

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 4 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22240091

研究課題名（和文） 組織内 B-10 分布の新規解析法の開発とそれを駆使した BNCT の研究

研究課題名（英文） Development of a new method to analyze the micro-distribution of  $^{10}\text{B}$  in tissues and its application to BNCT research

研究代表者

小野 公二（ONO KOJI）

京都大学・原子炉実験所・教授

研究者番号：90122407

研究成果の概要（和文）：

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の研究ではホウ素分布の検索が重要である。 $\alpha$ オートラジオグラフィはその画像化技術として有用であるが、標準法では  $^{10}\text{B}$  の正確なマイクロ分布の検出は不可能である。我々はエッチングピットの形状に着目し、その円形度を指標に  $^{10}\text{B}$  の位置を正確に特定する簡単かつ迅速な方法を開発した。新法では、 $4\mu\text{m}$  厚未満の組織サンプルの場合、エッチングピットの位置から最大  $1.7\mu\text{m}$  の誤差で  $^{10}\text{B}$  の位置を検出できる。

研究成果の概要（英文）：

In boron neutron capture therapy (BNCT) research, an examination of  $^{10}\text{B}$  distribution in tissue is very important. The  $\alpha$ -autoradiography is useful as an imaging method for this purpose. We have developed a simple and rapid new method to precisely identify the position of  $^{10}\text{B}$  using the shape of etched pits such as a circularity. In this method, no special track detectors or special microscope is needed. By this new method, it is possible to identify a real position of  $^{10}\text{B}$  in  $4\mu\text{m}$  tissue specimen within  $1.7\mu\text{m}$  error.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	10,500,000	3,150,000	13,650,000
2011年度	9,900,000	2,970,000	12,870,000
2012年度	10,000,000	3,000,000	13,000,000
総計	30,400,000	9,120,000	39,520,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード： $\alpha$  オートラジオグラフィ、ホウ素化合物、マイクロ分布、中性子、抗腫瘍効果、

## 1. 研究開始当初の背景

放射線治療における喫緊の重要課題は、X線低感受性腫瘍や腫瘍細胞が広範囲に浸潤しその為に腫瘍治癒線量が正常組織の耐容線量を大きく超える腫瘍に対する治療法の確立である。時には二つの条件が重複することもある。こうした腫瘍の治療には生物効果が大きく、腫瘍細胞のレベルで相当

程度に速択的な照射が可能な手法の開発・確立が不可欠である。BNCTは  $^{10}\text{B}$  原子核が中性子捕獲に伴い放出する細胞径を超えない極飛程で生物効果の極めて大きい  $\alpha$  粒子の殺細胞効果を利用する放射線治療の一種で、 $^{10}\text{B}$  化合物が腫瘍選択的に集積すれば、上記の喫緊の課題の解決に最も相応しい放射線治療と言える。我々は BNCT の基礎研究

に加え、原子炉中性子を用いて悪性神経腫、悪性髄膜腫、再発頭頸部癌、悪性黒色腫に対する臨床研究を実施し、BNCTの優れた効果を確認すると共に、さらには多発性肝臓癌、悪性胸膜中皮腫に対する試みなど、多くの世界初の成果を生み出してきた。斯うした実績を踏まえ、世界初のBNCT用加速器中性子照射システムを住友重機械工業株式会社と共同開発し、薬事承認に向けた治験開始の準備を鋭意進めている段階にある。

しかし、この新たなシステムでBNCTを発展させるには未解決の技術要素がある。その核心は<sup>10</sup>B化合物の開発に絡む技術で特に腫瘍を含む生体組織中での化合物のマイクロ分布を正確かつ簡便に把握する画像技術の開発である。この技術が確立すれば、新規化合物の効果の予測・検証を高効率で進めることができ新規化合物の開発を大きく加速することが可能となる。

## 2. 研究の目的

本研究では革新的アイデアによってαオートラジオグラフィーの改良を行い、マクロからマイクロに至る<sup>10</sup>B化合物の分布を包括的、簡便かつ正確に把握する技術を確立する。

## 3. 研究の方法

1) 組織標本(蛍光免疫染色)の顕微鏡画像とトラック検出器上のαオートラジオグラフィーの顕微鏡画像を高精度で融合するコンピュータ技術を応用する。

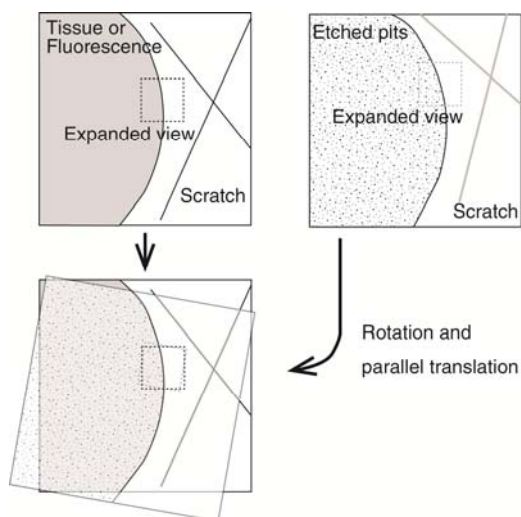
2) トラック検出器上のαオートラジオグラフィーの顕微鏡画像からピットの形状に着目して、その形状からトラック検出器上の位置と組織標本上の<sup>10</sup>B原子核の位置を極小の誤差で特定する手法を考案する。

3) この新技术を基盤として、①BNCTの有効性・有用性が期待できる腫瘍種をマウス可移植を用いて検索する。②新規ホウ素化合物を合成し分布と効果の特性を現行のBPA、BSHと比較検証する。③現在使用可能な棚素化合物(BPAとBSH)の腫瘍集積性の向上を図る手法を検索する。④加速器中性子照射システムによる照射条件の最適化、ホウ素化合物のマクロ～マイクロ分布に基づく生物学的等価線量の三次元分布シミュレーション法を確立する。⑤BNCTのを晩期負荷を低減する手段を開発する。⑥ペット(愛玩動物)の癌を対象に試験研究を実施し、新規ホウ素化合物や投与法など臨床

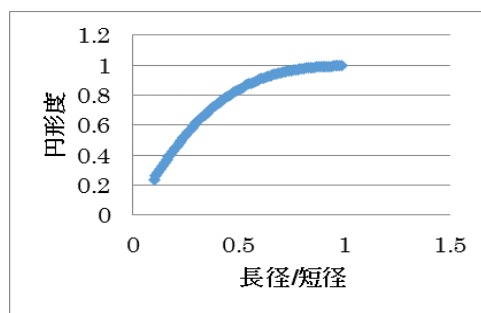
手法の有効性を検証す

## 4. 研究成果

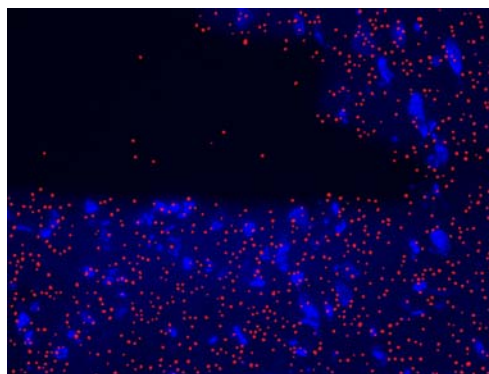
1) トラック検出器上の組織標本近傍に細針にてマーキングして、これを目印に二つの画像がコンピュータにて正確に融合できることが分かった。



2) エッチングピットの顕微鏡画像を解析したところ、長径と短径の比から、その正円度を求めることができ、その正円度を指標にすれば、検出器上のαトラックの位置から4μm厚の組織標本上の<sup>10</sup>Bの位置を最大1.7μmの誤差で特定できることが分かった。



3) こうして作った<sup>10</sup>B分布の画像は今後の新たな<sup>10</sup>B化合物の開発に有用である。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

Y. Liu, K. Ono, et al. Effects of bevacizumab treatment on p-boronophenylalanine distribution in murine tumor. *J Radiat Res*, 54(2), 260-267, 2013

Y. Hattori, M. Kirihata et al. Biological evaluation of dodecaborate-containing L-amino acids for boron neutron capture therapy. *J Med Chem*, 55(5), 6980-6984, 2012

H. Kumada, K. Saito, T. Nakamura, T. Saka, H. Sakurai, A. Matsumura, K. Ono Multistep Lattice-Voxel method utilizing lattice function for Monte Carlo treatment planning with pixel based voxel model. *Applied Radiation and Isotopes*, 69, 1866-1869, 2011

L. W. Wang, S. J. Wang, P. Y. Chu, C. Y. Ho, S. H. Jiang, Y. W. H. Liu, Y. H. Liu, H. M. Liu, J. J. Peir, F. I. Chou, S. H. Yen, Y. L. Lee, C. W. Chang, C. S. Liu, Y. W. Chen, K. Ono BNCT for locally recurrent head and neck cancer : Preliminary clinical experience from a phase I/II trial at Tsing Hua Open-Pool Reactor. *Applied Radiation and Isotopes*, 69, 1803-1806, 2011

H. Ueda, H. Tanaka, A. Maruhashi, K. Ono, Y. Sakurai The optimization study of Bonnersphere in the epithermal neutron irradiation field. *Applied Radiation and Isotopes*, 69, 1657-1659, 2011

M. Imoto, H. Tanaka, K. Fujita, T. Mitsumoto, K. Ono, A. Maruhashi, Y. Sakurai Evaluation for activities of component of Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source (C-BENS) and the surface of concrete wall in irradiation room. *Applied Radiation and Isotopes*, 69, 1646-1648, 2011

H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S. Masunaga, T. Mitsumoto, K. Fujita, G. Kashino, Y. Kinashi, Y. Liu, M. Takada, K. Ono, A. Maruhashi, Experimental verification of beam

characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-8ENS). *Applied Radiation and Isotopes*, 69, 1642-1645, 2011

Y. Fujita, N. Yamamoto, I. Kato, S. Iwai, K. Ono, Y. Sakurai, K. Ohnishi, Y. Yura, Induction of multi-nucleation in oral squamous cell carcinoma tissue with mutated p53 surviving boron neutron capture therapy. *Int. J. Radiat. Biol.* 87, 293-301, 2011

Y. Kinashi, H. Tanaka, S. Masunaga, M. Suzuki, G. Kashino, Y. Liu, S. Takahashi, K. Ono, Ascorbic acid 2-glucoside reduces micronucleus induction in distant splenic T lymphocytes following head irradiation. *Mutation Research* 695, 69-74, 2010

Tanimori, H. Kashiwagi, T. Nishimura, M. Kirihata, A General and Practical Access to Chiral Quinoxalinones with Low Copper-Catalyst Loading. *Advanced Synthesis & Catalysis* 352, 2531-2537, 2010

Takata, H. Tanaka, Y. Sakurai and A. Maruhashi, Increase in irradiation beam intensity by using a hybrid target system in cyclotron based neutron capture therapy. *J. Nucl. Sci. Technol.* 47, 575-581, 2010

[学会発表] (計 5 件)

K. Ono, Development of Accelerator Neutron Source for BNCT -Present in KURRI and Future Prospects. (Invited Speaker) 2011 BNCT Workshop on Clinical Applications, December 10, 2011, VGH Taipei, Taiwan

K. Ono, BNCT 1N JAPAN. Experiences in Kyoto University Research Reactor Institute (KURRI) (Invited Speaker) 6th Young Researchers BNCT Meeting, December 5 -8, 2011, Tsing Hua, Taiwan

K. Ono, Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) past, present and subjects in the future, (Invited Speaker) 6th Young Researchers BNCT Meeting, Tsing Hua Univ., Taiwan  
International Congress of Radiation Research 2011, August 27 ~ Sept 1, 2011, Warsaw, Poland

K. Ono, Boron Neutron Capture Therapy for Cancers in Kyoto University Research Reactor Institute (KURRI) (Invited Speaker), International Symposium for Radiation Research and Medical Physics, May 31 ~ June 2, 2011, Shanghai, China,

K. Ono, BNCT Research in Japan -Present and Future-, Hatanaka Award Lecture in 14<sup>th</sup> International Congress of Neutron Capture Therapy, 2010.10.25, Buenos Aires

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 無

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小野 公二 (ONO KOJI)  
京都大学・原子炉実験所・教授  
研究者番号：90122407

### (2) 研究分担者

鈴木 実 (SUZUKI MINORU)  
京都大学・原子炉実験所・准教授  
研究者番号：00319724

櫻井 良憲 (SAKURAI YOSHINORI)  
京都大学・原子炉実験所・准教授  
研究者番号：20273534

切畑 光統 (KIRIHATA MITSUNORI)  
大阪府立大学・21世紀科学研究機構・  
教授

研究者番号：60128767

田中 浩基 (TANAKA HIROKI)  
京都大学・原子炉実験所・助教  
研究者番号：70391274

木梨友子 (KINASHI YUKO)  
京都大学・原子炉実験所・助教  
研究者番号：80252534

(3) 連携研究者 (0名)