

委託研究「新規動物実験用加速器BNCTシステムの実用性評価」

研究テーマ：放射線同位元素の医学工学への応用

研究成果報告概要

研究開発の概要

(研究実施期間) 平成30年度～令和4年度

(目的)

ホウ素中性子捕捉療法BNCTは、腫瘍細胞選択的な重粒子線治療を実現する全く新しい医療技術である。青森県量子科学センターに加速器BNCT装置が設置され、今後本装置を用いて実験を実施するためには、その装置特性に基づいた基礎的な生物学的効果を明らかにしておかなければならない。さらには新規に開発された細胞・動物搬送装置の運用方法について明らかにし、最適なプロセスを見出す必要がある。本研究では、青森県量子科学センター内に設置された新規の動物用加速器BNCTシステムの運用を確立し、その生物学的評価を行い、実用性を評価することを目的とした。

(必要性)

青森県に設置された動物実験用加速器BNCTシステムは、出力される中性子ビームは熱中性子が主体となるが、従来の原子炉のビームスペクトルは異なり、その生物効果や組織深部への伝達の程度などについては明らかにする必要がある。また動物実験用として実用に足ることを実際の動物実験を行うことによって検証する必要がある。

(新規性)

QSCに設置された新たなタイプの動物実験用加速器型BNCTシステムの実用性を明らかにする取り組みはこれまでに行われていない。BNCTの生物学的効果や腫瘍細胞の致死的なプロセス、そして免疫増強効果を明らかにすることは、次の臨床における治療効果増強のアプローチを探索することに繋がる。そのような臨床直結の研究はこれまでほとんど行われていない。

(独創性)

新しい動物実験BNCTシステムを使って、BNCTのがん細胞殺傷効果のメカニズムを更に掘り下げ、がん診療とすぐに連携させることによって現在の臨床BNCTの有用性を高める試みであり、他の研究者が真似のできない独創的な取り組みである。

(有用性)

実臨床のすべてを把握した臨床医かつ医学研究者が、がん患者BNCTの治療効果を高める上で重要な要点を探索するものであり、その成果はすぐに臨床へ直結する。臨床に応用されるかどうかさえわからない研究が多勢である現状において、本研究は極めて有用性が高い。

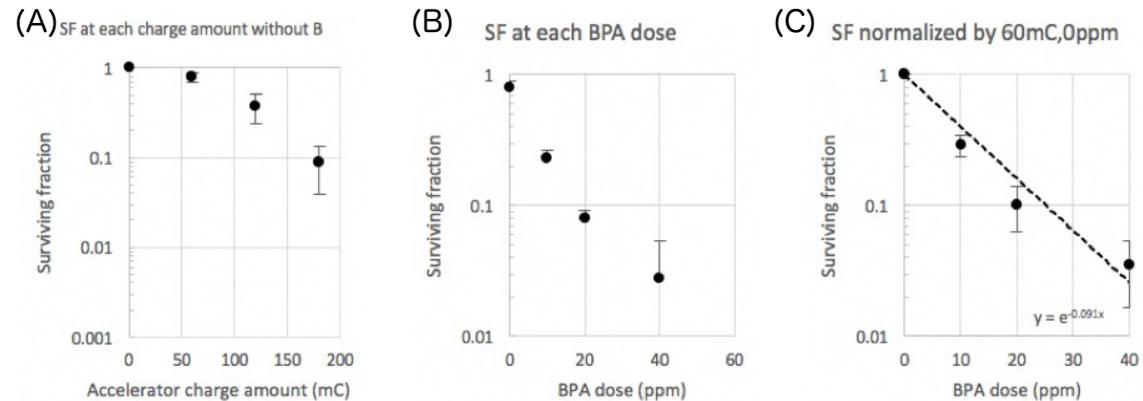
研究成果

- QSC-BNCT照射装置の、細胞照射利用モデルにおける照射行程は10分照射を目安としたときにかかる全行程の所要時間は50分であった（表1）。
- 20 MeV加速器BNCTシステムの生物効果をヒト膠芽腫細胞A172細胞株で評価したところ、播種翌日の照射と融解6日後の照射とでほぼ同様のprofileを示したが、融解翌日の照射のデータは不良であった。Surviving fractionを $\ln SF = \alpha \cdot [BPA]$ と近似したとき、融解6日後の良好なデータにおける α 値は-0.091であった（図1）。

表 1. 1.5 mLマイクロチューブの細胞に対して60 mCの中性照射を実施するモデルケースでの所要時間

行程		(分)
(1)	照射体系への細胞チューブの治具への固定	2.5
(2)	固定治具の照射位置への遠隔搬送	3-5
(3)	加速器暖機運転	15
(4)	照射	10
(5)	治具の固定位置への遠隔搬送および待避	15
(6)	細胞チューブの固定解除	2.5
合計		Approx. 50

図 1. 細胞融解翌日および6日後に照射した培養細胞の生存曲線（A172細胞株）
 (A) BPA非投与時の照射電荷量と生残率の関係。
 (B) 60 mCを照射時のBPA投与量濃度（[B]として）と生残率の関係。下方へのエラーバーは非表示。
 (C) 60 mC, [B]=0 ppmでノーマライズした細胞生存曲線。



研究成果

- 細胞種の違いによって、BNCT後のアポトーシスの持続の程度が異なることが明らかとなった。扁平上皮癌では、アポトーシスは96時間に至ってもなお続くことが明らかとなった。細胞致死効果の持続性は細胞種により全く異なる可能性が示唆された（図2）。
- BNCTを受けた細胞の多くは、一旦停止した細胞分裂が24時間以内に再開されていた（図3）。

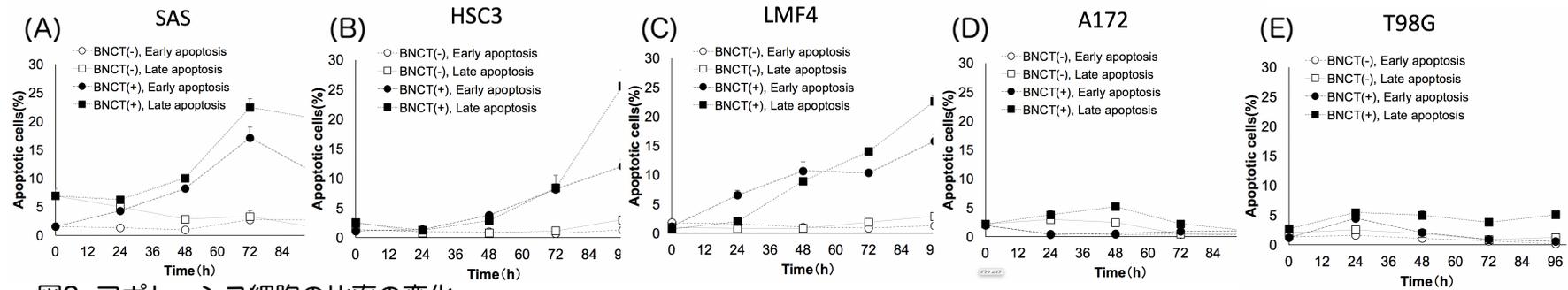


図2. アポトーシス細胞の比率の変化

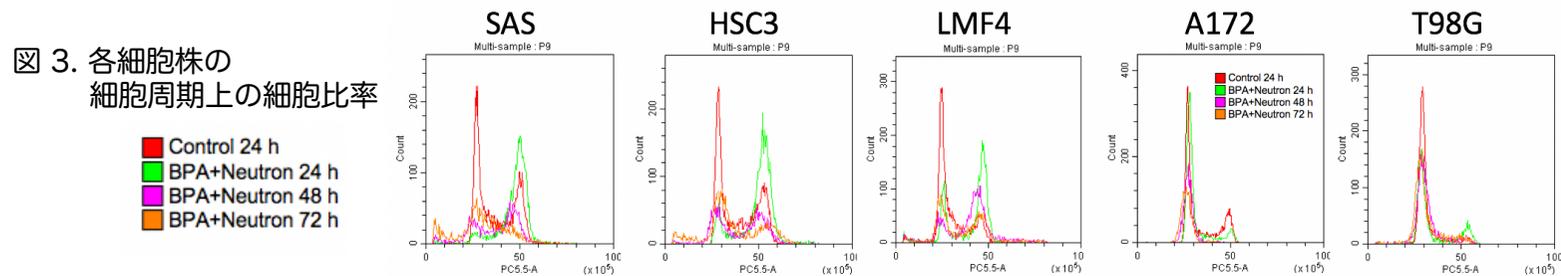


図3. 各細胞株の細胞周期上の細胞比率

研究成果

- 免疫機能への作用として、BNCTはX線照射と比較して効率的にHMGB1分泌を誘導することが明らかとなった（図4）。calreticulinは樹状細胞による腫瘍細胞の貪食促進に関与し、HMGB1による樹状細胞の活性化や細胞傷害性T細胞の誘導と相互に強調するため、BNCTではより効率的かつ強力に抗腫瘍免疫を誘導する可能性が示唆された。
- 複数箇所へ腫瘍を移植したマウスでは、一つの部位への中性子照射またはBNCTによって複数の腫瘍への抗腫瘍効果が認められた。一部のチェックポイント阻害剤ではこれらへの併用により抗腫瘍効果が増強された。

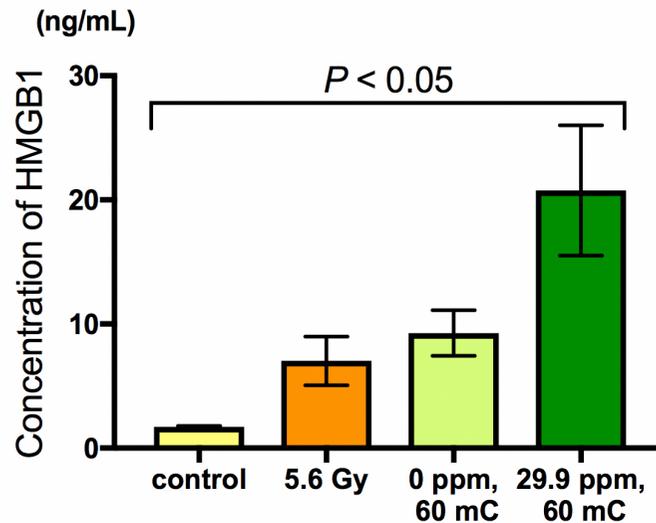


図4. SAS培地中のHMGB1濃度
Gy, ppm, mCはそれぞれX線照射線量、ホウ素濃度、中性子照射の加速器電荷量を示す。

研究成果

- BNCTでは照射した中性子量が同等であれば、時間あたりの中性子量、つまりフラックスが変動してもその生物効果は同等であると仮定して議論されることが多い。しかし、実際に異なるフラックスで照射を行うと、フラックスが低い条件では生物効果が低減するという、他の放射線と同様の性質を有することが明らかとなった（図5,6）。

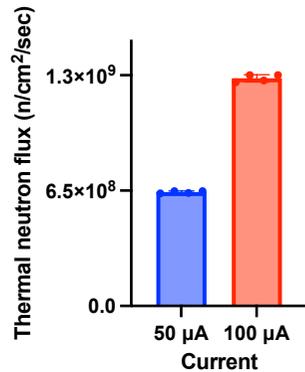


図5. 50 μAおよび100 μAでの運転によって生じる中性子ビームの構成
通常の運転における規格電流である100 μAでの稼働に対して、50 μAでの稼働は熱中性子フラックスのみを半減させた。

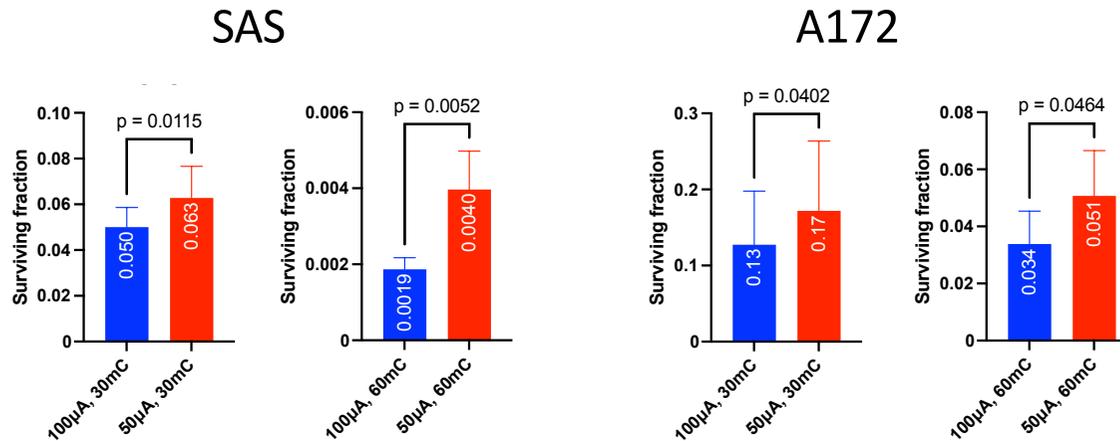


図6. 各細胞株における細胞生残率に対する照射線量率の影響

50 μAおよび100 μAで30 mCないし60 mCの電荷量まで照射を実施。30 mC, 60 mCそれぞれの細胞生残率の稼働電流による比較を示した。いずれの条件においても50 μAでの稼働は細胞生残率の優位な増加に寄与していた。

研究発表

1. 2022/9/7、京都・宇治、第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会
「BNCT後の腫瘍細胞の免疫プロファイルの変化に関する検討」と題して発表した。

研究会等の開催

なし

発表論文

なし（今後、本成果を反映させたヒト臨床試験の結果と合わせて発表の予定）

青森県内への波及効果

本成果によって、BNCTへの免疫チェックポイント阻害剤併用による治療の高い可能性が明らかになり、人の臨床試験への道が拓けた。現在、製薬企業との共同研究により、ヒト臨床試験に向けたプロトコル作成が進められている。ホウ素中性子捕捉療法研究への社会的な関心を集める成果が示され、今後、**国内外から青森県量子化学センターの利用促進が進む**と考えられる。

上記の臨床試験の患者登録については、青森県から発信された研究成果に基づくものであることを機に、青森県で広く臨床試験の告示を行う。これによって、**県下の医療従事者のBNCTへの認知度向上により、県内の試験適格性を有する患者が円滑に最新のBNCTを受けられるようになる。**