

特別講演

放射線の生体作用と中性子を用いた治療への展開

京都大学原子炉実験所

教授 小野 公二

先程ご紹介いただきました京都大学原子炉実験所の小野でございます。今日の講演の主題は「中性子を用いた治療」ですが、その導入のために、最初に放射線全般の話、すなわち放射線・放射能の発見から、放射線障害の歴史及びその基礎研究についてお話ししたいと思います。

1 放射線・放射能の発見

1.1 放射線(X線)の発見

皆さんもご存じのように、生物は太古から自然放射線を浴びており、生命は其中で進化を遂げて今日に至っています。しかし本当の意味で放射線というものを認識し、その人体影響を知るに至ったのは、1895年にレントゲンがX線を発見してからです。11月8日に彼は偶然、陰極線の実験をしていて、何か分からないものが出てくることに気付くわけです。その当時は、陰極線というものの正体も実は分かっていませんでした。これがエレクトロン(電子)であるということ、のちにトムソンによって解明されました。

1.2 放射能の発見

もう1つ、放射線の関係で大事なのは放射能という概念です。放射能を発見したのはベクレルですが、その発見は1896年2月ですから、X線が発表されて間もないころです。放射能という言葉に定義を与えたのは、皆さんもご存じのように、キュリー夫妻です。「物質が(原子核の崩壊によって)放射線を出す現象」を放射能と定義したのはキュリーです。ですから、かつて放射能の単位がキュリーと言われたのは、そのことに由来するわけです。それから、ラジウムを発見してそれを純化して、その原子量を決めたり、しかもそのラジウムが医学にも非常に役立ったということで、「キュリー夫妻のラジウム発見」のインパクトは「ベクレルの放射能の発見」よりも、社会的な意味では大きいといえます。現在ではご存じのように、放射能の単位はベクレルになっています。

2 放射線障害

2.1 初期の放射線障害の報告

非常に早い時期から放射線の生体に対する影響が報告されています。そのいくつかの例をお話します。

- (1) 1896年5月には、ダニエルという研究者が、頭蓋への放射線の長時間にわたる研究から20日後に脱毛が起こったということを報告しています。
- (2) 1896年7月には17歳の少年に現れた皮膚炎が報告されています。どういう少年であったかと言うと、X線の商業透視というのがあって、「実際に身体の内部が見えますよ」というように肺や心臓の透視照射の実演をやったのです。しかも、1日に1~2回、1回に5~10分、これをずっと4週間続けて照射しました。そうすると、皮膚に影響が出てきたというわけです。
- (3) 1897年ごろにもいろいろな報告があります。8月にモスクワで開催された第12回国際医学会議で、「放射線の影響はその場では実感がなく、病変は後になって現れてくる、治療が遅いことによって特徴づけられる」ということがすでに報告されています。それから「急性型と慢性型があるということ。急性型はX線の長時間にわたる照射の後に、短期間のうちに突然発生するということ。慢性型は、繰り返して放射線に当たるか、あるいは少ない量の放射線に触れた場合に発生する」ということまで定義しています。
- (4) 1903年には、ベクレルのお弟子さんのピサレフという人が、パリ大学に提出した博士論文の中で、非常にまとまった形で放射線の生体反応、特に皮膚の反応の特徴を書いています。ここに書いていることは、現在でもそのまま通用するほど正確な観察です。例えば、「照射の間隔が開けば開くほど効果は小さくなる」、「放射線の質が変わったら、皮膚の病変が変わってくるだろう」というようなことも書いてあります。

2.2 放射線障害の歴史的変遷

放射線障害は歴史的に3期に分けられます。第1期は先程言ったように職業的な障害です。商業透視の犠牲になった17歳の少年などもこの障害です。それから放射線や放射能の研究者が放射線によって随分障害を受けました。

第2期は放射線治療障害です。放射線、放射能が発見されてから間もなくして、放射線治療が行われました。しかし最初のうちは線量と反応の正しい関係がよく分かりませんでした。急性反応と慢性反応があるのは分かっていたのですが、それがどのくらいの線量で、どういう現象が起こるかがよく分からなかったもので、かなり無理な治療をしたようです。治療装置そのものが非常に不完全であったために、過剰の照射が起こっていろいろな障害が起こりました。しかし現在では、装置も随分と改良されました。特にがん病巣の3次元的な広がりに合わせて、線量分布を工夫して集中的にそこに放射線を当てることのできるのです。放射線治療にともなう障害は非常に少なくなっています。何かの誤りが起こったり、極めて不十分な知識の人が治療を行わない限り、とんでもない障害は普通は起こりません。第3期は公衆被ばくに伴う確率的障害、すなわち放射線発がんです。何が大切かと言うとやはり、発がんが問題であり、放射線障害防止法の基礎になる考え方です。

3 放射線障害の基礎研究

3.1 種々の生物の放射線急性死

(スライド1)

最初のころの放射線障害の研究は皮膚、毛髪を含めた皮膚の反応が中心だったのですが、だんだん研究が進むに従って、血管内皮の変性、全身照射による急性放射線死、骨に対する影響、血液に対する影響がだんだん分かってくるようになりました。

例えば、このスライド1は生物に全身照射をして、どのくらいで50%の動物が死ぬかというデータ(急性死における半数致死線量)です。この中に「ヒト」というデータがありますが、これは実験するわけにはいきませんので、被ばくした放射線事故や広島原爆のデータです。ヒトの場合で言うと、4 Gy 全身照射されると、30日以内に50%の人が死ぬことになります。全体的に哺乳動物の半数致死線量は当然低いところにあるわけですが、同じ哺乳動物でもヒツジなどは、随分低い線量で死んでしまうことが分かります。このように種によってかなり、放射線に対する耐性、感受性が違います。

種々の生物の急性死に対するX線半数致死線量

(哺乳動物では30日)

ぞうりむし	3000~3500 Gy
<i>B.mesenterium</i>	150 Gy
アメーバ	1000 Gy
酵母	300 Gy
大腸菌	56 Gy
蝸牛	80~200 Gy
カメ	15 Gy
カエル	7 Gy
金魚	6.7 Gy
ラット	6.75 Gy*
ウサギ	8.4 Gy
ハムスター	9.0 Gy
マウス	7 Gy*
サル	5.25 Gy*
モルモット	2.6 Gy
ヒト	4 Gy*
イヌ	3.7 Gy*
ヤギ	2.3 Gy
ブタ	2.0 Gy
ヒツジ	1.6 Gy

哺乳動物の値は体軸における吸収線量 (Bond より)

* : Vriesendorp と van Bekkum より

スライド1

3.2 臓器・組織の放射線感受性

(スライド2)

生体に対する放射線障害というのは、どの組織が障害のターゲットになるかによって、例えば、「照射を受けてから何日くらいで死ぬか」ということも決まってきましたし、「50%がどのくらいの線量で死ぬか」ということも決まってきました。スライド2に示すように、例えば、非常に低い線量で起こるのは造血系の障害です。マウスに約6 Gy 照射しておくと、30日くらい観察しておけば、その間に大体半数のマウスが死んでしまいます。それからもう少し高い線量を当てると、今度は腸管の上皮がやられて、腸管

細胞再生系	造血組織	腸上皮	皮膚	精巣	水晶体
正常な分化過程	4 4 4 4日	2日	2週間	3~4週間	1/2~3年
正常な成熟過程	1 7~10 7 100日	2日	2週間	4~8週間	
照射による変化	免疫能低下 血液凝固時間延長 食作用低下 酸素輸送低下	絨毛の短縮と喪失、出血、下痢	紅斑、萎縮、潰瘍	一時的または永久不妊	白内障

図13-3 細胞再生系(造血組織・腸上皮、皮膚、精巣、水晶体)の分化・成熟過程と照射による変化(Henshaw より改訂)

スライド2

の絨毛が全部壊れてしまいます。腸の上皮細胞が腺窩の幹細胞から分裂して先端まで行って脱落するのに数日かかるので、大体5日までに死ぬべき動物は全部死んでしまいます。LD₅₀₍₃₀₎、すなわち30日以内に50%の動物が死ぬ線量が造血系の障害を反映し、5日までの間に50%の動物が死ぬ線量が、腸管の上皮の障害を反映していると言われています。1999年に起こったJCOの事故では、一番たくさん放射線を浴びた大内さんが18 GyEq ぐらいですから、最終的には腸管がだめになって、大量の出血や体液の喪失が起こって亡くなりました。

3.3 白血病とその他のがんの相違一吸収線量反応曲線一

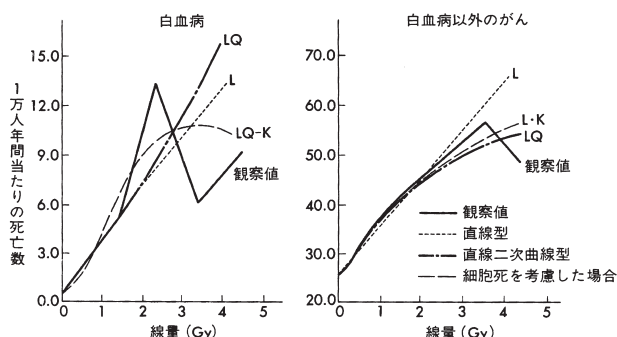
(スライド3)

スライド3は白血病とそれ以外の発生部位のがんについて、広島の被ばく者のデータから推定したものです。これを見ると、白血病以外のがんの発生と白血病の場合では、線量と発生率の関係は、少しパターンが違うということが分かります。白血病の場合は、線量が高くなれば高くなるほど発生率がぐんと上がり、直線(L)モデルよりも直線二次曲線(LQ)モデルの方が近似しています、片一方の白血病以外のがんは線量に対してほぼ直線的に上がっていくという特徴があります。

3.4 白血病とそれ以外のがん発生の相違一原爆放射線誘発がん発生の時間的経過一

(スライド4)

白血病は、被ばくが起こって比較的短い2、3年後ごろから始まって6年後がピークで、その後ずっと下がっています。白血病以外の固形がんは、10年ぐらいの潜伏期間を置いて、歳とともに発生率が上が



白血病および白血病以外の全部位のがんにおける臓器吸収線量反応曲線
(観察値および推定値)(清水らより)

スライド3

っています。これは、被ばくをした人がだんだん歳をとっていきますから、自然発がんが当然起こってくるわけで、その点が白血病と固形がんは違います。

3.5 放射線誘発白血病の特徴

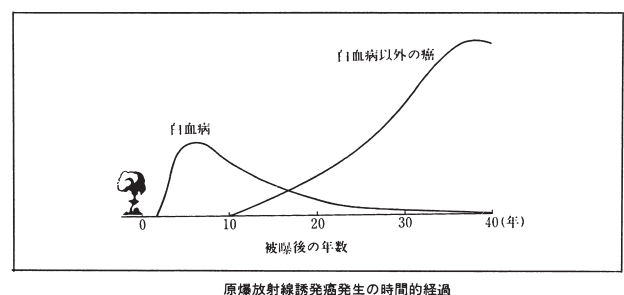
これらのデータから白血病は次のような特徴があると言えます。

- (1) 潜伏期間が短縮して線量依存性がある。
- (2) 線量効果関係から見ると、直線二次曲線(LQ)モデルに従う。
- (3) 放射線が直接ヒットを増加させる(直接作用)。すなわち、白血病の原因になる細胞の標的にヒットを起こし、そのために白血病の頻度が上がる。この標的とは何かと言うと、もちろんDNAです。直接、細胞が死に至らない程度に損傷が起こって、それが原因して白血病が発生するというふうに理解すべきであるというのが、現在の考え方です。

3.6 放射線誘発固形がんの特徴

それに対して固形がんは白血病と違い、次のような特徴があるといわれています。

- (1) 線量に対しては直線的に発生率が上がる(線量効果関係は直線モデルに従う)。
- (2) 潜伏期間が不変である。
- (3) 放射線照射が遺伝子の突然変異を長期間にわたって間接的に増加させる。この増加の程度は線量に比例する(間接作用)。
- (4) 放射線を浴びることによって慢性の炎症、酸化ストレス、染色体異常の増加が起こる。そういう記憶を細胞が長期間保持して、遺伝子の不安定性が起こり、それが原因となって全体的にがん発生頻度が増加する。



スライド4

3.7 広島、長崎原爆線量評価の変遷—線量限度の見直し— (スライド5)

そうした理解と同時に、防護という観点で生体作用をよく理解して障害を防ぐという点から言えば、「放射線の線量が上がったときにどういう障害が起こるのか」、「その障害は爆心地からの距離に応じてどの程度の線量に対応するのか」ということを正確に評価することが大事なわけです。線量評価はT65D(1965年評価)とDS86(1986年評価)では、ガンマ線の寄与が随分変わってきています。スライド5に示すように、1986年の評価では、ガンマ線が増えて中性子が減っています。こういうデータを基にして放射線の許容量の規準が作られているわけです。ガンマ線と中性子の比率の変化が放射線の許容限度(線量限度)の見直しに繋がってくるわけです。

このように日常的に我々が使っている放射線の生体作用をよく知って、限度をよく踏まえて使うということは、とても大切だろうと思います。

4 中性子発見

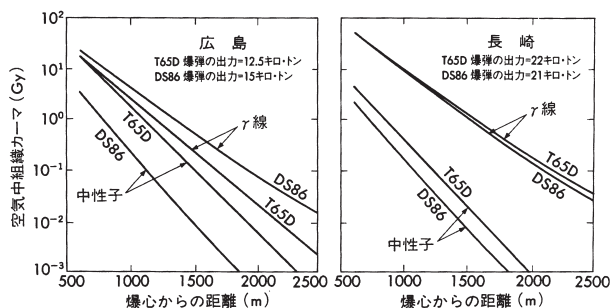
4.1 中性子発見前史

これから中性子のお話をします。中性子というのは非常に面白い粒子です。中性子が発見されたのは、プロトン(陽子)とか電子とかそういうものに比べると一番最後に、最終的には1934年に発見されます。この1934年の中性子の発見に至る大きなドラマがありました。1930年にボーテという人とベッカーという人が、ポロニウムのアルファ線をベリリウム箔にぶつけると極めて透過力の強いガンマ線が出ることを観測しました。このときどうして彼らがガンマ線と考えたかと言うと、当時、電氣的に中性であるのはガンマ線しか知られていなかったからです。ア

ルファ線とベータ線とガンマ線の3種類は知られていましたが、このときに電氣的に中性であるのはガンマ線しか知られていませんでした。だからこれはガンマ線だろうと考えたわけです。このような非常に透過力の強い放射線が出るということは、最終的に中性子の発見者になるジェームス・チャドウィックやフレデリック・ジョリオとイレヌ・キュリーの夫妻によって追試、確認されています。

4.2 ジュリオ・キュリー夫妻の大失敗

ところが、ここでキュリー夫妻の娘のイレヌ・キュリーとその娘婿であったフレデリック・ジョリオは、大変な失敗をするわけです。考え違いをするのだけでも、発生したガンマ線が非常に奇妙な振る舞いをするということに気がきます。しかしそれを間違って解釈してしまいます。どういうことが分かったかと言うと、彼らは追試実験をして、発生したガンマ線は鉛の半価層が4.7センチ以上で、非常にエネルギーの高いものであるということ。それからこのガンマ線をパラフィンに当てると、反対側にガンマ線が透過し、同時に陽子が飛び出してくるということもを見つけました。これはほとんど中性子を発見したことに等しいことなのですが、彼らは解釈を間違ったのです。彼らはどう解釈したかと言いますと、これはコンプトン散乱ではないかと考えたわけです。ガンマ線が原子に当たると電子が弾き飛ばされて出てきます。そして自分自身(ガンマ線)を散乱させる。そのときに電子ではなくて、陽子がコンプトン散乱されたのではないかと考えました。ところがその陽子のエネルギーを調べてみると、5.7MeVと非常に高い。そこでコンプトン散乱の式とエネルギー保存則を用いて計算しました。このコンプトン散乱の式というのは、仁科芳雄博士がニールス・ボーア研究所にいたときに、アメリカ人のクラインと一緒に確立した式です。この式で計算すると、ガンマ線のエネルギーは実は50MeV以上になる。これは尋常な値のエネルギーではない。不思議なことにこのエネルギーは、ポロニウムからのアルファ線、最初、ベリリウムの箔に打ち込まれるポロニウムが出てくるアルファ線のエネルギーよりも大きいという非常におかしなことが起こったわけです。しかし彼らの頭にはコンプトン散乱ということがあったものですから、これはガンマ線だと結論付けたわけです。しかし、非常に何か変なことが起こっている、尋常では理解できないことだということを彼らは感じていたのです。



広島、長崎における空中線量分布に関するT65線量とDS86線量の比較
(日米原爆線量再評価検討委員会報告書より)

スライド5

4.3 中性子の発見—ジェームス・チャドイックの幸運—

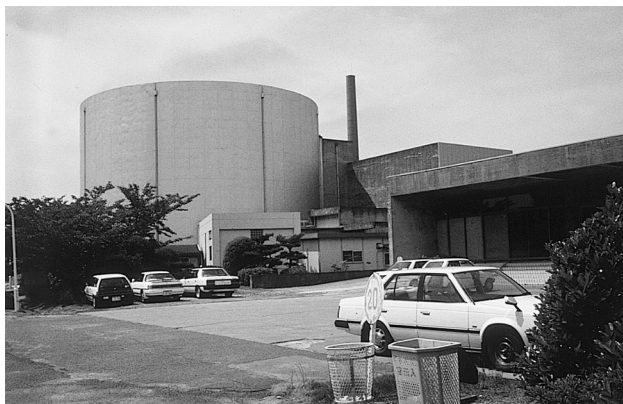
このジュリオ・キュリー夫妻の実験をジェームス・チャドイックも追試しました。ところがチャドイックは別の考え方をしました。実は、こうした奇妙な現象は、ベリリウムからの放射線をガンマ線ではなくて、陽子とほぼ等しい質量を持った中性の粒子と考えることによってうまく説明できることに彼は気付きます。どうしてこういうことに気付いたかと言うと、チャドイックがこの実験をするよりも10年以上前の1920年の6月3日に、チャドイックの先生であったラザフォードがロイヤル・ソサイエティー・オブ・ロンドンでの講演で、中性子という言葉は言わなかったかもしれませんが、そういう存在をほのめかすことを言っています。ラザフォードは、「プラスの電気を持った陽子がマイナスの電気をもらって、中性の粒子として振る舞うことがあるかもしれない」ということを言ったのです。どの程度の規模の講演会だったのか分かりませんが、特にフランス人であったジョリオ・キュリー夫妻はこの講演会に出席していませんでした。これがおそらく、ジョリオ・キュリー夫妻が発見者になれず、チャドイックに出し抜かれてしまった一つの理由があるのだと思われます。

5 硼素中性子捕捉療法

その中性子を使ってがんの治療を考えようというわけです。我々は現在、中性子を捕まえる原子として硼素(Boron)を使った硼素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy)について研究を行っています。

5.1 京都大学原子炉実験所

この中性子治療に関する研究は京都大学原子炉実



スライド6

験所で行われています。この研究所は大阪府の南にある泉南郡熊取町(関西空港駅から3つ目の駅の熊取駅から約2キロ)にあります。36万m²と大変広大な研究所の中に原子炉があります。

5.1.1 原子炉実験所と原子炉の外観 (スライド6, 7)

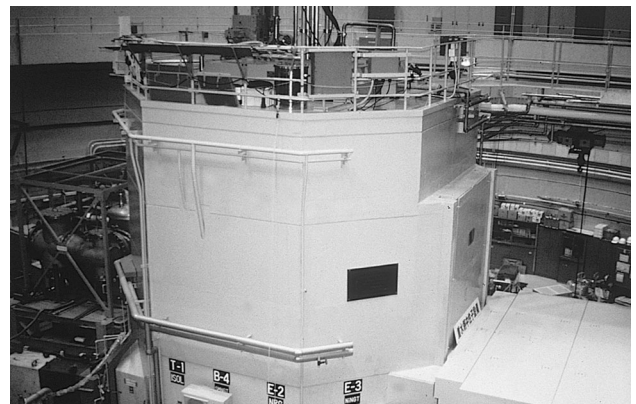
スライド6は原子炉実験所の外観、スライド7が原子炉の外観です。出力は5,000キロワットの軽水炉です。

5.1.2 原子炉の特徴 (スライド8)

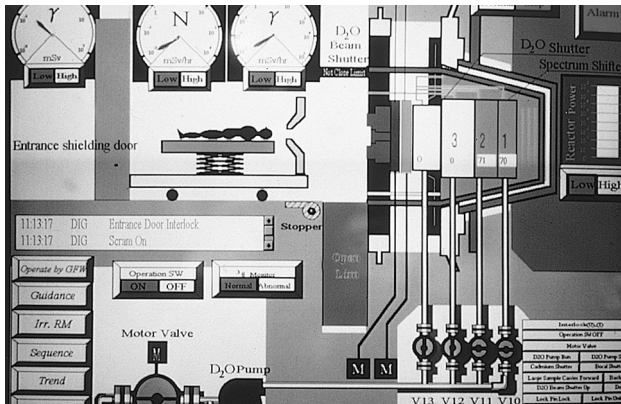
原子炉と言うと普通、発電炉のイメージがあり、どんどん熱が発生して水が沸騰しているように思われるかもしれませんが、大学における研究炉は、熱を発生させることが目的ではありません。研究炉では、ウランの分裂によって出てくる中性子を使う研究、あるいは中性子自身の研究が行われています。中性子は陽子とほぼ同じ質量を持っていますから、水の水素原子核にぶつкаると、ちょうどビリヤードの球が完全に衝突すると、走ってきた球がそこで止まって、当たった方の球に運動エネルギーを与えて飛び出していくように、中性子は止まってしまいます。ビームボードの水槽を軽水でいっぱいにしてしまうと、中性子は途中で止まってしまっていて取り出すことはできません。しかし、重水にしてやると、うまく具合にエネルギーを適当に失った中性子が出てきてくれる。それを使うわけです。スライド8は研究炉の重水設備の操作パネルです。

5.2 中性子の分類 (スライド9)

スライド9は、中性子の分類を示しており、エネルギーによって細かく分類されています。現在、私



スライド7



スライド 8

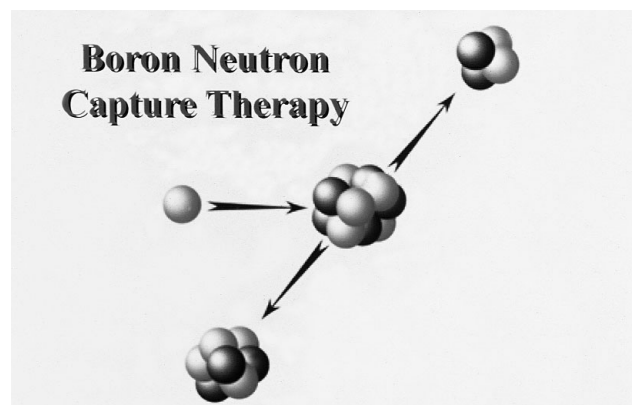
たちが使っているのは、エネルギーの低い熱中性子、あるいは熱外中性子と言われる中性子です。こういうエネルギーの低い中性子は、エネルギーの高い中性子とどこが違うかと言うと、エネルギーの高い高速の中性子(速中性子)というのは、生体内の水素原子核のプロトン(陽子)に当たって、プロトンをたたき出します。そのプロトンがDNAに傷を付けたり、いろいろな生体作用を起こします。だから中性子に当たったからと言って、中性子そのものが何か傷を付けるわけではないのです。プロトンが損傷を作ります。このことをよく理解しておいて下さい。中性子によってたたき出されたプロトンはプラスの電気を持っていますから、少し走って止まり、その間に自分が持っているエネルギーを周辺にずっと与え続けます。それによって電離が起こり、DNAに傷が付いたり、DNA鎖を切断するということが起こります。(スライド10)

それに対して熱中性子というのは非常にエネルギーの低い中性子であり、速中性子とはちょっと違った振る舞いをします。熱中性子は周囲の媒質と熱平衡にある中性子で、しかも中性子は電気を持っていませんから、原子核に取り込まれます(捕獲されます)。熱外中性子は散乱も起こるが捕獲も起こります。捕獲が起こったら何が起こるかと言うと、原子核はプロトンが一定の数あって、中性子が一定の数あって、それで平和が保たれているところに、余分な中性子が1つ入ってくるものだから、仲間割れが起こるわけです。秩序が乱れて不安定になって、核分裂が起こるわけです。硼素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy)というのは、硼素(Boron)の原子核に中性子を取り込ませることによって原子核が分裂をする。その核分裂片の粒子でもってがんを治そうという治療法です(スライド10)。

表 V-3 中性子の分類

分類	特別な名称	エネルギー範囲	反応形式
遅い中性子	超冷中性子 (ultra-cold neutron)	秒速 5 m 以下	全反射
	冷中性子 (cold neutron)	0.01 eV 以下 ($\sim 250^{\circ}\text{C}$ 以下)	
	熱中性子 (thermal neutron)	約 0.025 eV (常温)	
		秒速 2,200 m	
中速中性子	熱外中性子 (epithermal neutron)	0.5~100 eV	弾性散乱, 捕獲, 核分裂(共鳴)
	中速中性子	0.5~10 keV	
速中性子 (高速中性子)		10 keV~10 MeV	弾性散乱, 非弾性散乱, 核反応(共鳴), 捕獲, 弾性散乱
超高速中性子		10~50 MeV	非弾性散乱, 弾性散乱, 核反応(共鳴)

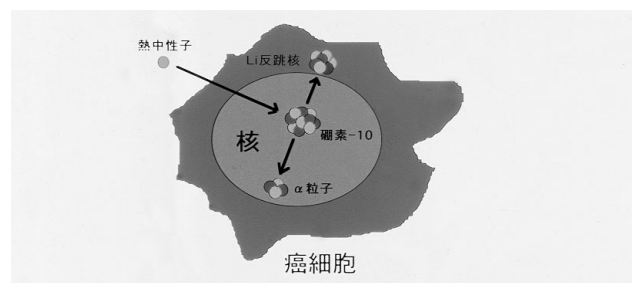
スライド 9



スライド 10

5.3 硼素中性子捕捉療法の原理 (スライド11)

硼素と言ってもどれでもいいというわけではなく、硼素-10(安定同位体)が用いられます。スライド11に示すように、硼素-10に熱中性子が当たると簡単に捕獲されます。そして硼素原子核はアルファ粒子とLi反跳核に分裂します。これらの粒子は細胞を破壊する力が非常に大きいのです。しかも、分裂した粒子が走る距離は非常に短く、両方あわせて十数マイクロンです。ですから硼素化合物が細胞の中に限局して選択的に集積し、そこに熱中性子が当たると、がん細胞だけが壊れるということになります。



スライド 11

(スライド12)

スライド12は中性子治療の原理を示しています。いびつな格好をした細胞ががん細胞で、きれいな形をしているのが正常細胞です。がん細胞と正常細胞がこのように混在しているところに硼素化合物を与えます。その硼素化合物ががん細胞にだけ集積すれば、そこに熱中性子が当たると、硼素のところだけで反応が起こってがん細胞だけが壊れる。もちろん、がん細胞だけに選択的に集積する化合物をつくるというのがなかなか難しいことなのです。

5.4 硼素-10を用いる理由

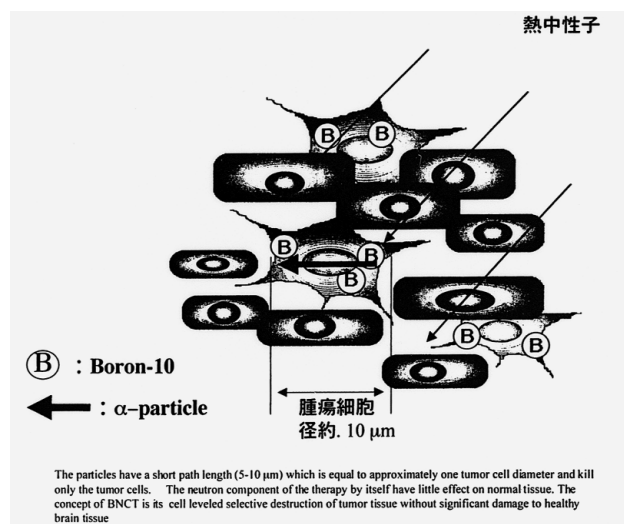
(スライド13)

どうして硼素-10を用いるかというと、中性子を取り込んで核分裂を起こす確率が非常に高いのです。スライド13は熱中性子と人体構成各元素等との核反応を示しています。核反応を起こす確率は、核反応断面積(単位はバーン： 10^{-24}cm^2)と呼ばれています。例えば、生体構成元素の中ではこの核反応断面積が比較的大きいのが窒素ですが、その値は1.81です。窒素は生体にたくさんあり、中性子を取り込んで陽子(反跳陽子)を出して炭素14に変化します。この反跳陽子も実は細胞を壊す力が大きいのです。それに対して硼素-10の方は3,600近くあり、窒素に比較して桁違いに大きいので硼素を使っているわけです。

5.5 アルファ粒子のLET(線エネルギー付与)

(スライド14)

LET(線エネルギー付与)という概念があります。粒子が走り始めて止まるまでの間に、止まる過程で

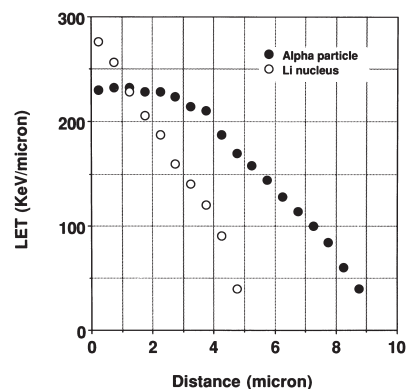


スライド12

熱中性子と人体構成各元素等との核反応

元素	核反応	核反応断面積 (barn)	エネルギー(MeV)
^1H	$^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$	0.322	2.22
^2H	$^2\text{H}(n,\gamma)^3\text{H}$	0.0005	6.25
^{12}C	$^{12}\text{C}(n,\gamma)^{13}\text{C}$	0.0034	4.95
^{13}C	$^{13}\text{C}(n,\gamma)^{14}\text{C}$	0.0009	8.15
^{14}N	$^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$	1.81	0.63
^{16}O	$^{16}\text{O}(n,\gamma)^{17}\text{O}$	0.00018	4.14
^{18}O	$^{18}\text{O}(n,\gamma)^{19}\text{O}$	0.00021	3.95
^{10}B	$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$	242	0.18
	$^{10}\text{B}(n,\alpha,\gamma)^7\text{Li}$	3595	2.61

スライド13



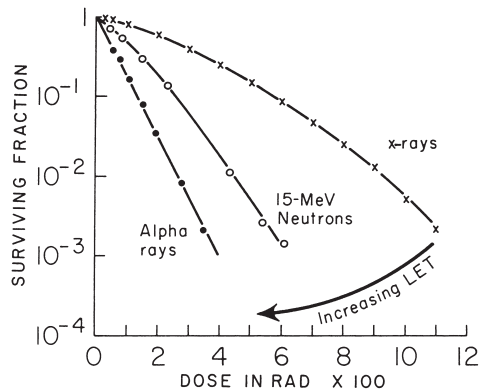
スライド14

当然、自分が持っているエネルギーを周辺の組織に与えます。LETは1マイクロメートルごとにどれだけのエネルギー(keV：キロエレクトロンボルト)を与えるかという概念です。スライド14を見ると、横軸は反応が起こったところから止まるまでの距離ですが、アルファ粒子の方がLi反跳核より長いのが分かります。アルファ粒子のLETの大半が100 keV/マイクロン以上という高い値です。

5.6 中性子の線量と生存率

(スライド15)

LETは、大きくなると細胞を殺す能力が大きくなります(スライド15)。X線などはこのLETが非常に低い(1以下)ので、線量に対して細胞を殺す力が非常に弱い。一方、アルファ粒子は先程述べたようにLETは100 keV/マイクロン以上あります。ですから非常に細胞を殺す力が大きいのです。



スライド 15

5.7 放射線の種類と OER

(スライド 16)

したがって硼素中性子捕捉療法では、X線に対して抵抗性強い腫瘍細胞でも殺すことができます。もう1つの特徴は、普通のX線は、細胞が酸素が十分ある状態に置かれているか、そうでないかによって効果が随分変わります。これをOER(酸素増感比)と我々は呼んでいます。X線の場合は、酸素がない方が細胞は死ににくく、酸素が十分ある状態ではよく死にます。X線のようなLETの低い放射線のOERは2.5～3といった値を示します(スライド16)。ところがアルファ粒子の場合は、酸素は影響しません。アルファ粒子は、酸素の影響を受けないという点でもX線とは違ったすごみがあります。

5.8 臨床試験に用いられている硼素化合物— BSH と BPA —

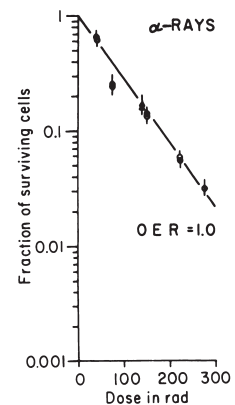
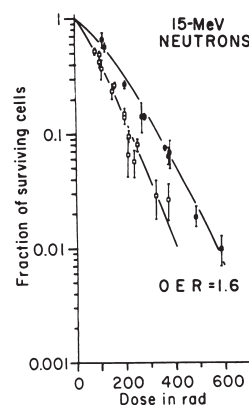
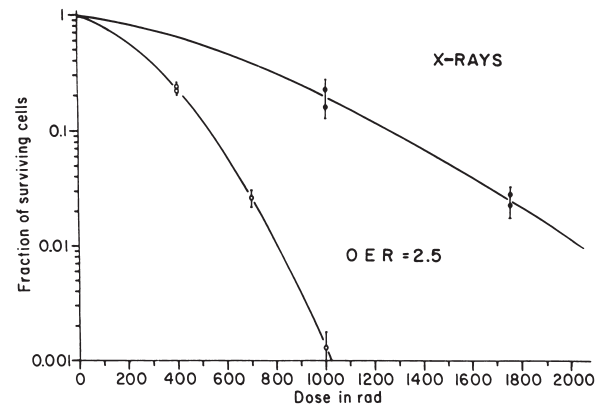
(スライド 17)

それではどういう硼素化合物を用いて研究しているのかと言うと、主として2種類の化合物を使っています。BSH(ボロカプテイト)とBPA(パラボロノフェニルアラニン)です。BSHは硼素を非常にたくさん含んでおり、スライド17左のような構造になっています。BPAはparaborone-phenylalanineの略語であり、ベンゼン環の4位(パラ位)に硼素が付いていて、あとはフェニルアラニンの構造です。実際に臨床の患者さんにも投与して、治療研究を行っています。

5.9 BSHの特徴—血液脳関門破壊による脳腫瘍への集積—

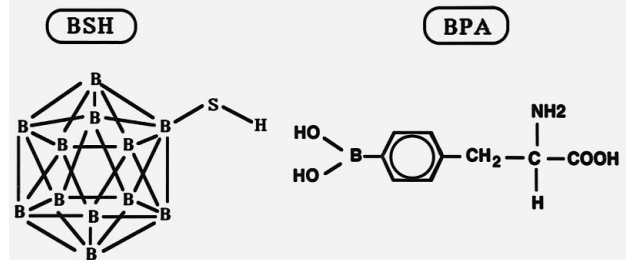
(スライド 18)

BSHはもっぱら脳腫瘍の治療に使われる硼素化合物です。このBSHにはどういう特徴があるかと言うと、BSHは腫瘍細胞が積極的に取り込むというタイ



スライド 16

臨床試験に用いられている硼素化合物

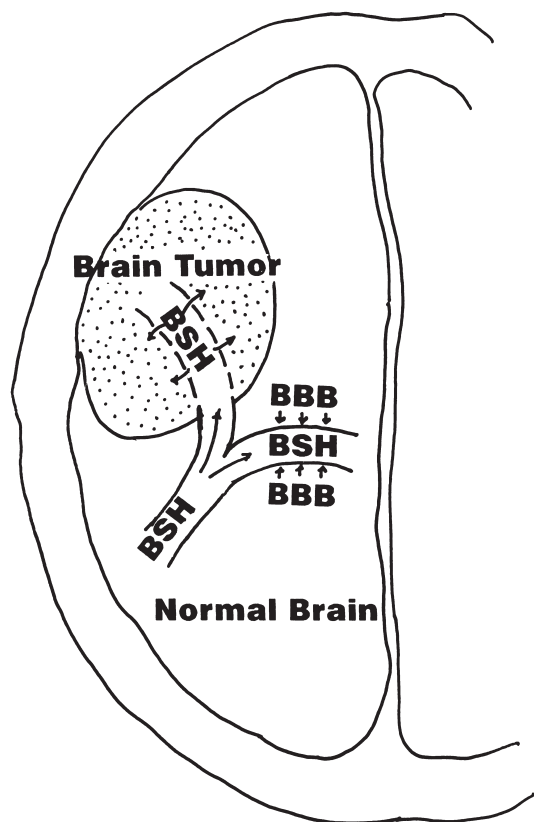


スライド 17

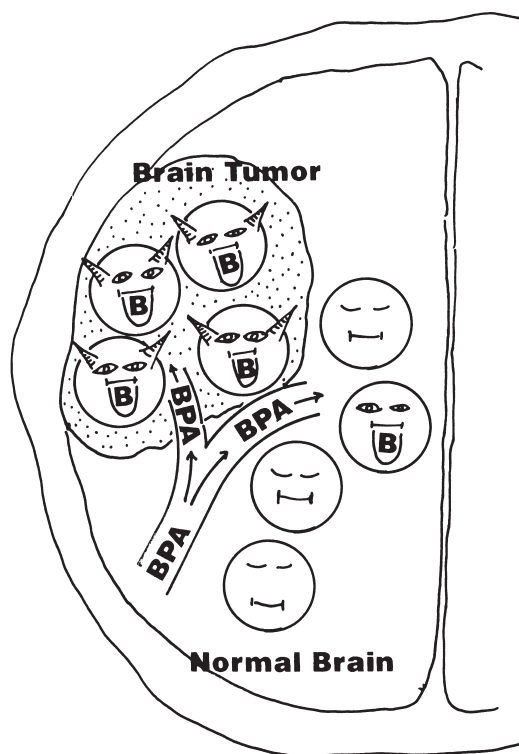
プのものではありません。しかし、スライド18に示すように脳には血液脳関門(Blood Brain Barrier, BBB)という機構があって、BSHは正常の脳組織の中には入り込めません。ところが脳腫瘍の場合は、血液脳関門が壊れていて腫瘍部に集積します。

5.10 BPAの特徴—脳腫瘍への積極的な摂取— (スライド 19)

それに対してBPAはアミノ酸の類似体です。ですからタンパク合成の非常に盛んなところには入りや



スライド 18



スライド 19

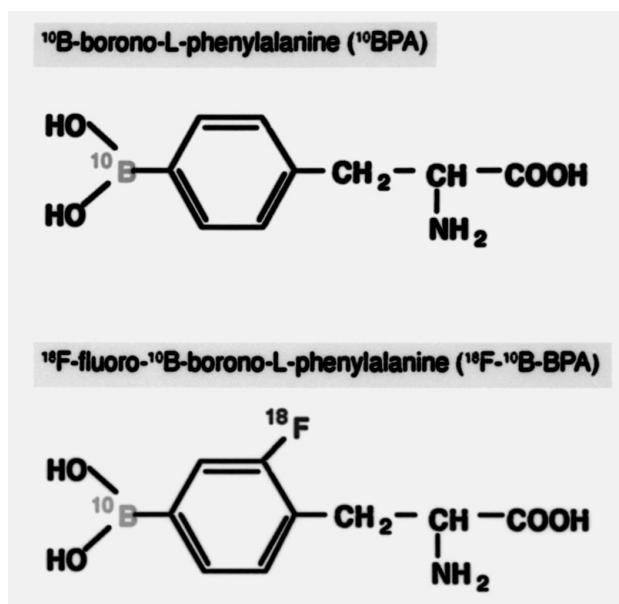
すい。正常の脳と腫瘍を比べてみると、腫瘍の方は細胞分裂してどんどん増えていますから、積極的に取り込まれます(スライド19)。一方、正常脳細胞の方には積極的には取り込まれません。このようにBPA化合物は細胞レベルで積極的に取り込まれる化合物です。

5.11 放射性フッ素標識 BPA (^{18}F -BPA) (スライド 20)

スライド20に示すようにBPAに放射性フッ素である ^{18}F で標識して ^{18}F -BPAというPET用放射性薬剤をつくります。 ^{18}F はプラスの電荷を持った陽電子(ポジトロン)を放出する核種(ポジトロン・エミッター)です。この放射性薬剤を用いると、「 ^{18}F -BPAが生体の中でどのように分布しているのか」、「脳腫瘍の部分にどれだけ集まって、正常な脳にどの程度しか入らないのか」、「血中濃度はどれだけか」ということを画像化できます。

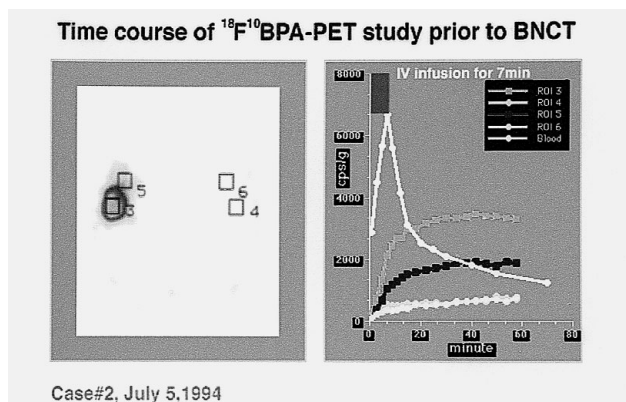
5.12 ^{18}F -BPA を用いた PET 検査 (スライド 21)

スライド21は ^{18}F -BPAを用いたPET検査の一例です。脳腫瘍の症例ですが、左図(脳イメージ)で脳



スライド 20

腫瘍が画像化されています。また、右図に示すように血中、脳腫瘍部、正常脳の放射能濃度の時間経過を追ってみると、腫瘍部に正常の脳の何倍くらい入るかということが分かります。先程言ったように、この治療が成功するためには、腫瘍細胞に、あるい



スライド 21

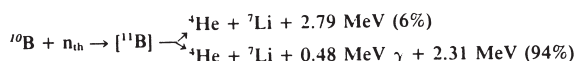
は腫瘍の領域にできるだけ選択的に硼素化合物が入ることが前提になるので、腫瘍部と正常脳の集積に差がないような腫瘍には適応できません。差が大きければ大きいほどいいのです。血中濃度がどの程度のときに腫瘍内の濃度がどの程度になるかということも、このPETデータで推測ができます。

5.13 腫瘍中や血中の硼素濃度の測定—即発ガンマ線の測定— (スライド 22)

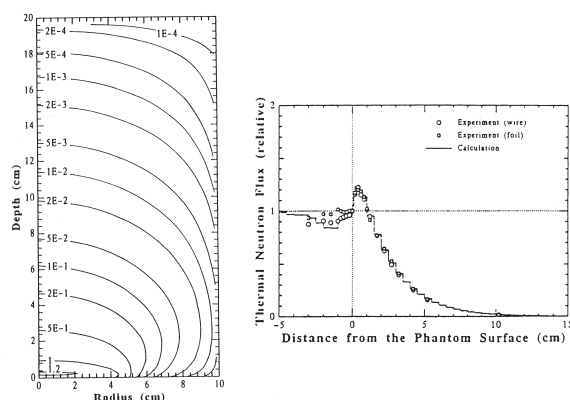
我々は、患者さんを治療する前にこういうPET検査を行っています。しかし、トレーサレベルの微量の ^{18}F -BPAしか投与しません。実際の治療のときにはもっとたくさんのBPAを投与しますから、実際に血中濃度でどのくらいの濃度が得られているのかということを調べるためには、患者さんの血液を採って実測をしなければなりません。この硼素が中性子を取り込んだときには、スライド22のような2つの反応が起こります。どちらもアルファ粒子とLi反跳粒子に分かれるのですが、94%の反応では0.48MeVのガンマ線を放出します。これを即発ガンマ線と呼んでいますが、ガンマ線の量を測ることによって、硼素が腫瘍や血中にどのくらい入っているかをppmオーダーの精度で定量できます。

5.14 熱中性子の弱点—深部の腫瘍の治療が困難— (スライド 23)

このように即発ガンマ線を測って硼素の濃度を算定してから、いよいよ治療を行います。熱中性子に



スライド 22



スライド 23

は一つの大きな弱点があります。それはどういう点かと言いますと、深くまではなかなか入らないということです。エネルギーが高い中性子の場合はずっと深くまで入ります。十数MeVのように高くなってしまうと、コバルトのガンマ線と同じようにずっと深くまで入るのですが、熱中性子のように0.025eVというような低いものの場合には、あまり深くまで入りません。スライド23右図の縦軸は中性子の強さ、横軸は距離です。例えば、5センチのところまで入ると、強度が表面の大体10分の1近くまで低下してしまいます。このままでは深い部位の腫瘍はなかなか治療できません。もちろん、これだけ落ちてでも硼素化合物が腫瘍のところに正常の部分の100倍くらい集積すれば、例えば5cmのところでも腫瘍の方が正常部分の10倍の線量を受けることになります。しかし、正常部分と腫瘍に集積する硼素の集積比が100倍というのは、実際はなかなか難しい。今、我々が使えるものでせいぜい10倍のものです。

5.15 中性子照射前の外科手術 (スライド 24)

ですから、硼素中性子捕捉療法で脳腫瘍を治療する場合は、照射前に腫瘍を可及的に除去し標的の深度を浅くし、中性子照射の際にも開頭手術をする必要があります。スライド24はその手術中の写真です。

5.15.1 開頭手術 (スライド 25)

なるべく治療ができる範囲で開頭手術をするのですが、スライド25のように空洞をつくっておきます。こうして腫瘍が残存していると思われるようなところに照射してやるわけです。照射はある程度の時間がかかりますから、そのまま大きな空洞を残して置いておくと浸出液が入ってきて、水が溜まってしま

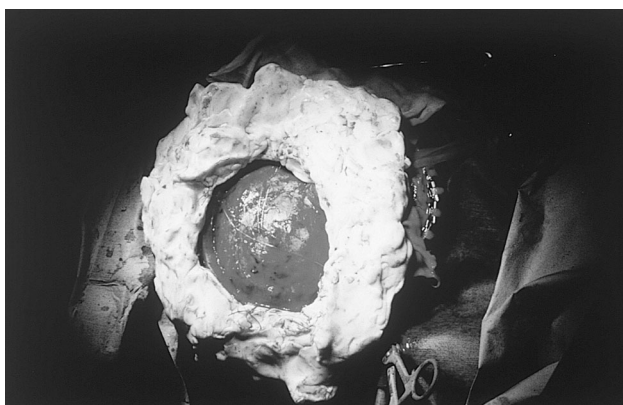


スライド 24

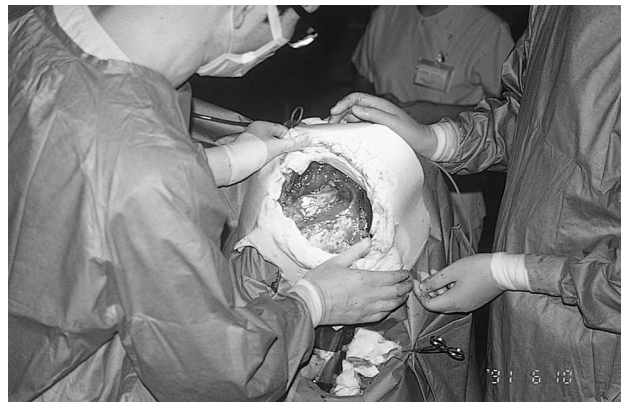
って空洞をつくった意味がなくなります。ですから水が溜まらないように、特殊なボールを入れて浸出液貯溜を防ぐ工夫が施されています。

5.15.2 脳表面に金線を張る—中性子線量算定のために放射化しやすい金を利用— (スライド 26)

分かりにくいかもしれませんが、スライド 26 では脳表面に金色の針金のようなものが見えます。これは金線です。金は中性子が当たると $^{197}\text{Au}(n, \gamma)^{198}\text{Au}$ の反応で容易に放射化されます。その放射能を帯びた量で、どれだけの中性子が当たったかということを経算することができます。JCO 事故のときにも、中性子量を測定しようと、銀行にある金貨や金の製品を研究者が集めたり、提供してもらったりしたという話を聞いたことがあるかもしれません。金はそういう意味では、中性子を測るのに非常にいいツールです。そこで、あらかじめ金線を脳表面に張っておきます。なお、スライドでは分かりにくいですが、脳組織内にも金線を刺入しておき後から金線を切り出して、それぞれの放射能の量(放射化量)を測ってやれば、どれだけの中性子が当たったかとい



スライド 26



スライド 25

うことがすぐに分かり、中性子線量分布を知ることができます。

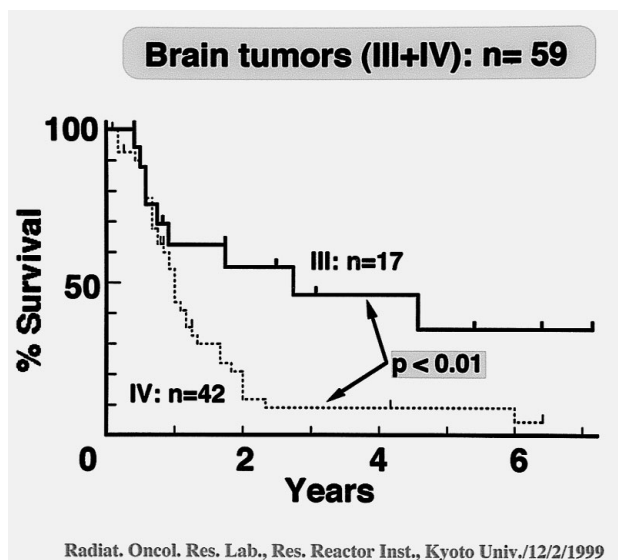
なお、手術の最終に、脳全体にラップをかけて、患者さんを中性子が出てくる照射口まで搬送します。腫瘍集積性の硼素化合物を投与してから、 $1-2 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2$ の熱中性子を 1～2 時間以内に照射します。中性子照射時間は組織中の熱中性子フラックスと硼素濃度に基づいて決定します。

5.16 脳腫瘍の治療成績

5.16.1 III期とIV期の比較

(スライド 27)

スライド 27 は硼素中性子捕捉療法でどれくらいの成果が出たかを示しています。悪性神経膠腫(malignant glioma)の中のグレードⅢは、別の名前では、anaplastic astrocytomaと言われるものですが、17例あります。グレードⅣというのは glioblastoma



スライド 27

multiforme と呼ばれ、非常に悪性度が高くX線では治療困難で、42例あります。組織別生存率を Kaplan-Meier 法によって解析したところ、5年生存率で、グレードⅣは約10%、グレードⅢは35～40%の間にあります。グレードⅣは、手術を行いX線治療をしても治る確率は非常に低く、大体5%以下です。極端なことを言えば、ほとんど治らないという病気ですから、それがわずかではあるけれども改善しているので、中性子治療の成績は悪くないと考えられます。少なくとも普通のX線治療に比べて、同等以上であると言えます。また、これらの症例の3分の1くらいは再発例ですので、それを考えると成績は悪くはないと考えています。一方グレードⅢの方は、標準的な治療成績が20～30%の間ですから、本法の成績は良いといえます。もちろん、この中にも再発例が同じように混じっています。

5.16.2 表層に局限した腫瘍と深く進展した腫瘍との比較

(スライド28)

比較的浅く局限した症例と深く進展したものを比べると、長期的にはあまり差がないのですが、短期的には5%以下の危険率で有意差があり、浅く局限した症例の方が成績がよいといえます(スライド28)。当然、病気の進展の問題もありますが、先程述べたように中性子がなかなか深くまで入りにくいという性質の反映でもあるわけです。

5.17 硼素中性子捕捉療法—世界最初の症例—

5.17.1 X線CT画像

(スライド29)

スライド29は脳腫瘍患者の頭部CTですが、硼素

中性子捕捉療法を脳腫瘍に行った世界で最初の症例です。1994年に京都府立医大の脳外科のグループと共同で実施しました。我々が行ってから半年くらいして、ブルックヘブン国立研究所(Brookhaven National Laboratory)が同じようなことを行いました。

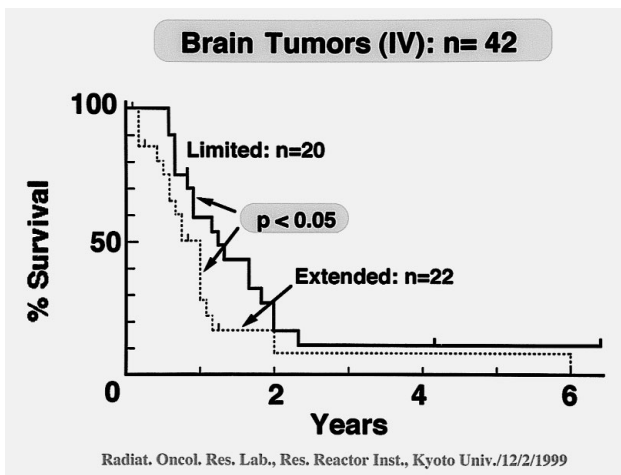
5.17.2 ^{18}F -BPA の PET 画像

(スライド30)

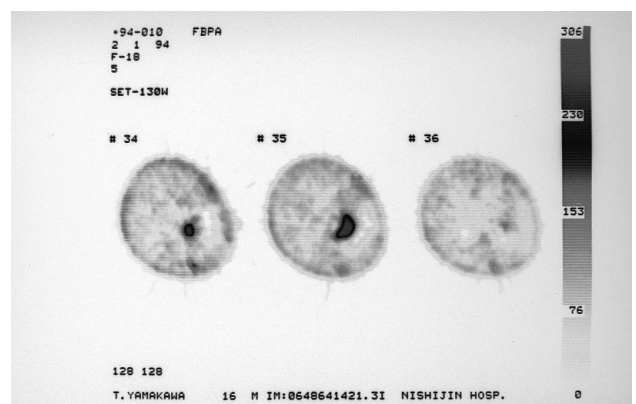
スライド30は先程からお話している、 ^{18}F 標識 BPA による PET 画像です。非常にたくさんの BPA が取り込まれているのが分かります。



スライド29



スライド28



スライド30

5.17.3 中性子照射計画

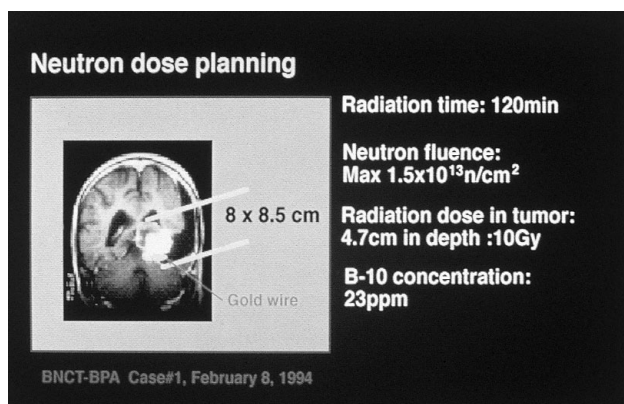
(スライド31)

BPAが集積した部位に照射をしました。スライド31は中性子照射計画を示しています。推定硼素濃度は23ppmであり、4.7cmの深さで10Gyぐらいの放射線に相当します。これは生物効果を加味しない線量です。生物効果を加味すると1回照射で30Gyぐらいの線量ですから、相当の大線量を当てていることになります。

5.17.4 治療効果

(スライド32)

スライド32は治療後の経過を示しています。PET画像では非常に反応が速く、変化を速くつかまえることができました。すなわち、3週後のPET画像では腫瘍対正常組織比が3.2から1.4に落ちています。ガドリニウムのMRIの方は、何ヶ月も経たないと腫瘍陰影が完全に吸収されません。7ヶ月後のイメージで腫瘍陰影が小さくなっているのが分かります。



スライド31

5.18 BSHを使用した症例

5.18.1 X線CT画像

(スライド33)

スライド33は別のBSHを使った京都大学の症例です。これも再発腫瘍です。腫瘍が大きくて、中心構造(セントラル・ストラクチャー)が反対側にシフトしている症例です。

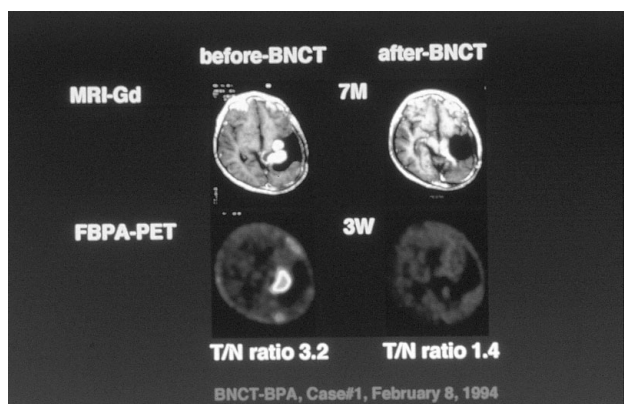
5.18.2 推定吸収線量

(スライド34)

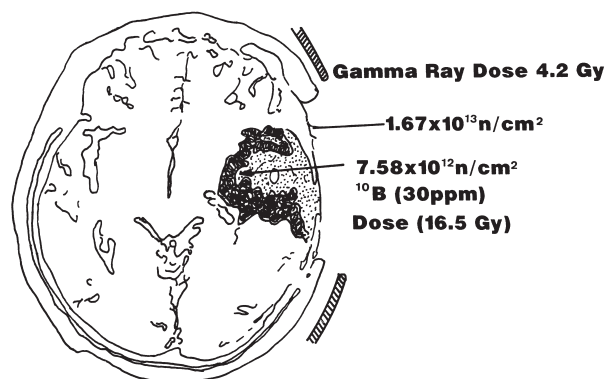
スライド34は血中濃度から推定した腫瘍内の濃度です。硼素濃度は30ppm程度と推定して照射をいたしました。



スライド33



スライド32



スライド34

5.18.3 治療効果

(スライド35)

スライド35は治療して約3週間後のMR画像です。脳外科の主治医がびっくりしたのですが、腫瘍陰影がほとんど消失しました。このように劇的に効くものもあります。

5.19 悪性黒色腫(メラノーマ)の中性子治療

5.19.1 治療成績

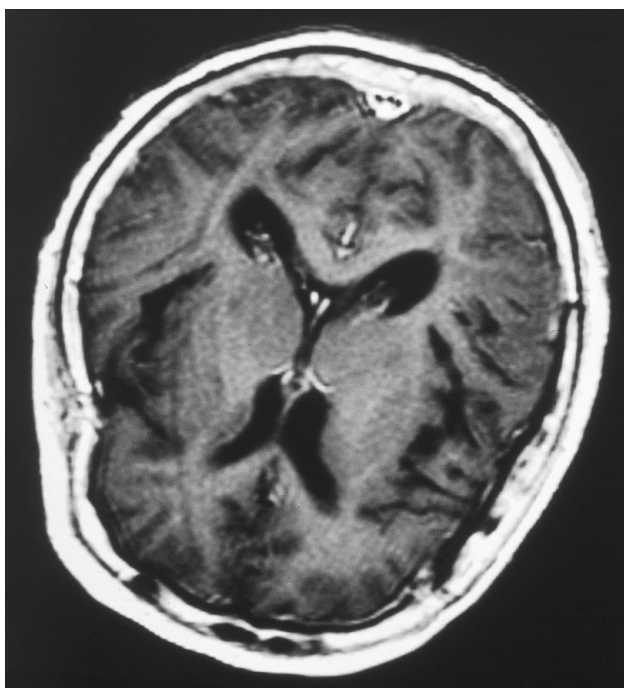
(スライド36)

もう1つの研究対象は悪性黒色腫(メラノーマ), すなわち「ほくろのがん」です。これは普通のX線に対してはなかなか抵抗性です。治らないわけではありませんが、普通のX線でこれを治そうとすると、正常の皮膚がかなり傷むことを覚悟しなくてはなりません。スライド36は悪性黒色腫に対する中性子治療の成績を示しています。これは神戸大学のグループとの共同の研究です。京大炉で治療した症例は患者数で14, 部位として16です。生存率は約60%です。

5.19.2 硼素中性子捕捉療法の利点

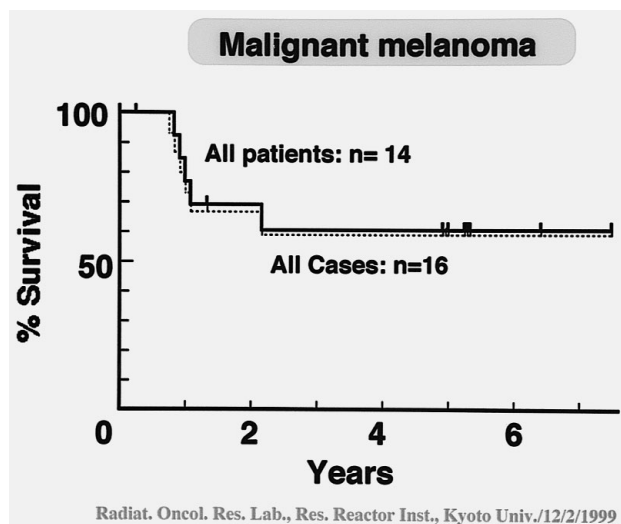
(スライド37)

悪性黒色腫は、確かに悪性のものはものすごく悪性ですが、例えば、足にできたものは、切断というような非常にラディカルな手術をやることもできるので、生存率だけから見ると、60%というのは手術とそんなに変わらないかもしれません。しかし、中

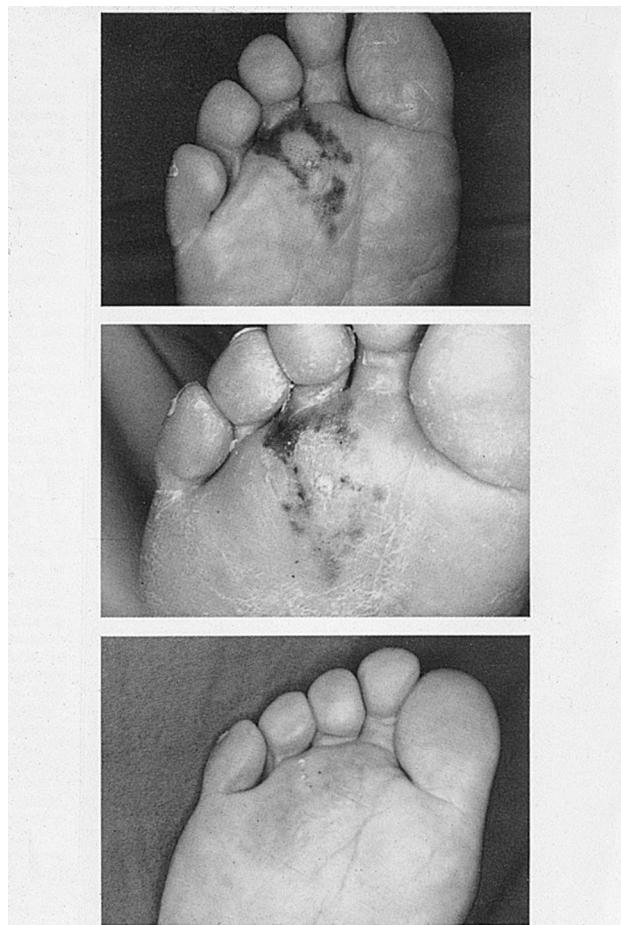


スライド35

性子治療のいいところは、スライド37の症例の治療経過を見てもらうと分かります。上の写真に示すように広い範囲に黒色腫がありますが、この症例を手術で治療しようと思えば、足首から切断しなければなりません。この症例に中性子治療を行う



スライド36



スライド37

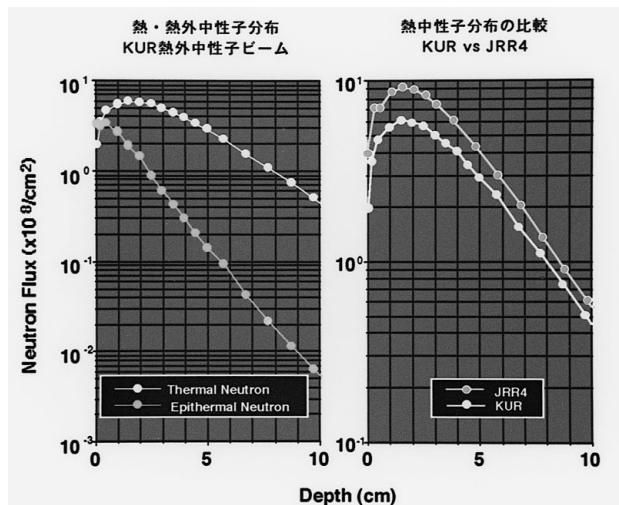
と(真中の写真は途中経過),最終的に黒色斑が完全に消えて(下の写真),しかも足がそのまま残っています。さらに,普通のX線治療と違うのは,やはり周辺の皮膚が非常にきれいな点であります。非常にQOL(Quality of Life:生活の質)が良いのがこの治療法の特徴です。先程も言いましたが,熱中性子の場合,深いところまで入らないので,深部の脳腫瘍に中性子治療法を使うのは難しい面もありますが,皮膚の腫瘍のように表面にあって,普通のX線に対して抵抗性であるようなものについては,非常に効果的です。あまり深くまで入る必要がないわけで,表面の細胞がきれいに壊れてくれればいいわけですから,そういう意味では非常に合理的な治療法であろうと考えられます。

5.20 深部病巣の治療の挑戦 (スライド8参照)

それでは,深いところまで入らないのはそのままにしておくのかというと,そういうわけにもいきません。今まで主として使ってきたのは,熱中性子という低いエネルギーの中性子です。もう少しだけエネルギーの高い中性子,すなわち熱外中性子を使う目的で,1996年に重水設備を改造しました。重水を入れるタンクをいくつかに分割してあります。このタンクを全部空にしてしまいますと,これから出てくる中性子は,熱中性子,熱外中性子及び少量の高速中性子が混ざった混合のビームを取り出すことができます。ビーム取り出しの途中にカドミウムの薄い板を入れてやると,熱中性子だけが全部除去されます。そして主として熱外中性子,それに高速中性子の混じったビームを取り出すことができます。そういうビームを使うと,熱中性子が十分に届かなかった,深いところまで中性子が届くようになります。

5.21 熱中性子と熱外中性子の比較 (スライド38)

スライド38左図の分布のように,熱外中性子は生体の中で適当にエネルギーを失って,熱中性子に変わってくれます。硼素と反応しやすい熱中性子に変わってくれます。高速中性子は高速中性子のままで突き抜けてしまいます。一方,熱外中性子自身は急速に減衰しますが,熱外中性子が生体の中で熱中性子に変わって,スライド左図のような分布を示します。例えば,表面と同じくらいの熱中性子の強度を与える深さは,6センチや7センチになるわけです。熱中性子ビームの場合ですと,表面が一番高くて,

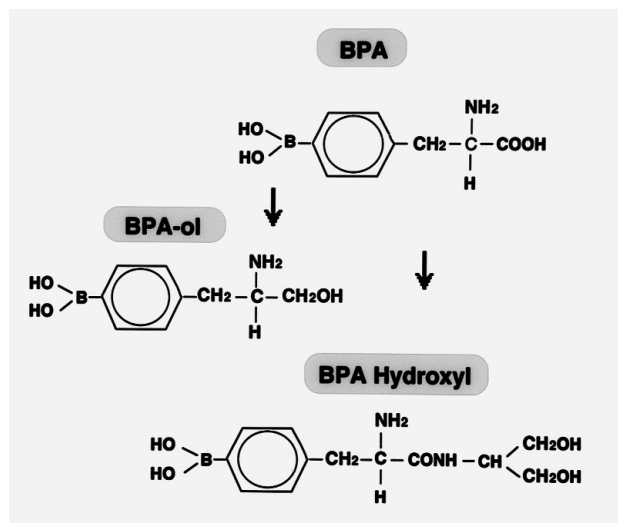


スライド 38

あとは落ちるばかりですから,そういう点では全然違います。このように熱外中性子を使うことによって,生体の中でかなり改善した熱中性子分布をつくることができます。我々は今,この熱外中性子ビームを照射して頭を開けずに治療するというプロジェクトを計画しています。

5.22 BPA類似化合物—BPA-olとBPA Hydroxyl— (スライド39)

もう1つのプロジェクトはもっといい硼素化合物を開発しようということで,BPAを骨格にして少し変えて,性質のいいものができるだろうかと努力をしています。BPAの構造をいろいろ変えて,構造と活性にどういう相関があるかという構造活性相関をずっと調べていましたら,簡単なことなのですが,



スライド 39

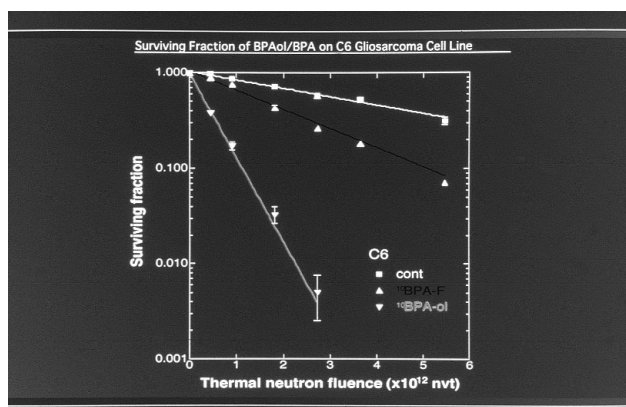
スライド39に示すようにカルボン酸(COOH)を水酸化してCH₂OHに変える。するとこれはアミノ酸でなくなり、アルコールになってしまいます。このような構造に変えると、面白い性質になることが分かりました。まず、第一に水に溶けやすくなりました。

5.23 BPA-olの効果 (スライド40)

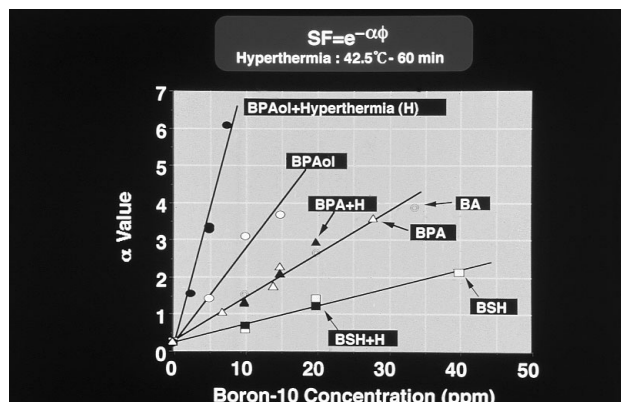
それから同じ硼素濃度なのですが、スライド40に示すようにBPA-olの効果が非常に大きくなりました。コントロールを■印, BPA-Fを▲印, BPA-olを▼印で表しています。脳腫瘍の培養細胞(C6 Gliosarcoma cell line)を用いてBPA-FとBPA-olの効果を比較したところ、同じ濃度で処理しても、BPA-olの効果の方がかなり大きいということが分かりました。

5.24 温熱療法(hyperthermia)の併用 (スライド41)

BSHを比べてどうかとか、単なる硼素と比べてどうかということも調べました。スライド41の横軸は硼素-10の濃度、縦軸は効果ですが、いろいろ濃度を変えて調べると、スライドのような結果になりました。単なる硼酸はBPAと大体同じようなラインに來ます。それからBSHというのは、BPAなどに比べると効果が小さい。面白いことにBPA, BSHあるいはBPA-olに温熱療法(hyperthermia, ハイパーサーミア: 42.5℃, 60分間)を加えてやると、BPAやBSHはまったく影響がないのに対して、BPA-olはそれ自身でも非常に効果が大きい上に、さらに効果が5倍くらい増強するということも分かりました。そこで、BPA-olは非常に水に溶けやすいし、温熱療法で非常に強い効果と増強があるということで、現在、これをなんとかうまく使えないかという研究を進めようとしています。



スライド40



スライド41

6 最後に

もちろん、新しい薬物(化合物)を実際に患者さんに投与するまでには、まだ超えないといけないハードルはいくつもあります。従来、我々が使っていたものと比べれば、はるかに効果的なものがだんだん見つかる可能性もあります。今後、いろいろな研究分野の成果をうまく入れることによって、おそらく実現するだろうと考えています。硼素中性子捕捉療法は従来の放射線治療とまったく概念的に違います、繰り返しになりますが、今我々が最先端と思っている放射線治療は「ある3次元的なマクロ病巣の広がりに応じた3次元的なマクロ領域に放射線を集中させる手法を限りなく追求する路線にある」といえます。ところが、その3次元的な広がりを持ったがんの中にも、実はがん病巣の内部に正常な細胞もあるし、悪性神経膠腫のように非常に広範囲に浸潤を起こしていて、その範囲まで含めて照射してしまうと、がんは治るかもしれないけれども、非常に重篤な障害が残って治療にならないというようなこともあるわけです。そういう点で、硼素中性子捕捉療法は、がん細胞のレベルで線量を集中させることができるという点では、今までの放射線治療の治療原理とは違った、21世紀型の新しい放射線治療の治療原理だと思います。遠くない時期に、今やっている脳腫瘍や悪性黒色腫だけでなく、ほかの部位の腫瘍にももっと適応範囲が広がることを目指して研究していきます。今後、これを機会に、何か協力してやろうという先生がおられましたら、ご協力賜れば大変嬉しく思います。ご清聴ありがとうございました。

(平成13年7月10日に富山医科薬科大学で開催された安全講習会の特別講演の講演録)