

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293320

研究課題名(和文) 病院内加速器中性子捕捉療法確立のための基礎的・臨床的研究

研究課題名(英文) The fundamental and preclinical study about accelerator-based boron neutron capture therapy in hospital

研究代表者

松村 明 (Matsumura, Akira)

筑波大学・医学医療系(副学長)・副学長

研究者番号：90241819

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,900,000円

研究成果の概要(和文)：中性子捕捉療法を、医療として確立するために「原子炉」から「病院内小型加速器」への展開のための総合的研究を行った。小型の加速器の出力を上げるための電源供給装置、冷却装置、中性子発生標的の開発と検証に時間を要したが、H29年度に装置としては完成に近づいた。種々の周辺装置の開発も実施した。治療計画立案に必要な治療計画システムとしては、モンテカルロベースのシステム：ツクバプランを開発し、システムの検証を実施した。加速器開発中は、生物学的基礎実験も行った。ホウ素化合物の腫瘍幹細胞への取り込みに関する知見として、腫瘍幹細胞自体は代謝が遅いため腫瘍化することで¹⁸F-BPA取り込みが増大することがわかった。

研究成果の概要(英文)：To establish neutron capture therapy as medical treatment, we conducted fundamental studies with the paradigm shift in the nuclear source development from the nuclear reactor to a small accelerator suitable for placement in a hospital. It took a large amount of time to develop and verify power supply and cooling devices, a neutron generating target, etc. to raise the output of a small accelerator, and in the end of the 2017 fiscal year it was near completion. We also developed various peripheral devices. For dosimetry and neutron spectrum calculation, we established and verified an original treatment planning system called 'TSUKUBA PLAN' based on an original protocol using Monte Carlo simulation. We also conducted biological basic experiments on the uptake of boron compounds by tumor stem cells. It was found that tumor stem cells go through the cell cycle more slowly than tumor cells and tumorigenesis increases the uptake of ¹⁸F-BPA tumor cells with the faster cell cycle.

研究分野：Neurosurgery, Radiation Science

キーワード：中性子捕捉療法 病院内小型加速器 治療計画システム 生物学的基礎実験

1. 研究開始当初の背景

中性子捕捉療法 (BNCT) は腫瘍集積性ホウ素薬剤と、低エネルギー中性子の核分裂反応で生じるアルファ粒子線 (飛程 10 ミクロン) にて腫瘍細胞選択的な高線量粒子線照射を行える手法である。申請者らはこれまで東海村の原子炉にて基礎的・臨床的研究を行い、神経膠芽腫において生存期間中央値で 25 カ月の成績を得ている。しかし、原子炉での臨床研究は臨床応用を進めるには種々の規制、放射線管理の問題で限界があり、医療として確立できない。申請者らは平成 23 年に採択された「つくば国際戦略総合特区」を基礎に「病院内中性子捕捉療法のための加速器開発」のハード開発研究を進めている。

2. 研究の目的

本申請では加速器完成後の橋渡し研究としての物理実験、放射線生物学的実験、臨床研究を通じて BNCT を将来「医療」として確立することを目的とするものである。

3. 研究の方法

H26 年度には中性子ビームが得られる予定であったが、ハードウェアの構築が遅延しており、現在ターゲットより中性子を低出力で得た段階である。今後、許認可を得て出力を目的まで上昇させ、今年度中に、本装置を用いた医学側の研究として中性子の放射線物理・生物学的研究を開始することを目標とする。可能なかぎり性能評価を短期間で終了させ、BNCT 臨床研究、によって神経膠腫や、悪性黒色腫、悪性髄膜腫のほか浸潤性難治性腫瘍の治療成績改善をめざしていく。そのため、以下の 2 点に重点をおく。

中性子の放射線物理・生物学的研究(臨床研究の前段階の基礎研究)

臨床研究を開始するための中性子ビームの特性を把握し、最適化を行う。方法として生体を模擬した水ファントムに対して中性子ビーム照射を行い、線量評価の基となる熱中性子束、及び、 γ 線量率のファントム内の 2 次元分布を実測で求めた。熱中性子束の測定には直径 0.25 mm の金線を用い、この金線をファントム内に多数配置して中性子照射を行った。一方 γ 線量率の測定には、熱ルミネセンス検出器 (TLD) を用い、多数の TLD をファントム内に 2 次元上に配置して中性子照射を行った。

臨床研究に必要な治療計画ソフト：Tsukuba-Plan の検証を基礎実験の結果と照らし合わせて検証した。上記のファントム照射実験を Tsukuba-Plan で再現してシミュレーションし、Tsukuba-Plan で熱中性子束分布と γ 線量率分布を算出した。計算には 90Core の並列ワークステーションを用いるとともに、筑波大学で整備している大型計算機：COMA を用いた超高速並列計算で実行した。計算コードにはモンテカルロ輸送計算コード：PHITS

を用いた。この計算結果と実験値との比較を行い、Tsukuba-Plan の計算精度について検証を行った。次に治療への適用性を検証するため、より人体形状に近い頭部ファントムに対する照射シミュレーションを実施し、中性子分布および DVH を評価した。

ホウ素薬剤の悪性脳腫瘍への取り込みに関する PET を用いた研究

臨床研究に応用する BPA 薬剤の PET によるヒトのマイクロドージング研究にて、事前に治療効果のある患者を絞り込めるコンパニオン診断として手法を確立する。

病院内併設可能型 BNCT 用加速器中性子源装置の実証機を用いて悪性脳腫瘍に対する治験実施に向けて、これに必要となる治療計画システム、患者位置合わせ装置、中性子リアルタイムモニターを開発整備し、これら機器・装置の検証を実施して悪性脳腫瘍症例に対する照射への適用性、実用性を確認する。具体的には水ファントムに対して中性子ビーム照射を実施し、この実験を治療計画システムを用いて再現し、実験値と計算値との比較検証を実施して、深部線量を的確に計算できることを確認する。また治療計画システムが導出した患者固定位置に患者を正確に誘導し、且つ、照射中の患者の位置変動をリアルタイム計測する患者位置合わせ装置を照射実内に設置し、動作検証を実施する。効率的腫瘍制御のためのホウ素化合物動態、並びに腫瘍特性について検証する。具体的には悪性神経膠腫の腫瘍幹細胞を模した細胞を用いて、マウス脳腫瘍モデルを作成し、幹細胞が腫瘍化した際に、ホウ素化合物の取り込みが増殖腫瘍と同等なのかを検証する動物実験の継続検証を行う。これまでに、腫瘍化細胞では、ホウ素取り込みが亢進しているという基礎データを得ており、幹細胞状態と、腫瘍化状態の違いを検証することで、効果的にホウ素を取り込む機序が考察できると考える。これまでの接着細胞系を用いた細胞に対する中性子照射の実験系が、幹細胞のようなスフェア形成する細胞群に対して評価が可能かどうかを検討する。中性子ビームの実験利用が可能であれば、スフェアを単離した細胞、スフェアのままの照射などを比較検討する。またホウ素の内部標準データが得難いため、従来臨床応用化合物に加えて、10B 濃縮ホウ酸を付加した環境での照射実験を基準データとして用いることができるかどうか、検討する。

4. 研究成果

平成 27 年度実績報告

昨年度に引き続き、予定していた中性子線源のビーム生成装置作成が遅延しており、中性子照射実験には至らなかった。これまでの成果発表、中性子照射をとみなさない生物学

的基礎実験を行うとともに、同様に加速器線源を開発しているノボシビルスク ブドカー核物理研究所において細胞実験の一部を天然組成ホウ素を用いて行うことができた。物理的制約から、極めて基礎的な実験で、中性子捕捉反応の有無を確認する程度にとどまっているが、現地で用意したホウ素10濃縮 BSH BPA 天然組成ホウ酸などでコロニー形成試験を施行し、その結果を得ることができた。中性子ビームがまだ改良途中であり、一定の照射条件が得られないことから、各実験毎にホウ酸をコントロールとして使用することが有用であると考えられた。中性子線源は、これから出力を上げるための手続きその他をおこなっているとのことであり、物理測定および生物学的測定を密に行い、遅延を最小限にする予定である。また、メチオニン PET の合成、臨床撮像の準備がととのい、学内倫理委員会の調整を終えて、28年度には撮像開始となる予定である

平成 28 年度実績報告

予定していた中性子線源のビーム生成装置作成が遅延しており、中性子照射実験には至らなかった。昨年から継続している中性子照射を用いない生物学的基礎実験を行った。ホウ素化合物の腫瘍幹細胞への取り込みに関する知見として、腫瘍幹細胞自体は代謝が遅いため腫瘍化することで f-BPA 取り込みが増大することがわかった。今後腫瘍幹細胞をターゲットとした Drug Delivery System の開発が望まれる。さらに腫瘍細胞内へのホウ素化合物分布を可視的にとらえることに関して基礎的知見を得た。昨年から継続して加速器線源を開発しているノボシビルスク ブドカー核物理研究所において細胞実験の一部を天然ホウ素化合物を用いて行った。そしてついに病院内併設可能型 BNCT 用加速器中性子源装置「実証機」がほぼ完成した。これからまさに、悪性脳腫瘍に対する第 相治験の実施に向けて、物理特性測定及び生物照射実験（脳腫瘍由来の細胞を用いた）の実施を行うところである。

【物理特性測定実験】

加速器の平均電流：1 mA の条件下で水ファントム照射実験を実施し、熱中性子束と γ 線量率の 2 次元分布を求めた。図 1 にファントム内の熱中性子束分布の測定結果を示す。また、図 2 に γ 線量率分布を示す。

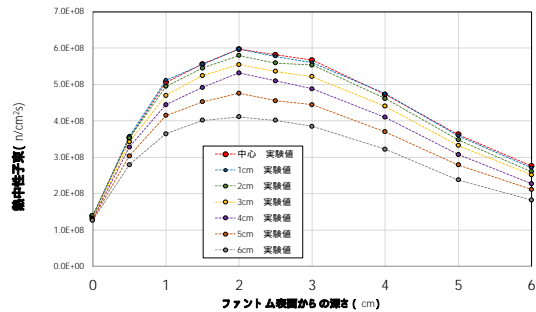


図 1 ファントム内熱中性子束分布実験値

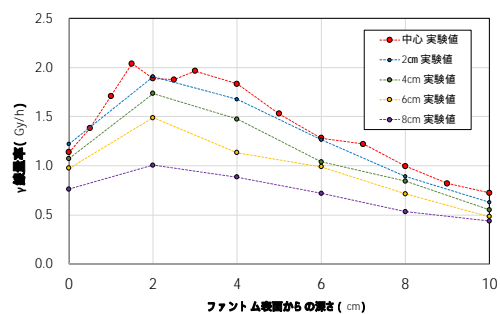


図 2 ファントム内 γ 線量率分布実験値

この結果から加速器を平均電流：1 mA で稼働させた場合、生体内で最大 0.6×10^9 (n/cm^2s) (測定誤差： $\pm 10\%$) 発生できることを確認した。また付随的に生じる γ 線量率は、最大 1.8 Gy/h (測定誤差： $\pm 15\%$) であった。この測定結果を、過去に原子炉で実施していた時の悪性脳腫瘍の臨床プロトコルを適用した場合、正常脳に対して 10 Gy-Eq 付与する場合の照射時間は約 90 分であった。また、深さ約 5 cm までの範囲にがん細胞に対して治療線量である 30 Gy-Eq 以上を付与できることを確認した。照射時間については、今後加速器の平均電流を増加することで短縮することができる。

治療計画システム：Tsukuba-Plan の検証では、前述の水ファントム照射実験を再現し、熱中性子と γ 線量率の比較を行った。図 3 にファントム内ビーム中心軸上の熱中性子束分布を比較した結果を示す。なお計算値の分布は、実験値の最大値（ビーム軸上深さ 2 cm 位置）で規格化した分布を示している。また、図 4 に γ 線量率分布（規格化後）を比較した結果を示す。

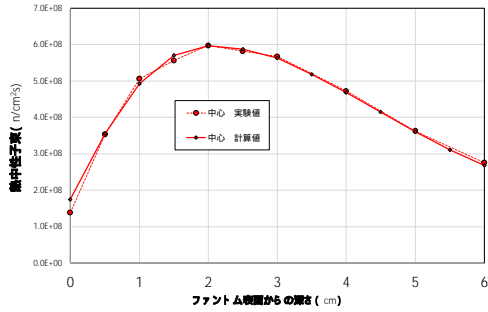


図 3 熱中性子束分布に関する実験値と Tsukuba-Plan 計算値との比較

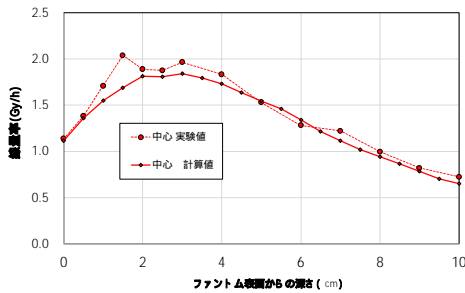


図 4 γ 線量率分布に関する実験値と Tsukuba-Plan 計算値との比較

この結果から Tsukuba-Plan の計算結果は熱中性子束、及び、 γ 線量率ともに実験値に対して良く一致しており、Tsukuba-Plan を使って的確な線量評価を実施できることを確認した。この結果を踏まえて平成 29 年度は人体モデルに対する線量評価の実用性の検証を実施した。

平成 29 年度実績報告

本研究開発では、中性子ビームを発生する加速器だけでなく種々の周辺装置の開発も実施した。治療計画の立案に必要な治療計画システムとしては、モンテカルロベースのシステム：ツクバプラン（開発コード名）を開発し、システムの検証を実施した。当該施設で実施したファントム実験をツクバプランで再現してシミュレーションし、適切な線量評価を実施できることを確認した。原子炉施設を使った悪性脳腫瘍に対する BNCT では、BNCT に X 線照射を組み合わせた照射を実施していた。当加速器施設でも同集学的療法を実現できるように、ツクバプランを BNCT(中性子)だけでなく X 線照射、陽子線照射による線量評価にも対応できるように機能拡張した。また、モーションキャプチャー技術を応用した患者位置合わせ手法の基盤技術を開発し、試作機も当該施設の治療室内に設置した。加速器開発の遅延のため、生物学的基礎実験、細胞照射実験を施行した。腫瘍細胞内へのホウ素化合物分布を可視的にとらえることに関して PIXE/PIGE system を用いて細胞実験および動物実験で腫瘍細胞および

腫瘍組織におけるホウ素分布の基礎的知見を得た。昨年から継続して加速器線源を開発しているノボシビルスクブドカー核物理研究所において細胞実験の一部を天然ホウ素化合物を用いて行い、照射条件に関して検討を行った。現時点で病院内併設可能型 BNCT 用加速器中性子源装置の実証機が完成し、皮膚悪性腫瘍の治療を施行中である。今後は、悪性脳腫瘍に対する第 Ⅰ相試験の実施に向けて、物理特性測定及び生物照射実験（脳腫瘍由来の細胞を用いた）を行い、BNCT 用加速器中性子源による治療効果の検証・分析を行う予定である。

Tsukuba-Plan の評価では、頭部ファントムモデルの CT データを取り込み、一連の線量評価手順に従って照射シミュレーションを実施した。図 5 は頭部ファントムに対して中性子ビーム照射を行った場合の、頭部内に生じる熱中性子束分布の計算結果を示している。また、図 6 は同じ照射条件での正常組織に対する等価線量率分布を示している。

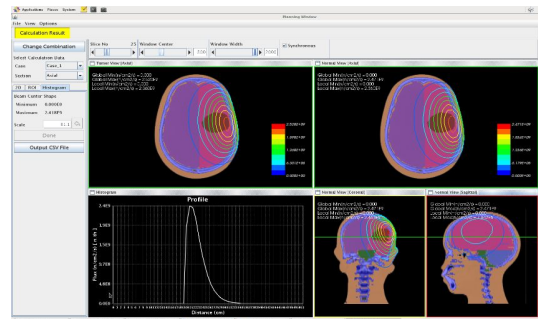


図 5 Tsukuba-Plan を用いて頭部ファントムに対して照射シミュレーションを実施した際の熱中性子束 2 次元分布

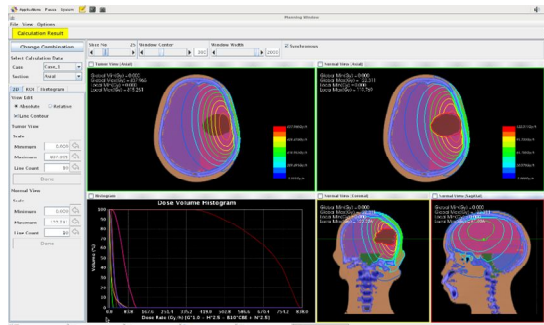


図 6 Tsukuba-Plan を用いて頭部ファントムに対して照射シミュレーションを実施した際の等価線量率 2 次元分布

これらの結果から、Tsukuba-Plan を用いて人体形状の CT データを基に人体の 3D モデルを作成し、適切な線量評価を実施できることを確認した。

5. 主な発表論文等
〔雑誌論文〕(計 10 件)

1. Radiobiological response of U251MG, CHO-K1 and V79 cell lines to accelerator-based boron neutron capture therapy, Sato E, Zaboronok A, Yamamoto T, Nakai K, Taskaev S, Volkova O, Mechetina L, Taranin A, Kanygin V, Isobe T, Mathis BJ, Matsumura A., J Radiat Res. doi: 10.1093/jrr/rrx071. Mar 1;59(2):101-107, 2018, 査読有
 2. Polycomplexes of Hyaluronic Acid and Borates in a Solid State and Solution: Synthesis, Characterization and Perspectives of Application in Boron Neutron Capture Therapy Zelenetskii, A.N.; Uspenskii, S.; Zaboronok, A.; Cherkaev, G.; Shchegolihin, A.; Mathis, B.J.; Selyanin, M.; Yamamoto, T.; Matsumura, A. *Polymers*,10,181.doi:10.3390/polym10020181, 2018, 査読有
 3. Development of LINAC-based neutron source for boron neutron capture therapy in University of Tsukuba, H.Kumada, F. Naito, K. Hasegawa, H. Kobayashi, T. Kurihara, K. Takada, T. Onishi, H. Sakurai, A. Matsumura, T. Sakae, Plasma and Fusion Research, 13, 2406006_1-6, 2018, 査読有
 4. Development of a multimodal Monte Carlo based treatment planning system, H. Kumada(1 番目), A. Matsumura(7 番目, 他 6 名), Radiation Protection Dosimetry, 1-5, doi:10.1093/rpd/ncx218, 2017, 査読有
 5. Use of boron cluster-containing redox nanoparticles with ROS scavenging ability in boron neutron capture therapy to achieve high therapeutic efficiency and low adverse effects. Gao Z, Nakai K(3 番目),Matsumura A(4 番目, 他 4 名), Biomaterials, 104, 201-12, 2016, 査読有
 6. Early clinical experience utilizing scintillator with optical fiber (SOF) detector in clinical boron neutron capture therapy: its issues and solutions. Matsumura A(3 番目, 他 8 名), Kumada H(8 番目), Radiat Oncol, 11, 1, 105, 2016, 査読有
 7. Development of beryllium-based neutron target system with three-layer structure for acerelator-based neutron source for boron neutron capture therapy. Kumada H(1 番目), Matsumura A(9 番目, 他 7 名). Appl Radiat Isot 106: 78-83, 2015, 査読有
 8. Boron analysis for neutron capture therapy using particle-induced gamma-ray emission. Nakai K(1 番目), Matsumura A(6 番目, 他 8 名), Appl Radiat Isot.106: 166-70, 2015, 査読有
 9. Boron Neutron Capture Therapy for Glioblastoma: A Phase-I/II Clinical Trial at JRR-4. Nakai K, Yamamoto T, Kumada H, Matsumura A, European Association of Neuro Oncology Magazine 4:116-123, 2014, 査読有
 10. Evaluation of Boron Content Liposome Modified Protein-transduction Domains for Boron Neutron Capture Therapy. Shirakawa M, Nakai K, Yoshida F, Zaboronok A, Yamamoto T, Matsumura A., International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering 4(9): 74-9, 2014, 査読有
- 〔学会発表〕(計 12 件)
1. 中井 啓..山本 哲哉..松村 明 Micro-PIXE を用いたホウ素分析手法の検討 第 15 回日本中性子捕捉療法学会 2017 年 9 月 29 日(金) 郡山
 2. 白川 真..中井 啓..山本 哲哉..松村 明..ホウ素高含有 DDS 製剤開発のためのリポソーム調製法の基礎的検討 第 15 回日本中性子捕捉療法学会 2017 年 9 月 29 日(金) 郡山
 3. Matsumura A : Charged particle therapy (proton therapy & boron neutron capture therapy) in the treatment of neurological and non-neurological disorders. Advances and Future Expectations. 1st Seminar on scientific cooperation between Brazil and Japan, 2017.6.9 (Brazil Sao Paulo)
 4. H. Kumada, et al., Development of the linac-based neutron source for boron neutron capture therapy in University of Tsukuba, CLES/LANSA'17, Yokohama (Japan), 2017.4.18-21
 5. H. Kumada, et al., Development of a multi-modal Monte-Carlo based treatment planning system, NEUDOS, Krakow (Poland), 2017.5.14-19
 6. H. Kumada, The development and use of treatment planning software for clinical BNCT, Symposium: Current Clinical Status of Boron Neutron Capture Therapy and Paths to the Future, Beijing (China), 2017.9.8-9
 7. H. Kumada, et al., Verification of dose estimation for Monte-Carlo based treatment planning system for boron neutron capture therapy, MCMA2017 (International Conference on Monte Carlo for Medical Application, Napoli (Italy), 2017.10.15-18
 8. H. Kumada, et al., 9th Young Researchers' BNCT Meeting (YBNCT9), Kyoto (Japan), 2017.11.13-15
 9. M. Shirakawa, K. Nakai, F. Yoshida, S. Nakamura, M. Harada, T. Yamamoto, A. Matsumura, 9th young researchers' BNCT meeting Uji Kyoto, 13-15 Nov 2017
 10. M. Shirakawa, K. Nakai..T. Yamamoto, A. Matsumura..Improvement of encapsulation method of boron compounds for development of DDS formulation at high boron assembly, 17th International congress on neutron capture therapy, Missouri, USA2-7 Oct 2016
 11. A. Zaboronok, K. Nakai, T. Yamamoto..

A. Matsumura Accelerator-based neutron capture therapy: in-vitro efficacy evaluation and in-sample dosimetry using gold nanoparticles, 17th International congress on neutron capture therapy, Missouri, USA2-7 Oct 2016

12. K.Endo..K.Nakai,A.Matsumura ..Boron analysis and imaging by using Micro-PIXE/PIGE (Particle Induced X/γ-ray Emission), 17th International congress on neutron capture therapy, Missouri, USA2-7 Oct 2016

〔産業財産権〕

○取得状況（計 2 件）

特許

1. 松村 明、中井 啓、白川 真：件名 EP 出願 NO.13831030.5 「ホウ素クラスター修飾 PEG 脂質誘導体およびこれを用いた分子集合体」登録番号 2889302 ドイツ・フランス・イギリス 2017.5.17

4. 特願 2015-011752,中性子発生用ターゲット,中性子発生装置,中性子発生ターゲットの製造方法及び中性子発生方法, 出願日：2015 年 1 月 23 日, 発明者：熊田博明, 栗原俊一, 奥脇三男, 深津遼平, 菅野東明, 特許出願人：筑波大学, 金属技研(株), 日本碍子(株), 三菱重工業(株)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

松村 明 (Matsumura, Akira)
筑波大学・医学医療系(副学長)・副学長
研究者番号：90241819

(2)研究分担者

熊田 博明 (Kumada, Hiroaki)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：30354913

山本 哲哉 (Yamamoto, Tetsuya)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：30375505

中井 啓 (Nakai, Kei)
茨城県立医療大学・公私立大学の部局等・准教授
研究者番号：50436284

磯辺 智範 (Isobe, Tomonori)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：70383643

鶴淵 隆夫 (Tsurubuchi, Takao)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：70778901