

(2021年度) 第2回重粒子線医理工セミナー

日時 令和3年10月25日(月) 18:00~

場所 群馬大学重粒子線医学センターカンファレンス室

演者 大阪医科薬科大学BNCT共同臨床研究所 所長

小野 公二 先生



演題 BNCTの現状と展望

1. はじめに

我が国のBNCTは、長きに亘る雄飛の時を経て、ここ十年程で漸く人口に膾炙するに到った。それまでは中性子源に研究炉を用いていたのが、替わって加速器中性子源が登場した故である。2007年に京都大学原子炉実験所(現京都大学複合原子力科学研究所)で住友重機械工業株式会社との協同で加速器中性子源の開発が始まった。2008年末に1号機を設置、物理学・生物学データの取得を経て、2012年から業事(現業機)承認を目指し再発悪性神経腫瘍と頭頸部癌で切除不能の局所進行例および局所再発例に対する治験を連続して実施し、昨年3月に後者の承認と6月の保険収載を経て、関西BNCT共同医療センターおよび南東北BNCT研究センターにおいて保険診療が実施されている。世界初のBNCT用加速器照射システム・NeuCureとホウ素薬剤・ステポロニンが承認されたのである。再発悪性神経腫瘍については、承認申請に向けて医薬品医療機器総合機構との相談が継続している。亦、関西BNCT共同医療センターでは再発悪性髄膜腫の第II相医師主導治験も行い、患者登録と照射を略終えて結果の観察に入っている。他、我が国では国立がん研究センター中央病院に別の型の加速器中性子源が設置され、皮膚の悪性黒色腫と血管肉腫を対象に第I相治験が進行中である。本講演では、斯うした機器開発に到る基礎研究と臨床研究の成果、今後の展望について述べる。

2. BNCTにおける日本人研究者の貢献

良く知る如く中性子は1932年にジェームズ・チャドウィックによって発見され、1936年にBNCTが考案された。10Bによる熱中性子の捕獲反応が放出するアルファ粒子とリチウム原子核の飛程は細胞径を超えず、LETが非常に大きくRBEも極めて大きい故に、核反応の生じた細胞が選択的、かつ確実に破壊される。1951年~1961年に互る米国での臨床研究は失敗に終わったが、研究は日本人の手に引き継がれ、1968年に故島中坦博士が当時の新規ホウ素薬剤BSHを用いて、脳腫瘍の治療を、更に約20年後の1987年に故三島豊博士が、今もホウ素薬剤の中心であるBPA(ボロノフェニルアラニン)を用いて悪性黒色腫の治療を成功させた。BPAは黒色腫に限らず悪性腫瘍に幅広く、効率良く取り込まれる。BPAの開発の成功無くして、今日のBNCTの発展は無かった。更に、放射性核種¹⁸Fで標識の¹⁸F-BPAを用いるFBPA-PETもBNCTに絡んだ大きな成果であり、日本人研究者によって開発された。亦、わが国には京都大学に研究用原子炉とBNCTの研究部門(演者が長年に亘って教授を務めた)が置かれており、基礎研究と臨床研究が大いに進んだ。今世紀の初頭に現在に繋がる大きな成果が京大複合研において生まれた。再発頭頸部癌のBNCTに世界で最初に成功したのである。これは、世界のBNCT研究の流れを変え、研究を加速し、加速器中性子源開発を真剣に考える大きな契機ともなった。

3. 世界に先行した加速器BNCTシステムの開発

加速器中性子源の開発では、加速器、陽子エネルギー、電流、ターゲット金属が互に絡み合う。世界では複数のプロジェクトが進行中または計画中であるが、京都大学と住友重機械工業株式会社が共同開発したシステムのみが承認を得ている。亦、ステラファーマ株式会社が開発したホウ素薬剤ステポロニンも同様である。このシステムは、サイクロトロンで加速した30MeVの陽子をベリリウム標的に衝突させて発生した中性子を減速して利用する。30MeV陽子とベリリウム標的の組み合わせは絶妙で、安定性と耐久性が高い。現状では1mAでの運転があるが、3mAまで上げての加速が可能で、将来の照射技術や中性子ビームの改良にも対応できる。

4. 加速器BNCTの臨床成績

再発悪性神経腫瘍に対する第II相治験はオープンラベル単群試験で、1年OSを主要評価項目とし、膠芽腫24例を含む再発悪性神経腫瘍27例が登録された。ステポロニンはBPA量換算で500 mg/kgを投与し、投与中の最後1時間に中性子を照射した。FBPA-PETが未承認で、腫瘍のホウ素濃度を推定できないため、処方線量を皮膚線量で定め、8.5 Gy-Eとした。再発膠芽腫の1年OS(全生存期間)およびMST(生存期間中央値)は、79.2%と18.9ヶ月で、国内のペパシズマブの治験結果と比べ良好である。亦、再発膠芽腫の諸報告と比較しても、成績はそれを大きく上回っている。

頭頸部領域においては、再発扁平上皮癌および再発/局所進行非扁平上皮癌に対する治験が実施された。薬剤の投与などは、先行の再発悪性神経腫瘍と同様である。唯、処方線量は、皮膚に替えて粘膜で定め12Gy-Eとした。21例の治療効果は、CR 24%、PR 48%と良好であった。また、観察期間中央値22.2ヶ月において、2年OSは85%であった。この成績を基に、当該癌に対するBNCTが承認され、2020年6月1日付で保険収載された。現時点では唯一の承認された適応癌で、慎重な適応判断の下に実施しているが、放射線治療後の再発例にもかかわらず、局所のCR率は約50%、ほぼ全例でPR以上の成績を得ている。

5. BNCTの課題と将来展望

適応拡大を視野に入れた研究を推進する必要があるが、幾つかの課題がある。先ず、空間的・時間的により高効率なシステムへの改良が求められる。単位時間当たりの中性子量の増強が必要で、現在、企業と共同で進めており、2年以内には実現できると考えている。これにより照射時間の短縮や多方向照射、分割照射などの可能性、従って深部線量分布の改善が期待される。さらに、中性子エネルギーの最適化も課題で、1年以内にはより最適化した深部分布の良いビームによるBNCTの実現を考えている。亦、より効果的な新たなホウ素薬剤が希求される一方、現在のBNCTが発展するには、BPAの腫瘍および正常組織における分布と動態の予測の研究が重要である。FBPA-PETによるホウ素濃度の予測と推定は、物理線量評価の精度向上に繋がると、正確な生物学的等価線量の計算の基礎となる。生物学的等価線量に換算する係数の研究や観察は演者らの研究で大きく深化した。しかし、その成果を応用するにはFBPA-PETによる組織のホウ素濃度の推定が不可欠であり、高効率な¹⁸F-BPA合成装置の完成とその承認が待たれる。X線や粒子線治療と比べ、BNCTは細胞選択的治療という特性上線量分布の評価に不確実性を伴うが、これらの物理学的・生物学的研究の深化によって、BNCTの臨床成績が理論的に裏付けられ、より高精度の放射線治療として発展すると期待している。

=お問い合わせ先=



群馬大学重粒子線医学研究センター 猪爪 承認 (E-mail:inoino@gunma-u.ac.jp)

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 TEL: 027-220-8378

