

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15793

研究課題名（和文）BNCTの革新的照射法（強度変調ホウ素中性子捕捉療法）の基礎研究

研究課題名（英文）Investigation of an innovative irradiation method for BNCT (Intensity Modulated BNCT)

研究代表者

呼 尚徳 (Hu, Naonori)

大阪医科薬科大学・医学部・特別職務担当教員（講師）

研究者番号：90846908

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：2021年度に行った実験結果をまとめて米国医学物理学術誌に論文投稿した。2022年度には、中性子の強度を2倍程度増やすことに成功し、この成果をNatureのScientific Reports誌に投稿した。最終年度では2021, 2022年に最適化した中性子フィルターとコリメータ面積を広げた新しい中性子コリメータ（延長コリメータ）を組み合わせることで線量計算を行った。2021年度の課題であった照射時間がこの延長コリメータと組み合わせることで照射時間を短くすることに成功した。この研究成果を日本・台湾BNCT研究会（台湾開催）で発表をした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、BNCTで治療可能な深さは約6-7 cmであり、腫瘍に治療効果をもたらす前に正常な組織に許容される線量が先に到達するためである。本研究で開発した中性子フィルターは、熱中性子分布を整形できることを示しており、フィルターを患者の前に置くことで低エネルギーの熱中性子を減少させ、皮膚への線量を減少させることができる。さらに、中性子の平均エネルギーを高くさせ、より貫通力のあるビームが実現された。このフィルターを使用することで、治療可能な深さは9-10 cmに増加した。これにより、将来的にはこのフィルターを使用することで、より多くの患者がBNCTの対象となると考えている。

研究成果の概要（英文）：The results of the experiments conducted in the 2021 fiscal year were analysed and submitted as a scientific paper to the Medical Physics journal. In the 2022 fiscal year, we succeeded in approximately doubling the intensity of neutrons and submitted this achievement to Nature's Scientific Reports. In the final year, we conducted dose calculations by combining a new neutron collimator (extended collimator), which expanded the neutron filter and collimator area optimized in 2021 and 2022. By using this extended collimator, we successfully reduced the irradiation time, which had been a challenge in 2021. We presented these research findings at the Japan-Taiwan BNCT Workshop (held in Taiwan).

研究分野：Medical Physics

キーワード：ホウ中性子捕捉療法 中性子フィルター 中性子コリメータ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

硼素中性子捕捉療法 ( Boron Neutron Capture Therapy: BNCT ) は腫瘍細胞に特異的に集積する  $^{10}\text{B}$  化合物を患者に投与し、熱中性子ビームを外部から照射することで、 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  反応により生じた重荷電粒子(  $\alpha$  粒子と  $^7\text{Li}$  核 ) により、腫瘍細胞を殺傷する療法である ( 図 1 参照 )。上述の反応から発生する重荷電粒子の生体内での飛程は約 5-9 $\mu\text{m}$  であり、細胞の直径約 10 $\mu\text{m}$  と同程度である。腫瘍細胞のみに  $^{10}\text{B}$  が取り込まれていれば、腫瘍細胞を選択的に破壊し、周囲の正常細胞を保存することが可能となる。

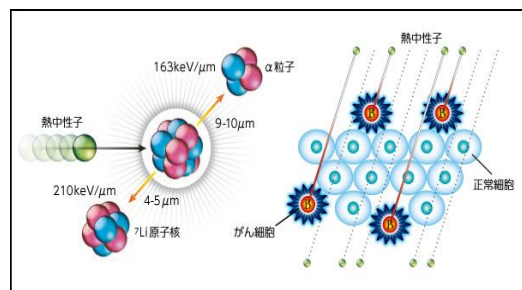


図 1:BNCT の原理

国内の BNCT はこれまでに原子炉中性子源を用いて、主に脳腫瘍、悪性黒色腫、頭頸部がんなどを対象に 500 例を超える BNCT の臨床実績をあげてきた。一方、加速器中性子源による BNCT システムは 2008 年から京都大学と住友重機械工業の共同開発が開始し、2012 年から第 I 相・第 II 相試験が開始した。同機は本学、大阪医科大学関西 BNCT 共同医療センターに設置され、2019 年に悪性髄膜種を対象とした第 II 相試験が開始し、2020 年 6 月から頭頸部がんを対象とした保険診療が開始した。

このように、BNCT は脳腫瘍や頭頸部がんに対する治験・治療が行われているが、さらなる適応症例の拡大には、体内標的の治療深度・領域に合わせた照射方法の開発が強く望まれている。加速器 BNCT システムは、原子炉中性子源よりも深部のがんを治療可能とするように設計されるが、体幹部などの、さらに深部のがんに対しては、十分な線量を付与することはできない。同じ粒子線治療である陽子線、炭素線治療のように拡大ブラッグピークを作成したり、スキャン照射によって、治療深度、照射領域の均一性を自由に変更することができない。様々な位置に存在する腫瘍に対する線量分布を向上させるような照射方法の開発が必要となる。

### 2. 研究の目的

BNCT 用加速器中性子源では中性子発生として、単一のエネルギーを有する荷電粒子と中性子発生ターゲットの組み合わせを選択するのが一般的である。現在、主に 3 つの中性子発生加速器システムが存在する。本学に設置されている 30MeV の陽子を加速するサイクロトロン加速器 ( Cyclotron based epithermal neutron source: CBENS ) [ ( H. Tanaka, et al., Nucl. Instr. And Meth. In Physics Research, B267, 1970-77(2009) ]、3MeV 以下の陽子を加速する静電加速器 [ S.Nakamura, et al., Proc. Jpn. Acad., Scr. B 93, 821-31(2017) ]、8MeV 程度まで加速するリニアック [ ( H. Kumada, et al., Plasma and Fusion Res.13,2406006(2018) ]。現在、国内で治療に使用しているのはサイクロトロン加速器 BNCT システムのみである。このシステムは治療を行うのに十分な中性子強度が得られていて、照射方法を工夫することで、様々な照射が可能であることを実現することが重要と考える。

深部の照射部位に対しては、中性子の平均エネルギーを上げるためのフィルターの開発を考えている。さらに、腫瘍以外の領域に不必要な線量付与を避けるため、腫瘍の形状をしたフィルターを患者毎に考慮する必要がある。すなわちオーダーメイドな照射が必要となる。

このように、本研究においては加速器 BNCT システムを用いて治療深度を向上するためのフィ

ルターの開発することと、腫瘍周辺部分の線量付与を下げるための照射方法の確立をすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究は3カ年で計画しており、中性子をより深部に到達させるフィルターの新規開発と照射方法の最適化の検討を行い、臨床への適応探索及び成果のとりまとめを実施し、最終的には、BNCTの適応拡大を明らかにする。各年度の計画を下記に示す。

令和3年度：中性子フィルターの新規開発の検討

熱中性子の遮蔽に多く使用されている材質は ${}^6\text{Li}$ である。 ${}^6\text{Li}$ は中性子の速度に反比例する核断面積を持ち、コリメータ（中性子ビームの出口）付近に配置することにより、低エネルギー中性子が吸収され、中性子ビームの平均エネルギーが増加される（図2参照）。これによって、さらに深部まで線量を付与することが可能と考えている。

${}^6\text{Li}$ 以外にも熱中性子の遮蔽に使用されている材質も検討する予定である。本研究においては、放射線挙動を核反応モデルや核データなどを用いて模擬するモンテカルロ計算コード（Particle and Heavy Ion Transport code System: PHITS）を用いて、最適なフィルターの材質を検討する

予定である。

令和4年度：照射方法の最適化の検討

現在臨床で用いられている照射方法は簡易であり、病変部分と周りの正常組織も照射野に含まれている。一般の放射線治療では、複数の細い鉛ブロックを病変部分に沿って設定し、病変部分のみに放射線を当てるのが可能である。こうすることによって、周りの正常組織への線量付与を抑えることが可能となる。BNCTにも、このような照射方法を検討し、周りの正常組織に不必要な線量付与を抑えることができるのではないかと考えている。令和3年度に検討した材質を用いて、フィルターの形状を各患者に適応できるよう、オーダーメイドの照射方法の最適化を検討する予定である。BNCTにおいては水ファントムを用いて、水中の熱中性子を多数点で測定することが望まれている。本研究においては、実際の症例に近い水ファントムと前年度で検討した最適なフィルター材質を用いて、実臨床のBNCT照射システムで照射実験を行う予定である。

令和5年度：臨床への適応及び成果のとりまとめ

令和5年度においては、令和3年度、令和4年度に行った研究成果をもとに、臨床への適応を考えている。BNCT専用の治療計画装置にフィルターの材質と形状を設定し、今後のBNCTの治療効果を向上することを考えている。最後に成果をとりまとめる。

### 4. 研究成果

研究期間全体を通じて実施した研究成果としては:

2021年度に行った実験結果をまとめて米国医学物理学術誌に論文投稿した（<https://doi.org/10.1002/mp.15864>）。本論文の内容としてはBNCT用加速器型中性子源の平均エネルギーを上げるためのフィルターの開発をモンテカルロシミュレーション計算を行い最

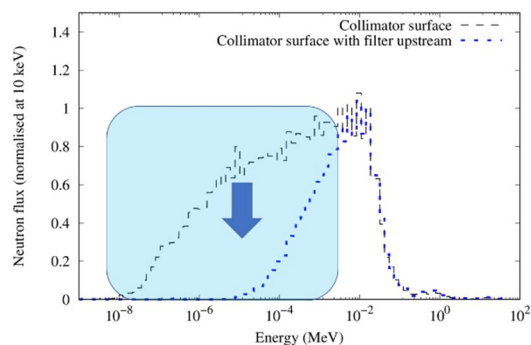


図2:  ${}^6\text{Li}$  フィルターの効果

適な形状を決定した（図4左）。シミュレーション上では、このフィルターを使用することにより、深部の線量を20%程度向上できることが明らかになった（図4右）。

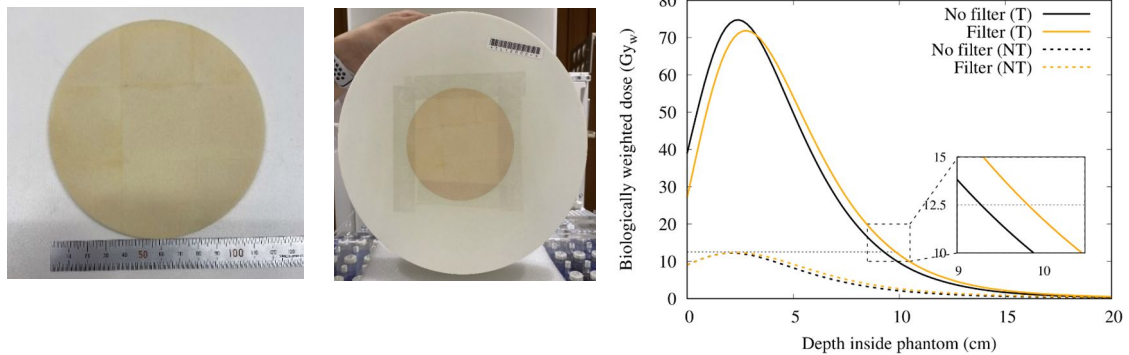


図3:左) 本研究にて決定した最適な形状の中性子フィルター. 右) フィルター有無の中心軸深部線量分布

2022年度には前年度に決定した中性子フィルターの実現可能のため、中性子の強度を上げる必要があり、コリメータ形状の最適化をモンテカルロシミュレーションを用いて検討を行った。新しいコリメータ（延長コリメータ：図4）を開発して、中性子の強度を2倍程度増やすことに成功し、この成果を Nature の Scientific Reports 誌に投稿して論文が採択された（2022年8月：<https://doi.org/10.1038/s41598-022-17974-7>）。

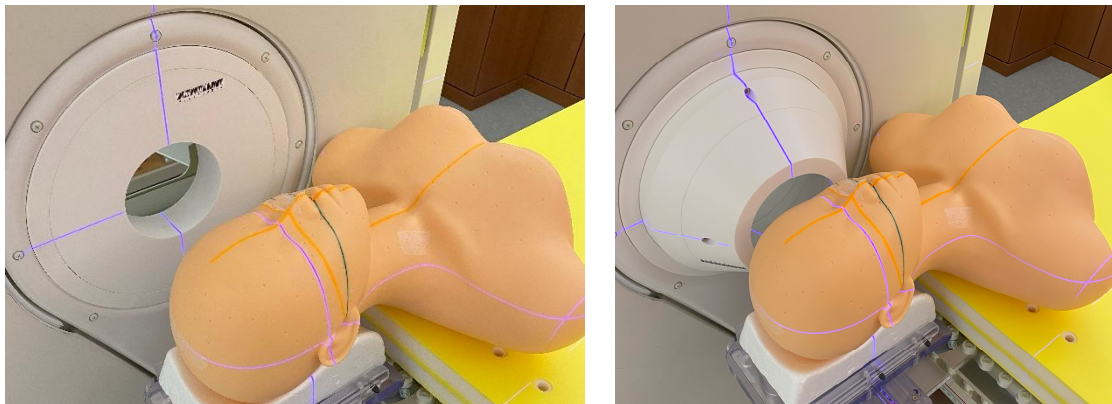


図4:左) 通常の中性子コリメータ. 右) 本研究にて開発した延長コリメータ

最終年度では2021,2022年に最適化した中性子フィルターとコリメータ面積を広げた新しい中性子コリメータ（延長コリメータ）を組み合わせることで線量計算を行った。2021年度の課題であった照射時間がこの延長コリメータと組み合わせることで照射時間を短くすることに成功した。この研究成果を日本・台湾 BNCT 研究会（台湾開催）で発表をした。

本研究を実施することにより、BNCTを受ける患者の体位設定シミュレーションが楽になり、照射時間が短くなり、治療を受ける患者の負担が大幅に減った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hu Naonori, Tanaka Hiroki, Ono Koji	4. 巻 49
2. 論文標題 Design of a filtration system to improve the dose distribution of an accelerator based neutron capture therapy system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 6609 ~ 6621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.15864	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hu Naonori, Tanaka Hiroki, Kakino Ryo, Yoshikawa Syuushi, Miyao Mamoru, Akita Kazuhiko, Aihara Teruhito, Nihei Keiji, Ono Koji	4. 巻 12
2. 論文標題 Improvement in the neutron beam collimation for application in boron neutron capture therapy of the head and neck region	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-17974-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hu Naonori, Tanaka Hiroki, Kakino Ryo, Yoshikawa Syuushi, Miyao Mamoru, Akita Kazuhiko, Isohashi Kayako, Aihara Teruhito, Nihei Keiji, Ono Koji	4. 巻 16
2. 論文標題 Evaluation of a treatment planning system developed for clinical boron neutron capture therapy and validation against an independent Monte Carlo dose calculation system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiation Oncology	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13014-021-01968-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 3件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Naonori Hu
2. 発表標題 Compact accelerator based epithermal neutron source and its application for cancer therapy
3. 学会等名 23rd International Conference on Cyclotrons and their Applications (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naonori Hu, Hiroki Tanaka, Ryo Kakino, Syuushi Yoshikawa, Mamoru Miyao, Kazuhiko Akita, Kayako Isohashi, Teruhito Aihara, Keiji Nihei, Koji Ono
2. 発表標題 Commissioning of the world's first clinical BNCT treatment planning system and validation against an independent Monte Carlo dose calculation system
3. 学会等名 IUPESM World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naonori Hu, Hiroki Tanaka, Ryo Kakino, Syuushi Yoshikawa, Mamoru Miyao, Kazuhiko Akita, Kayako Isohashi, Teruhito Aihara, Keiji Nihei, Koji Ono
2. 発表標題 Clinical application of a conical neutron beam collimation system for accelerator based BNCT
3. 学会等名 第35回日本放射線腫瘍学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 呼尚徳
2. 発表標題 BNCTの線量評価 X線との違い
3. 学会等名 第23回放射線腫瘍学夏季セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naonori Hu, Hiroki Tanaka, Ryo Kakino, Syuushi Yoshikawa, Mamoru Miyao, Kazuhiko Akita, Kayako Isohashi, Teruhito Aihara, Keiji Nihei, Koji Ono
2. 発表標題 Design, verification, and application of a filtration system to improve the dose distribution of an accelerator-based neutron capture therapy system
3. 学会等名 第123回日本医学物理学会学術大会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naonori Hu, Hiroki Tanaka, Ryo Kakino, Syuushi Yoshikawa, Mamoru Miyao, Kazuhiko Akita, Kayako Isohashi, Teruhito Aihara, Keiji Nihei, Koji Ono
2. 発表標題 Development of a conical neutron beam collimation system for application in accelerator based neutron source for head and neck BNCT
3. 学会等名 第124回日本医学物理学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naonori Hu
2. 発表標題 Accelerator based epithermal neutron source for clinical boron neutron capture therapy
3. 学会等名 Union for Compact Accelerator-driven Neutron Source international symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naonori Hu, Hiroki Tanaka, Koji Ono
2. 発表標題 Design of a filtration system to improve the dose distribution for an accelerator-based BNCT
3. 学会等名 International Congress on Neutron Capture Therapy (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naonori Hu, Hiroki Tanaka, Ryo Kakino, Syuushi Yoshikawa, Mamoru Miyao, Kazuhiko Akita, Kayako Isohashi, Teruhito Aihara, Keiji Nihei, Koji Ono
2. 発表標題 Design, verification, and application of a filtration system to improve the dose distribution of an accelerator-based neutron capture therapy system
3. 学会等名 第123回日本医学物理学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naonori Hu, Hiroki Tanaka, Ryo Kakino, Syuushi Yoshikawa, Mamoru Miyao, Kazuhiko Akita, Kayako Isohashi, Teruhito Aihara, Keiji Nihei, Koji Ono
2. 発表標題 Commissioning of a treatment planning system used for clinical BNCT and validation against an independent Monte Carlo dose calculation system
3. 学会等名 第123回日本医学物理学会学術大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関