

がん患者に優しい治療が可能な 次世代型の BNCT 用加速器駆動中性子発生装置を開発

名古屋大学産学協同研究講座「加速器 BNCT 用システム研究講座」（土田 一輝 特任教授、鬼柳 善明 特任教授、株式会社八神製作所）、同大学大学院工学研究科の瓜谷 章 教授、辻 義之 教授、同大学院理学研究科の清水 裕彦 教授らの研究グループは、先進性の高いリチウム封入ターゲットと静電加速器を組み合わせ、小型で正常組織への影響が少ないクリーンな「次世代型の加速器駆動中性子発生装置」を開発することに成功しました。予めホウ素薬剤をがん細胞に集積させたがん患部に、この装置を用いて中性子を照射することで、がん患者や医療従事者に優しい「次世代のホウ素中性子捕捉療法（BNCT）」を実現できます。

BNCT では、予めがん細胞にホウ素 (^{10}B) を集積させ、正常組織に影響が少ない特性をもつ中性子を照射して治療を行う必要があります。病院に設置できる加速器駆動中性子源の開発が世界各地で進められていますが、今回開発した次世代型加速器駆動中性子発生装置は、リチウムターゲットと低エネルギー静電加速器を組み合わせることで、正常細胞に悪影響を及ぼす γ 線・高速中性子などを抑制した「クリーンな低速中性子束」を発生させることを可能にしました。また、リチウムは、低融点で容易に液化してしまうことが課題でしたが、チタン薄膜でシールドするとともに、ビーム照射でターゲット内に発生する高熱を画期的な高効率乱流冷却法で除去することで、安全で安定的に保持、長時間運転を可能としました。

これまでに物理試験で中性子特性を評価し、国際原子力機関（IAEA）が求める基準を達成していることを確認したほか、がん細胞を用いた試験によりその有効性を示すことができました。現在、システムの安定性・安全性を確認するための動物試験の準備を進めています。これら非臨床試験の実施では、本学医学部、岡山大学中性子医療研究センター（NTRC）の協力を得ています。さらに、中性子照射装置を小型化できたことで、最適な方向から中性子を照射し、深部がん治療を視野に入れた「ガントリー搭載型加速器駆動中性子源」が実現できます。

本開発研究を進めるにあたって、日本医療研究開発機構（AMED）医療機器開発推進研究事業「ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の研究開発」（平成 28 年度～平成 30 年度）、愛知県「新あいち創造研究開発事業」（平成 26 年度、平成 28 年度）のご支援をいただきました。

【ポイント】

- ・リチウム封入ターゲットと低エネルギー静電加速器を組み合わせ「クリーンな中性子」を発生可能な加速器駆動中性子源を開発しました。出射される中性子の線質をIAEAの指針に準拠させたことで、がん治療に際しての安全性が高い特徴を持ちます。

注) IAEA は放射線治療に対して国際的な技術文書(TECDOC)を策定する責を負っています。

現在、IAEAでは加速器中性子源を用いたBNCTシステムのTECDOC策定作業を進めています。

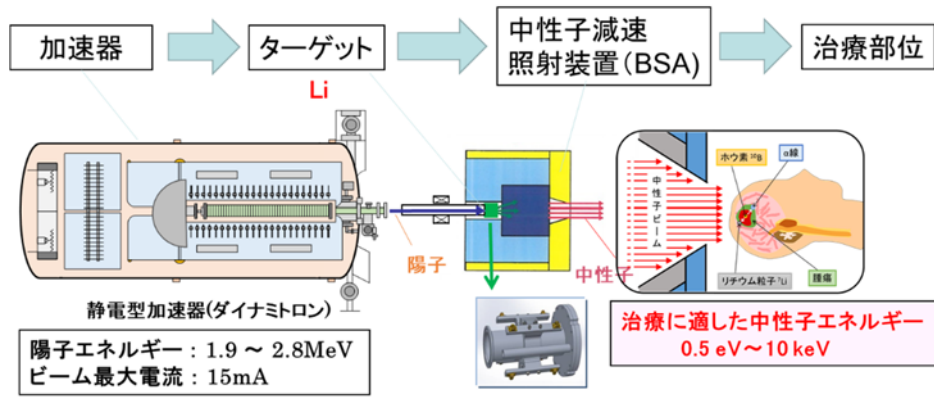
- ・リチウムをチタン薄膜でシールドするとともに、ビーム照射で発生する高熱を新規に開発した高効率乱流冷却法で除去、安全で安定した長時間運転を可能にしました。
- ・BNCT用中性子照射装置を小型化できたことで、適切な方向から中性子を照射し、深部がんの治療を視野に入れた「ガントリー搭載型加速器中性子源」の構築が可能となります。
- ・装置は放射化が少ないため医療従事者、保守技術者の被ばくを防止でき、加速器運転コストも安価です。

【研究背景と内容】

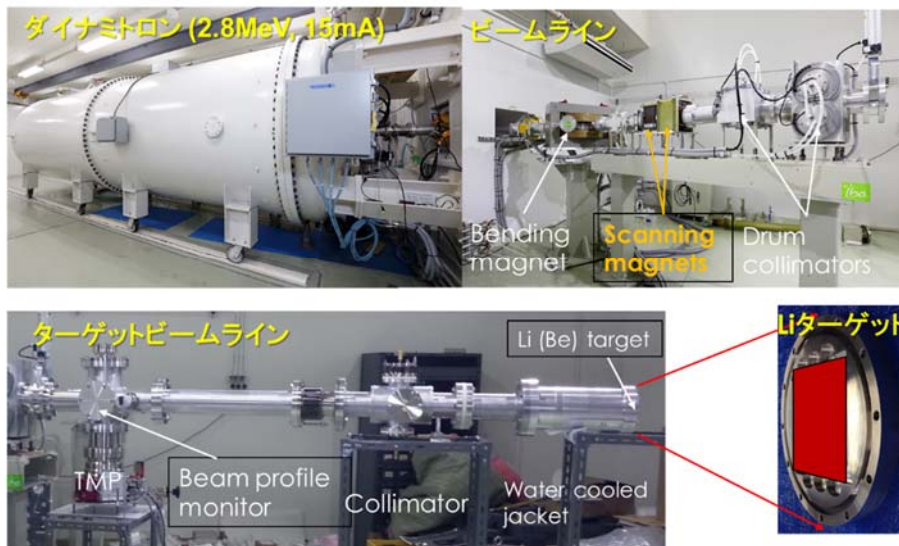
ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は新しい放射線治療法の一つで、従来治療が困難であった悪性脳腫瘍などの難治性がんの治療が可能、治療後の身体的な機能低下が少ない(生活の質QOLを維持できる)、治療が少数回(大抵は1回)で済む、などの特徴をもっています。BNCTの原理は約80年前に提唱されていましたが、治療に必要な強度をもつ中性子源と、がん細胞に集積するホウ素薬剤の開発などの技術的な課題を克服することが必要でした。BNCT臨床研究は、研究用原子炉から取り出される中性子とホウ素薬剤(日本で開発されたホウ素薬剤BPAなど)を組み合わせで開始され、頭頸部がん治療や悪性脳腫瘍の治療で画期的な治療効果が報告されたことで、その有効性が注目されました。これらの成果をもとに病院設置が可能な「加速器駆動中性子源を用いたBNCT施設」の要望が高まり、世界各地でその開発が進められています。2020年3月には住友重機械工業製サイクロトロン型加速器中性子源(ベリリウムターゲット)とステラファーマ社製ホウ素薬剤ステボロニン(BPA)の組み合わせによる世界初の加速器駆動BNCTシステムが厚生労働省から認可されています。

名古屋大学産学協同研究講座「加速器BNCT用システム研究講座」は、「静電加速器とLi封入ターゲットを用いた加速器BNCTシステム」の開発を目的に2013年10月1日に設置され、株式会社八神製作所が工学研究科瓜谷研究室、理学研究科素粒子物性研究室(清水教授)と協力して、「静電加速器(IBA社製ダイナミトロン)とLi封入ターゲットを組み合わせたBNCTシステム」の開発を進めてきました。2018年12月にフルパワー中性子生成試験の施設検査に合格し、中性子特性を評価する物理試験で出射される中性子線質がIAEAの指針に準拠し、がん治療に際しての高い安全性を確認しました。2019年1月から、本学医学部、岡山大学中性子医療研究センター(NTRC)と協力して非臨床試験(細胞試験)を実施し、 γ 線や高速の中性子成分が少なくBNCTに適したクリーンな中性子源であることを確認しました。現在、医療機器システムとしての有効性・安全性を示すことを目標として、非臨床試験(動物試験)を準備しています。

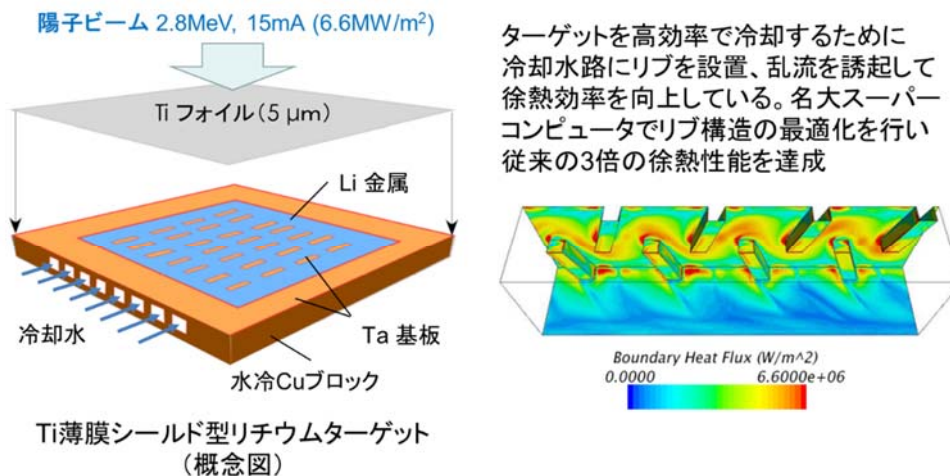
資料 1 : 名古屋大学 BNCT 用加速器駆動中性子発生装置の構成



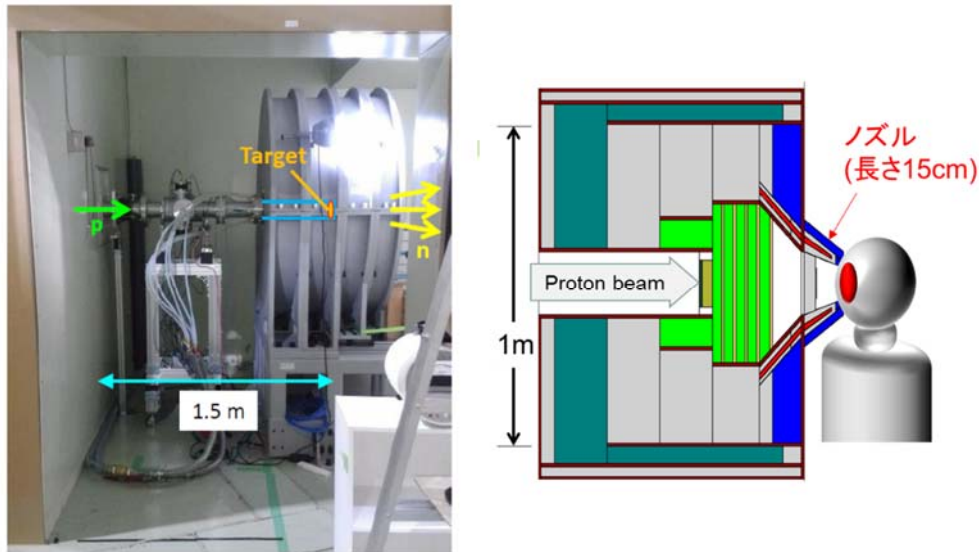
資料 2 : 静電加速器システム



資料 3 : Ti 薄膜シールド型リチウムターゲット



資料 4 : 中性子照射装置 (BSA)



【成果の意義】

- 1) ノズル付き中性子照射装置から出射される中性子の線質が IAEA の指針に準拠しているため、正常細胞への影響が少なく、安全で効果の高い治療が可能になります。
- 2) 放射線治療装置 (X 線・ γ 線、陽子線、重粒子線) では、がん患部に適切にビーム照射を行うため、回転ガントリーシステムの使用が必須となっています。一方、これまでの BNCT 用加速器型中性子照射装置では機構的な制約から中性子出射口が固定されており、患者に無理な姿勢を長時間 (数十分) 維持するよう求められることがありました。「ガントリー搭載型 BNCT システム」では、患者が治療ベッドに寝た状態で適切な方向から中性子を照射できるようになり、圧迫感無しに患部に中性子を照射することが可能な「患者に優しい BNCT 装置」が提供可能になります。
- 3) 単一方向の照射では深部の腫瘍に中性子線が届かないという特性があります。「ガントリー搭載型 BNCT システム」では、患者が寝た状態で複数の位置から中性子を逐次照射できるため、深部がんの治療に必要な中性子線量を確保することが可能になります。

【用語説明】

・ BNCT (ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy))

放射線によるがん治療法の一つであり、がん細胞に選択的に取り込まれるホウ素薬剤 (^{10}B 薬剤) に低速の中性子を照射することで、周辺の正常細胞への影響を与えることなくがんを治療する方法。

BNCT は、物理・工学 (正常細胞の損傷が少ない理想的なエネルギー特性で十分量の中性子を発生する加速器中性子源の開発)、薬学 (膨大なホウ素をがん細胞へ選択的に導入できる薬剤の開発)、医学 (複雑な線量解析と臨床適用) を統合した治療法である。

がん細胞中に取り込まれたホウ素薬剤に体外から中性子が照射されると、ホウ素 (^{10}B) が中性子と反応して高速の α 線と Li 原子核に分離するが、この粒子はがん細胞内で生

体分子にエネルギーを付与するため、がん細胞が効果的に殺傷される。BNCT の臨床研究は、これまで研究用原子炉を用いて行われてきたが（日本：1968 年～）、最近では病院設置を目標として加速器駆動型の BNCT 装置が主流になっている。2020 年 3 月、住友重機械工業の BNCT 装置（NeuCure、サイクロトロンとベリリウムターゲットの組合せ）がホウ素薬剤ステボロニンと組み合わせて使用するシステムとして、厚生労働省より薬事承認されている。

- ・ 静電加速器

静電加速器は、加速粒子を電極間で直線的に加速する加速器の一種。BNCT 用の静電加速器では、イオン源から出射される陽子を、高電圧が印加された電極を通して加速する。静電加速器は数 MeV 以下の大電流陽子ビームの生成に適しており、中性子発生用の Li ターゲットとの適合性に優れている。

- ・ ホウ素薬剤

がん細胞内に選択的にホウ素 (^{10}B) を取り込ませるために、がん細胞が取り込みやすい分子でホウ素を修飾した薬剤で、国内外でその開発が進められている。2020 年 3 月、ホウ素薬剤 BPA（品名ステボロニン、ステラファーマ株式会社）が厚労省から NeuCure システムで使用する BNCT 用薬剤として認可された。

- ・ ガントリー

体の深部にあるがんの治療では、複数の位置から放射線を照射（多門照射）することが必要。このため、X線や陽子線・重粒子線治療装置では、ビーム出射部をガントリーと呼ばれる回転架台に搭載することで精密に放射線照射装置の位置調整を行い、患者が寝たままで治療を行うことが不可欠となっている。従来の BNCT システムでは、中性子照射装置が大型であったためガントリーへの搭載が困難だった。

【論文情報】

雑誌名：JPS Conf. Proc. , 011002 (2018).

論文タイトル：Design of Beam Shaping Assembly for an Accelerator-driven BNCT System in Nagoya University

著者：A. URITANI, Y. MENJO, K. WATANABE, A. YAMAZAKI, Y. KIYANAGI and K. TSUCHIDA

DOI：https://doi.org/10.7566/JPSCP.22.011002

雑誌名：JPS Conf. Proc. , 011003 (2018).

論文タイトル：Improved Design of the Exit of a Beam Shaping Assembly for an Accelerator-driven BNCT System in Nagoya University

著者：K. SATO, A. URITANI, K. WATANABE, S. YOSHIHASHI, A. YAMAZAKI, Y. KIYANAGI and K. TSUCHIDA

DOI：https://doi.org/10.7566/JPSCP.22.011003