処方線量を決定する線量制限正常臓器として、中性子が照射される体積に含まれる臓器、正常組織から、何を選択すべきかを慎重に決定する必要がある、放射線治療医としての知識、経験が非常に重要となる。

5.1.2 肺、肝臓に多発、びまん性に進展する悪性腫瘍

肺全体、肝臓全体に、放射線を照射する場合は、他の臓器と比較して、その耐容線量は低く、致死的になる重篤な放射線肺炎、あるいは肝不全の副作用を生じる線量は、24.5Gy-Eq, 40Gy-Eq である。多発肝腫瘍、多発肺転移腫瘍に対する腫瘍制御線量として 50 ~ 80Gy-Eq が想定されることから、根治療法を目指す全肝照射、全肺照射という治療方法は成立し得ない。一方、BNCT では、正常組織よりも腫瘍、腫瘍細胞に集積する ^{10}B 化合物を使用することにより、細胞レベルで腫瘍と正常組織に物理的線量の大きな勾配をつけることが可能であるので、中性子線が深部で大きく減衰する問題点はあるものの、中性子線を全肺あるいは全肝臓に照射する治療戦略は成立する可能性がある。さらに、医療画像では描出されない微視的に浸潤する腫瘍細胞に対しても BNCT による治療が可能となる可能性もある。

5.2 加速器 BNCT による適応拡大の可能性

中性子源を加速器に求める際にも、使用される熱外中性子線のエネルギー分布の差異により、若干の体内での熱中性子分布に差異が生じる可能性はあるが、適応疾患に大きな違いをもたらすことはない。コンパクトな加速器 BNCT 照射システムが既存の病院に併設可能であるこ

とから、加速器 BNCT 実施医療施設が普及すれば、より罹患率が高く、放射線治療が初回の標準治療に組み込まれている乳癌、肺癌、直腸癌などへの適応の拡大の可能性がある。また、多発肺転移、多発肝転移という、化学療法以外に有効な治療法が乏しい疾患に対しての全肝照射、全肺照射の BNCT の可能性についても同様である。他方、従来の原子炉での BNCT でも考慮されていたが、BNCT と他の放射線治療との併用については、深部の中性子分布が不良な深部病変に、線量不足を追加する目的で、他の放射線治療を併用する場合および Image-Guided Radiotherapy (IGRT) により、定位放射線治療、あるいは粒子線治療により治療が期待できる線量を投与後、放射線抵抗性の細胞分画に対して、BNCT で追加照射する場合も考えられる。

5.3 新規 ^{10}B 化合物による適応拡大

5.3.1 腫瘍あるいは腫瘍細胞にできる限り均一に分布する ^{10}B 化合物の開発

がん病変の内在的な不均一性はがんの特性ともいえるべきものである。新規 ^{10}B 化合物開発の難しさもこの点にある。しかし、これを克服する手法としては、がん病変に対して異なった集積機序を有する複数の ^{10}B 化合物を併用する方法がある。すでに原子炉を用いた BNCT においては、悪性脳腫瘍に対して BPA と BSH を併用する臨床研究が実施されており、他方、分割照射により、 ^{10}B 化合物が集積しにくかった低酸素分画が照射間隔期間に ^{10}B 化合物の集積しやすい酸素化分画に変化し、 ^{10}B が再分布され得ることも期待した臨床研究も試行されており、これらの手法は病院内で実施される加速器 BNCT においては容易に実施可能である。

5.3.2 放射線抵抗性因子に標的を絞った ^{10}B 化合物の開発

放射線抵抗性の低酸素領域に集積する化合物に ^{10}B を付加することが可能となれば、その新規 ^{10}B 化合物を使用して BNCT を実施すれば、容易に放射線抵抗性の領域を標的とする分子標的放射線治療が達成可能となる。

本論文について申告すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) 平岡真寛, 小久保雅樹: 放射線治療の歴史を踏まえて, 大西洋, 唐澤久美子, 唐澤克之 (編): がん・放射線療法, 篠原出版新社, 東京, 2010, 3-9.
- 2) Barth, R. F., Coderre, J. A., et al.: Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects. Clin Cancer Res 11 : 3987-4002, 2005.
- 3) Barth, R. F., Vicente, M. G., et al.: Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. Radiat Oncol 29 : 146, 2012. doi: 10.1186/1748-717X-7-146.
- 4) 増永慎一郎: 中性子捕捉療法による抗腫瘍効果. 医用原子力技術研究振興財団 (編): BNCT 基礎から応用まで, 東京,

- 2011, 36-50.
- 5) Masunaga, S., Tatebe, H., et al.: Effect of oxygen pressure during incubation with a ^{10}B -carrier on ^{10}B uptake capacity of cultured p53 wild-type and mutated tumor cells: dependency on *p53 status* of tumor cells and types of ^{10}B -carriers. *Int J Radiat Biol* 92 : 187-194, 2016.
 - 6) Masunaga, S., Sakurai, Y., et al.: Effects of employing a ^{10}B -carrier and manipulating intratumour hypoxia on local tumour response and lung metastatic potential in boron neutron capture therapy. *Br J Radiol* 85 : 249-258, 2012.
 - 7) Masunaga, S., Sakurai, Y., et al.: Usefulness of daily fractionated administration of wortmannin combined with γ -ray irradiation in terms of local tumor response and lung metastasis. *World J Oncol* 4 : 26-36, 2013.
 - 8) Masunaga, S., Sakurai, Y., et al.: Significance of administering bevacizumab combined with boron neutron capture therapy in terms of local tumor response and lung metastasis. *Exp Ther Med* 8 : 291-301, 2014.
 - 9) Masunaga, S., Sanada, Y., et al.: Significance of fractionated administration of thalidomide combined with γ -ray irradiation in terms of local tumor response and lung metastasis. *World J Oncol* 5 : 155-165, 2014.
 - 10) 増永慎一郎：医師の立場—放射線治療医の視点から。エネルギーレビュー 11 : 21-22, 2011.
 - 11) 増永慎一郎：ホウ素中性子捕捉療法：BNCT：腫瘍生物学的視点から。Radioisotopes 64 : 67-78, 2015.
 - 12) 鈴木 実：NCTによる正常組織への影響。医用原子力技術研究振興財団（編）：BNCT 基礎から応用まで，東京，2011，51-54.
 - 13) 鈴木 実：ホウ素中性子捕捉療法：BNCT：BNCT の適応拡大。Radioisotopes 64 : 59-66, 2015.

Characteristics of neutron capture therapy in terms of biology for tumor therapy and radiation oncology

Shin-ichiro Masunaga¹⁾, Minoru Suzuki²⁾, Keizo Tano¹⁾,
Yu Sanada¹⁾ and Koji Ono²⁾

¹⁾ Particle Radiation Biology, Division of Radiation Life Science, Research Reactor Institute, Kyoto University

²⁾ Particle Radiation Oncology Center, Research Reactor Institute, Kyoto University

Abstract

The principle of definitive radiotherapy is to control local lesions with doses up to the tolerated doses of irradiated normal tissues within radiation fields. When the therapeutic ratio is more than 1.0, lesions can be controlled without inducing adverse effects in normal tissues. However, when it is less than 1.0, lesions cannot be controlled with radiotherapy alone. The therapeutic ratio is much larger in boron neutron capture therapy (BNCT) for lesions where a sufficient amount of ^{10}B can be selectively and homogeneously delivered than any other radiotherapy modality. Thus, lesions can be controlled without any other adverse effect in normal tissues with BNCT. The key point for improving BNCT further is to develop a method to deliver neutrons to lesions as appropriately as possible and to deliver new ^{10}B agents to lesions more selectively and homogeneously than at present.

Key words : neutron capture therapy, thermal neutron, boron-10 (^{10}B), Mercaptoundecahydrododecaborate (BSH), *L-para*-Boronophenylalanine (BPA)

Requests for reprints to: Masunaga S., Particle Radiation Biology, Division of Radiation Life Science, Research Reactor Institute, Kyoto University, 2-1010, Asashiro-nichi, Kumatori-cho, Sennan-gun, Osaka 590-0494, Japan