

II BNCTの原理および適応と治療法

2. BNCTの放射線生物学

— BNCTは複雑さとともに、
ほかにない科学性を内包する

小野 公二 大阪医科薬科大学 BNCT共同臨床研究所

ホウ素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy : BNCT) にかかる放射線生物学研究を臨床放射線腫瘍学に資する研究という視点で見ると、正常組織と腫瘍への影響 (効果) を論理的かつ、特に線量との関係を定量的に示す研究が最重要かつ不可欠と考える。本稿では、そうした視点から筆者の最近の研究の成果を述べる。

熱外中性子を用いたBNCTにおける放射線量は、基本的に4種の放射線量の混合である。 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反応の線量 (以下、ホウ素線量)、 $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$ 反応の線量 (窒素線量)、 $^1\text{H}(n, n')^1\text{H}$ 反応の線量 (水素線量)、そして随伴する γ 線量である。ホウ素線量のほかは非選択的線量で、細胞や組織に均一に付与される。そのため、中性子分布がわかれば精度良く推定でき、線量の把握は簡単と言える。これらには一定の生物学的効果比 (relative

biological effectiveness : RBE) を乗じ、X線等効果線量に変換できる。

複雑なホウ素線量の
X線等効果線量評価

かたや、ホウ素線量のX線等効果線量を評価することは難しい。正常組織では、晩期障害のX線等効果線量の評価が特に難しい。その理由は、晩期障害が単一の細胞集団への生物学的効果ではなく、複数の細胞集団への生物学的効果が複合しているからである。この点は、X線による放射線生物学研究においても十分に解明されていない。X線の場合と異なり、ホウ素薬剤の集積が細胞種によって異なるので、巨視的ホウ素濃度が等しく、照射中性子のフルエンスも等しい場合でも、組織によってX線等効果線量への換算係数は異なる。BNCT

ではRBEに類似の概念として compound biological effectiveness (以下、CBE) が下式で定義されている¹⁾。

$$CBE\ factor = [X\ 線量 - (\text{中}\ 性\ 子\ 線量 \times RBE)] / {}^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}\ 線量$$

ここで、線量は任意の生物影響 (有害事象、効果) が同頻度で生じる量である。

代表的な晩期障害である放射線脳壊死の代替指標として、放射線脊髄症を用いたCBE値の求め方を図1に示す²⁾。

この手法にも問題点がある。中性子ビーム線量13.6GyのRBE“1.4”を、ホウ素化フェニルアラニン (以下、BPA)、ボロカプテート (以下、BSH) でそれぞれ異なる中性子ビーム線量8.9Gyと5.4Gyに乗じている。しかし、中性子ビームは高linear energy transfer (以下、LET) 放射線であるので、RBEは線量によって変化し、5.4Gyの方が8.9Gyよりも大きいはずである³⁾。別の点は、指標の50%の障害発生確率は、本来なら5%程度が許容上限であるので、その意味ではふさわしくない指標と言える。

ホウ素線量の計算も問題点の一つである。当該組織の巨視的ホウ素濃度のほか、血中のホウ素濃度に等しいと仮定して計算する。臨床BNCTでは、血中ホウ素濃度が容易に把握できる点と、正常組織の晩期障害には血管損傷が深く関与しているとの考えに基づいている。便利であっても適切か否かは別である。これによって生まれる問題点について次に述べる。

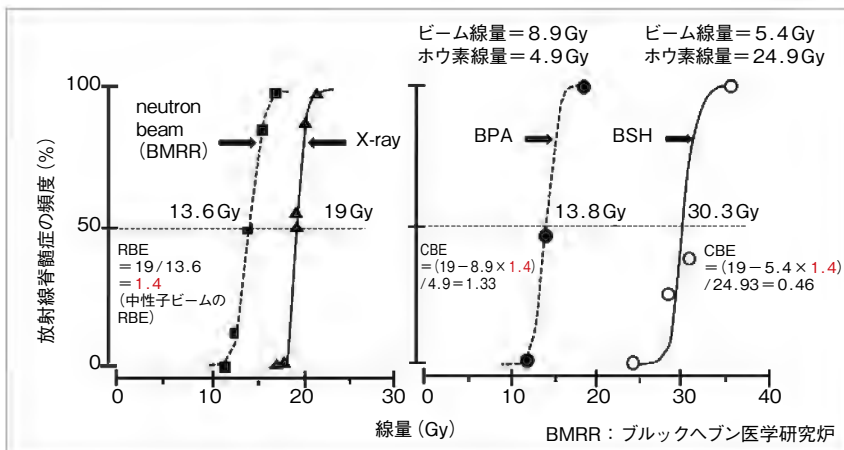


図1 放射線脊髄症を指標にしたCBE値の決定
(参考文献2)より引用改変)

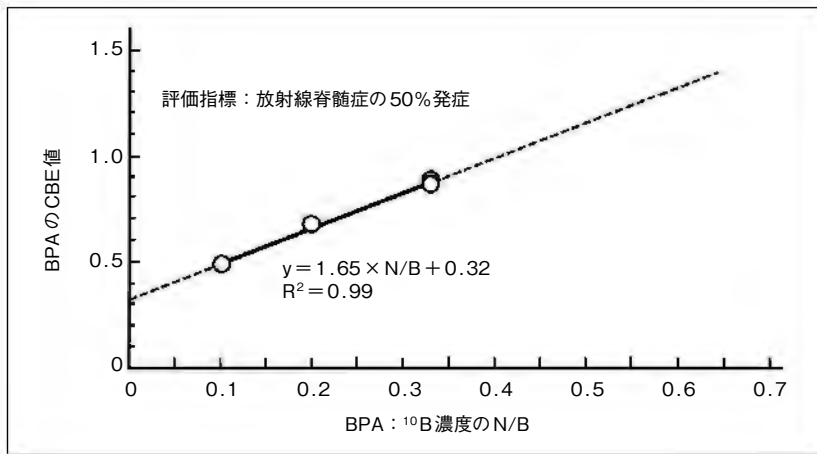


図2 BPAの放射線脊髄症におけるCBE値とホウ素濃度のN/Bの関係
(参考文献4)より引用改変)

表1 中性子のRBEとBPAおよびBSHの諸組織に対するCBE値

radiation	tumor	brain	skin	mucosa	lung	liver
thermal N.	3	3	3	3	3	3
epithermal N. $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$	3	3	3	3	3	3
BPA	3.8	0.32 + N/B × 1.65	2.5 (0.73)	4.9	0.23 + N/B × 1.80	4 ~ 1 ; 0 Gy ~ 4.5 Gy (?)
BSH	2.5	0.36	0.8 (0.86)	0.3	?	0.9 (?)
γ -ray	1	1	1	1	1	1

()内の数字はCBE factors for late response

表2 腫瘍の物理線量 (Gy) に占める放射線の各成分
血中 ^{10}B 濃度: 40 ppm, T/B: 2.8

depth (cm)	$^{14}\text{N} (n, p) ^{14}\text{C}$	$^1\text{H} (n, n) ^1\text{H}$	γ -ray	$^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$
0	0.06	0.53	0.19	3.9 (83.3%)
2	0.17	0.32	0.34	11.6 (93.3%)
6	0.11	0.17	0.29	7 (92.5%)
8	0.05	0.09	0.2	3.4 (90.9%)
10	0.02	0.06	0.13	1.5 (87.7%)

放射線脊髄症をエンドポイントに、BPAとBSHのCBE値が数多く報告されているが、BPAでは値の幅が大きい。これでは臨床応用で困るので、原著論文のデータを詳細に再解析した。その結果、原因は主に実験時の正常脳ホウ素濃度(N)を一律に血液ホウ素濃度(B)に等しいと見なしたことにありと判明した。この点を修正すると、BSHのCBE値は血中ホウ素濃度に対して一定値となる。一方、BPAのCBE値はホウ素濃度の組織/血液比(N/B)の関数として表せることがわかった⁴⁾(図2)。

この知見は、N/B=0時のBPAのCBE

がBSHのCBEにほぼ等しい(0.32 vs. 0.36)ことから、BSHは正常脳組織には浸透できないと考えなければ説明できないし、BSHに関する研究の知見とも一致する。同様の再解析と考察を肺のCBEに行い、肝細胞に対する急性影響についても、前報告の見直しによって大幅に小さくなった新しい値を提案している⁵⁾。これらを含めて組織ごとのCBE値の一覧を表1に示す。

このようにホウ素化合物のCBEを決めるには動物実験によるほかはなく、必要なすべての組織のCBEが判明しているわけではない。腸管、腎臓、筋肉、骨

などについてはいまだ正式な報告がない。将来のBNCTにとって最重要の、放射線生物学的研究の課題である。

腫瘍における生物学的X線等効果線量

腫瘍の線量評価も複雑さは同様である。通常は、各線量成分に固有のRBE固定値やCBE固定値を乗じて合算される。しかし、この計算ではX線等効果線量が不自然に大きくなり、X線治療の反応の経験的線量と大きく乖離する。低・高LET放射線の混在ビームの生物学的効果は、単純にそれぞれのRBEを乗じて合算したRBE-weighted doseでは不十分である点は容易に想像できる。低・高LET放射線間に相乗効果が生じるからである。そこで、相乗効果を考慮したphoton-isoeffective (IsoE) doseの概念が提案された⁶⁾。ただ、ここでもホウ素線量の効果に腫瘍差はないと仮定されている(その点はRBE-weighted dose法と同様である)。この新手法では、X線等効果線量はずっともらしい値に低下する。しかし、皮膚悪性黒色腫での線量効果関係を腫瘍体積をも勘案して解析しても、線量と完全奏効(以下、CR)率との関係は明確ではない。5~30 Gy (Iso E)の腫瘍の反応を5 Gy (Iso E)幅で見ると、CR率は0%、35%、72%、33%、56%である。 $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$ 反応の α 粒子とLi原子核は、LET-RBE関係で言えば、over kill領域にある。したがって、物理線量が等しければ生物学的効果に差を想定し難いと考えるのが普通であろう。京都大学複合原子力科学研究所(旧・京都大学原子炉実験所)の研究治療症例で腫瘍の物理線量成分を見ると、ホウ素線量が実に90%以上を占めている(表2)。

この不整合は「 $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$ 反応の α 粒子とLi原子核の持つ生物学的効果は腫瘍で差がない」との考えを再検討する必要性を思わせた。そこで、かつて発表した5種の腫瘍株を用いてBNCT効果を調べた論文のデータを再解析した。BNCTの効果および中性子単独の効果は、いずれも*in vivo*処置で*in vitro*コロニー法で評価している。いずれの処置

表3 BPA および BSH のホウ素線量の D_0
(参考文献7) より引用改変)

腫瘍	BPA : D_0 (Gy)	BSH : D_0 (Gy)
EL 4	0.43	0.75
B 16-BL 6	0.91	1.25
SAS/mp53	0.52	1.44
SAS/neo	0.35	1.2
SCCVII	0.74	1.6

でも生存率は、中性子フルエンスに対して直線的に対数減少した。したがって、直線の傾きの差がホウ素線量の効果となる。中性子フルエンスと腫瘍ホウ素濃度から、 D_0 が計算できる。表3がその結果である⁷⁾。

BPA, BSHのいずれにおいても D_0 の幅が大きいのに驚く。この理由を考究した結果、粒子が細胞核にヒットする確率が、BPAでは細胞の核(N)/細胞質(C)体積比によって大きく変わることがわかり、N/Cから D_0 を高精度に推定する式： $D_0 = 0.1341 x (N/C)^{-1.586}$ が導出できた⁷⁾ (図3)。

ABE係数の考案

これを基礎に、RBEを用いない absolute biological effectiveness (以下、ABE) 係数： Gy/D_0 と、物理線量に乗じたABE線量なる新たな線量概念を提唱した⁷⁾。なお、N/Cや腫瘍細胞サイズは病理組織診断画像から求めることができる⁷⁾。BNCTでは腫瘍のホウ素濃度が予測さえできれば、照射した中性子フルエンスとで計算できるホウ素線量が細胞生存率をどこまで下げるか、個々の腫瘍について正確に予知できることを意味する。

この新たな生物線量概念で、少数例だが、頭頸部がんBNCT症例の線量と反応の関係を解析したところ、固定値の生物学的効果係数を用いた解析では弁別できなかったCR症例とnon-CR症例をうまく弁別できた⁸⁾ (図4)。



BNCTの放射線生物学にはほかの放射線治療にない複雑さがあるが、本稿の新しい線量概念で臨床結果がうまく説明できるなら、BNCTは様変わりする。

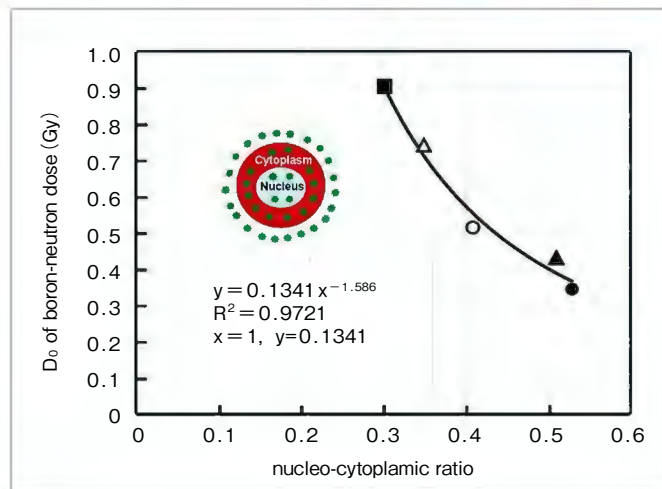


図3 BPA-BNCTの場合の D_0 とN/Cの関係
(参考文献7) より引用改変)

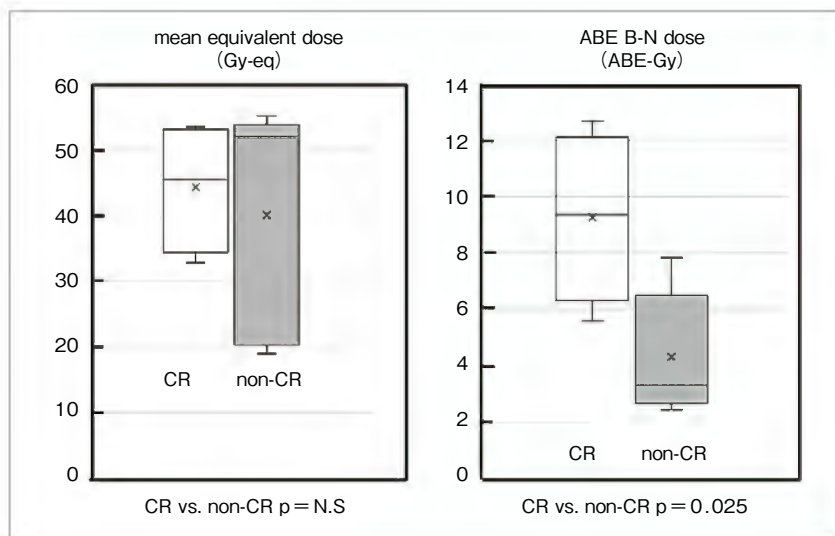


図4 ABE線量を用いたCR症例とnon-CR症例の弁別
(参考文献8) より引用転載)

¹⁸F-FBPA PETによるホウ素濃度予測と結合させれば、がん種ごとの臨床試験を経て適応承認を得るのではなく、がん種を問わない包括的な臨床試験を行うこともできる。しかも、結果を予測し、照射線量を必要量にとどめることもできる。その意味でもテーラーメイド治療であり、“Precision Medicine”が実現できる。

●参考文献

- 1) Morris, G.M., Coderre, J.A., Hopewell, J.W., et al. : Response of rat skin to boron neutron capture therapy with p-boronophenylalanine or borocaptate sodium. *Radiother. Oncol.*, 32 : 144-153, 1994.
- 2) Morris, G.M., Coderre, J.A., Hopewell, J.W., et al. : Response of the central nervous system to boron neutron capture irradiation : Evaluation using rat spinal cord model. *Radiother. Oncol.*, 32 : 249-255, 1994.
- 3) Morris, G.M., Coderre, J.A., Micca, P.L., et

al. : Central nervous system tolerance to boron neutron capture therapy with p-boronophenylalanine. *Br. J. Cancer*, 76 (12) : 1623-1629, 1997.

- 4) Ono, K. : An analysis of the structure of Compound Biological Effectiveness (CBE) factor. *J. Radiat. Res.*, 57 (S1) : i83-i89, 2016.
- 5) Ono, K., Tanaka, H., Suzuki, M. : Reevaluation of CBE value of BPA for hepatocytes. *Appl. Radiat. Isot.*, 161, 109159, 2020.
- 6) González, S.J., Santa Cruz, G.A. : The photon-isoeffective dose in boron neutron capture therapy. *Radiat. Res.*, 178 : 609-621, 2012.
- 7) Ono, K., Tanaka, H., Tamari, Y., et al. : Proposal for determining absolute biological effectiveness of boron neutron capture therapy—the effect of ¹⁰B (n, α) ⁷Li dose can be predicted from the nucleocytoplasmic ratio or the cell size. *J. Radiat. Res.*, 60 (1) : 29-36, 2019.
- 8) Aihara, T., Hiratsuka, J., Kamitani, N., et al. : Boron neutron capture therapy for head and neck cancer : Relevance of nuclear-cytoplasmic volume ratio and anti-tumor effect.—A preliminary report—. *Appl. Radiat. Isot.*, 163 : 109212, 2020.