

ISSN 2434-1088

KURNS-EKR-12

シンポジウム
ホウ素中性子捕捉療法の獣医学分野への
適応拡大に向けて
-取り組むべき課題と異分野融合研究の可能性-

**Proceedings of the Symposium on the expansion of boron neutron
capture therapy to the field of veterinary medicine.
-Challenges and potential for interdisciplinary research-**

発表オンデマンド閲覧期間 / Presentation on-demand viewing
令和3年2月15日 - 令和3年4月4日
(February 15th - April 4th, 2021)

オンラインシンポジウム / Online symposium
令和3年3月4日
(March 4th , 2021)

編集：鈴木実

Edited by : Minoru Suzuki

京都大学複合原子力科学研究所
Institute for Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University

Preface

The Institute for Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University has been conducting clinical research on Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), a type of radiotherapy, with neutrons from research reactors to treat malignant brain tumors, intractable head and neck tumors, malignant melanoma and other tumors that are usually resistant to X-rays, multiple liver tumors, mesothelioma, and other tumors that are difficult to treat with other types of radiation or particle therapy. In recent years, we have been conducting clinical research using neutrons from research reactors for malignant brain tumors, intractable head and neck tumors, tumors resistant to conventional X-rays such as malignant melanoma, multiple liver tumors, mesothelioma, and other tumors that are difficult to target with other radiation and particle therapy. In recent years, we have succeeded in developing an irradiation system using an accelerator neutron source that can be installed in a hospital, and several medical institutions have introduced the system, conducted clinical trials, and in March 2020, we obtained approval for the manufacture and sale of medical devices and drugs for head and neck cancer. It is expected to be applied to more diseases in the future.

At present, the indication of BNCT is limited to malignant tumors located shallowly from the body surface because the neutron beam used in BNCT does not reach deep into the body, but it is possible to administer a sufficient amount of neutrons to malignant tumors in any part of the body in the size of companion animals such as dogs and cats. In addition, it is possible to make a large difference in the dose administered at the cellular level between tumor cells and normal tissue cells. In addition, BNCT is classified as heavy particle therapy and is expected to be effective in treating sarcoma, which is considered to be one of the most common malignant tumors in companion animals.

This paper is a summary of the presentation "Toward the Expansion of Boron Neutron Capture Therapy to the Veterinary Field: Issues to be Tackled and the Potential for Interdisciplinary Research" held on March 4, 2021. We believe that we were able to exchange opinions on various issues regarding the application of BNCT to companion animals using a small accelerator BNCT irradiation system that can be installed in a hospital, as well as the possibility of interactive academic interdisciplinary research in the fields of human radiation oncology and veterinary medicine.

We hope that this paper will be useful to all concerned in promoting research.

Professor, Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University (KURNS)
Minoru Suzuki

まえがき

京都大学 複合原子力科学研究所では、放射線治療の1つである、ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, 以下 BNCT) 研究を、研究用原子炉からの中性子を利用して、悪性脳腫瘍、難治性頭頸部腫瘍、悪性黒色腫等の通常 X 線に抵抗性の腫瘍、多発性肝腫瘍、中皮腫等、他の放射線・粒子線治療では狙いにくい腫瘍を対象として臨床研究を実施してきました。近年では、病院併設可能な加速器中性子源を用いた照射システムの開発に成功し、複数の医療機関が導入、治験を実施、2020年3月 頭頸部がんを対象とした医療機器・医薬品の製造販売承認を獲得しました。今後より多くの疾患に対して適応されることが期待されています。

BNCT で使用する中性子線は体深部に十分量が到達しない点から、現時点において、BNCT の適応は体表から浅い位置の悪性腫瘍に限られる一方、イヌ、ネコなどの伴侶動物の大きさであれば、どの部位の悪性腫瘍へも十分な中性子量の投与が可能であり、また腫瘍細胞と正常組織細胞の間に、細胞レベルで投与する線量に大きな差を付けることが可能で、原則、1日1回の照射で治療終了です。また、BNCTは重粒子線治療に分類され、伴侶動物の悪性腫瘍で多いとされる肉腫に対して治療効果が期待できます。

本紙は、令和3年3月4日に開催した、「ホウ素中性子捕捉療法の獣医学分野への適応拡大に向けて-取り組むべき課題と異分野融合 研究の可能性 -」の発表をまとめました。病院に併設可能な小型加速器 BNCT 照射システムを用いた伴侶動物に対する BNCT の適応について、諸課題と併せヒトの放射線腫瘍学と獣医学分野における双方向性の学術的な異分野融合研究の可能性について意見交換が出来たと考えています。

本紙が関係者の皆様に、研究推進としてお役に立てれば幸いです。

京都大学 複合原子力科学研究所
鈴木 実

Proceedings of the Symposium on the expansion of boron neutron capture therapy to the field of veterinary medicine.

-Challenges and potential for interdisciplinary research-

Date: March 4 (THU.), 2021

Place: ZOOM Symposium

Date: February 15 (MON.), 2021- April 4 (THU.), 2021

Place: On demand Viewing

Host Organization

Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University (KURNS)

Co-Host Organization

Osaka Prefecture University Veterinary Medical Center

BNCT Promotion Association

(Secretariat stakeholders: Institute for Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University, Kansai BNCT Medical Center, Kumatori Town Office, and Osaka Prefectural Government)

Support organization

National Atomic Energy Commission, Arg.

Osaka Medical College, Kansai BNCT Medical Center

Kitasato University School of Veterinary Medicine

Gifu University Graduate School of Medicine

Hyogo Cancer Center

Hokkaido University Faculty of Veterinary Medicine

Kohji Maruo Animal Cancer Laboratory

Yamaguchi University, Joint Faculty of Veterinary Medicine

Contact

Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University (KURNS)

VET BNCT Promotion Project

Kumatori-cho, Sennan-gun, Osaka 590-0494 Japan

TEL:+81-72-451-2432 E-mail:bnct-office@rri.kyoto-u.ac.jp

ホウ素中性子捕捉療法の獣医学分野への適応拡大に向けて
-取り組むべき課題と異分野融合研究の可能性-
シンポジウム報告書

開催日：令和3年3月14日（土）
場 所：Web シンポジウム

開催日：令和3年2月15日（月） - 令和3年4月4日（木）
場 所：発表オンデマンド閲覧期間

主催

京都大学 複合原子力科学研究所

共催

大阪府立大学 獣医臨床センター

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）推進協議会
（事務局：大阪府、熊取町、京都大学、大阪医科大学）

協力

National Atomic Energy Commission, Arg.
大阪医科大学 関西 BNCT 共同医療センター
北里大学 獣医学部
岐阜大学大学院 医学系研究科
兵庫県立がんセンター
北海道大学 獣医学研究院
丸尾幸嗣 動物がん研究室
山口大学 共同獣医学部

お問合せ先

京都大学 複合原子力科学研究所
獣医学BNCT推進プロジェクト事務局
〒590-0494 大阪府泉南郡熊取町朝代西2丁目
TEL: 072-451-2432 E-mail: bnct-office@rri.kyoto-u.ac.jp

Contents/目次

1. Presentations / 講演

- (1) Boron Neutron Capture Therapy1
ホウ素中性子捕捉療法について
Prof. Minoru Suzuki (Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University)
鈴木実 (京都大学 複合原子力科学研究所 教授)
- (2) Current status of cyclotron-based neutron source for BNCT6
サイクロトロン加速器を用いた中性子源の現状について
Prof. Hiroki Tanaka (Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University)
田中浩基 (京都大学 複合原子力科学研究所 准教授)
- (3) Importance of ^{18}F -FBPA PET in BNCT14
BNCTにおける ^{18}F -FBPA PETの重要性
Dr. Kayako Isohashi (Osaka Medical College, Kansai BNCT Medical Center)
磯橋佳也子 (大阪医科大学 関西BNCT共同医療センター 講師)
- (4) Translational and clinical-veterinary studies of Boron Neutron Capture Therapy for Head and Neck cancer26
Dr. Mandy Schwint (National Atomic Energy Commission, Arg)
- (5) Radiation Therapy in Veterinary Medical Center in Yamaguchi University41
山口大学動物医療センターにおける放射線治療
Prof. Munekazu Nakaichi (Yamaguchi University, Joint Faculty of Veterinary Medicine)
中市統三 (山口大学 共同獣医学部 教授)
- (6) Current status of PET medical care in small animals52
小動物におけるPET診療の現状
Prof. Masahiro Natsuhori (Kitasato University School of Veterinary Medicine)
夏堀雅宏 (北里大学 獣医学部 教授)
- (7) The past, present and future of comparative oncology aimed at overcoming cancer in humans and animals63
人と動物のがん克服を目指す比較腫瘍学の過去、現在、未来
Prof. Kohji Maruo (Yamazaki University of Animal Health Technology)
丸尾幸嗣 (ヤマザキ動物看護大学 教授)
- (8) Collaboration of Radiation Research between Medical and Veterinary Science at Gifu University71
岐阜大学における医学と獣医学の橋渡し研究
Prof. Masayuki Matsuo (Gifu University Graduate School of Medicine)
松尾政之 (岐阜大学大学院 医学系研究科 教授)

- (9) Advanced veterinary care at Hokkaido University veterinary teaching hospital and collaboration between human medicine and veterinary medicine86
北海道大学における先端獣医療の現状と医獣連携への取組み
Prof. Mitsuyoshi Takiguchi (Hokkaido University Faculty of Veterinary Medicine)
滝口満喜 (北海道大学大学院 獣医学研究院 教授)

2. Poster session / ポスターセッション

- (1) Design of Veterinary Epidemiological Survey to Understand Disaster-Related Deaths96
災害関連死の把握に向けた獣疫学調査の設計
Masahiko Takahagi (National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology)
- (2) Examination of route of boron administration to brain tumor for BNCT
～Looking for clinical usefulness of the intracerebroventricular injection of BPA to brain tumor for rat～100
BNCTにおけるラットの脳腫瘍に対するホウ素脳脊髄液内投与法の検討
Sachie Kusaka (Graduate School of Engineering, Osaka University)

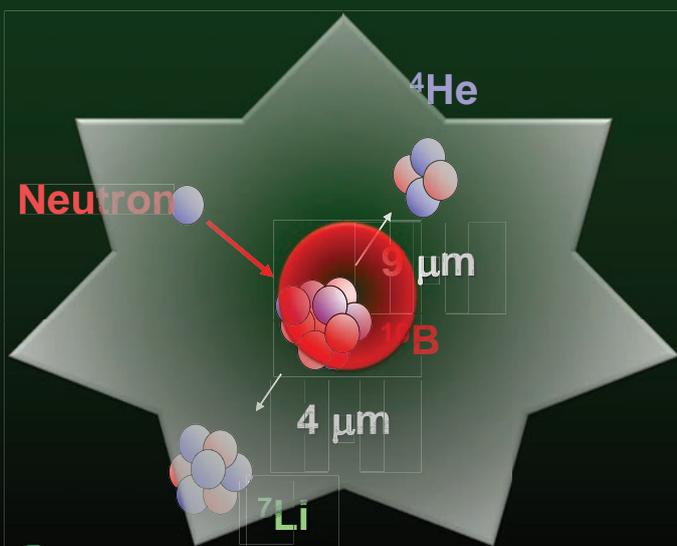
3. Discussion / 討論 及び 総括104

Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)

Particle Radiation Oncology Research Center
Institute for Integrated Radiation and
Nuclear Science Kyoto University

Minoru Suzuki

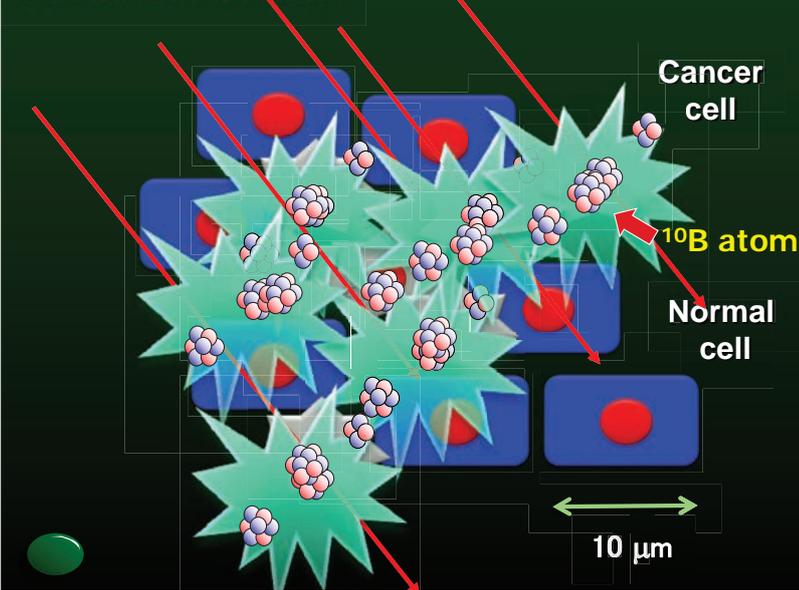
What is BNCT?



- **Boron neutron capture therapy (BNCT)** is based on the nuclear reaction (see Left Figure) non-radioactive isotope, ^{10}B atom, absorbs low energy ($<0.5\ \text{eV}$) neutrons (thermal neutron) and disintegrates into an **alpha (^4He) particle** and a **recoiling lithium nucleus (^7Li)**.
- These particles deposit large energy along their **very short path** (less than $10\ \mu\text{m}$).

What is BNCT?

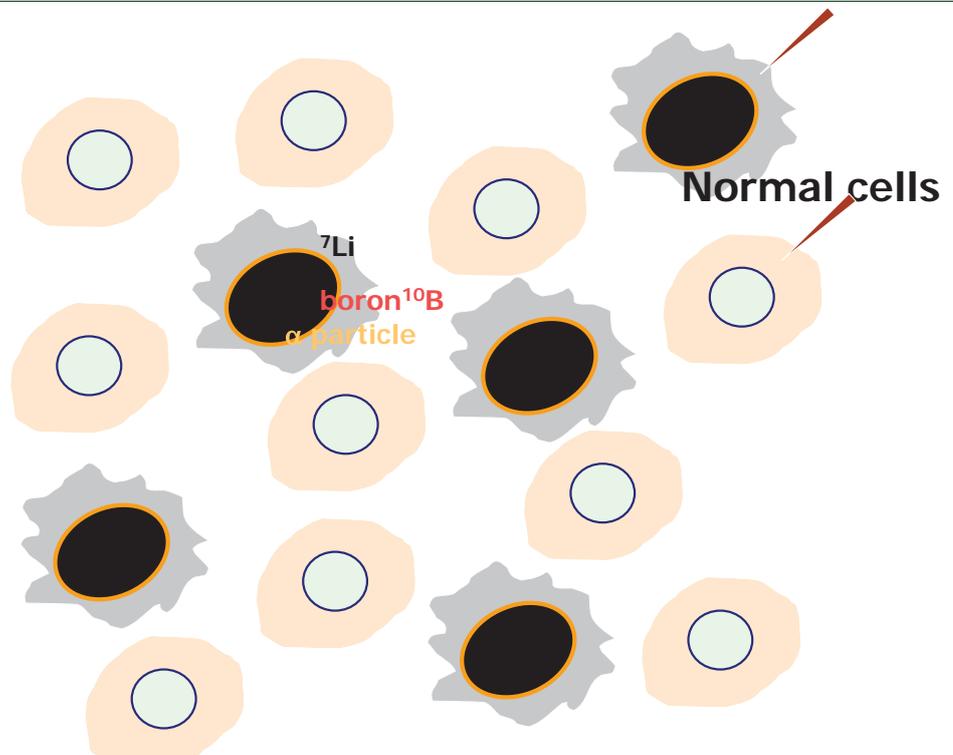
Neutron from a reactor



- Accumulate a drug including ^{10}B in tumor cells selectively
- Irradiate the tumor with thermal neutron.

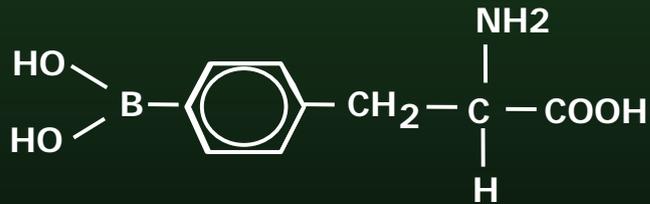


- Boron neutron capture reaction can destroy tumor cells selectively due to extremely short ranges of the particles.



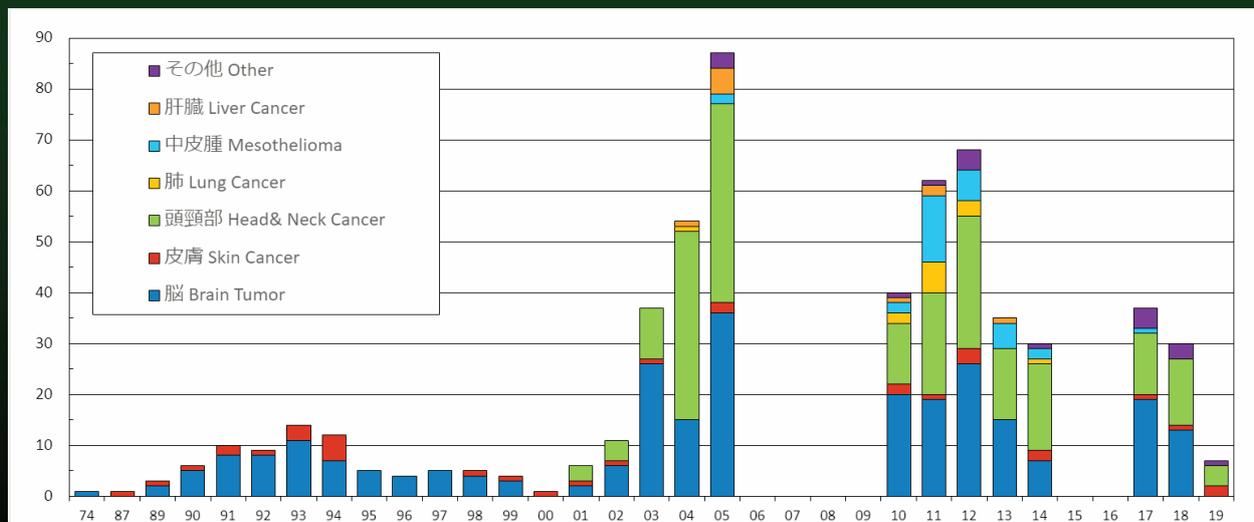
Boron Compound Used in Clinical Trials

Boronophenylalanine (BPA)



BPA is boronated phenylalanine and accumulates preferentially and actively into the proliferating subpopulation.

Number of BNCT trials @ Kyoto University



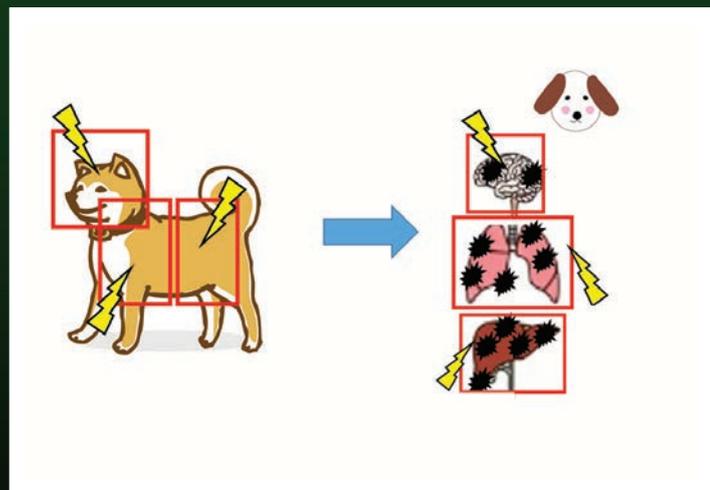
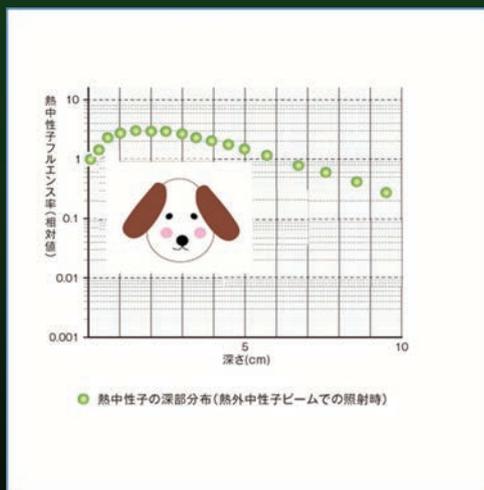
Japanese BNCT facilities have started clinical treatment for head and neck cancers under the national health insurance system.



Osaka Medical College
Kansai BNCT Medical
Center

<http://southerntohoku-bnct.com/method.html>

Application of BNCT to veterinary medicine



Thank you for your attention



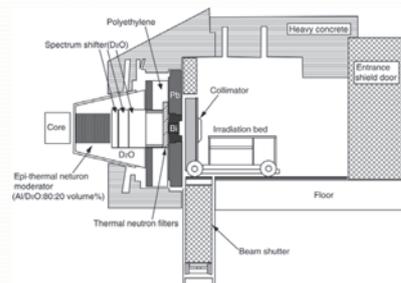
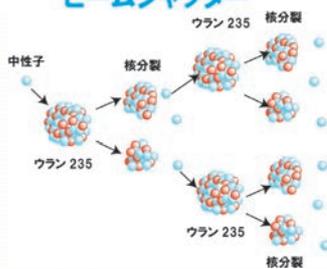
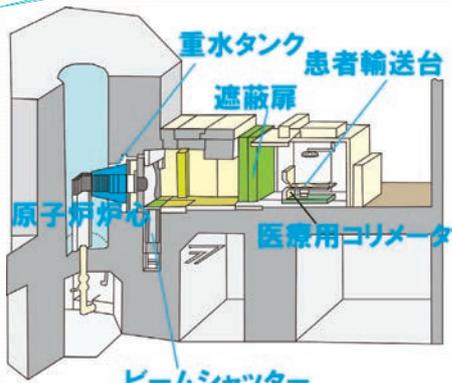
- (2) Current status of cyclotron-based neutron source for BNCT
 サイクロトロン加速器を用いた中性子源の現状について
 Prof. Hiroki Tanaka (Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University)
 田中浩基 (京都大学 複合原子力科学研究所 准教授)

サイクロトロン加速器を用いた 中性子源の現状について

京都大学複合原子力科学研究所
 粒子線腫瘍学研究センター
 粒子線医学物理学研究分野
 田中浩基

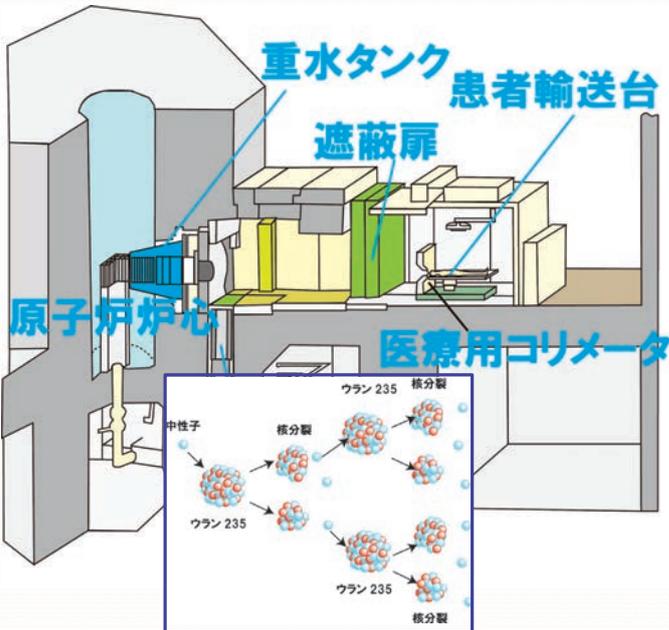
ホウ素中性子捕捉療法の獣医学分野への適応拡大に向けて
 -取り組むべき課題と異分野融合研究の可能性-

原子炉中性子源(KUR)

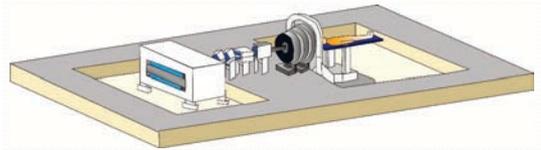


原子炉から加速器中性子源へ

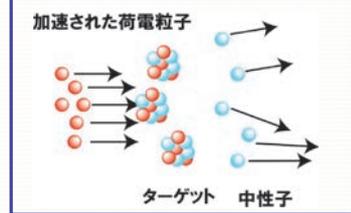
従来の原子炉中性子源



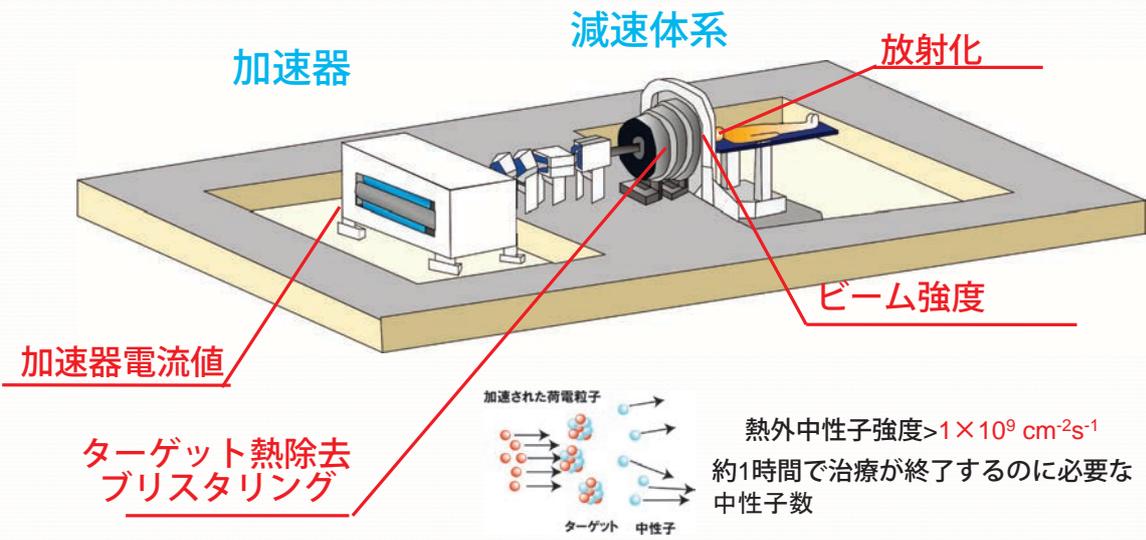
加速器中性子源



コンパクト
医療機器として承認
医療機関への設置・診療



加速器中性子源



加速器中性子源

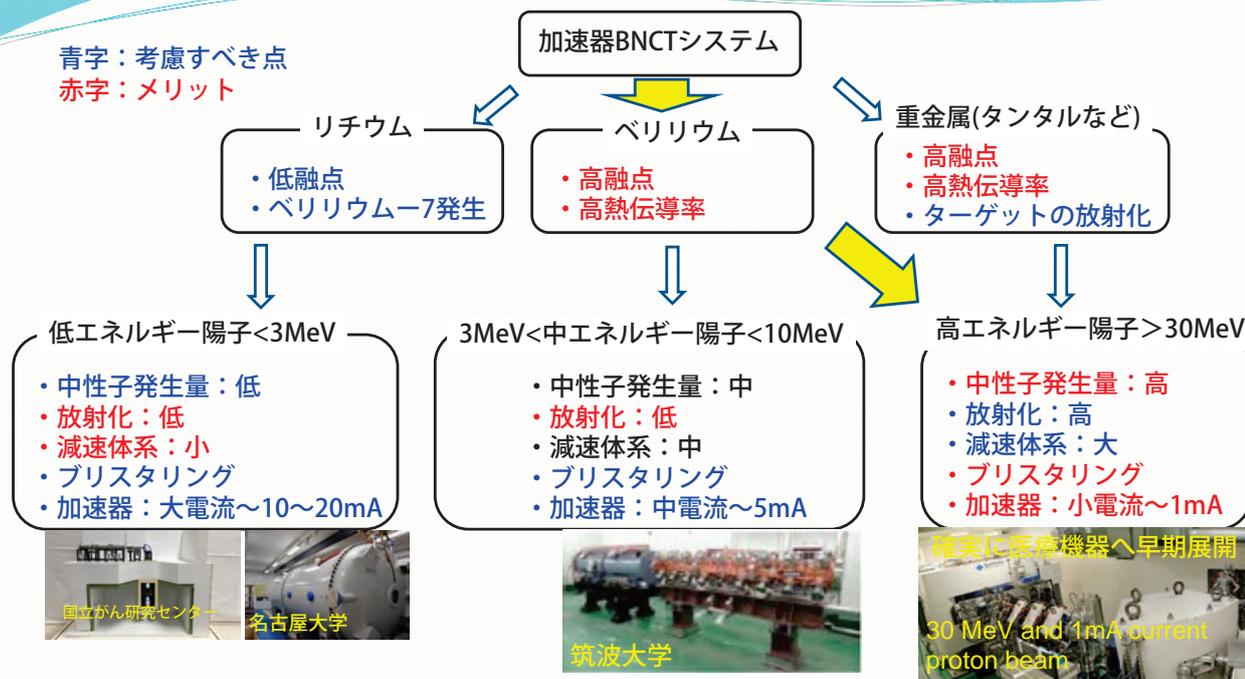
Proton Energy	Accelerator
$E_p < 3\text{MeV}$	静電型加速器、高周波型加速器
$3\text{MeV} < E_p < 10\text{MeV}$	直線加速器、サイクロトロン
$10\text{MeV} < E_p < 100\text{MeV}$	サイクロトロン、FFAG

反応	陽子エネルギー	生成率 (中性子/陽子)	融点	中性子エネルギー	減速体系サイズ
${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$	2.5	1.46×10^{-4}	180	0.1~0.5MeV	
${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$	4	1.6×10^{-4}	1278	陽子エネルギーに依存	
${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$	30	3.0×10^{-2}	1278	陽子エネルギーに依存	
$\text{Ta}(p,xn)$	50	7.0×10^{-2}	3017	陽子エネルギーに依存	

トレードオフ
 ビーム電流 \longleftrightarrow ターゲットの熱除去
 減速体系のサイズ \longleftrightarrow 減速体系後の中性子強度

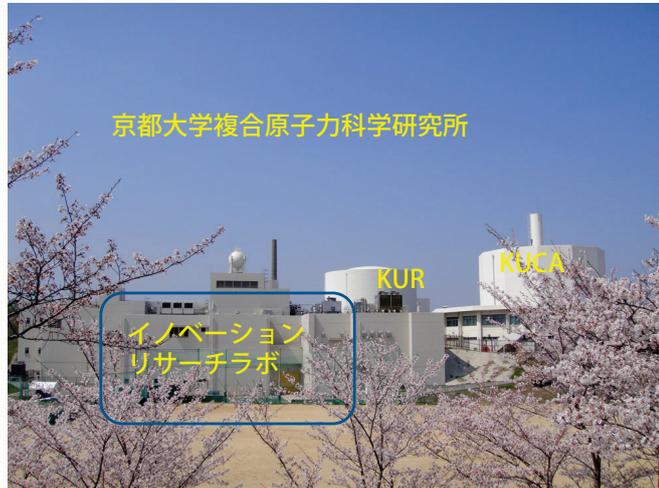
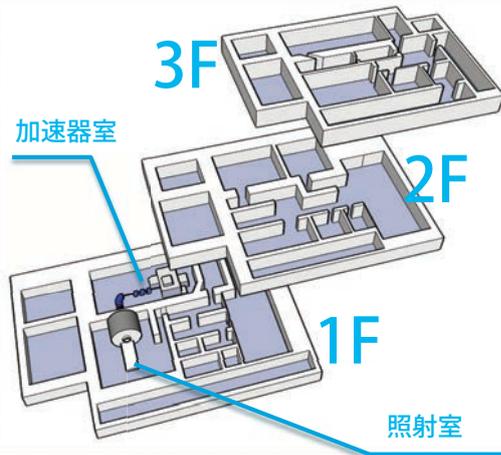
加速器中性子源の特徴

青字：考慮すべき点
 赤字：メリット



Cyclotron Based Epithermal Neutron Source(C-BENS)

イノベーションリサーチラボ医療棟

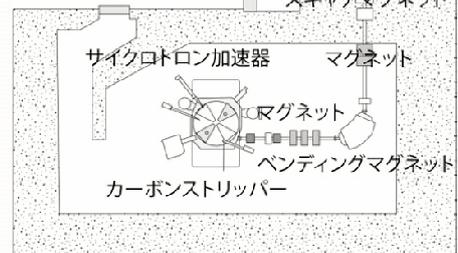
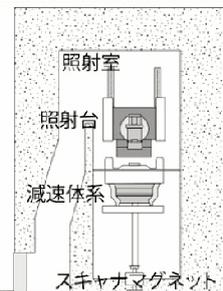
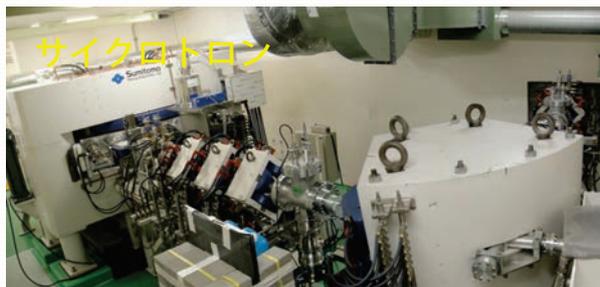


C-BENSの特徴

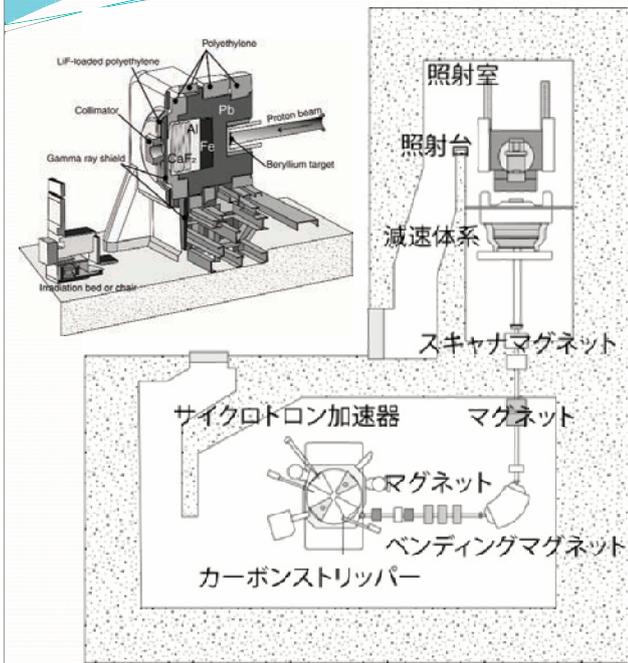
住友重機械工業株式会社製サイクロトロン(30MeV・1mA陽子ビーム)と
ベリリウムターゲットによる加速器BNCTシステム
(Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source : C-BENS)

世界初加速器BNCTシステム

- ブリスタリングの克服
- 照射後に鉛遮蔽を設置し放射化による被ばく軽減
- 鉛・鉄・アルミ・フッ化物による減速体系の実現

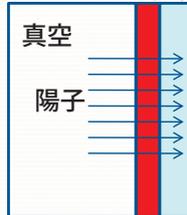


C-BENSの特徴

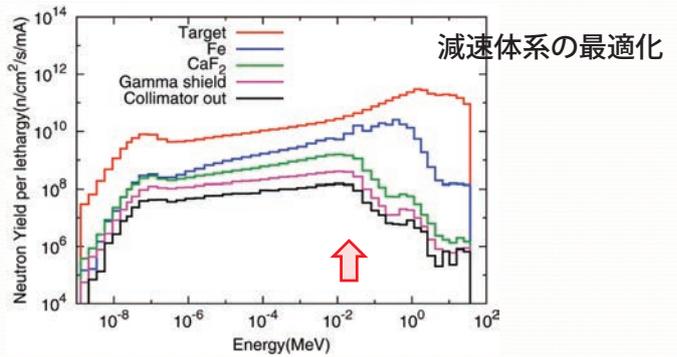


中性子発生ターゲット

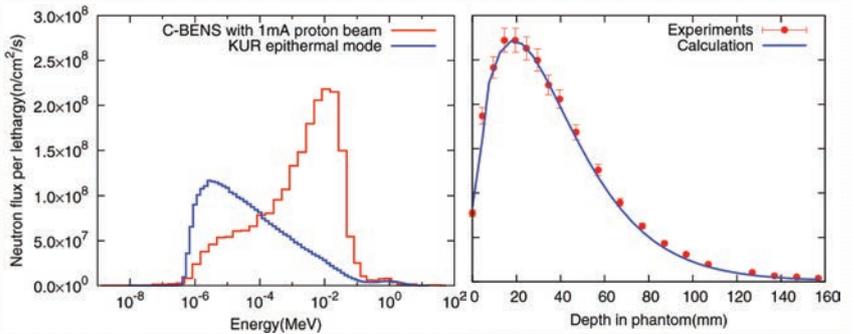
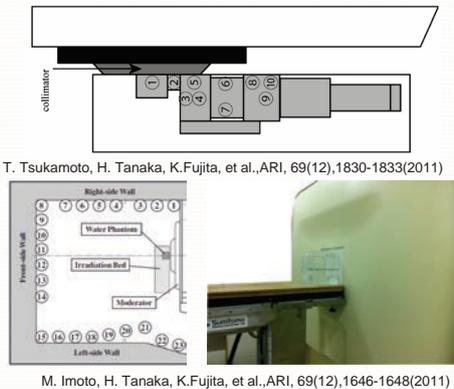
ベリリウム → 冷却水



ベリリウム厚さ5.5 mm
(陽子の飛程5.8 mm 30MeV)
冷却水中に陽子が停止



京大複合研におけるC-BENS開発



BNCT治療システム・ホウ素薬剤の医療機器・医薬品 製造販売承認

BNCT治療システムNeuCure™
BNCT線量計算プログラムNeuCure™ドーズエンジン



医療機器承認取得

(適応：切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌)

◆ Sumitomo Heavy Industries, Ltd.



薬剤 ステボロニン®：薬事承認取得

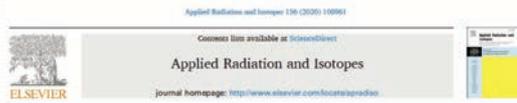
(適応：切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌)



ステラファーマ株式会社



南東北BNCT研究センター



Design and construction of an accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) facility with multiple treatment rooms at the Southern Tohoku BNCT Research Center

Takahiro Kato¹, Katsumi Hirose², Hiroki Tanaka³, Toshiroshi Mitsumoto⁴, Tomoaki Motoyanagi⁵, Kazuhiro Arai⁶, Takasumi Harada⁶, Akihiro Takeuchi⁶, Ryohei Kato⁶, Satoru Yajima⁷, Yoshihiro Takai⁸

¹ Southern Tohoku BNCT Research Center, Fukushima, 962-8252, Japan
² Institute for Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University, Osaka, 650-0494, Japan
³ Sumitomo Heavy Industries, Ltd., Tokyo, 104-8628, Japan



福島県郡山市

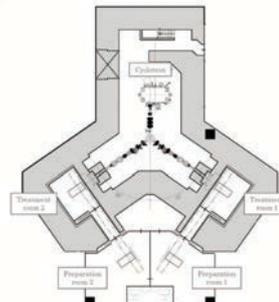


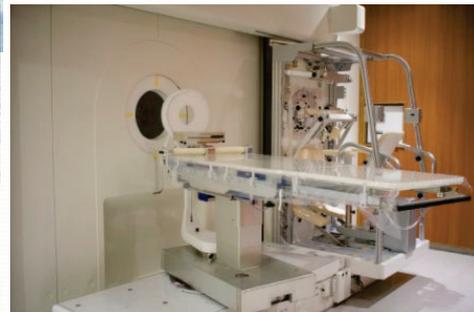
Fig. 1. Schematic diagram of the treatment room of the Southern Tohoku BNCT Research Center.

<http://southerntohoku-bnct.com/>

大阪医科大学 関西BNCT共同医療センター



大阪府高槻市

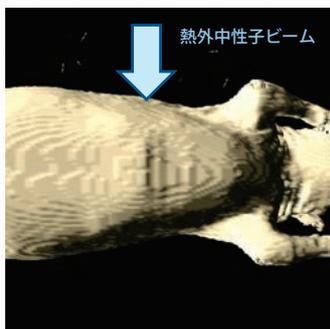


<https://www.osaka-med.ac.jp/kbmc/center/faculty.html>

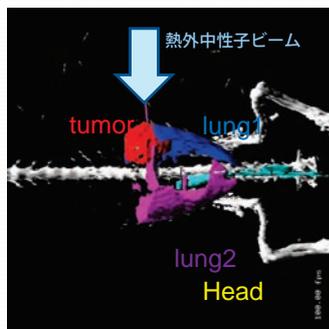
京大複合研におけるC-BENS

年度	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
京大 C-BENS			加速器開発、 減速体系設計		性能試験 非臨床試験			臨床試験(脳腫瘍P1) 臨床試験(頭頸部P1)			臨床試験(脳腫瘍P2)			

・ 獣医学BNCT



熱外中性子ビーム



熱外中性子ビーム

コリメータ直径：100mm
 血中ホウ素濃度：13.8ppm
 最小腫瘍線量：20Gy-eq
 想定照射時間：49.4分（1mA換算）

Collaborator



Institute for Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University



大阪医科大学

Kansai BNCT Medical Center, Osaka Medical College



公立大学法人

大阪府立大学
OSAKA PREFECTURE UNIVERSITY



一般財団法人 脳神経疾患研究所 附属

南東北BNCT研究センター

Southern Tohoku BNCT Research Center



川崎医科大学



国立研究開発法人

国立がん研究センター
National Cancer Center Japan



大阪大学
OSAKA UNIVERSITY



STELLA PHARMA

ステラファーマ株式会社



◆ Sumitomo Heavy Industries, Ltd.

ご清聴ありがとうございました



BNCTにおける ^{18}F -FBPA PETの重要性

磯橋佳也子、栗飯原輝人、金井泰和、
呼尚徳、二瓶圭二、小野公二

大阪医科大学
関西BNCT共同医療センター

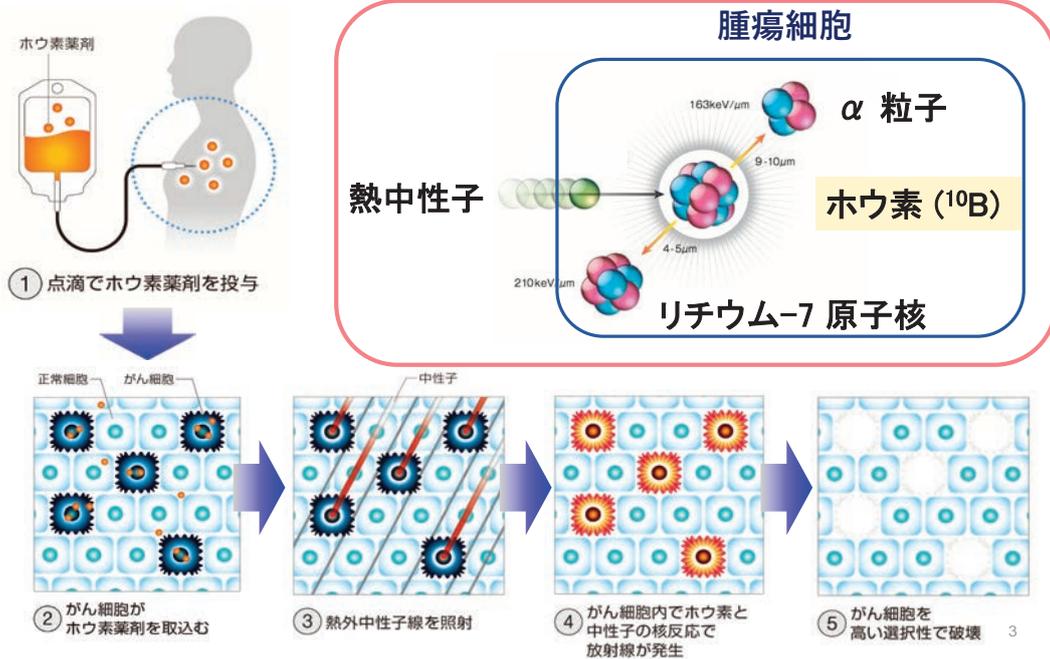
1

はじめに

1. ホウ素中性子捕捉療法
(Boron Neutron Capture Therapy; BNCT)
2. Four-borono-2- ^{18}F -fluoro-phenylalanine (^{18}F -FBPA)
Positron Emission Tomography (PET)
3. BNCTのより精度の向上、適応疾患の拡大に向けて

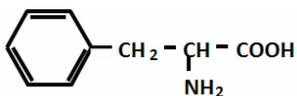
2

BNCTの原理と治療法



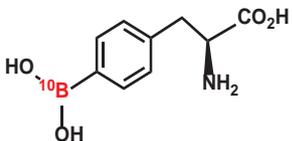
ホウ素化合物

フェニルアラニン (L-phenylalanine)



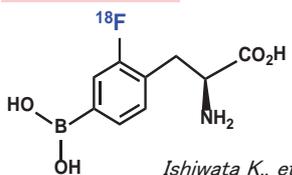
芳香族アミノ酸の一つ
増殖するがん細胞で代謝が亢進

BNCTの治療薬剤



4-borono-L-phenylalanine (BPA)
(治療量, 500 mg/kg)

PET薬剤



2-[F-18]Fluoro-4-borono-L-phenylalanine (^{18}F -FBPA)
(診断量, 23.6 μg/kg)

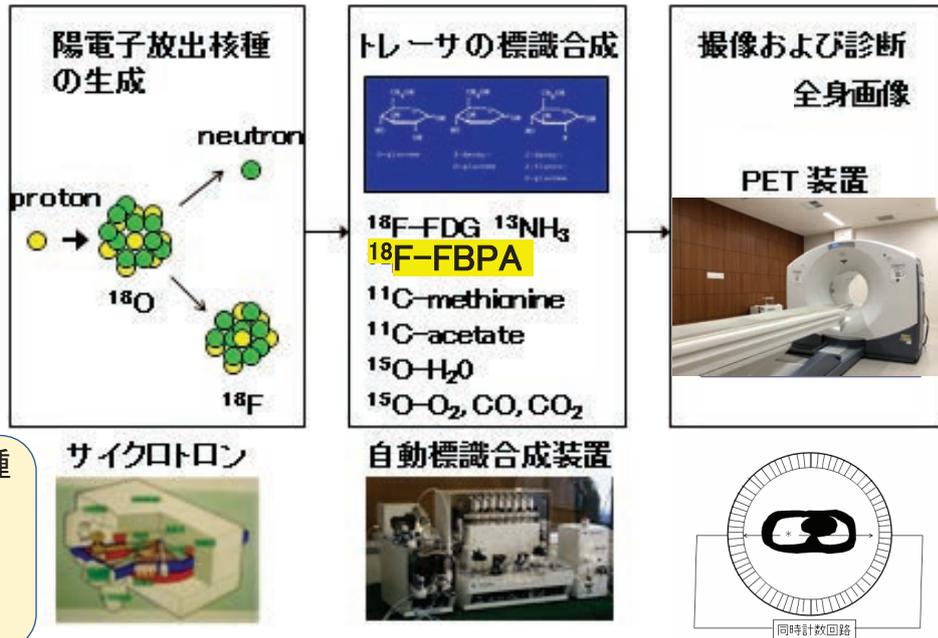
Ishiwata K., et al. *Melanoma Res.* 1992;2(3):171-9.
Shimosegawa E., et al. *Ann Nucl Med.* 2016;30(10):749-55.



PET-CT装置



PET薬剤合成から撮像まで



陽電子放出核種

^{11}C
 ^{13}N
 ^{15}O
 ^{18}F

5

動物疾患モデルのPET撮像の実際



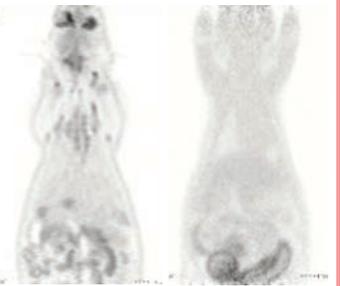
PET装置 (Headtome V/
SET2400W、島津製作所)



小動物用PET/CT装置
(Inveon、シーメンス社)



小動物PET画像

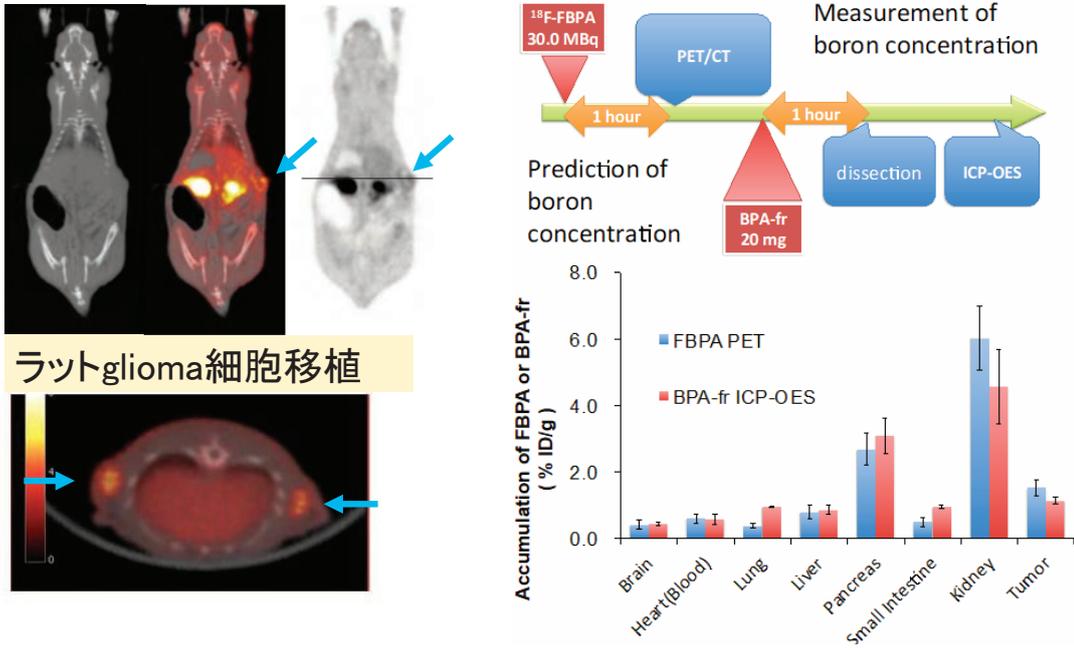


^{18}F -FDG ^{18}F -FMISO

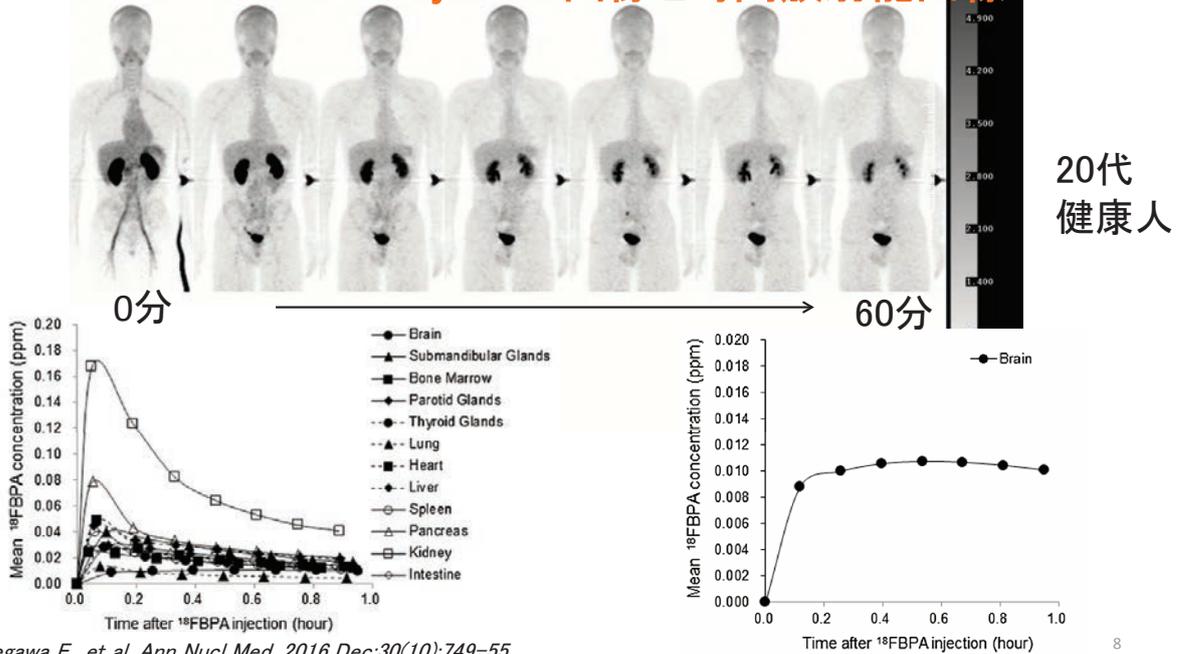
動物実験委員会への申請、
審査、承認が必要

6

組織のホウ素(^{10}B)濃度の推定



^{18}F -FBPA PETのdynamic画像と時間放射能曲線



Shimosegawa E., et al. Ann Nucl Med. 2016 Dec;30(10):749-55.

¹⁸F-FBPA PETを用いたホウ素(¹⁰B)濃度の推定

$$A = MW_{\text{FBPA}} \times \frac{C}{B} \times 10^{-6} \quad D = \frac{E}{\text{CCF} \times B} \times 10^{-12}$$

$$F = MW_{\text{FBPA}} \times D \times 10^{-6} \quad G = MW_{\text{B}} \times D \times 10^{-6}$$

$$H = G \times \frac{30}{A} \times \frac{MW_{\text{FBPA}}}{MW_{\text{BPA-fr}}}$$

A: FBPAの注射量(g), B: FBPAの比放射能 (MBq/mol)
 C: FBPAの放射エネルギー(MBq), CCF: cross-calibration factor(cps/Bq)
 D: 臓器のFBPA分子濃度(mol/g), E: PET count(cps/g)
 F: 臓器のFBPA濃度(ppm), G: 臓器の¹⁰B濃度(ppm)
 H: 治療量投与時の臓器の¹⁰B濃度(ppm)
 MW_{FBPA}:FBPAの分子量(226.9 g/mol), MW_B:¹⁰Bの分子量(10 g/mol)
 MW_{BPA-fr}:¹⁰BPA-frの分子量(389.3 g/mol)

Shimosegawa E., et al. Ann Nucl Med. 2016 Dec;30(10):749-55. 9

¹⁸F-FBPA PETを用いたBNCTのホウ素(¹⁰B)濃度評価



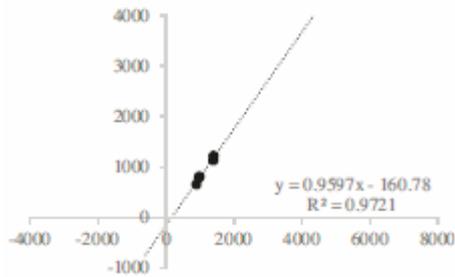
Organ	Time (min)	¹⁰ B concentration (ppm)
Brain	57	7.6 ± 1.5
Submandibular gland	56	12.6 ± 2.4
Whole bone marrow	50	9.4 ± 1.7
Parotid gland	56	10.3 ± 1.7
Thyroid gland	56	9.0 ± 1.5
Lung	55	3.5 ± 1.2
Heart	54	10.1 ± 2.4
Liver	54	14.4 ± 2.7
Spleen	54	8.6 ± 1.7
Pancreas	53	15.2 ± 3.7
Kidney	53	30.9 ± 7.4
Intestine	52	10.9 ± 2.1
Urinary bladder	51	383.6 ± 214.7

Shimosegawa E., et al. Ann Nucl Med. 2016 Dec;30(10):749-55.

10

全血と¹⁸F-FBPA PET画像上の血液プールの放射能比較

(BS 30min, PET 28.8min)



Left ventricle

PET 3.8 min/BS 3 min (%)	83 ± 45
PET 20.5 min/BS 20 min (%)	78 ± 4
PET 28.8 min/BS 30 min (%)	81 ± 4
PET 53.8 min/BS 50 min (%)	67 ± 8

Data are mean ± SD

Isohashi K., et al. EJNMMI Res. 2016 Dec;6(1):75.

11

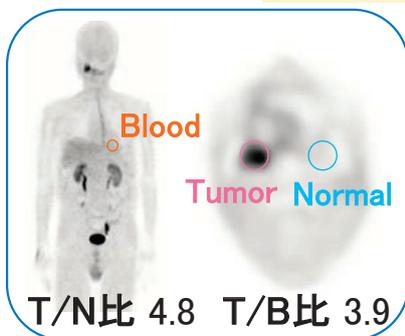
¹⁸F-FBPA PETの役割と指標

腫瘍へのホウ素(¹⁰B)の取り込み量を予測し、BNCTの適応を評価

指標

Tumor max/Normal max (T/N比)

Tumor max/Blood mean (T/B比)



BNCTの適応ありと評価

T/N比 ≥ 2.5なら腫瘍のホウ素濃度(¹⁰B)は20ppm以上と予測され、BNCTの治療効果が期待

BNCTの副作用予測

中性子の照射時間設定への情報提供

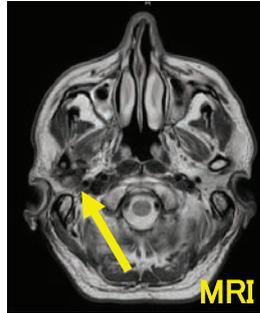
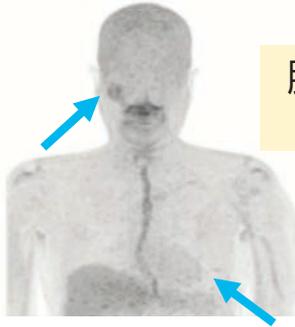
日本中性子捕捉療法学会ガイドライン

Suzuki M., et al. Radiother Oncol. 2009;92(1):89-95. 12

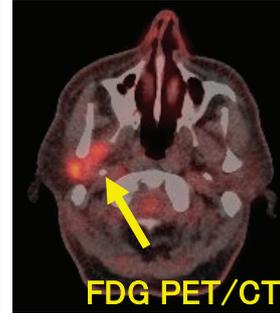
頭頸部がんのBNCTの実際: 適応症例

70代男性
右耳下腺癌
放射線化学療法後
局所再発

FBPA-PET



MRI

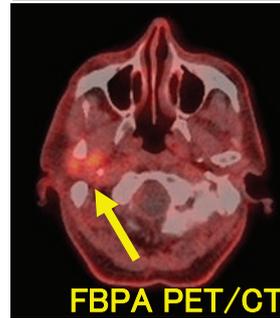


FDG PET/CT



FDG-PET

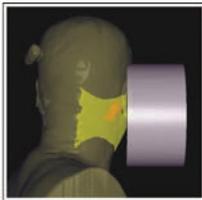
腫瘍/血液比
(T/B比) 2.8



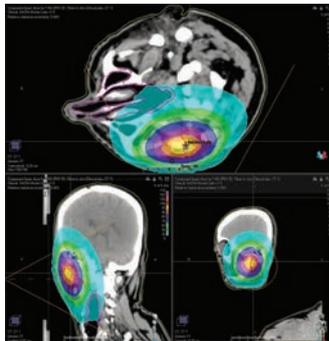
FBPA PET/CT

13

頭頸部がんのBNCTの治療計画



BNCT 線量計算プログラム NeuCure™
ドーズエンジン(医療機器承認済)

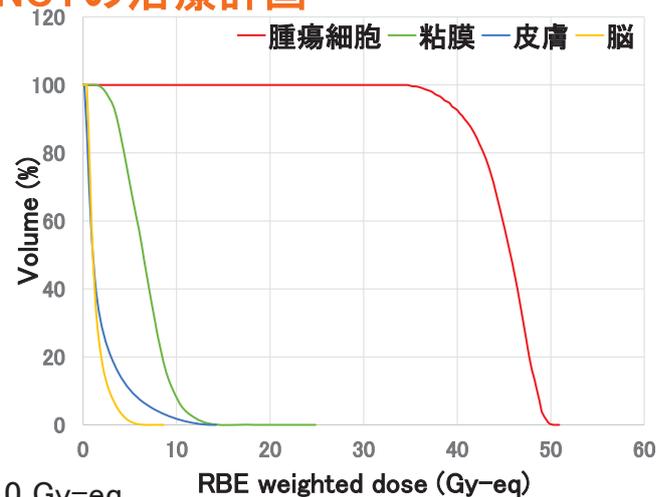


粘膜最大線量: 12.0 Gy-eq

コリメータ直径: 100 mm、電荷量: 2.91 C

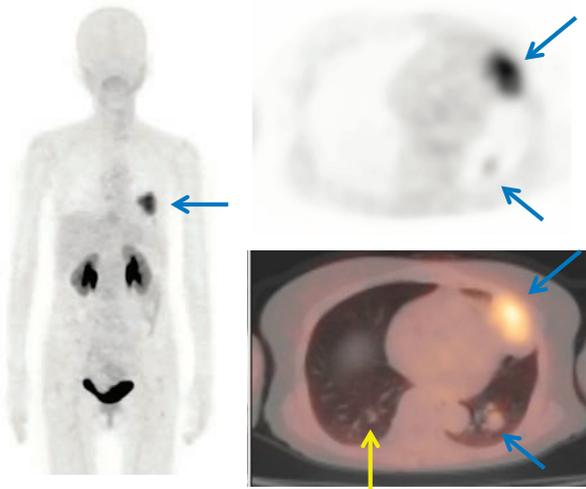
コリメータ・皮膚間距離: 10 mm、血中ホウ素濃度: **25 ppm**、

T/B比: 2.8、照射時間: **48min 30sec (1mA)**

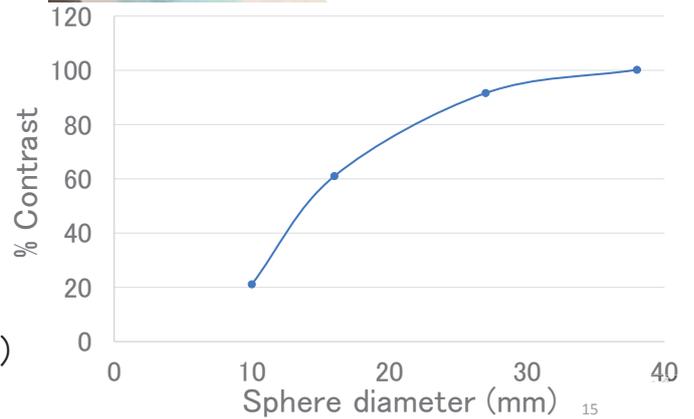
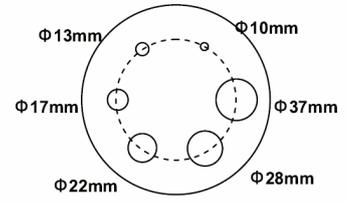
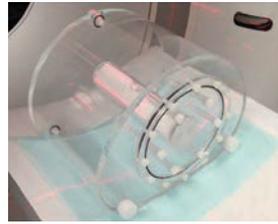


Aihara T., et al. Appl Radiat Isot. 2020 Sep;163:109212. Hirose K, et al. Radiother Oncol. 2020 Nov 11;155:182-7. ¹⁴

症例提示とPET画像評価の限界



小病変の集積は過小評価される(黄矢印)
PET装置の分解能に限界がある



撮像時間の違いによる¹⁸F-FBPA PET画像の比較

右上顎洞癌CRT後の局所再発症例



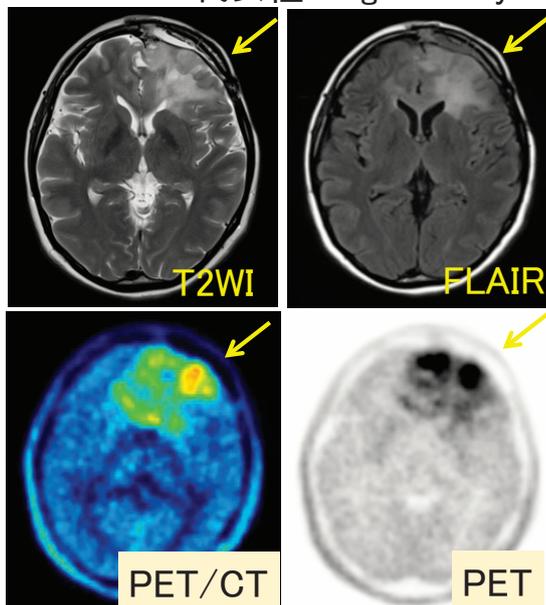
2分間撮像



10分間撮像

¹⁸F-FBPA PETを用いた腫瘍のホウ素(¹⁰B)濃度の推定

40代女性 oligoastrocytoma (GIII) 再発



Tumor
mean 54.7 ppm
max 150.2 ppm

Normal tissue
mean 17.4 ppm
max 28.0 ppm

Isohashi K., et al.
日本中性子捕捉療法学会2018

17

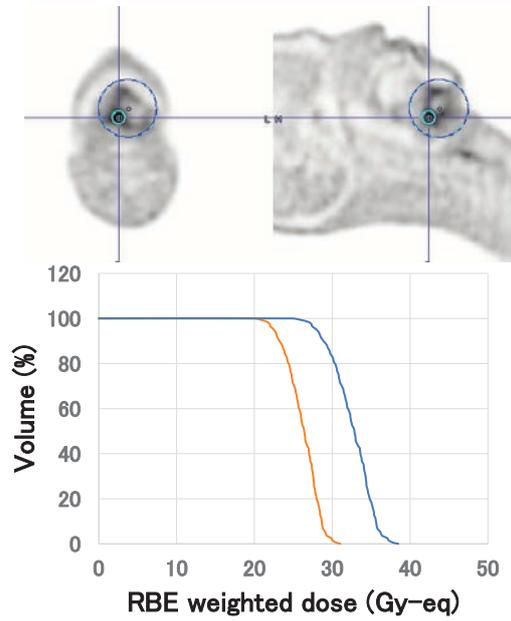
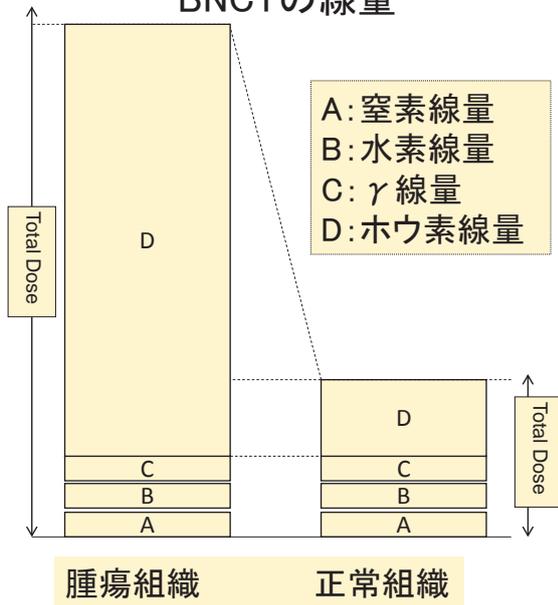
ホウ素(¹⁰B)濃度報告

normal brain (PET)	7.6 ± 1.5 (ppm)	<i>Shimosegwa E., et al. Ann Nucl Med.2016;30:749-55.</i>
normal brain (PET)	2.7 - 23.8	<i>Bergenheim AT, et al. J Neurooncol. 2005;71:287-93.</i>
normal brain (ope)	3.6 - 16.8	<i>Elowitz EH, et al. Neurosurgery. 1998;42:463-8.</i>
tumor (ope)	22.5 - 31.2	<i>Elowitz EH, et al. Neurosurgery. 1998;42:463-8.</i>
tumor (ope)	21.0 - 62.0	<i>Imahori Y., et al. Clin Cancer Res. 1998;4:1833-41.</i>
tumor (PET)	33.6 - 99.0	<i>Miyatake S., et al. J Neurosurg.2005 ;103:1000-9.</i>
tumor (PET)	36.0	<i>Takahashi Y., et al. Clin Cancer Res. 2003 ;9:5888-95.</i>
animal tumor	26.0 ± 6.0	<i>Hanaoka K., et al. EJNMMI Research 2014,4:70., Watabe T., et al. Ann Nucl Med. 2017;31:481-5</i>
animal tumor	66.6 ± 16.1	<i>Heber EM, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111:16077-81.</i>

18

¹⁸F-FBPA PETの指標がBNCTの線量に与える影響

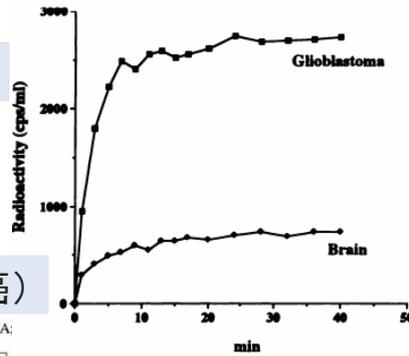
BNCTの線量



19

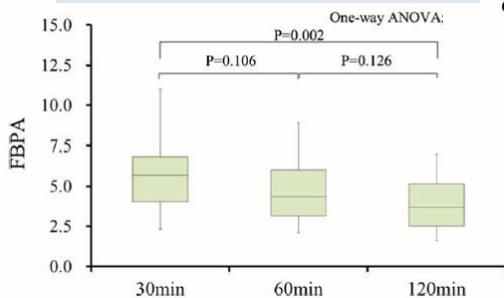
¹⁸F-FBPA PETを用いた腫瘍の経時的変化

神経膠芽腫

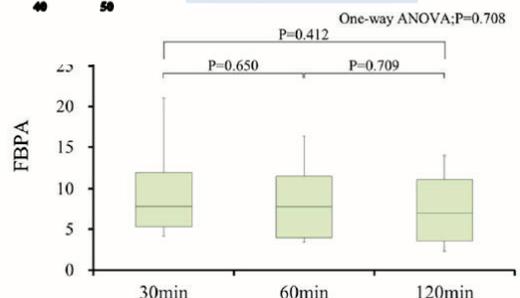


撮像タイミングの検討

頭頸部癌(扁平上皮癌)



悪性黒色腫



Imahori Y., et al. J Nucl Med. 1998 Feb;39(2):325-33. Morita T., Kurihara H., Radiation Oncology. 2018;13:4.

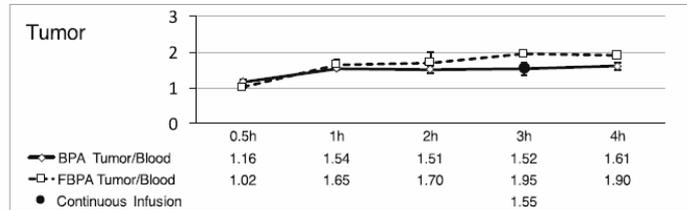
20

18F-FBPAとBPAの投与方法や投与量の違い

単回注入と持続注入の比較

マウス皮膚がん細胞移植モデル

同じ投与方法ならT/B比は
ほぼ同等

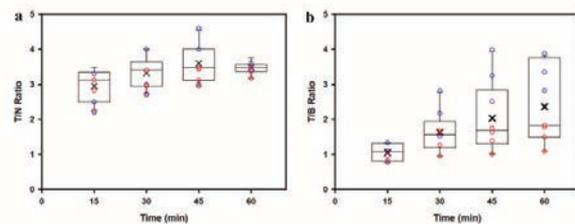


Watanabe T., et al. BMC cancer. 2016;16: 859.

18F-FBPA注入とBPA注入のT/N比の比較

マウス舌がん細胞移植モデル

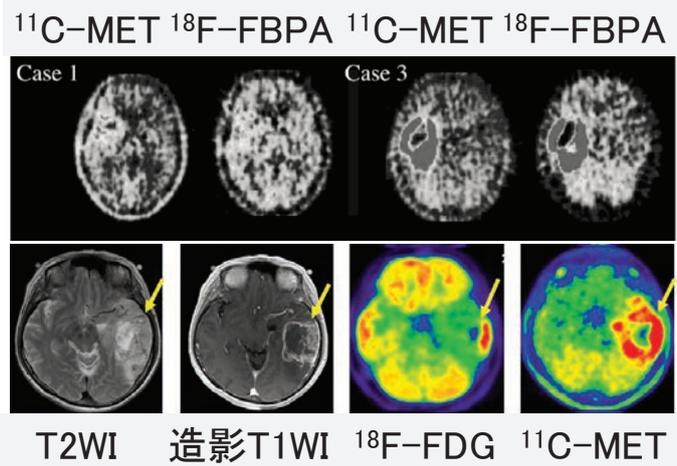
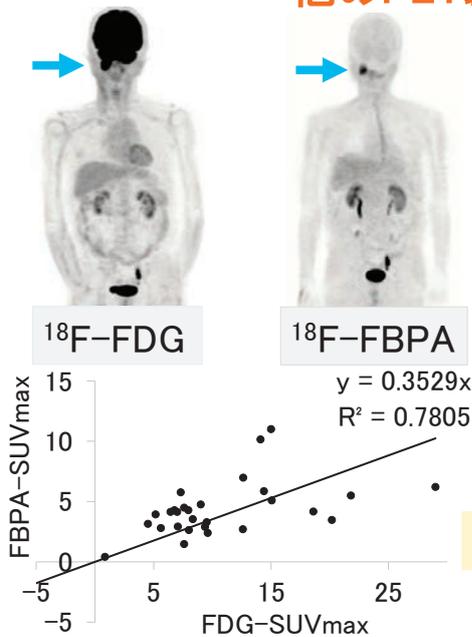
注入後60分後に代表的なT/N比
を得ることができる



Lin YC, et al. Ann Nucl Med. 2020 Jan;34(1):58-64.

21

他のPET製剤の有効活用の検討



18F-FBPAの大量合成法の確立が待たれている

Tani H., et al. Radiother Oncol. 2014;113(2):193-7.

Igaki H., et al. Appl Radiat Isot. 2020;157:109019.

Nariai T., et al. Appl Radiat Isot. 2009;67(7-8 Suppl):S348-50.

22

まとめ

1. BNCTは悪性腫瘍に対する革新的な治療法である。
ヒトでは、切除不能な局所進行, または局所再発頭頸部癌に対して保険適応となった。
2. ^{18}F -FBPA PETによって腫瘍のホウ素(^{10}B)濃度が推定でき、BNCT治療の適応評価、治療効果の予測が可能となる。
3. 腫瘍のホウ素 (^{10}B)濃度の推定は、BNCTの治療計画に必須である。
4. より精度の高いBNCTの提供や適応疾患拡大に向けて、 ^{18}F -FBPA PETを用いて臨床基礎データを収集している。

23

ご清聴ありがとうございました。



大阪医科大学
関西BNCT共同医療センター

24

Translational and clinical-veterinary studies of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Head and Neck cancer

Amanda E. Schwint^{1,2}, Andrea Monti Hughes^{1,2}, Marcela
A. Garabalino¹, Emiliano C.C. Pozzi¹, Mónica A. Palmieri³,
Verónica A. Trivillin^{1,2}

¹Department of Radiobiology, National Atomic Energy
Commission (CNEA), Argentina

²National Research Council (CONICET), Argentina

³Faculty of Exact and Natural Sciences, University of
Buenos Aires, Argentina

e-mail: mandyschwint@gmail.com; schwint@cnea.gov.ar



Interdisciplinary project Collaborations and Acknowledgements:

- S Altieri, S Bortolussi et al., University of Pavia, INFN, Italy
- Lucas Colombo, Jorge E. Cardoso et al.- Instituto de Oncología Angel H. Roffo
- David W Nigg - Idaho National Lab, USA
- Frederick Hawthorne, Satish Jalisatgi et al., University of Missouri, USA
- ME Itoiz & RF Aromando - Facultad de Odontología, UBA
- Departments of Chemistry, Physics, Instrumentation and Control, Research and Production Reactors, Nuclear Engineering, CNEA
- Professional and technical staff of RA-1, RA-3 and RA-6 Nuclear Reactors, CNEA
- Claudio Devida et al., ICP-MS, CNEA
- Dr. John Hopewell, Oxford University, United Kingdom
- Sergio Ferraris et al., Universidad Maimónides
- Giséle Saint Martin and Agustina Portu (CNEA)
- Sara González and Gustavo Santa Cruz et al. (CNEA)
- Vanina Medina et al., Faculty of Biochemistry, University of Buenos Aires
- Guillermo Marshall and Nahuel Olaiz, Faculty of Exact and Natural Sciences, University of Buenos Aires
- Veterinarians Monica Rao(t), María de los Angeles Cantarelli, Andrea Leiras, Paula Alessandrini
- Ana Eijan, Yanina Langle, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, UBA
- Hiroyuki Nakamura, Tokyo Institute of Technology, Japan
- Universidad Nacional de Quilmes
- Clara Viñas, Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB), Spain

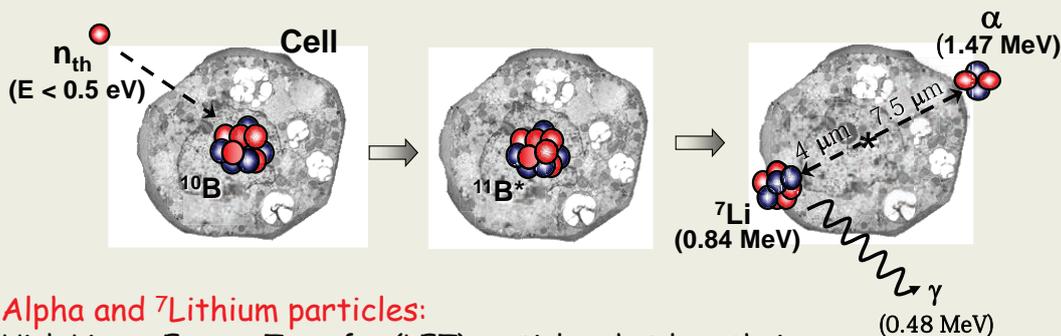
*Support: CNEA, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET);
Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT); Instituto Nacional del
Cancer, Ministerio de Salud, Argentina;
University of Missouri, through Idaho National Laboratory, USA;
Hi-Q MARINE BIOTECH INTERNATIONAL LTD., Taiwan*

Boron Neutron Capture Therapy BNCT

A binary treatment modality that is based on the selective accumulation of a stable isotope (boron-10) in tumor followed by irradiation with a thermal or epithermal neutron beam.

Both components by themselves would have little or no effect on tissue. The interaction between boron-10 and low-energy (thermal) neutrons produces highly energetic, short-range disintegration products that are lethal for the cell

The BNCT Reaction: $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$



Alpha and ^7Li particles:

High Linear Energy Transfer (LET) particles that lose their energy over distances of less than $10 \mu\text{m}$ (approximately the diameter of a cell).

If Boron-10 is in effect taken up preferentially by tumor, the capture reaction will occur mainly in tumor cells.

Thus, BNCT would potentially target tumor tissue selectively, sparing normal tissue

Biological targeting makes BNCT suitable to treat infiltrating cells that cannot be identified by image analysis

Translational radiobiological studies in appropriate *in vivo* experimental models are pivotal to the advancement of BNCT

Our group has been performing BNCT studies since 2000

A significant part of our translational research efforts have been focused on exploring new applications of BNCT and optimizing BNCT for different pathologies, employing a bench to bedside approach that bridges the gap between research and clinical application

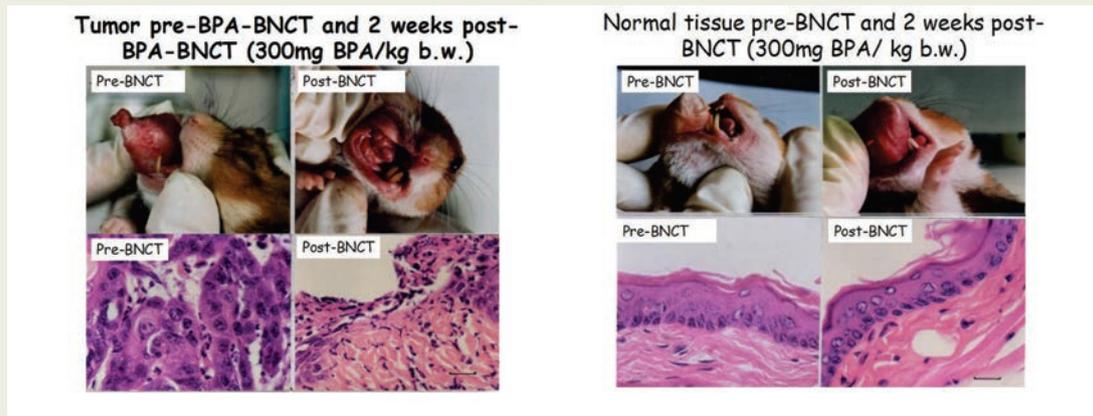
Although our work includes the assessment of the therapeutic potential of novel boron compounds in our experimental models, a large proportion of our studies have been devoted to optimizing the delivery of boron compounds currently authorized for their use in humans such as boronophenylalanine (BPA) and decahydrodecaborate (GB-10)

We have designed and tested different BNCT treatment strategies tailored for different pathologies, for varying degrees of disease progression and for different clinical conditions of the patient

Translational BNCT studies by our group in the hamster cheek pouch oral cancer model initiated in 2000, exploring what was then a new target for BNCT

- * Contribute to the knowledge of BNCT radiobiology for existing and novel targets
- * Develop and test different strategies to optimize BNCT for the treatment of Head and Neck Cancer

The knowledge gained from these radiobiological studies would contribute to design safe and effective clinical BNCT protocols



BPA-BNCT: 78% complete remission + 13% partial remission. Tumor control: 91%
Dose-limiting, reversible mucositis in precancerous tissue, no normal tissue toxicity

Examples of our translational studies in the hamster cheek pouch oral cancer model:

- 1) The combined use of BPA and GB-10 to improve tumor boron targeting homogeneity
- 2) Transient normalization of aberrant tumor blood vessels prior to the administration of BPA to improve boron delivery
- 3) Sequential BNCT (BPA-BNCT followed by GB-10-BNCT with a 24-48 h interval) to optimize therapeutic efficacy and minimize mucositis in the dose-limiting precancerous tissue in the case of patients requiring abbreviated treatment
- 4) Electroporation to improve tumor uptake and microdistribution of boron delivered by GB-10
- 5) Double applications of BNCT with 4-6 weeks interval to optimize therapeutic efficacy, reduce toxicity in terms of mucositis and inhibit the development of second primary tumors from precancerous tissue for the case of patients that do not require abbreviated treatment

In an ectopic model of colon cancer in syngeneic BDIX rats we assessed the local and abscopal effect of BNCT and the local, regional and abscopal effects of BNCT combined with immunotherapy (BNCT+BCG)

We also performed BNCT studies in experimental models of liver metastases and of lung metastases in BDIX rats and in an experimental model of Rheumatoid Arthritis in rabbits

Clinical veterinary scenario:

Preliminary study: BNCT for the treatment of spontaneous SCC in felines

(tumors of the same type that we induce experimentally in the hamster cheek pouch)

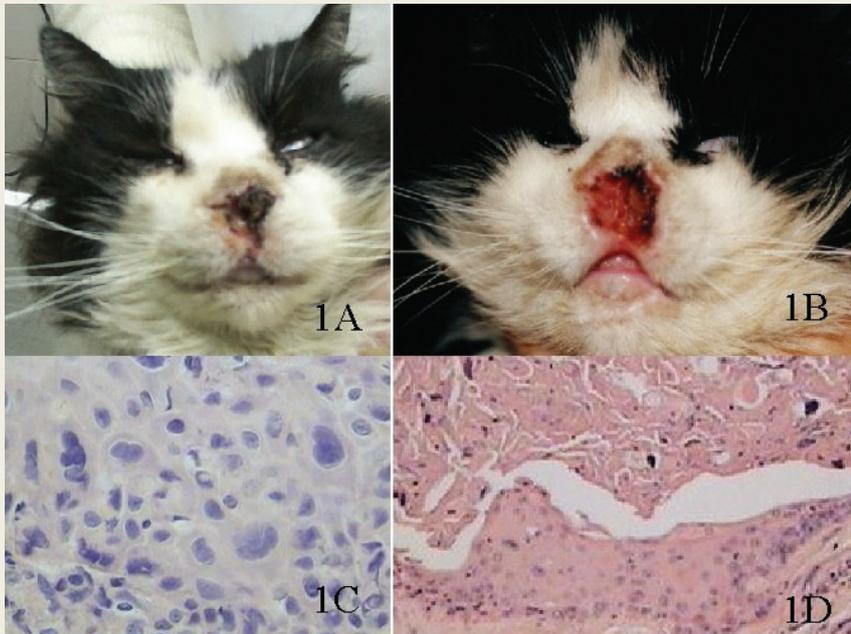
- SCC is a common tumor involving the skin and accounting for 15% of cutaneous tumors in cats.
- SCCs are usually found in unpigmented or lightly pigmented skin.
- SCCs may be locally very invasive but metastasize only rarely.
- Tumors of the higher stages respond poorly to all therapeutic modalities.



Feasibility study (low-dose BNCT, n=3) in terminal felines at RA-1 Nuclear Reactor and full dose BNCT study at RA-6 Nuclear Reactor (n=3)

BPA-BNCT of Spontaneous Head and Neck Cancer in Feline Patients

Rao et al., ARI 2004 - Low dose BNCT at RA-1 Nuclear Reactor



BPA-BNCT studies showed no radiotoxic effects, partial tumor control in terms of impaired growth and partial necrosis, an improvement in clinical condition and prolonged survival beyond the terminal condition of the feline patients at the time of recruitment

Trivillin et al., REB 2008 - Full dose BNCT at RA-6 Nuclear Reactor:
Felines positioned at the RA-6 beam port



The treated animals did not show any apparent radiation-induced toxicity. All three animals exhibited partial tumor control and an improvement in clinical condition. Enhanced therapeutic efficacy was associated with a high ^{10}B content of the tumor and a small tumor size

BNCT is therefore believed to be potentially effective in the treatment of spontaneous SCC

Translational BNCT studies and clinical-veterinary BNCT studies in cats with H&N cancer performed by our group, and clinical BNCT studies worldwide have shown the therapeutic efficacy of BNCT for head and neck cancer while preserving oro-facial structures and functions, with room for improvement

The BNCT project in Argentina has experience in clinical BNCT studies for cutaneous melanoma performed at RA-6 Nuclear Reactor

We envision the initiation of a clinical BNCT trial for head and neck cancer in Argentina at RA-6

H&N cancer models usually fail to accurately recapitulate the full spectra of the biology, histopathology, complexity, and heterogeneity of H&N tumors in humans.

Also, the body size difference between the human and the rodents, make these models often incapable of accurately predicting therapeutic efficacy and toxicity in human patients

Spontaneously occurring H&N tumors in pet dogs may bridge the gap between research and clinical application

These cancers are naturally occurring and heterogeneous, capturing the essence of human cancers. Dogs and cats develop spontaneous tumors with histopathologic and biologic behavior similar to tumors that occur in humans. Body size facilitates extrapolation to humans.

Studies in dog patients (albeit with constraints) would mimic a clinical scenario and provide an adequate link between our translational research and a future clinical trial.

Furthermore, and very importantly, the role of BNCT in veterinary medicine in and of itself warrants evaluation and analysis. Cancer is a major cause of death in pets. Dogs develop tumors twice as frequently as humans (although cats only half as frequently). One study reported that 45% of dogs that lived to 10 years or more died of cancer. Regardless of age, 23% of the dogs assessed in this study died of cancer.

Because there are few established treatments in veterinary medicine, this is an area where BNCT studies are particularly welcome, both as a contribution to veterinary medicine itself and as an input for clinical trials

BNCT studies in dog and cat patients with tumors are a valuable contribution to clinical BNCT trials and constitute an intermediate stage between translational and clinical studies, improving the safety and efficacy of clinical protocols

These studies serve to evaluate the potential role of BNCT in veterinary medicine

Clinical Veterinary Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) Studies in Dogs with Head and Neck Cancer: Bridging the Gap between Translational and Clinical Studies

Amanda E. Schwint ^{1,2,*}, Andrea Monti Hughes ^{1,2}, Marcela A. Garabalino ¹, Gustavo A. Santa Cruz ¹, Sara J. González ^{1,2}, Juan Longhino ¹, Lucas Provenzano ^{1,2}, Paulina Oña ³, Monica Rao ^{4,†}, Maria de los Angeles Cantarelli ⁴, Andrea Leiras ⁵, Maria Silvina Olivera ¹, Verónica A. Trivillin ^{1,2}, Paula Alessandrini ⁶, Fabricio Brollo ¹, Esteban Boggio ¹, Hernan Costa ³, Romina Ventimiglia ³, Sergio Binia ³, Emiliano C. C. Pozzi ¹, Susana I. Nieves ¹ and Lara S. Santa Cruz ¹

¹ National Atomic Energy Commission (CNEA), Avenida del Libertador 8250, C1429 BNP, Buenos Aires, Argentina; andre.mh@gmail.com (A.M.H.); marcegarabalino@gmail.com (M.A.G.); termografia.bnct@gmail.com (G.A.S.C.); srgonzal@gmail.com (S.J.G.); longhino@cab.cnea.gov.ar (J.L.); lucasprovenzano@hotmail.com (L.P.); marisil.olivera@gmail.com (M.S.O.); verotrivillin@gmail.com (V.A.T.); brollonono@gmail.com (F.B.); efboggio@gmail.com (E.B.); eccpuzzi@gmail.com (E.C.C.P.); susanaisabelnievas@gmail.com (S.I.N.); iarasofiasantacruz@gmail.com (I.S.S.C.)

² National Research Council (CONICET), Godoy Cruz 2290, C1425PQB, Buenos Aires, Argentina

³ Fundación INTECNU: Instituto de Tecnologías Nucleares para la Salud, Ruta Provincial 82, San Carlos de Bariloche, R8402AGP, Provincia Rio Negro, Argentina; paulina.ona@intecnus.org.ar (P.O.); costahernan06@gmail.com (H.C.); romina.ventimiglia@intecnus.org.ar (R.V.); sergiobinia@gmail.com (S.B.)

⁴ Hospital Veterinario, Gobernador M. Ugarte 2152, Olivos, B1636BWT, Provincia Buenos Aires, Argentina; poro70@hotmail.com

⁵ Independent Veterinarian, Huilqui 12356, San Carlos de Bariloche, 8400, Provincia Rio Negro, Argentina; m.andrealeiras@gmail.com

⁶ Independent Veterinarian, Lonquimay 3817, San Carlos de Bariloche, 8400, Provincia Rio Negro, Argentina; paulalessandrini@gmail.com

* Correspondence: mandyschwint@gmail.com; Tel.: +54-911-6496-7168

† Deceased 20 February 2020.

Received: 18 August 2020; Accepted: 5 October 2020; Published: 7 October 2020



Clinical-veterinary BNCT studies at RA-6 clinical facility in 5 dogs with Head and Neck Cancer with no other therapeutic option

Aims:

- Further contribute to the knowledge of BNCT radiobiology and optimize its therapeutic efficacy for head and neck cancer
- Contribute to explore the role of BNCT in veterinary medicine
- Put in place the technical aspects for a future clinical trial of BNCT for head and neck cancer at RA-6 Nuclear Reactor
- Assess the feasibility to treat large, deep-seated tumors employing the existing B2 beam, tuned to treat superficial tumors.

Inclusion criteria

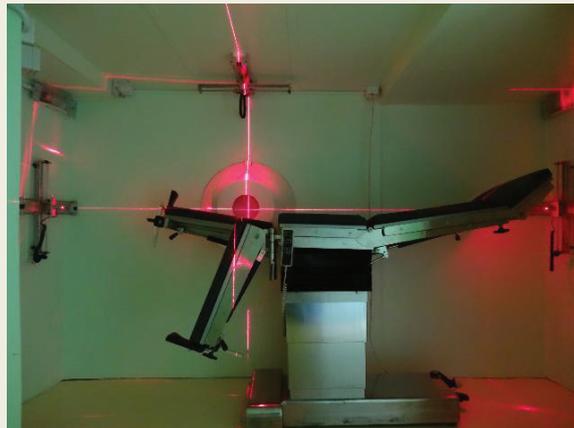
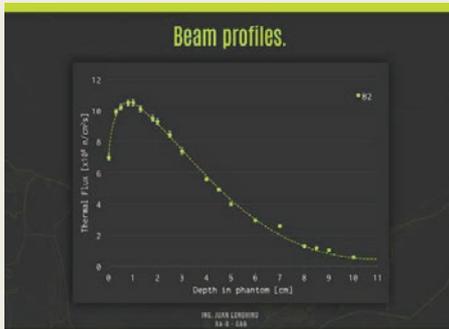
Consent was obtained from the dog's owner in each case. In addition, the treatment protocols were approved by the National Atomic Energy Commission Animal Care and Use Committee (CICUAL-CNEA 01/2015; 01/2018_V2).

Five dog patients with head and neck cancer with no other therapeutic option were enrolled in the study according to the following inclusion criteria:

- Confirmed histopathological diagnosis of head and neck cancer
- Not amenable or unresponsive to alternative standard therapeutic options
- Life expectancy with acceptable quality of life (QoL) of more than 1-2 months to ensure minimum follow-up time and clinical/cardiological status to tolerate prolonged (2 hours) anesthesia during irradiation for BNCT
- If the dog received previous treatment (surgery/chemotherapy), a minimum of 3 weeks should elapse between the end of this treatment and BNCT
- No distant metastasis at initial presentation

RA-6 BNCT facility (B2 beam) Centro Atómico Bariloche

(San Carlos de Bariloche, a city about 2 hours by plane from Buenos Aires)

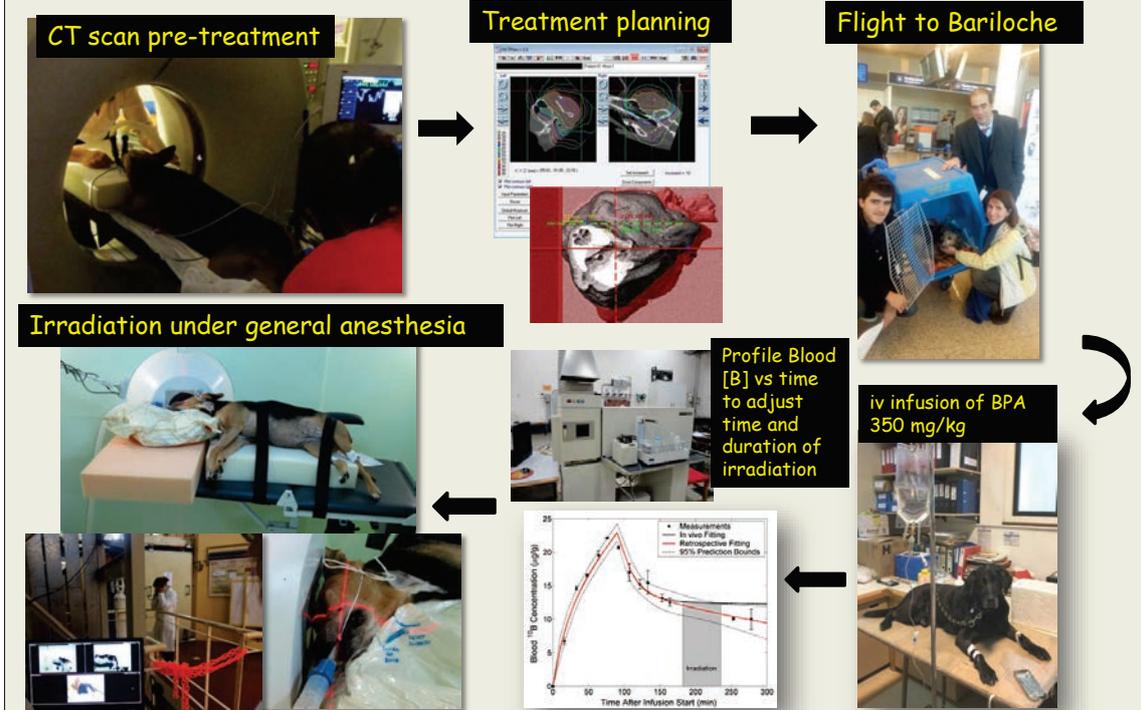


Treatment room: Protruding conic delimiter with a circular aperture of 15 cm in diameter

Hyperthermal beam: mixed thermal-epithermal neutron spectral composition especially tuned for treating shallow tumors.

The in-air thermal and epithermal neutron fluxes respectively, estimated by computational analysis, at the patient position and averaged over the circular aperture of 15 cm are $2.47 \times 10^8 \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ and $2.16 \times 10^8 \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ with a statistical uncertainty of less than 1%. In addition, the specific gamma dose, i.e. $D\gamma/\phi_{\text{th+epi}}$, is $1.74 \times 10^{-12} \text{ Gy cm}^2 \text{ n}^{-1}$

Five dogs with large head and neck tumors with no other therapeutic option were recruited and treated with 2 applications of BPA-BNCT separated by 3-5 weeks



Treatment planning

SJ González, GA Santa Cruz, L Provenzano

2-3 portals per BNCT application were used to achieve a potentially therapeutic dose over the tumor and optimize dose distribution in the Clinical Target Volume, without exceeding normal tissue tolerance (using a beam tuned to treat shallow tumors)

Tumor doses for the 5 veterinary patients treated with the B2 clinical beam of the RA-6 reactor. BNCT1 and BNCT2 correspond to the first and second BNCT application (3-5 weeks apart), respectively.

Dog		Tumor Total Doses Mean (Min, Max)	
		Absorbed	RBE-weighted
Lucy	BNCT1	5 (3, 6)	13 (8, 15)
	BNCT2	6 (4, 8)	17 (10, 22)
Senshi	BNCT1	6 (3, 7)	16 (7, 20)
	BNCT2	6 (3, 7)	16 (7, 20)
Mora I	BNCT1	11 (7, 14)	28 (17, 37)
	BNCT2	3 (2, 4)	8 (4, 10)
Mora II	BNCT1	7 (5, 9)	17 (12, 22)
	BNCT2	6 (5, 8)	17 (12, 22)
Jake	BNCT1	10 (7, 11)	26 (18, 31)
	BNCT2	10 (7, 11)	26 (18, 31)

Normal tissue doses for the 5 veterinary patients treated with the B2 clinical beam of the RA-6 reactor. BNCT1 and BNCT2 correspond to the first and second BNCT application (3-5 weeks apart), respectively. Upper dose limits to healthy structures were respected. These were the average dose to the brain of 7 Gy-Eq, the maximum dose to the skin of 22 Gy-Eq and the maximum absorbed dose to mucosa of 6 Gy as established in the Finnish protocol for the treatment of head and neck cancer patients.

Normal Tissue Total Doses Mean (Min, Max)						
Dog		RBE-weighted				Absorbed (Max)
		Left eye Dmax=6.5 Gy-eq	Right eye Dmax=6.5 Gy-eq	Brain Dmean=7 Gy-eq	Skin Dmax=22 Gy-eq	Mucosa Gy
Lucy	BNCT1	4.3 (3.6, 4.9)	4.3 (3.6, 5.0)	2.8 (1.1, 5.1)	3.0 (0.2, 7.7)	3.6
	BNCT2	4.3 (3.5, 5.0)	5.7 (5.4, 6.2)	3.4 (1.6, 5.6)	4.3 (0.2, 10.6)	5.0
Senshi	BNCT1	5.9 (5.2, 6.5)	5.5 (5.0, 6.0)	2.3 (0.9, 5.5)	3.5 (0.2, 9.8)	4.7
	BNCT2	6.1 (5.4, 6.7)	5.7 (5.2, 6.2)	2.3 (0.9, 5.7)	3.6 (0.2, 10.0)	4.9
Mora I	BNCT1	4.5 (3.2, 5.5)	9.4 (7.9, 10.4)	6.0 (3.8, 8.2)	6.8 (0.7, 17.6)	9.3
	BNCT2	1.5 (1.1, 1.8)	2.7 (2.3, 3.2)	1.9 (1.2, 2.7)	1.9 (0.2, 5.1)	2.6
Mora II	BNCT1	2.3 (1.8, 2.8)	4.7 (3.6, 5.6)	3.1 (1.8, 5.0)	4.6 (0.9, 7.4)	6.9
	BNCT2	1.9 (1.5, 2.3)	4.0 (3.1, 4.8)	2.5 (1.4, 4.2)	4.0 (0.4, 10.5)	6.7
Jake	BNCT1	4.3 (3.1, 5.7)	4.0 (3.0, 5.4)	1.5 (0.7, 4.0)	3.4 (0.4, 15.3)	7.7
	BNCT2	4.3 (3.1, 5.7)	4.0 (3.0, 5.4)	1.5 (0.7, 4.0)	3.4 (0.4, 15.3)	7.7

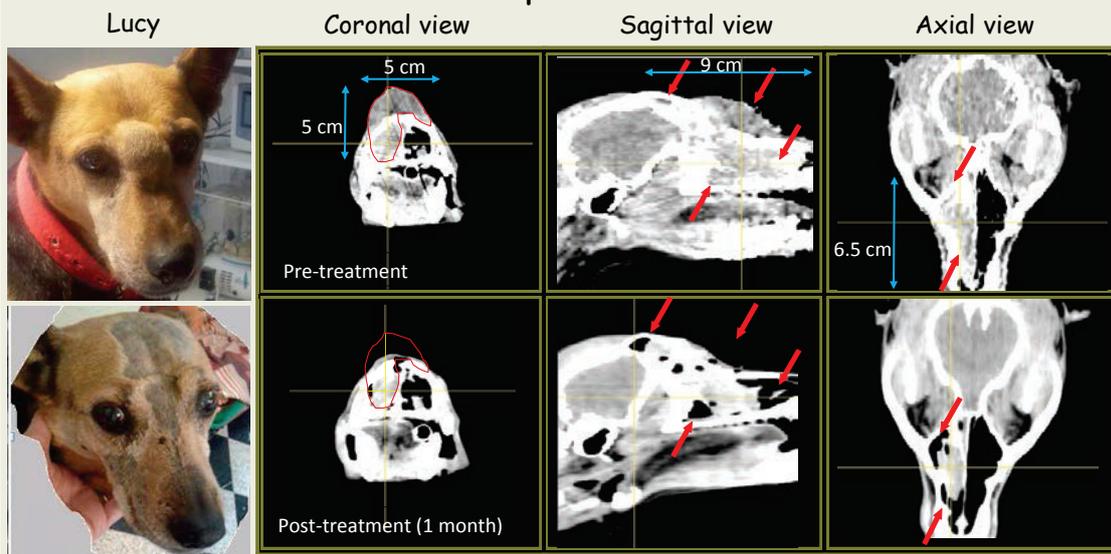
Post-BNCT, clinical signs were monitored weekly. Tumor response was assessed macroscopically and when possible by CT studies performed one to three months after BNCT. Potential local radiotoxicity in terms of mucositis was evaluated semi-quantitatively using a 6 point scale (Grade 0-5) according to an adaptation of oral mucositis scales in humans and experimental models

Patient	Histology/Pre-treatment TV	Complemen. treatment	BPA-BNCT	Response	Toxicity	Clinical evaluation
Cross-breed <i>Lucy</i> (12 yrs old)	Nasal SCC TV: 51 cm ³ Pre re-treatment TV: 77 cm ³	Chemo-therapy <i>Pre-BNCT</i>	2 portals /appl. <i>Tumor re-growth 10 months after the first BNCT treatment</i> Re-treatment with full BNCT dose 2 portals /appl.	<i>Cause of Euthanasia: recurrence and decline</i> Survival: 13.5 months PR	Mild nasal keratosis, mucositis, somnolence Re-treatment: Mild somnolence and persistent eye irritation that required medication	Positive tumor response and clinical benefit with only mild toxicity <i>Initial positive response, recurrence and decline 2.5 months after re-treatment</i>
Alsatian <i>Senshi</i>	Nasal Chondrosarcoma TV: 105 cm ³	Chemo-therapy	3 portals /appl.	TV: 57 cm ³ (1 month post-BNCT) <i>Cause of Euthanasia: recurrence and decline</i> Survival: 10 months PR	Mild somnolence Mild-moderate nasal mucositis	Positive tumor response and clinical benefit with no toxic effects of treatment
Labrador <i>Mora I</i> (9 yrs old)	Oral amelanotic melanoma TV: 342 cm ³	5 surgeries Immuno-therapy <i>Pre-BNCT</i>	2 portals /appl.	<i>Cause of Euthanasia: lung mets</i> Survival: 2.5 months PR	Moderate mucositis	Positive tumor response and clinical benefit
Labrador <i>Mora II</i> (11 yrs old)	Oral amelanotic melanoma TV: 12 cm ³	Surgery pre-BNCT Immuno-therapy post-BNCT	2 portals /appl.	<i>Cause of Death: recurrence and lung mets</i> Survival: 12 months PR	Mild mucositis	Positive <i>but short-term</i> tumor response and clinical benefit
Labrador <i>Jake</i> (12 yrs old)	Nasal SCC (poorly differentiated) <i>Miastenia</i> TV: 29 cm ³	1 surgery <i>pre-BNCT</i> Palliative chemo-therapy after re-growth	2 portals /appl.	<i>Cause of Euthanasia: recurrence and decline</i> Survival: 8.5 months PR	Moderate-severe mucositis	Positive tumor response and clinical benefit

At the time of recruitment all patients were considered terminal with an estimated life expectancy with a reasonable quality of life of 1-2 months.

Follow-up

CT scan pre-treatment



CT scan 1 month post-BNCT
Tumor volume underwent a reduction of approximately 50%

Examples of patients pre-BNCT (top panel) and post-BNCT (lower panel)

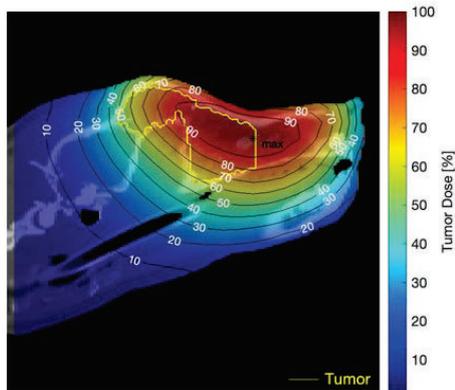


Conclusions

- Survival post-BNCT (8.5-13.5 months) exceeded the survival time estimated at recruitment (1-2 months) in all cases
- In all cases, local response and clinical benefit with no significant toxicity (except in one case in which it was severe but manageable) and an improvement in QoL was observed, as soon as after the first application. Clinical benefit and tumor response were followed by eventual tumor re-growth rather than by complete tumor remission. This finding could be attributed to the fact that in-depth radiation dose employing the B2 beam tuned to treat superficial tumors was insufficient in large tumors.
- The limited experience with full dose BNCT re-treatment showed that toxicity was mild, reversible and similar to toxicity after the first treatment. However, tumor response was less durable

The applicability of the B2 beam, originally designed for the treatment of superficial lesions, could conceivably be extended to deeper-seated targets using suitable planning strategies (combined portals)

However, the low minimum tumor doses reached with the B2 beam in large superficial and deep-seated lesions, supports modifications to obtain a more penetrating beam



Example of the tumor dose distribution for Senshi as a result of a three portal irradiation per BNCT application employing the B2 beam. Tumor dose isocurves are overlaid onto a sagittal plane of the CT study.

The fact that the mean tumor dose is close to the maximum value confirms that a significant portion of the tumor volume received high doses. However, since the tumor is deep-seated and the thermal neutron flux of the B2 mixed beam peaks at about 1 cm depth and then decreases, the most distal parts of the lesion received only moderate doses that would not be enough to induce complete tumor remission.

These studies contribute to:

- * Establish an evidence-based role for BNCT in veterinary medicine
- * Initiate, for the first time in the Southern Hemisphere and in America, a clinical BNCT trial for head and neck cancer at the RA-6 clinical facility

Thank you!



Acknowledgements:



Radiation Therapy in the Animal Medical Center of Yamaguchi University

Joint Faculty of Veterinary Medicine, Yamaguchi University
Munekazu Nakaichi

Animal Medical Center of Yamaguchi University (YUAMEC)



- Location :Yamaguchi prefecture
- Secondary clinic for dogs and cats
- A total of approximately 7,000 heads visit the hospital every year.
- Radiation therapy can be performed in YUAMEC.
- There are not many veterinary radiation therapy devices in western Japan.
- Only our hospital has a liner accelerator in the west of Hyogo prefecture.

Radiation Therapy in YUAMEC

- Has two types of radiation therapy equipment
- Orthovoltage (300~320kV)
 - Started operation in June 1999
 - Called "Ortho"
 - MBR-320, Hitachi Medico
 - Approximately 1,400 cases have been treated so far (dogs: 1150 cases, cats: 250 cases)
- Linear Accelerator (Linac, 4~10MV)
 - Started operation in May 2016
 - ELEKTA Synergy, Canon Medical
 - Approximately 340 cases have been treated so far (dogs: 250 cases, cats: 90 cases)

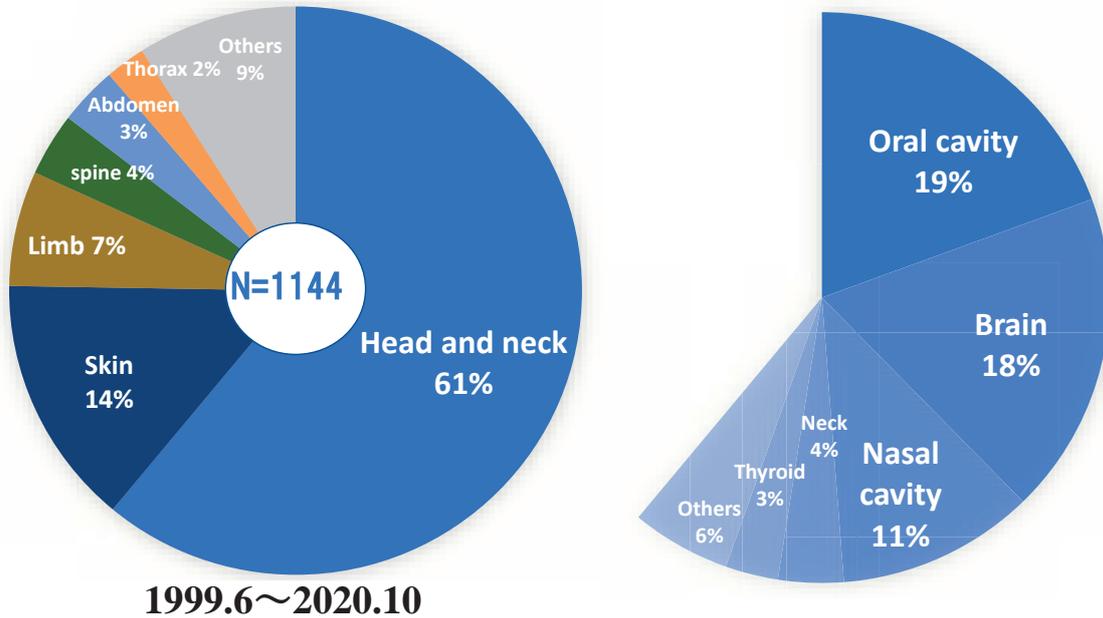


Orthovoltage

- Advantages
 - Easy to use
 - Low running cost
- Disadvantages
 - X-rays generated by low voltage
 - Poor X-ray reachability to deep lesions
 - Difficult to make an accurate treatment plan
- Treatment target : mainly head and neck tumors
 - Dogs: oral, nasal, brain tumors etc.
 - Cat: nasal tumor etc.
- Treatment form
 - Postoperative irradiation after cytoreductive surgery
 - Radiation alone : Radiation-sensitive tumors ex. Lymphoma in cats



Orthovoltage : Treatment targets for dogs (by site)



Orthovoltage : Postoperative irradiation after cytoreductive surgery

- Tumors that are difficult to completely resect
 - Anatomical site problems
 - Difficult surgical procedures
- Tumors that are highly invasive and prone to recurrence
- Head and neck
 - Oral tumor
 - Nasal tumor
 - Brain tumor
- Skin and its surroundings
 - Mast cell tumor
 - Perianal gland tumor
 - Anal sac carcinoma
- Limb
 - Soft tissue sarcoma etc.



Nasal tumor



Mast cell tumor



Soft tissue sarcoma

Orthovoltage : Radiation alone

- Radiation-sensitive tumor
- Head and neck
 - Oral tumor
 - Squamous cell carcinoma (in part)
 - Ameloblastoma
 - Acanthomatous epulis etc.
 - Brain tumor (in part)
 - Pituitary tumor
 - Ependymoma etc.
 - Skin and its surroundings
 - Perianal gland tumor etc.

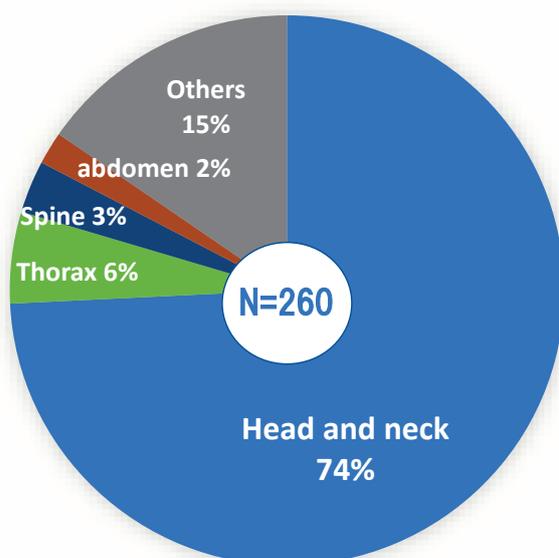


Mandibular squamous cell carcinoma in a dog

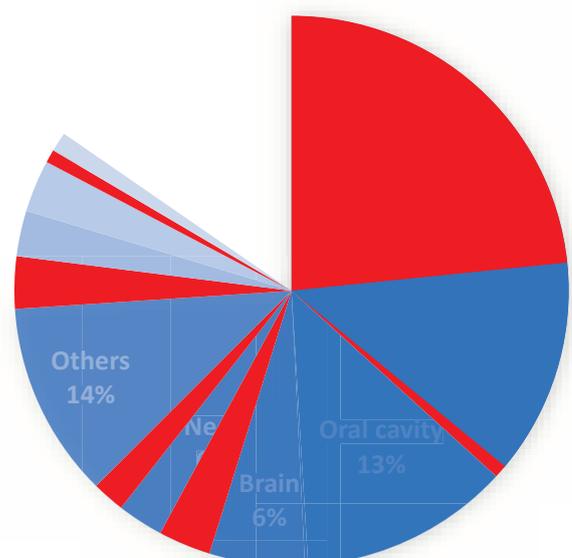


Rostral maxilla Ameloblastoma in a dog

Orthovoltage : Treatment targets for cats (by site)



1999.6~2020.10



■ Lymphoma : 33%

Orthovoltage : Clinical trial of cat lymphoma (nasal cavity)

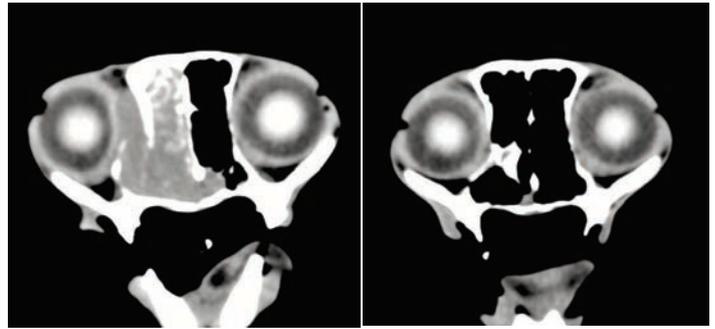
Changes in appearance



before treatment

after treatment

Changes on CT images

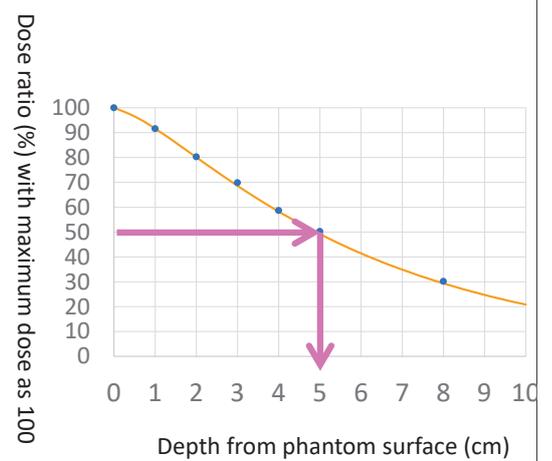
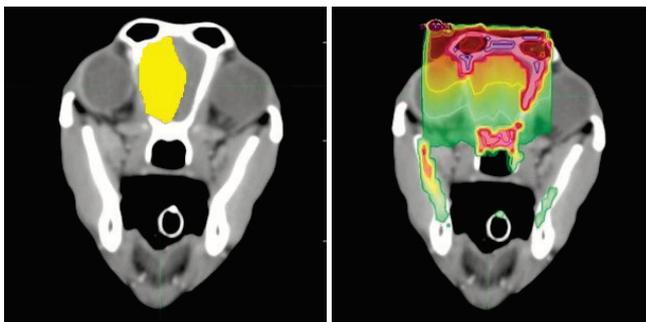


before treatment

after treatment

Problems with Orthovoltage

- Disadvantages
 - Poor X-ray reachability to deep lesions
 - Difficult to make an accurate treatment plan

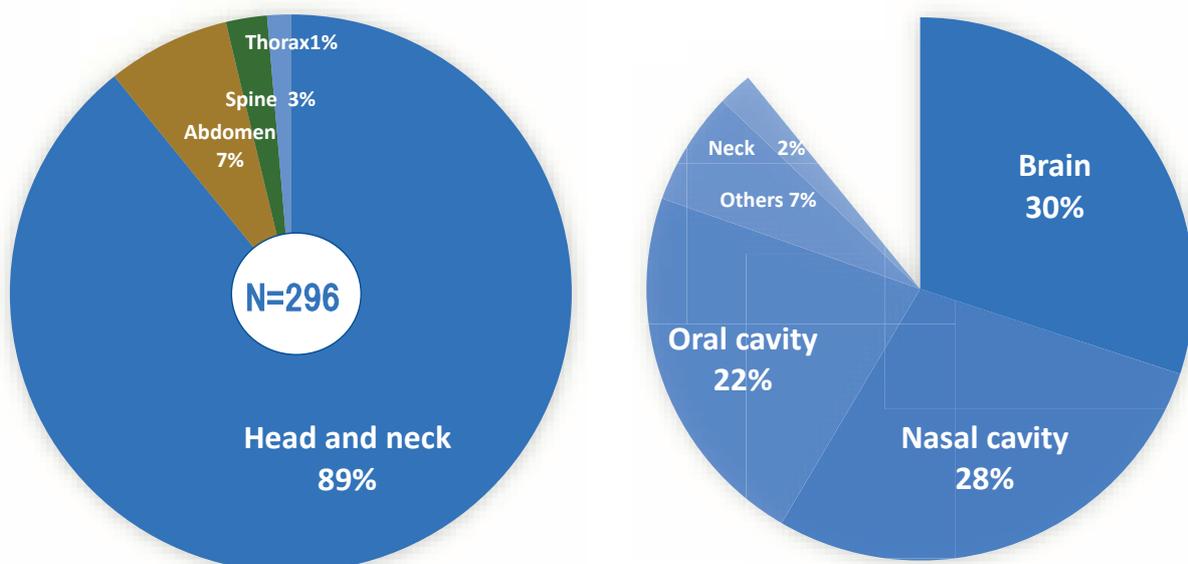


Linear Accelerator

- Advantages
 - Good X-ray reachability to deep lesion
 - Accurate treatment plan
- Disadvantages
 - Cost of treatment
 - Maintenance and running costs
- Treatment target :
 - Head and neck tumors in both dogs and cats
 - Dogs: nasal, oral, brain tumors etc.
 - Cat: nasal tumor etc.
- Radiation alone

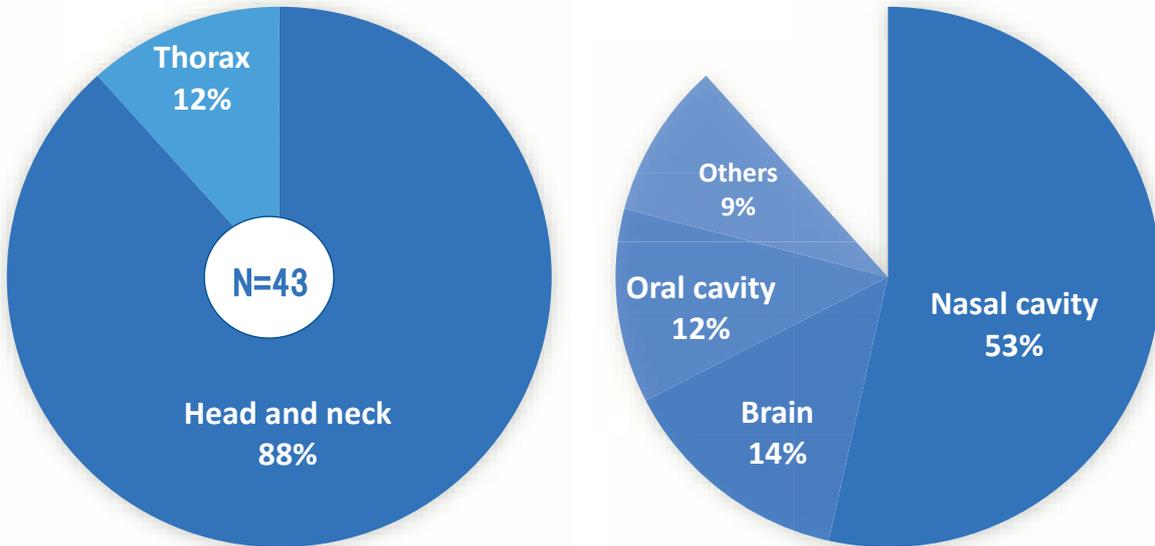


Linear accelerator : Treatment targets for dogs (by site)



2016.5~2020.12

Linear accelerator : Treatment targets for cats (by site)

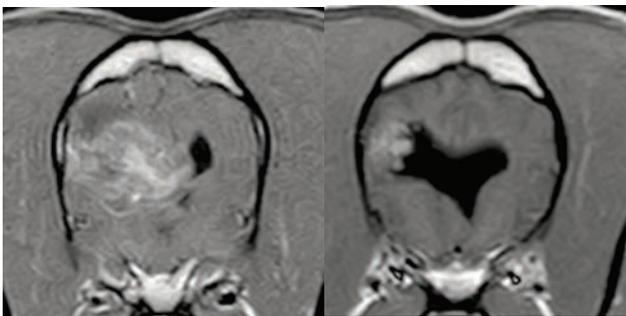


2016.5~2020.12

Linear accelerator: therapeutic effect

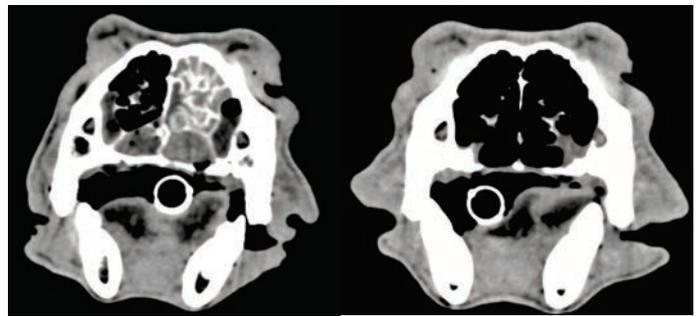
brain tumor

nasal tumor



before treatment

after treatment

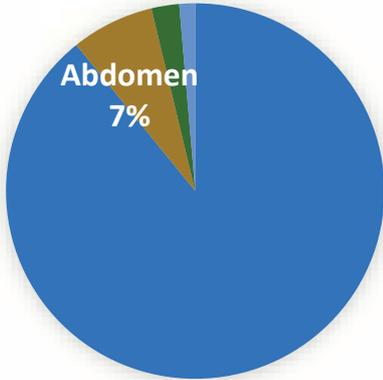


before treatment

after treatment

Enough therapeutic effect can be obtained with radiation alone

New attempt by introducing Linac

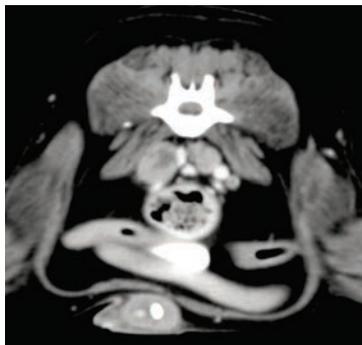


Possible application of radiation therapy for

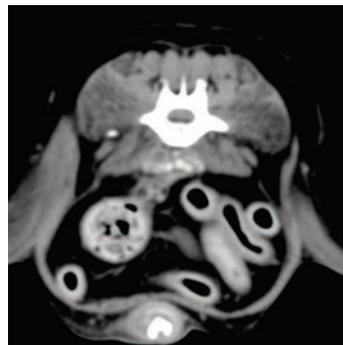
- Intrapelvic tumors
 - Many malignant tumors in dogs
 - Prostate tumor
 - Urethral tumor etc.
- Iliac fossa lymph nodes
 - Many malignant tumors around the anus and hind limbs in dogs
 - Anal sac adenocarcinoma
 - Mast cell tumor etc.

New attempt by introducing Linac

Iliac fossa lymph node metastasis of anal sac adenocarcinoma



before treatment



after treatment

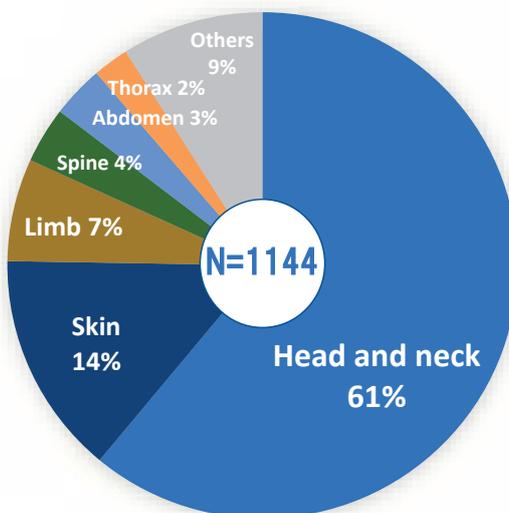
- IMRT plays a major role in expanding these indications.

Orthovoltage after the introduction of Liniac?

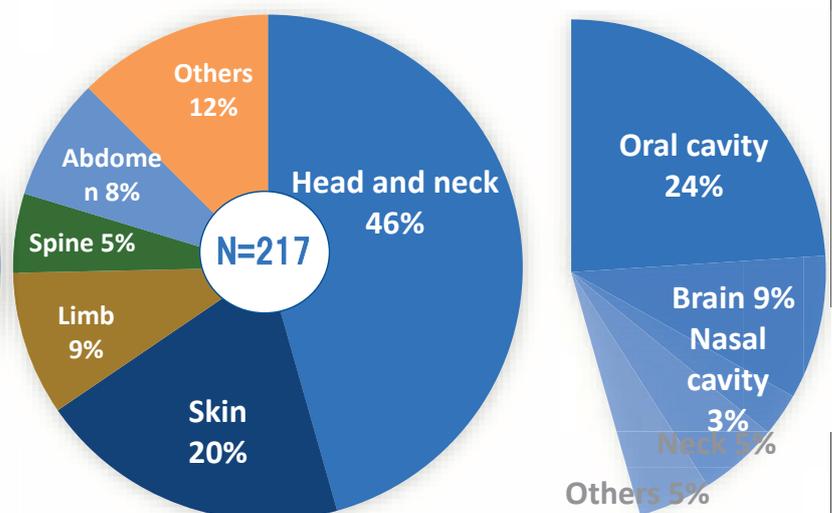
- Approximately 300 cases
2016.5 to 2020.10 dogs: 210 cases, cats 90 cases
- Surgery + postoperative radiation therapy
 - Mast cell tumor (skin)
 - Melanoma (mandible)
 - Soft tissue tumor (trunk, limbs, etc.)
 - Perianal gland tumor (perianal)
- Radiation alone
 - Lymphoma (mainly cats)
- Treatment of other special diseases

Orthovoltage after the introduction of Liniac? : Dogs

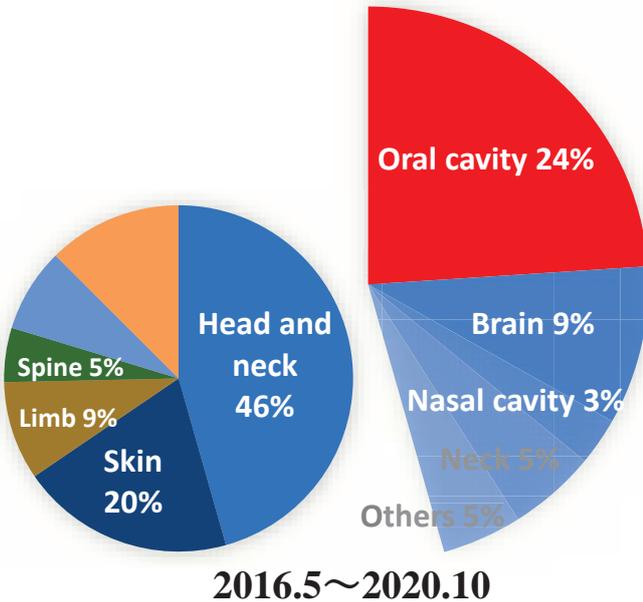
Before the introduction of Linac



After the introduction of Linac



Orthovoltage after the introduction of Liniac? : Oral tumor in dogs



- Maxilla: Treated with Linac alone
- Mandible: Surgery + postoperative irradiation by Orthovoltage

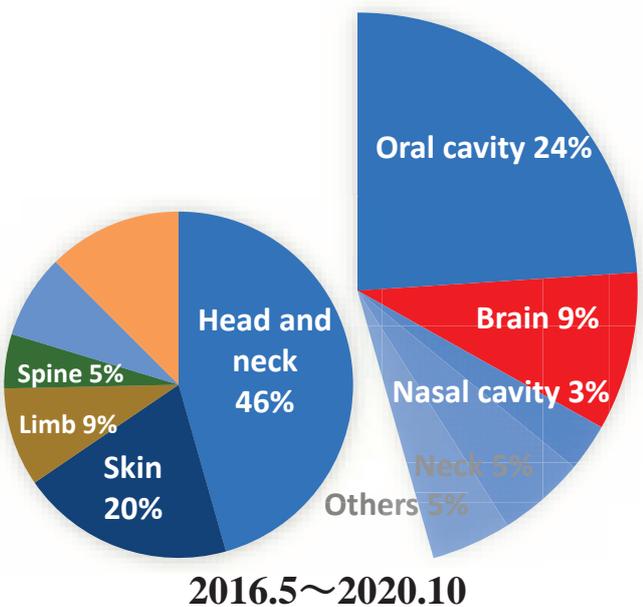


Maxilla



Mandibule

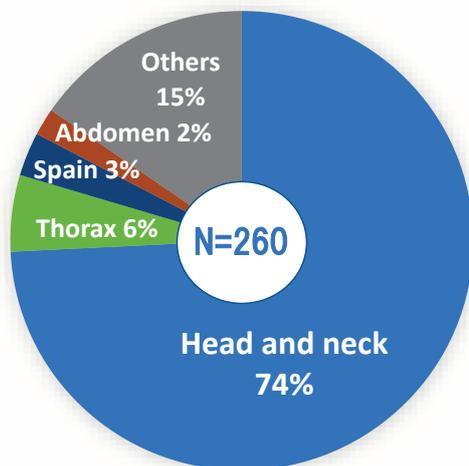
Orthovoltage after the introduction of Liniac? : Brain diseases in dogs



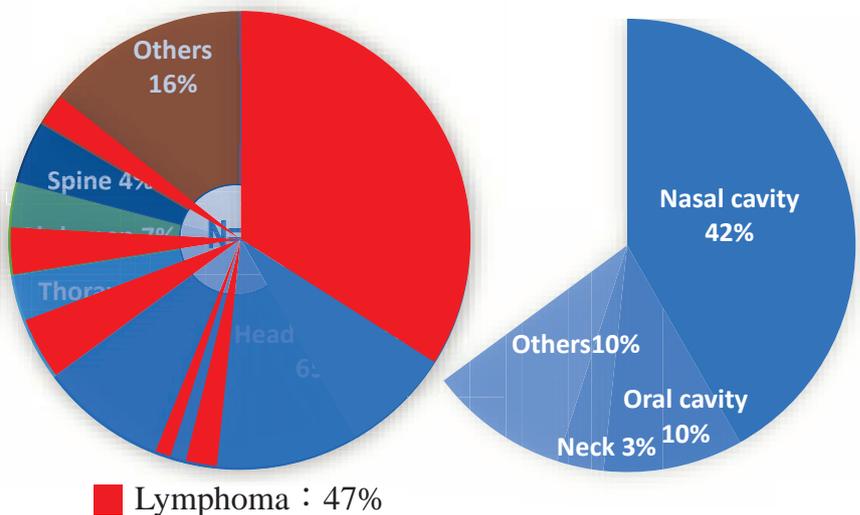
- Immune-mediated encephalitis is common in dogs.
- Before the introduction of Linac
 - Brain tumor: 14%
 - Encephalitis: 4%
- After the introduction of Linac
 - Brain tumor: 2%
 - Encephalitis: 7%
- Orthovoltage is used to treat encephalitis.
- Almost never used to treat brain tumors.

Orthovoltage after the introduction of Liniac? : Cats

Before the introduction of Linac



After the introduction of Linac



Summary

- Has two types of radiation therapy equipment
- Orthovoltage
 - Easy to operate and low running cost
 - Some problems with the deep reach of radiation and treatment planning
 - Used in combination with surgery (mainly postoperative irradiation)
 - Used for radiation-sensitive tumors
- Linear Accelerator
 - High therapeutic effect
 - Clinical application centered on head and neck tumors without surgery
 - New indications for deep tumors in the pelvic and abdominal cavity
- Orthovoltage after the introduction of linear accelerator
 - Treatment of neoplastic disease by post-operative irradiation
 - Treatment of radiation-sensitive tumors such as lymphoma
 - Treatment of special non-neoplastic diseases such as encephalitis

- (6) Current status of PET medical care in small animals
 小動物におけるPET診療の現状
 Prof. Masahiro Natsuhori (Kitasato University School of Veterinary Medicine)
 夏堀雅宏 (北里大学 獣医学部 教授)



小動物におけるPET-CTの現状 Positron Emission Tomography for Companion Animal

夏堀雅宏 和田成一 柿崎竹彦
北里大学獣医学部
M. Natsuhori, S. Wada and T. Kakizaki
Kitasato Univ. School of Veterinary Medicine



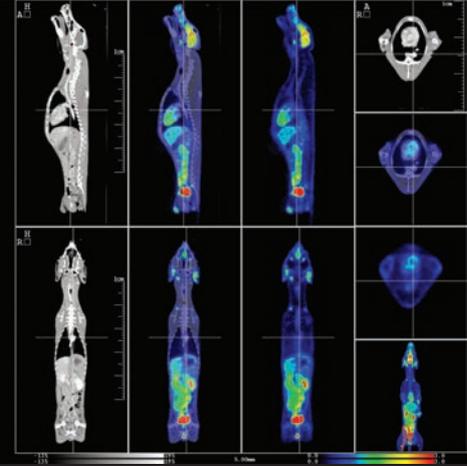
BNCT Online Symposium
2021



獣医療における核医学

— PET-CT —

北里大学 夏堀 雅宏

PET：陽電子断層撮影 Positron Emission Tomography



- 現行では ^{18}F -fluorodeoxy glucose (FDG) のみ (FDGデリバリー施設)
- サイクロトロンを有する診療施設であれば, ^{18}F の他に ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O も利用可能



JARMeC/PET-CT専用機

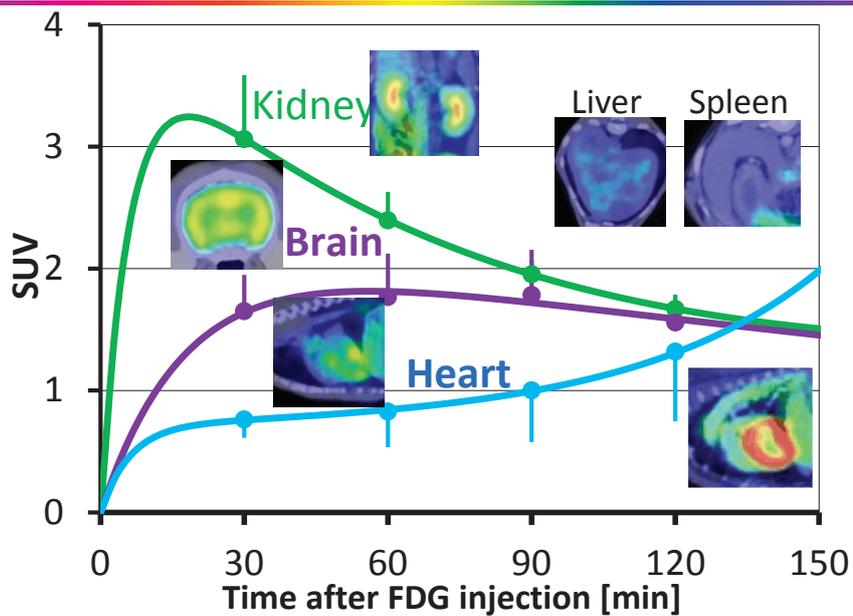


北里大学 SPECT/PET

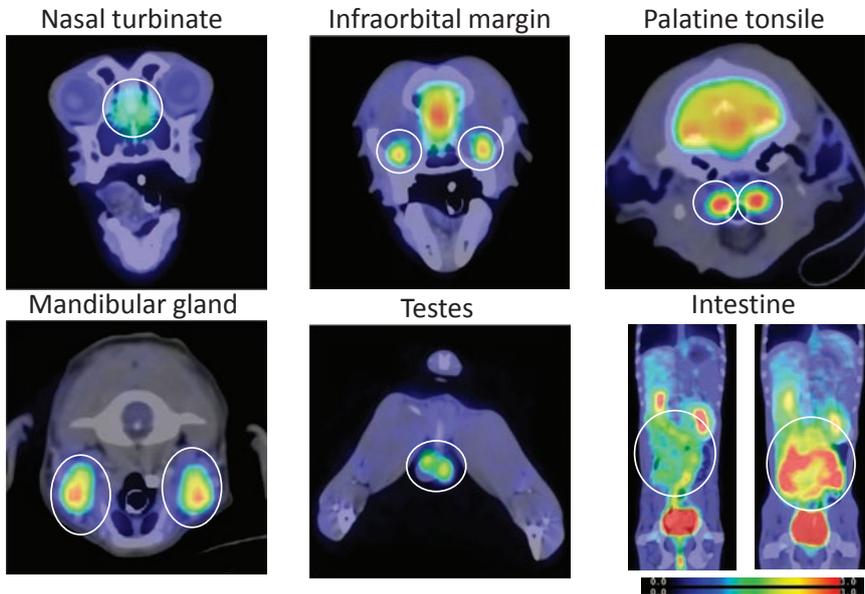


Kitasato 100×50
Pioneer the Next

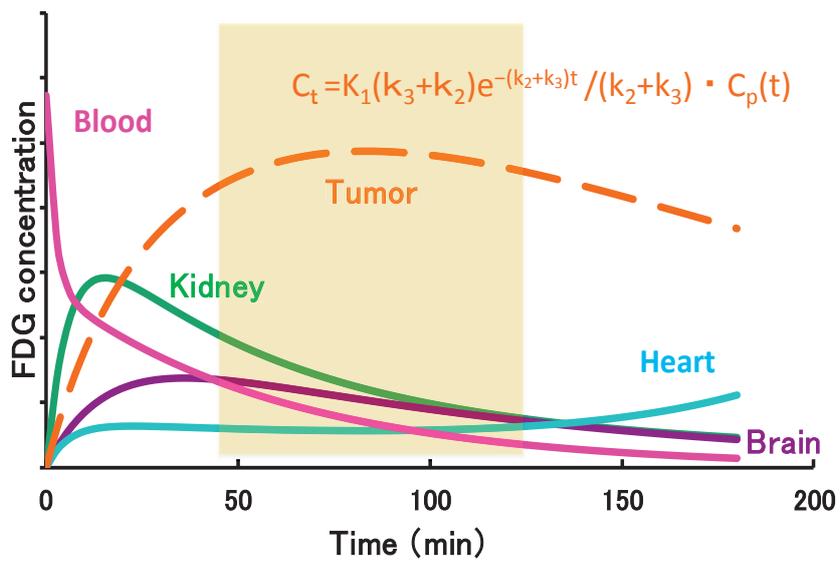
FDG conc-time course in K9 organs



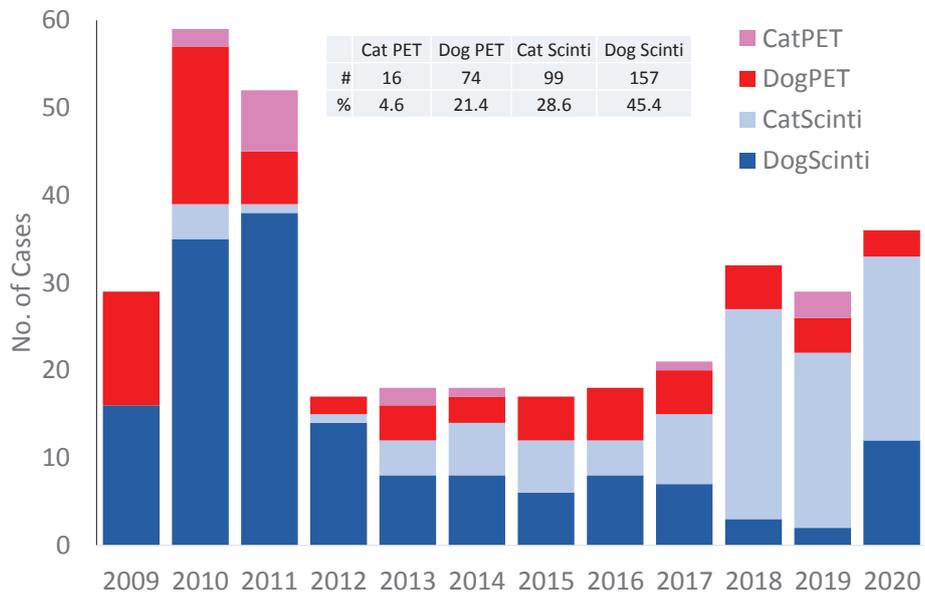
Physiological accumulation of FDG



Simulation curves of FDG in organs & tumor

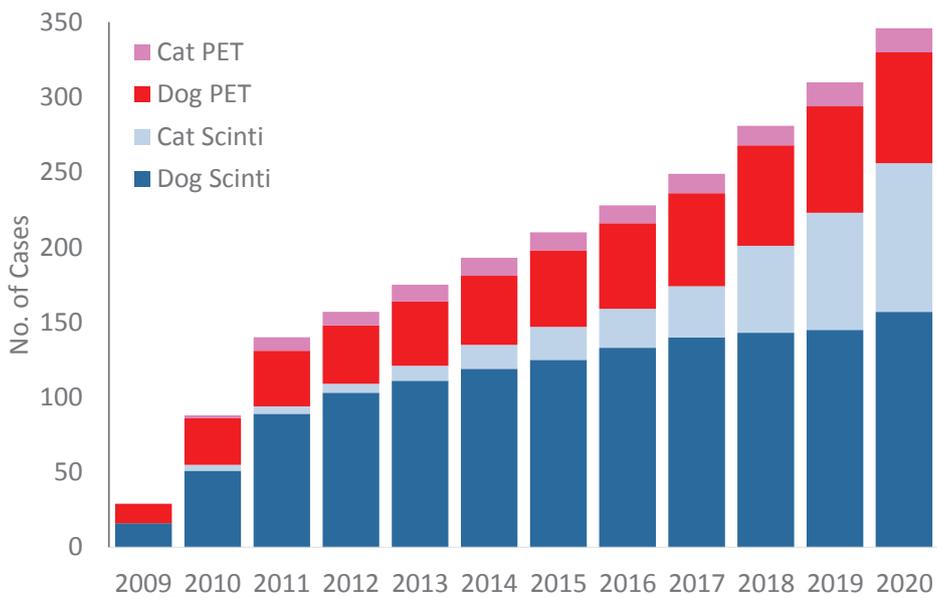


of Nuclear Medicine in pets @Kitasato University




 北里大学獣医学部
 Kitasato University School of Veterinary Medicine

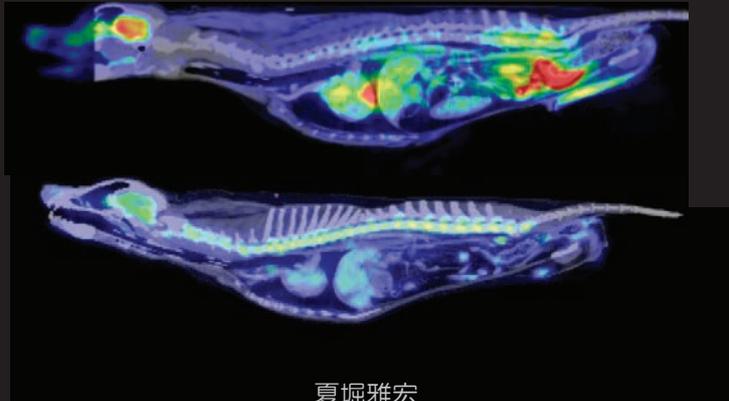
of Feline renal scintigraphy is growing




 北里大学獣医学部
 Kitasato University School of Veterinary Medicine



PET-CT を実施した11歳の ラブラドル・レトリバー2 症例



夏堀雅宏

Masahiro Natsuhori, DVM PhD
北里大学獣医／日本動物高度医療センター



症 例 1 (臨床上健常例)

ラブラドル・レトリバー
11歳齢 去勢雄
BW 31.5kg

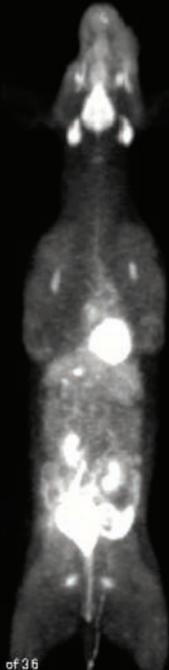
現時点で元気食欲はあり、状態良好であるが、高齢であり今後の病気が心配とのことで、FDG PET/CTがん検診を希望。

体表に多発する腫瘍は脂肪腫と診断済み





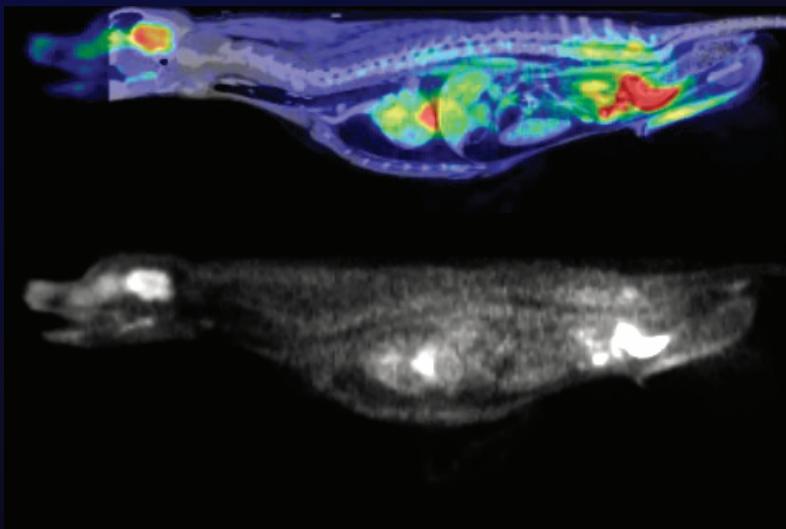
FDG PET-3D (MIP)



ページ 1 of 36 IM: 1
cm

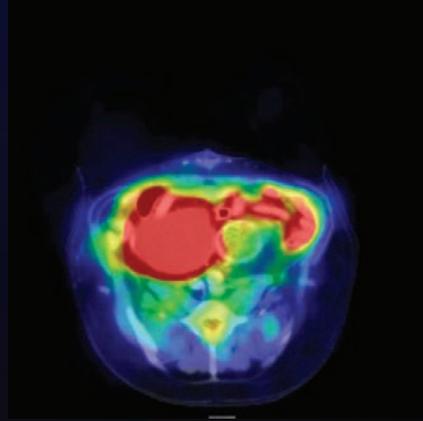
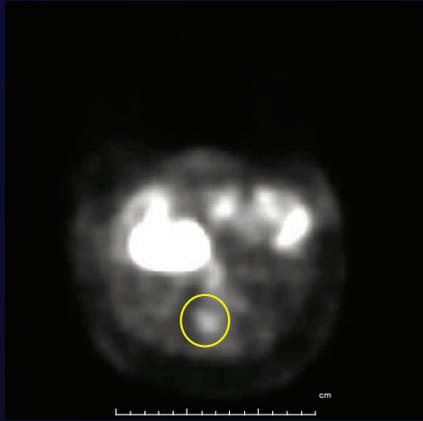


FDG PET/CT





FDG PET/CT L6領域



• SUV=2.37

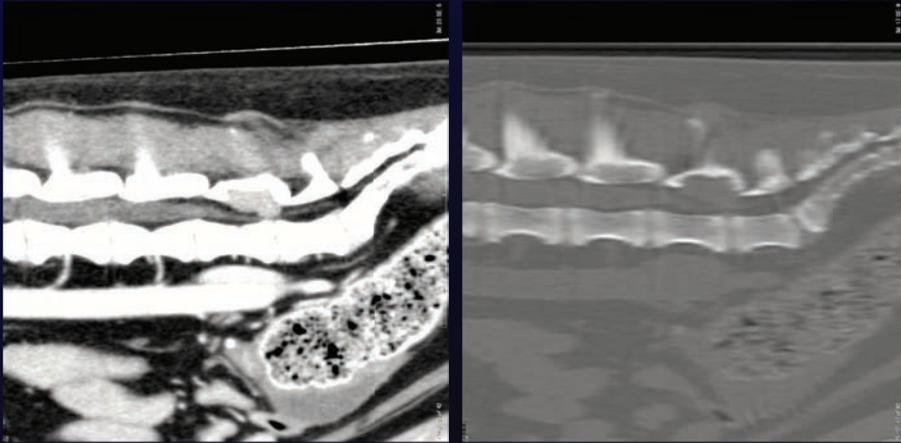


腰椎のX線画像：再掲





CT検査（初日）



- L6背側椎弓の骨溶解、造影増強される軟部組織





結 果

- PET・CTによる犬の腰椎由来の多発性骨髄腫の早期発見・早期治療が達成
- 早期治療後の経過は3年後でも再発徴候なく，良好



症 例 2

ラブラドル・レトリバー
11歳，避妊雌，体重22 kg

主訴：来院およそ2か月前より左前肢の跛行

一日くらいで自然に回復。

翌週以降にも同様に自然回復

鎮痛下熱薬（ロキソニン）の頓服で改善

症状の進行で鎮痛薬を毎朝内服

- 乳腺部に軽度腫脹（しこり）あり



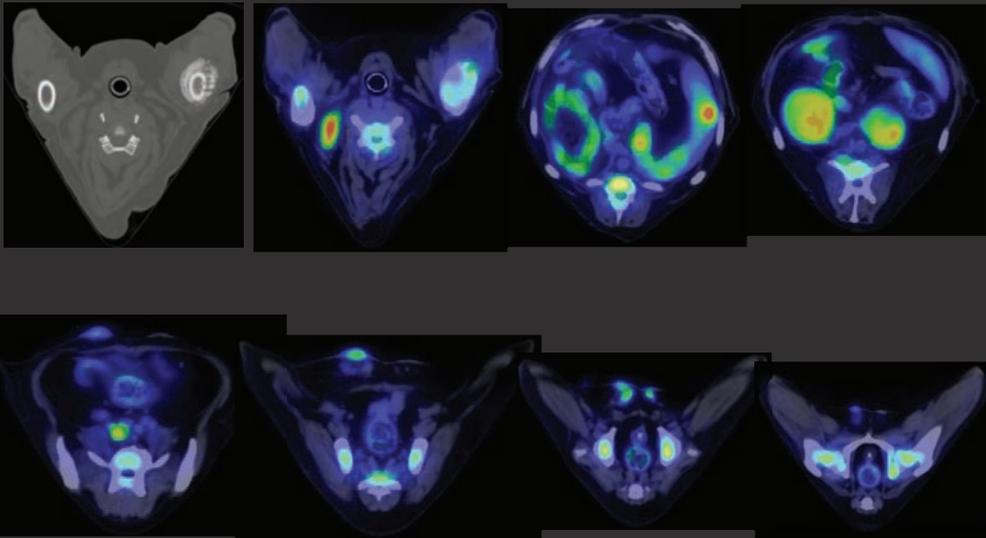
XP

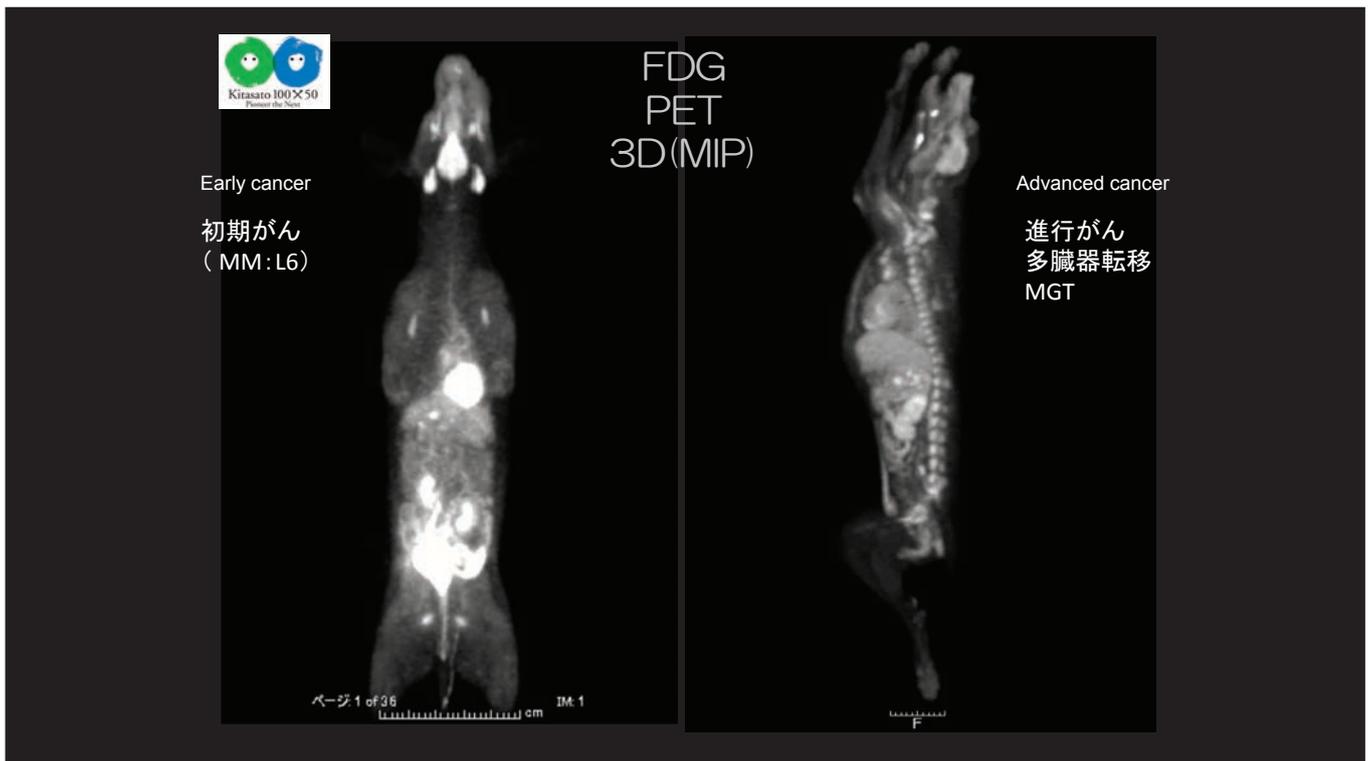
・左上腕骨幹部を中心とした骨破壊・骨増生

・原発性/転移性骨腫瘍および骨髄炎の鑑別および治療を含む対応を示唆→酪農学園大学

胸部CT・左上腕骨局所のRT（オルソボルテージ）
Bxで乳腺癌の転移病巣
乳腺は単純型乳癌

全身性の転移病巣の有無の精査
PET-CTを希望
→JARMeC





総 括

- 犬猫の核医学検査の現状として、経年的な診療数の増加が認められた。PET検査の需要は獣医師及び飼い主の認知度の上昇によってさらに増加が見込められる。
- PET/CT検査は、初期がんおよび進行がんをCT検査よりも早く検出可能である。このことから、PET /CT検査によって初期がんの根治療法の実施、および進行がんに対するターミナルケアが可能となる。
- 特に、進行がんの検出は、治療方針を大きく変える可能性があることから、現在の動物のがんに対するゴールドスタンダードとなりうる検査と言える。

- (7) The past, present and future of comparative oncology aimed at overcoming cancer in humans and animals
人と動物のがん克服を目指す比較腫瘍学の過去、現在、未来
Prof. Kohji Maruo (Yamazaki University of Animal Health Technology)
丸尾幸嗣 (ヤマザキ動物看護大学 教授)

BNCT kickoff symposium—20210304

ヒトと動物のがん克服を目指す

比較腫瘍学の過去、現在、未来

丸尾幸嗣動物がん研究室
丸尾幸嗣

比較腫瘍学とは

- 医学と獣医学の壁を取り払う
- ヒトと犬（動物）のがんの病態、診断、治療、予後を比較解析して、**広い視野のもと**で、ヒトと犬のがん克服を目指す学問

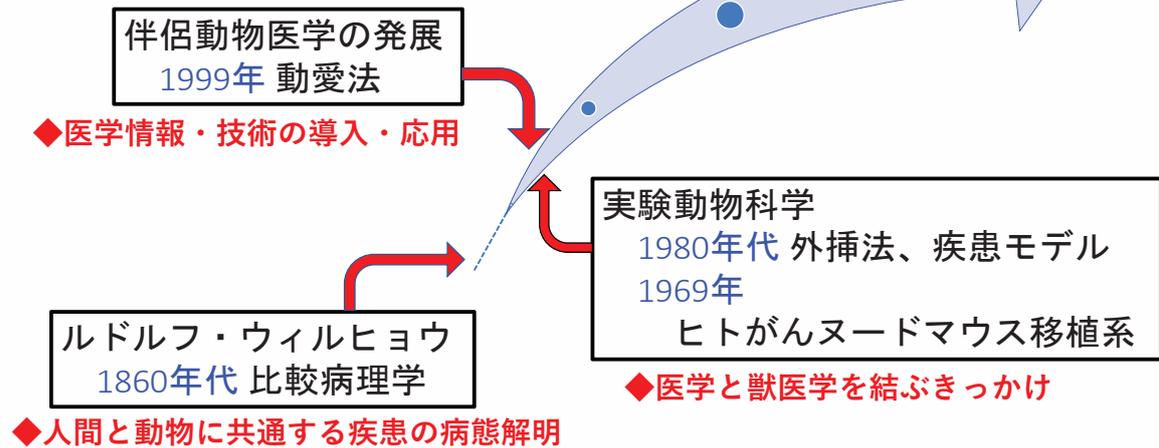
新しい発想

相加・相乗効果



Zoobiquity conferenceより

比較腫瘍学の源流



ヒトがん移植ヌードマウス系

- ・ 宿主はマウス、がんはヒト
- ・ 獣医師も人がんを研究対象に



伴侶動物医学は類医学的! ヒト or 動物の病院?

★情報・技術・施設・設備の向上⇒ヒトと動物の比較が可能となる



比較腫瘍学の進展

◎米国獣医大学の比較腫瘍学教育研究の広がり



2007-2012年 LUPA Project in Europe



2010年 Comparative Cancer Center, Gifu, Japan

2000年



2002年 Animal Cancer Center, CSU, USA

2003年 Comparative Oncology Program, NCI, USA

2003年 Veterinary and Comparative Oncology

2004年 マンハッタン原則 (One World-One Health)

2010年

2012年 Zoobiquity

2013年 日本医師会と日本獣医師会の学術協定締結

◎医獣連携・比較医学の広まり

① Comparative Oncology Program, NCI, USA



Dr. Khanna
2003-2015年



Dr. LeBlanc
2015年-



★現在 COTC-028

Comparative Oncology Trial Consortium (COTC)

獣医大学間の共同臨床試験

23獣医科大学：Comparative Oncology Program Home Pageより

② マンハッタン原則 2004年

The One Health Triad



One Medicine

人間と動物の医療は一つ

Comparative
Oncology

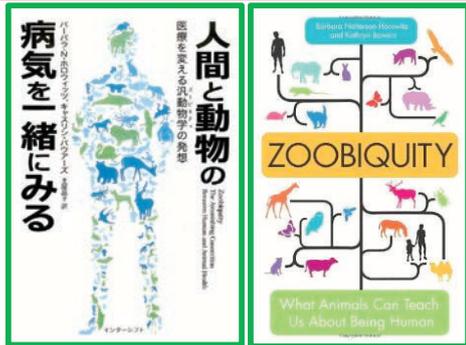
<https://eu-jamrai.eu/wp-content/uploads/2018/12/OneHealth.jpg>

- ・ 野生生物保護学会
- ・ One World-One Health
- ・ 人間と動物と環境の健康は一つ

③ Zoobiquity 2012年

- ・ 医師が動物の診療を経験すると
視野が広がり，問題解決の糸口が見つかる

★進化の概念（人間は様々な動物の要素を内蔵）を導入



・ 全米でベストセラー

Dr. Horowitz, MD
医学から獣医学を見直す



ライオン



ゴリラ

Newton 別冊 2015



汎動物学の提唱者

バーバラ・N・ホロウィッツ



医学
獣医学
進化生物学



比較腫瘍学の成果

★放射線治療と分子標的薬の有効性は種差を超える

▼ 医学→獣医学

- 今までの伴侶動物医療
- 犬肥満細胞腫に対するイマチニブ治療
- 放射線治療 KORTUC

▼ 医学⇄獣医学

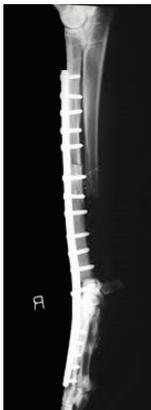
- トセラニブ 医薬(ドロップアウト)から動物薬開発(MCT) cf.ヒト医薬 スニチニブ
- マシチニブ 動物薬(MCT)から医薬開発(抗リユウマチ薬)
- オンセプト 犬悪性黒色腫、医学(Sloan-Kettering CC)と獣医学(AMC)の連携

▼ 獣医学→医学

- 犬骨肉腫の患肢温存術 (ヒト外科的局所療法)
- 犬膀胱移行上皮癌のNSAIDs治療 (白金系と同効果)
- ミファミルチド(L-MTP-PE)と骨肉腫 (犬からヒト小児へ)

犬骨肉腫の治療からヒト小児へ (犬16倍発症)

患肢温存術



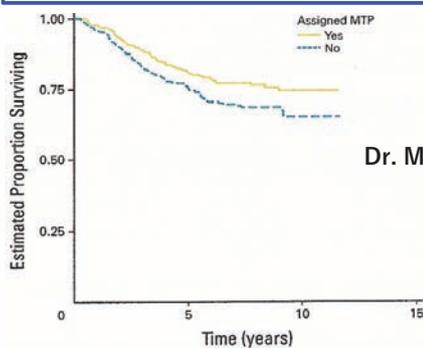
Dr. Withrow, ACC, CSU



<https://www.vetstream.com/treat/canis/diseases/osteosarcoma>

免疫療法

mifamurtide (L-MTP-PE)



Dr. MacEwen, UW-Madison

化学療法と併用で生存率向上
(JCO 2008)

比較腫瘍学への期待

▼ 医学→獣医学

- ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)
- 分子標的薬の犬への応用
- 免疫チェックポイント阻害薬の犬への応用

▼ 獣医学→医学

- オーフアンキナー(血管肉腫、骨肉腫、悪性黒色腫、炎症性乳癌など)の治療薬開発
- がんマーカーの開発
- デザイナーフードによるがん予防効果の検証

デザイナーフードによるがん予防効果の検証

家庭犬をがん予防研究対象とするメリット

- 自然発生腫瘍を用いた研究
- がん好発犬種を対象
- 個体診療が可能
- ヒトの5分の1の寿命
- ヒトと同じ生活環境
- 管理は飼い主に100%依存
- 症例多数



信頼性
経費削減
期間短縮

比較腫瘍学の課題/6つの提言



1. 臨床試験 犬からヒトへ/ヒトから犬へ→ヒト・犬同時に
2. 獣医大学間連携 横のつながりを強化してプロジェクト研究を
3. 海外大学との共同研究プロジェクト
4. 医獣大学間連携 カルテシステム共有、臨床試験プロジェクト
5. 獣医師会 ビッグデータの収集解析
6. 犬によるがん予防の実現



迅速で精度の高い臨床試験⇒エビデンスを得る

ご静聴ありがとうございました！



Kohji Maruo Animal Cancer Laboratory, JAPAN

Contributing to society through research
on dog and cat cancers



Kohji Maruo, DVM, PhD
Professor Emeritus, Gifu University
Professor Emeritus, Yamazaki University of Animal Health Technology



KMAC Laboratory
E-mail : kmaclab2020@gmail.com
URL : <https://dog-cat-cancer-lab.jp/>



- (8) Collaboration of Radiation Research between Medical and Veterinary Science at Gifu University
岐阜大学における医学と獣医学の橋渡し研究
Prof. Masayuki Matsuo (Gifu University Graduate School of Medicine)
松尾政之 (岐阜大学大学院 医学系研究科 教授)

Collaboration of Radiation Research between Medical and Veterinary Science at Gifu University

Masayuki Matsuo1) *, Fuminori Hyodo2), Hiroyuki Tomita3), Iwasaki Ryota4),
Takasu Masaki4), Takashi Mori4), Takuji Iwashita5)

- 1) Department of Radiology, School of Medicine, Gifu University.
- 2) Department of Radiology, Frontier Science for Imaging, School of Medicine, Gifu University.
- 3) Department of Tumor Pathology, School of Medicine, Gifu University.
- 4) Animal Medical Center and Joint Department of Veterinary Medicine,
Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University.
- 5) First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Gifu University.

COI開示

演題発表内容に関連し、
筆頭および共同発表者が開示すべきCOI関係にある企業として

発表者全員、過去3年間を一括して

顧問料：GRC株式会社

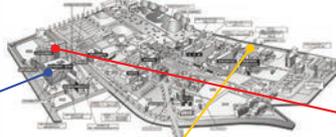
株保有・利益：GRC株式会社

日本医学会COI管理ガイドライン（2020年3月改定）に準拠



岐阜大学における 基礎～臨床研究 プラットフォーム

岐阜大学 (全ての学部が同一キャンパス)



医学部



小動物・疾患モデルを用いたPOC獲得
(獣医学科と共同で専用の飼育施設を保有)

動物病院



大動物を用いた前臨床試験
(放射線科で飼育スペースを保有)

大学病院



ヒトを対象とする臨床研究

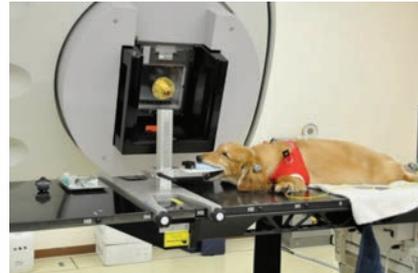
Animal Hospital, Gifu univ



CT 東芝: Alexion



MRI 日立: APERTO



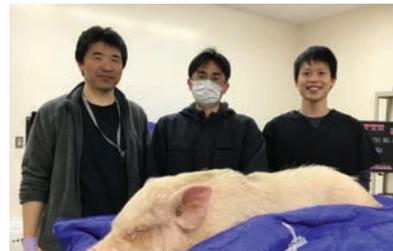
放射線治療 東芝: Primus



内視鏡

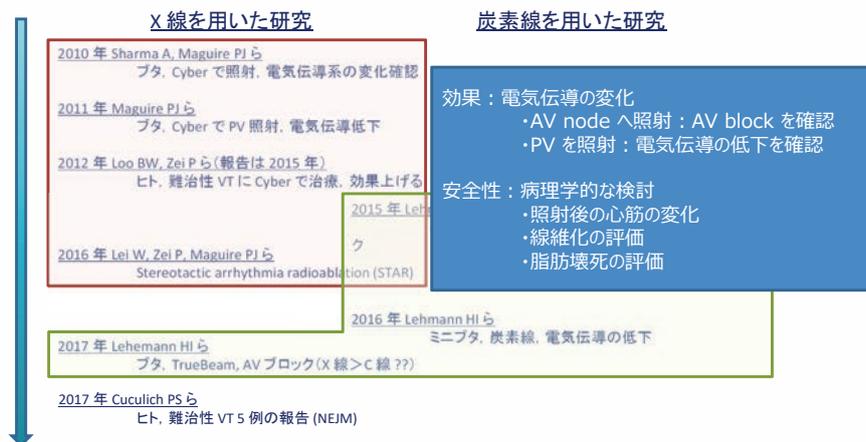


透視



高精度放射線治療による 心臓アブレーション技術の開発

不整脈に対する放射線治療の主な研究



放射線治療

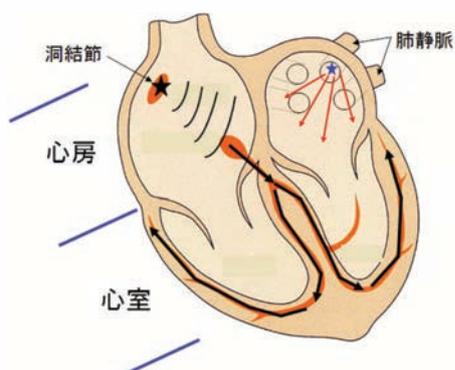
- CTV: 下大静脈-三尖弁輪間峡部
- Internal margin:
 - Respiratory: SI 7 mm, AP 3 mm, LR 3 mm
 - Cardiac: 3 mm in all direction
- Set up margin: 5 mm in all direction
- PTV margin:
 - IM + SM = SI 15 mm, AP 11 mm, LR 11 mm
- Leaf margin: 3 mm

Serial Tissue	Volume	Volume Max	Max point dose
Spinal cord	<0.35 cc <1.2 cc	10 Gy 7 Gy	14 Gy
Eshophagus	<5 cc	11.9 Gy	15.4 Gy
Great Vessels	<10 cc	31 Gy	37 Gy
Trachea and Large Bronchus	<4 cc	10.5 Gy	20.2 Gy

Parallel Tissue	Critical Volume	Critical volume dose max
Lung (Right & Left)	1000 cc	7.4 Gy

RTOG 0915: Phase II study of lung SBRT (1 vs 4 fraction)
Arm1: One fraction (34 Gy)

心房細動について



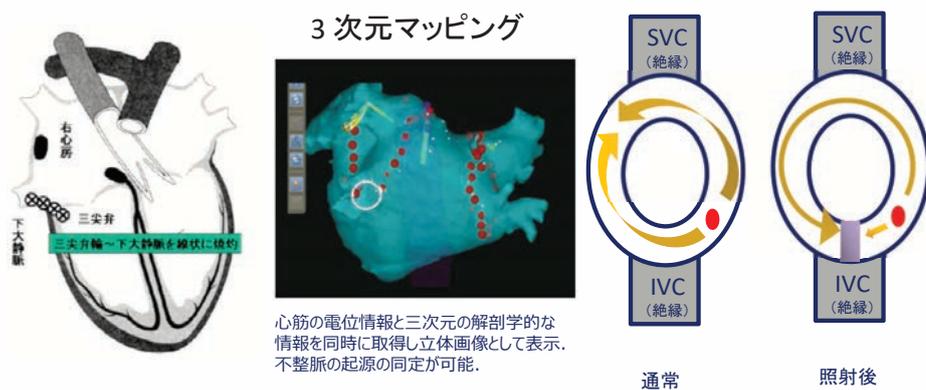
4本の肺静脈周囲または肺静脈に数cm入り込んでいる心筋から出てくる連発的な期外収縮が原因(約7割は肺静脈が起源, 約3割はSVCや左房などの非肺静脈起源)

心カテでは肺静脈開口部を焼灼する方法(肺静脈隔離法)が主流

心カテの成功率は約7割と高いが, 5-y 非不整脈割合は29%と低い

重篤な合併症(心タンポ 1.3%, 血管損傷 1%, PV 狭窄 0.3%, 脳梗塞 0.3%, 食道瘻 0.02%)

電気伝導の遮断を3Dマッピングで確認



方法

・下大静脈-三尖弁輪間峡部に照射(計 N = 4)

(i) 25 Gy 群 (N = 2)

(ii) 35 Gy 群 (N = 2)

採血
WBC, CRP, CK, AST, ALT, LDH, トロポニン



心カテ: 照射前との電気生理的な変化の有無を評価

MRI: T2WIにて線維化による低信号、CE-T1WIにて遅延性濃染を観察(3T)

病理: 心筋の壊死・線維化評価(スケール)

順番は初回: MRI→カテ→SRS / 3ヶ月目: MRI→カテ→病理

アンギオ・
3Dマッピング



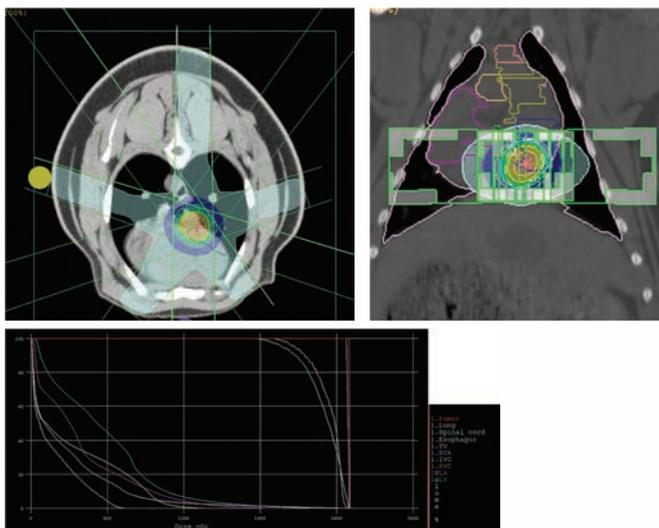
放射線治療

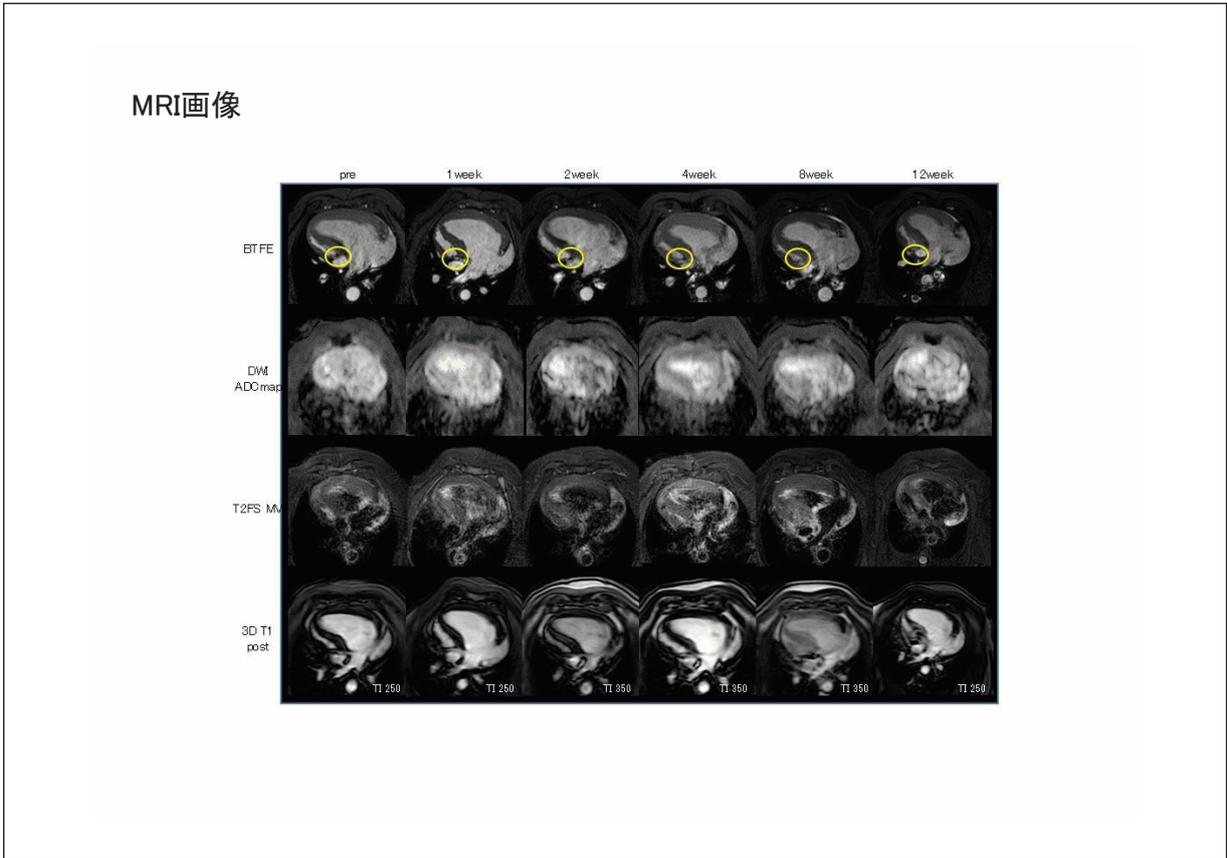
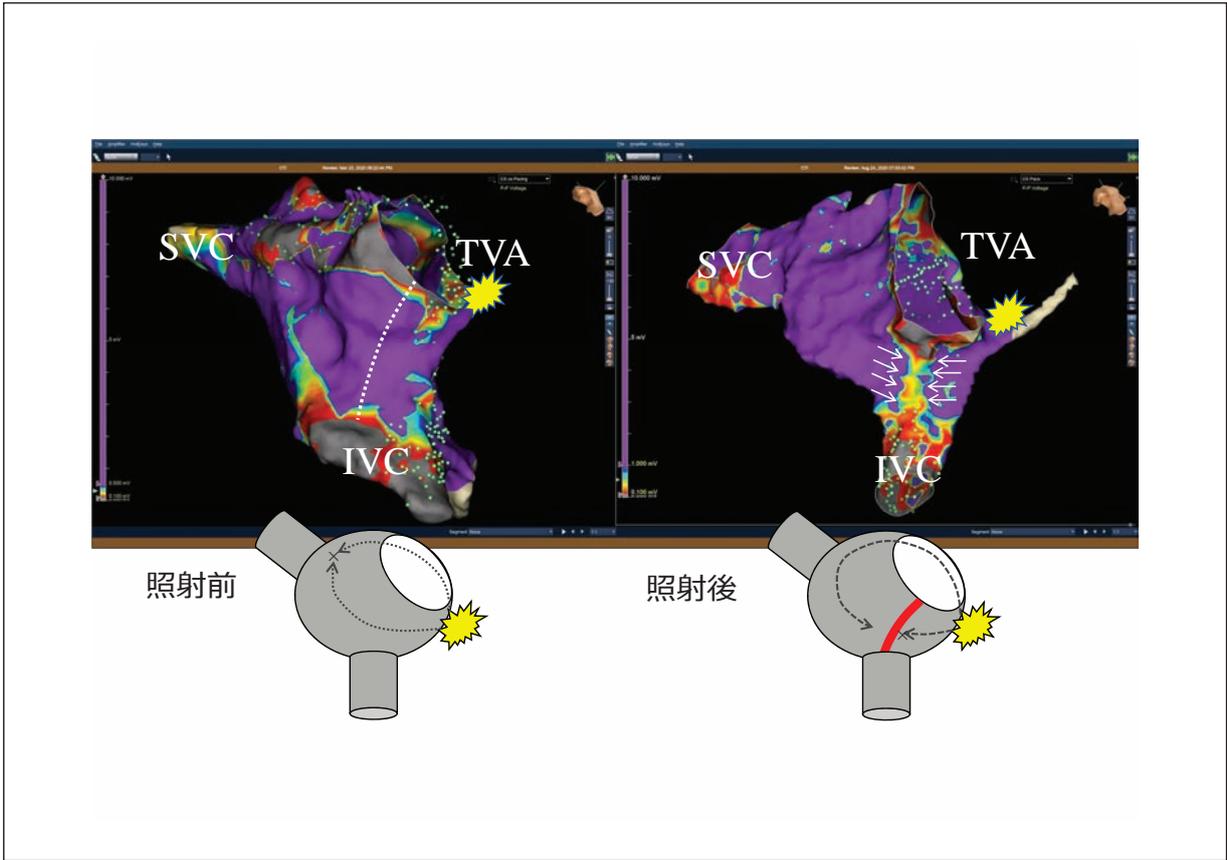


MRI

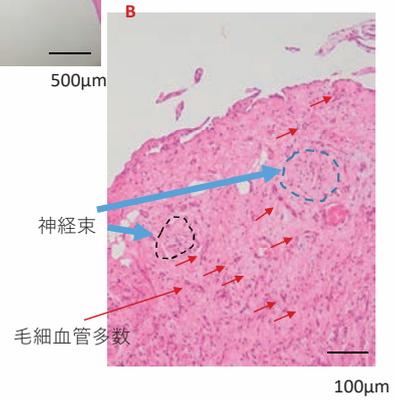
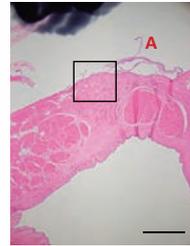
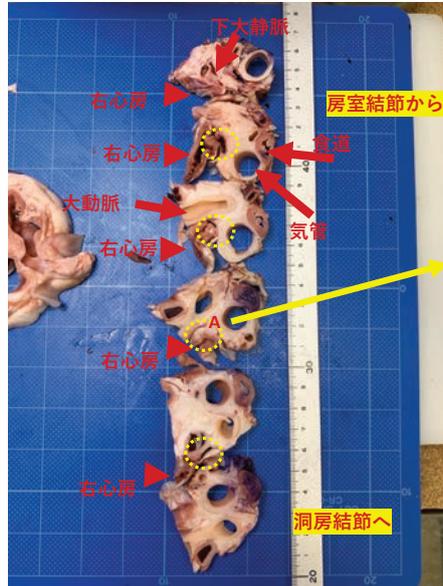


放射線治療





病理



Development of early visualization of radiotherapy effect using in vivo DNP-MRI.

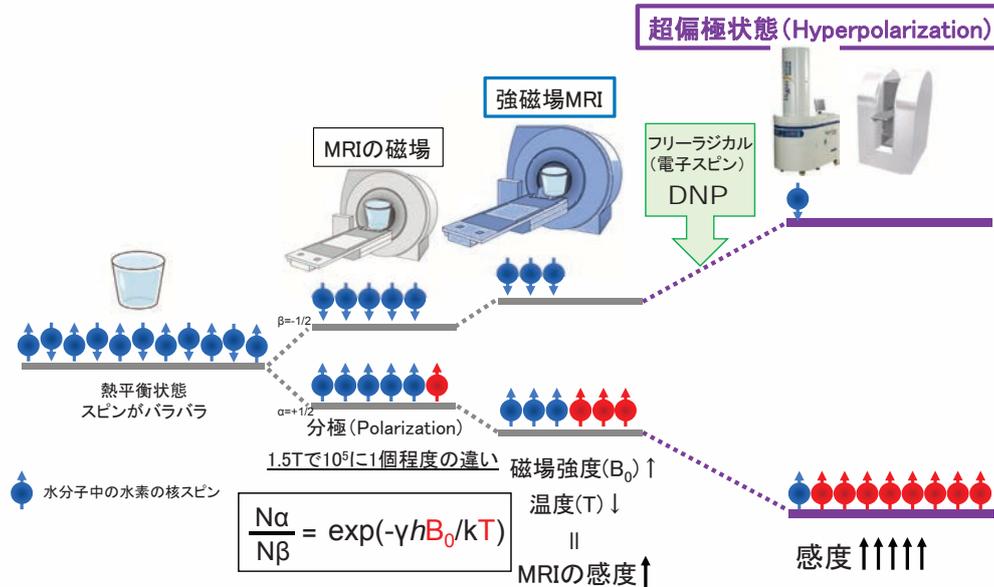
超偏極装置 (Hypersence) と動物用 1.5T MRI

岐阜大学 医学部 放射線医学分野の研究室



MRIの感度

分極 (Polarization)

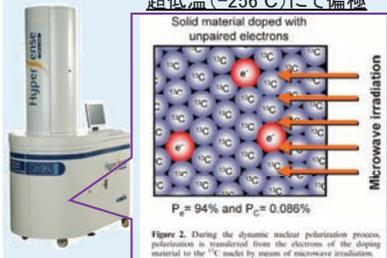


MRIの感度はボルツマン分布に依存する
The MR signal depends on the Boltzmann distribution

DNP

dissolution DNP

ラジカル分子と¹³C分子を混合
超低温(-256°C)にて偏極



感度 >10000

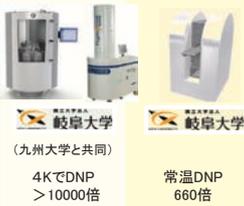
DNPにより高感度化した¹³C化合物を投与



ラジカル分子

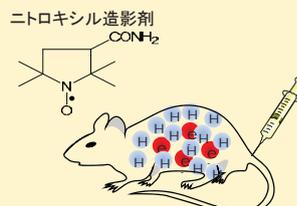
動的核偏極=DNP (Dynamic Nuclear Polarization)

体外でDNP (dissolution DNP) 体内でDNP (in vivo DNP)

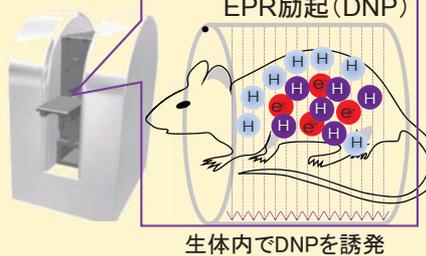


in vivo DNP

フリーラジカル機能造影剤を投与してから生体内でDNP

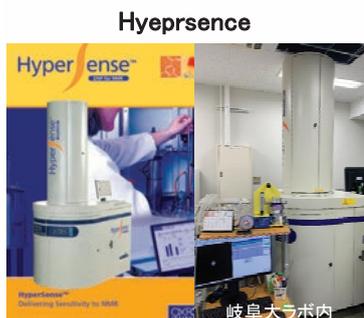


EPR励起(DNP)



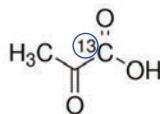
体外でDNPを起こす方法 (Hypersence・SPINLab)

装置

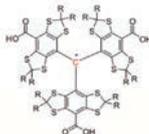


造影剤

(例)ピルビン酸 (生体内にも存在する内因性分子)



ラジカル(e⁻) OX063 (偏極のみに使用)



1. CT03 (R=CH₃)
2. Oxo63 (R=CH₂CH₂OH)

超偏極 (DNP=Hyperpolarization)

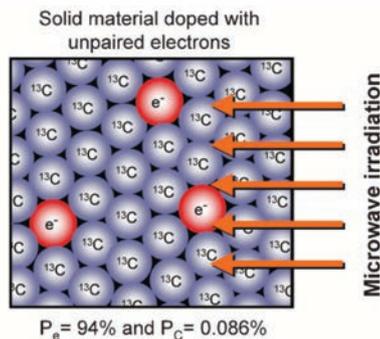
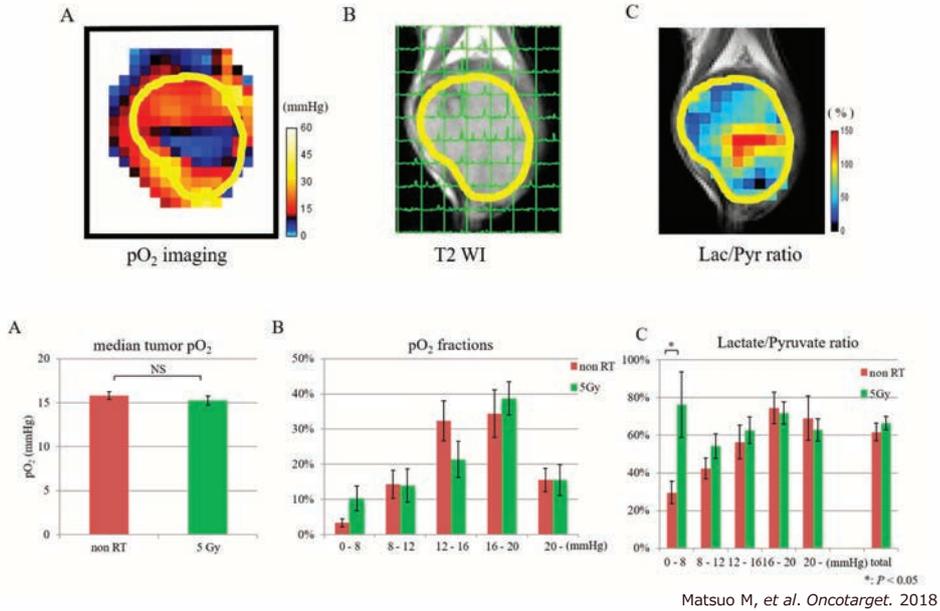


Figure 2. During the dynamic nuclear polarization process, polarization is transferred from the electrons of the doping material to the ¹³C nuclei by means of microwave irradiation.

Golman et al The British Journal of Radiology, 76 (2003)

ラジカル分子(OX63)のエネルギーを極低温下で¹³C化合物に遷移し
¹³C化合物の代謝を分子イメージングする方法
=¹³C化合物を造影剤として活用(¹⁵N化合物も可)

pO₂ and Metabolic imaging for Radiation Therapy

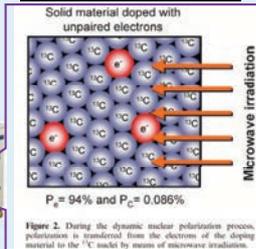


放射線治療における酸素・代謝の変化を画像で解析

DNP

dissolution DNP

ラジカル分子と¹³C分子を混合
超低温(-256°C)にて偏極



感度 > 10000

DNPにより高感度化した¹³C化合物を投与



ラジカル分子

動的核偏極=DNP

(Dynamic Nuclear Polarization)

体外でDNP

dissolution DNP

体内でDNP

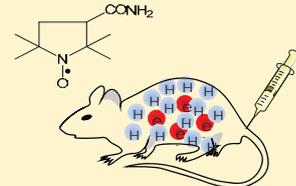
in vivo DNP



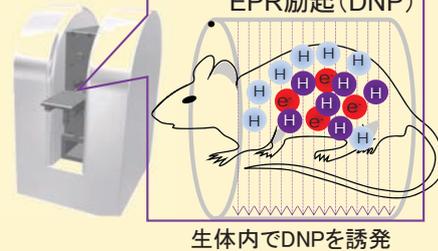
in vivo DNP

フリーラジカル機能造影剤
を投与してから生体内でDNP

ニトロキシル造影剤

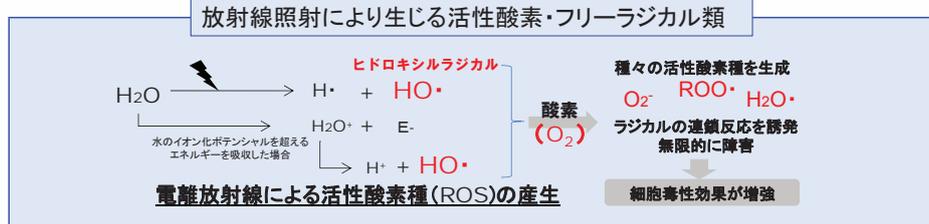


EPR励起(DNP)



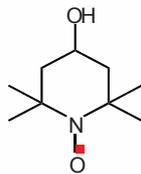
放射線の可視化

放射線により生じる活性酸素とニトロキシルプローブとの酸化還元反応



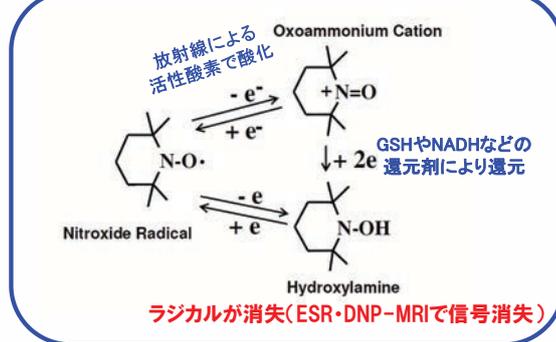
代表的なニトロキシルプローブ

Tempol



- 分子内に安定ラジカル
- 造影剤(ESRやDNP-MRI)
- 酸化還元反応を媒介(抗酸化)

ニトロキシルプローブの酸化還元反応



方法

- ニトロキシルプローブ: Tempol(6員環構造)、CmP(5員環構造)
- 還元剤: グルタチオン(GSH)、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NADH)
- 測定試料にはX線(4MV, 20Gy, 10mmボアース)を照射
- ラジカルの消失率をESRスペクトルから解析

準備

ESRガラス
キャピラリー

ラジカル溶液
を充填

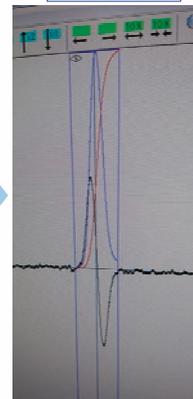


ESRによるラジカル計測



磁石内で電子スピン共鳴スペクトルを取得

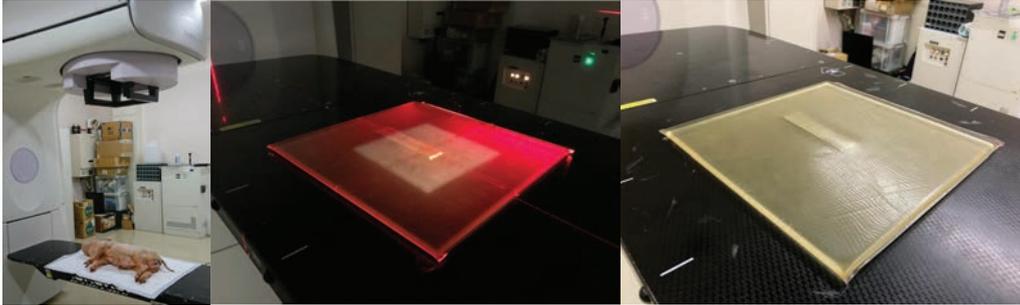
定量解析



積分値がラジカル濃度を反映

サンプルへのX線照射方法

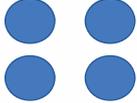
- 4 MV X-Ray, 20.00 Gy / fr
- ボーラスはサンプル直上に10 mm 設置
- ニトロキシルプローブと還元剤を含むキャピラリーを並べ
同時に照射→ESRにて照射前後のラジカル量を定量



岐阜大学動物病院に設置されてあるリニアックを使用

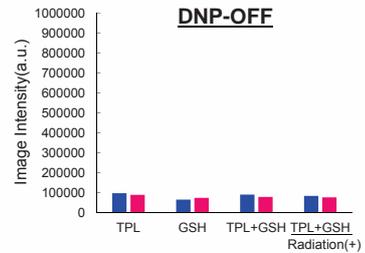
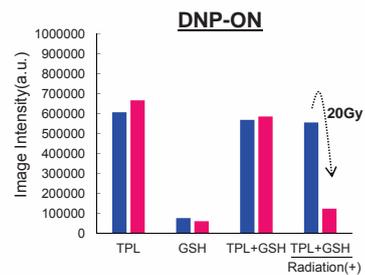
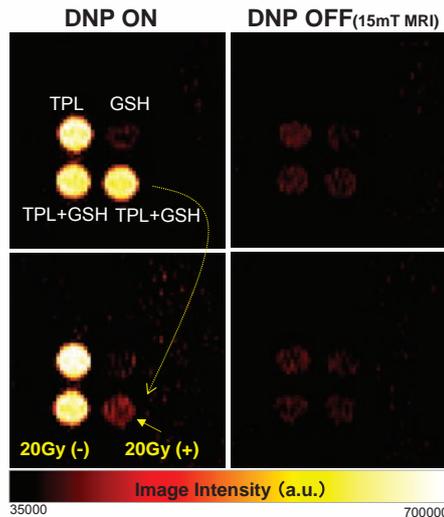
放射線照射に伴うラジカル消失のDNP-MRIを用いた可視化

300 μ M TPL 3mM GSH



Radiation (-) Radiation (+)
300 μ M TPL 300 μ M TPL
3mM GSH 3mM GSH

Pre-
Radiation
(照射前)



- 20Gy照射に伴うラジカル消失のイメージングに成功

前臨床研究体制

動物病院の施設を利用した共同研究体制

大学病院 医学部 ← 動物病院 豚飼育施設

豚のサンプルを迅速解析

実験用豚の飼育施設(常時30~50頭)

疾患モデルの作製も可能

リニアック

3T MRI

放射線治療装置

CT

豚飼育施設 放射線技師(大学院生)

大学病院の放射線科で勤務している専門医・放射線技師による臨床プロトコルに準じた画像撮像・放射線治療を実行

豚計測に臨床プロトコルを導入(シーケンス検討)

FSE STIR FalsepSE RSSG

豚疾患モデルの創生と前臨床研究を推進

放射線診断装置の活用

豚飼育施設

臨床用CT前室

臨床用CT

MRI

ESR

US/肝生検

CT

MRI

ESR

覚醒

麻酔

Thank you for your attention.



Masayuki Matsuo, MD, PhD

*Department of Radiology
Gifu University Graduate School of Medicine*

- (9) Advanced veterinary care at Hokkaido University veterinary teaching hospital and collaboration between human medicine and veterinary medicine
北海道大学における先端獣医療の現状と医獣連携への取組み
Prof. Mitsuyoshi Takiguchi (Hokkaido University Faculty of Veterinary Medicine)
滝口満喜 (北海道大学大学院 獣医学研究院 教授)



北海道大学 動物医療センター
Hokkaido University Veterinary Teaching Hospital



北海道大学大学院
獣医学研究院・獣医学部

北海道大学における先端獣医療の現状と 医獣連携への取組

北海道大学大学院獣医学研究院
附属動物医療センター
滝口 満喜



北海道大学 動物医療センター
Hokkaido University Veterinary Teaching Hospital



北海道大学動物医療センター



- 開院 平成25年5月
- 延面積 約 3,000 m²
- 設備
 - 12の診察室
 - 5つの手術室
 - 高度画像診断 (MRI, MDCT)
 - 低エネルギー放射線治療装置
 - 高エネルギー放射線治療装置 (リニアック)



自然との調和 & 癒しの空間





総合受付



診療体制

Internal Medicine

一般内科
 循環器・呼吸器科
 皮膚科
 消化器内科
 神経内科
 血液内科

Surgery

整形外科
 軟部外科
 腫瘍外科
 放射線腫瘍科
 腫瘍内科

Others

麻酔科
 画像診断科
 血液バンク



診療スタッフ

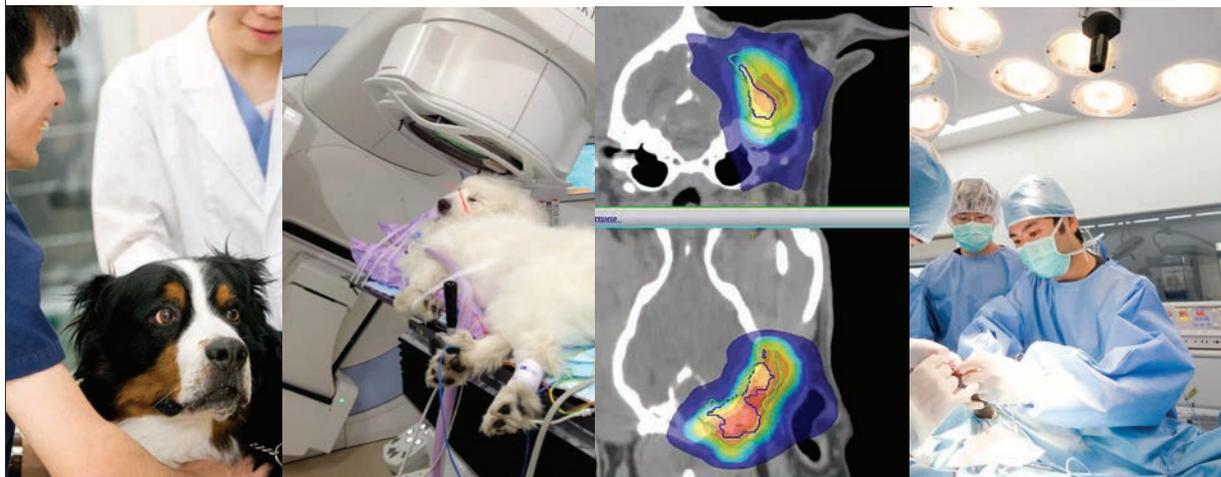
教員	22
(内科8 外科7 繁殖科2 画像1 麻酔2 検査科2)	
研修獣医師	11 (内科5 外科5 麻酔1)
パート獣医師	5
非常勤獣医師	2
動物看護師	15
放射線技師	2
大学院生	5
受付	4
合計	66

2021年2月現在

2018年放射線治療施設概要

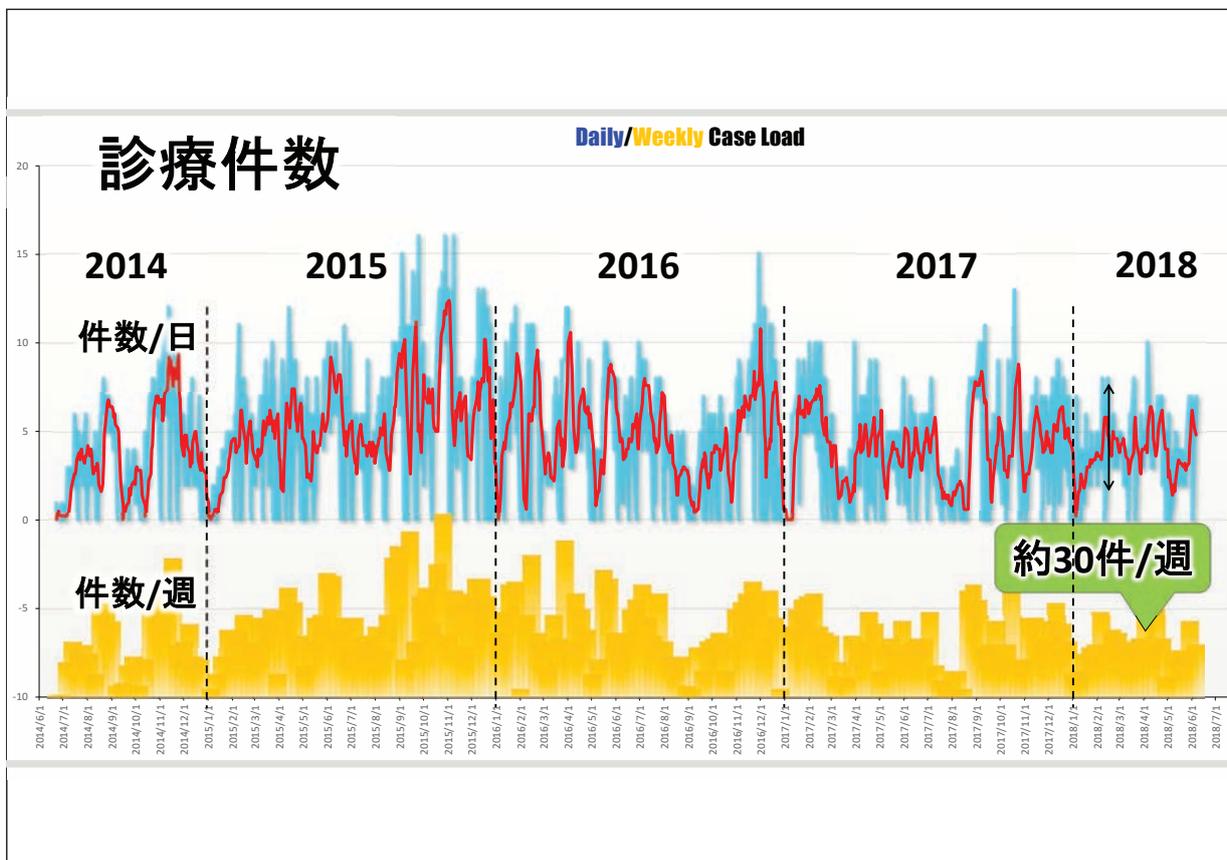
放射線治療 2018

～北海道大学動物病院における放射線治療の現状～

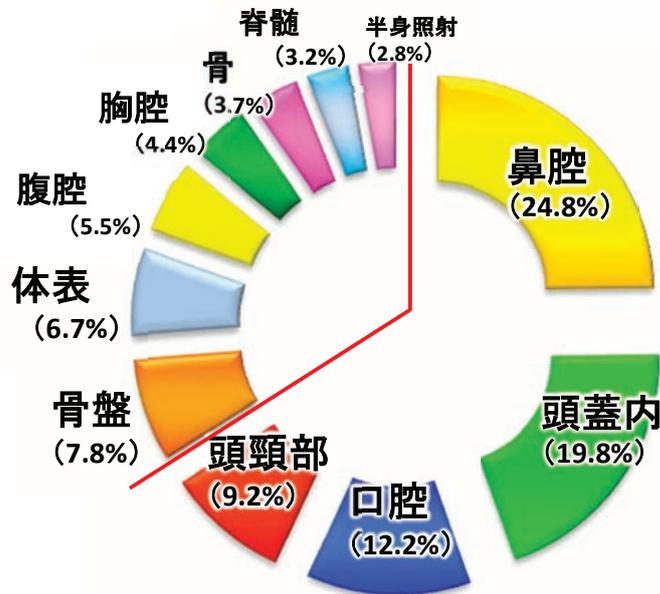


北大動物医療センター放射線腫瘍科

- 2014年6月 臨床例にて放射線治療開始
- 2014年7月 固定多門強度変調放射線治療 (IMRT) 開始
- 2014年10月 Pinnacle³ v9.6にて回転型IMRT (SmartArc) 開始
- 2014年12月 Monaco 5.0にて回転型IMRT (Monaco-VMAT) 開始



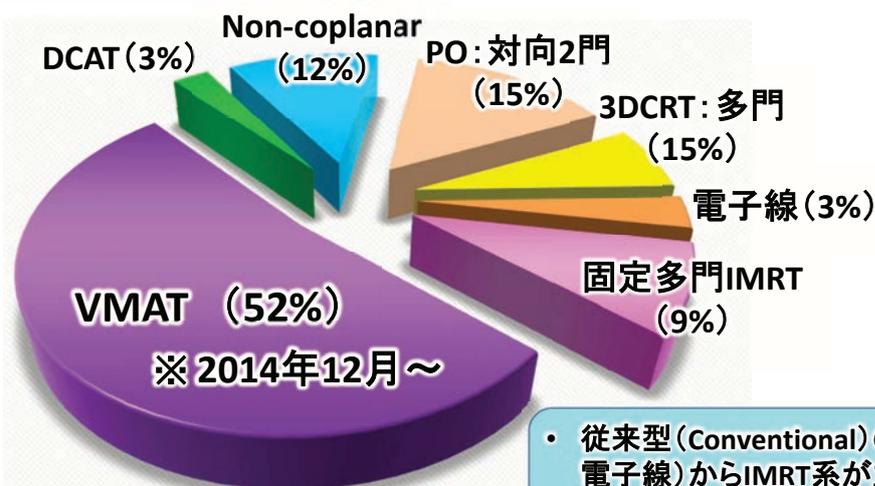
症例数と対象疾患



2014 Jun～2016 Dec

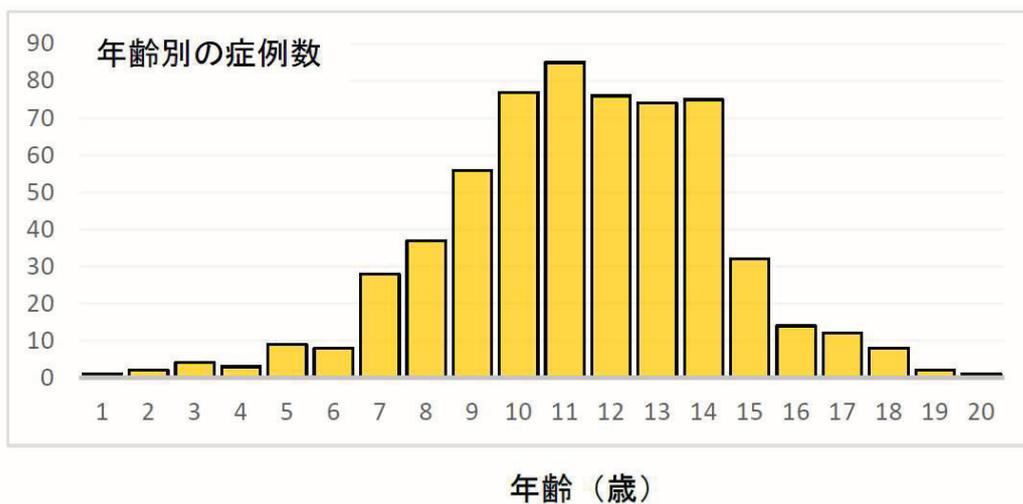
鼻腔	108例
頭蓋内	86例
口腔	53例
頭頸部	40例
骨盤	34例
体表	29例
腹腔	24例
胸腔	19例
骨	16例
脊髄	14例
その他	12例
合計	435例

照射方法内訳



- 従来型 (Conventional) の照射方法 (PO、CRT、電子線) からIMRT系が主流に。
- 固定多門IMRTよりもVMATが主体

対象動物の年齢構成



主な対象疾患の治療成績

脳腫瘍(髄膜腫・神経膠腫・下垂体腫瘍など)

	1年生存率	2年生存率	備考
緩和的放射線治療	10.4%	0%	
標準分割照射法	60.5%	51.8%	※浸潤性の強い腫瘍が主
定位照射法	69.8%	62.8%	※小さく浸潤性のない腫瘍

犬の鼻腔内腫瘍(腺癌・軟骨肉腫など)

	1年生存率	2年生存率
緩和的放射線治療	33.1%	データなし
標準分割照射法	47.8%	17.7%
定位照射法	48.1%	32.1%



北海道大学 動物医療センター
Hokkaido University Veterinary Teaching Hospital



北海道大学大学院
獣医学研究院・獣医学部

イヌ用免疫チェックポイント阻害薬を用いた 悪性黒色腫に対する臨床研究

北海道大学大学院獣医学研究院
先端創薬分野



北海道大学 動物医療センター
Hokkaido University Veterinary Teaching Hospital

北海道大学での臨床試験
(2016年3月11日～)

イヌキメラ抗PD-L1抗体
(c4G12)



免疫チェックポイントを標的としたイヌ免疫療法の試み

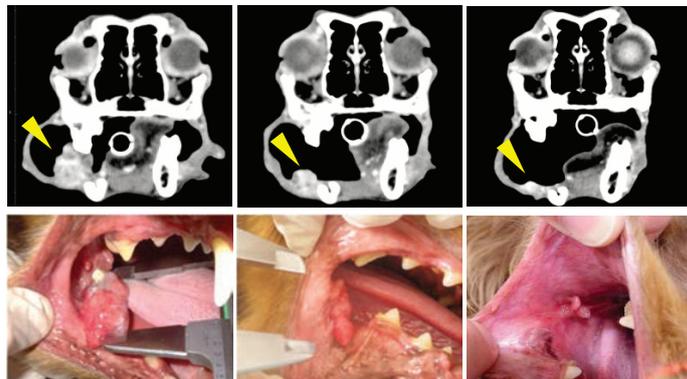
口腔内悪性黒色腫に対する腫瘍退縮効果

(ミニチュアダックスフンド, ♂, 11歳, 悪性黒色腫(ステージII))

治療前

10週時点

34週時点



(Maekawa et al., Scientific Reports, 2017)



北海道大学 動物医療センター
Hokkaido University Veterinary Teaching Hospital

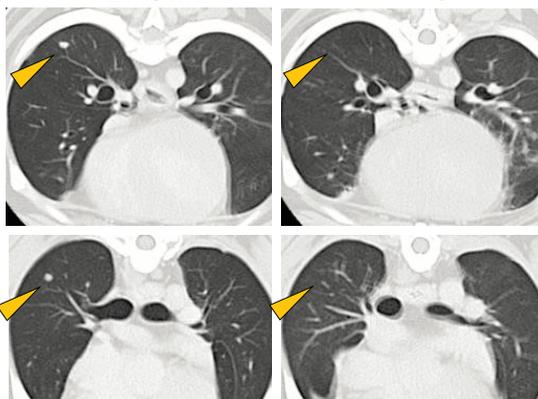
免疫チェックポイントを標的としたイヌ免疫療法の試み
悪性黒色腫における肺転移巣の退縮効果
(ステージIII)



品種：ペキニーズ
性別：♂(去勢)
年齢：8歳
症例：悪性黒色腫
口腔内原発
肺転移(ステージIII)

4週時点

12週時点



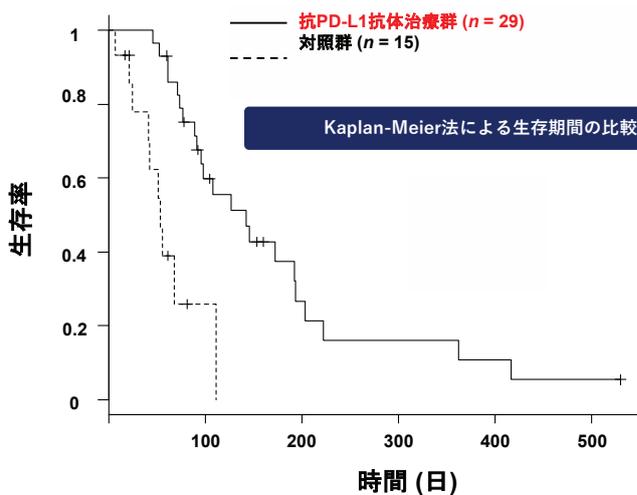
(Maekawa et al., npj Precision Oncology, 2021)



北海道大学 動物医療センター
Hokkaido University Veterinary Teaching Hospital



北海道大学大学院
獣医学研究院・獣医学部



	症例数	中央生存期間
治療群	29	143日
対照群	15	54日

統計検定：Log-rank test $p = 0.00006$

(Maekawa et al., npj Precision Oncology, 2021)

高度獣医療を提供する動物病院の機能強化： 汎動物学的アプローチによるトランスレーショナル・ヘルス研究拠点の構築

<p>【課題・社会的要請】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 伴侶動物に対する意識の変化 ➢ 飼い主とのコミュニケーション不足 ➢ ペットロス症候群の増加 ➢ 動物の適正飼育 ➢ 人も動物も死因の第1位はがん ➢ 難治性疾患の克服 ➢ マウス疾患モデルの限界 	<p>【対策】</p> <ul style="list-style-type: none"> → 獣医療のさらなる高度化 → 獣医療支援スタッフの充実 → 飼い主の心のケアへの対応 → 動物福祉の深化 → がん対策 → 病態解明、新規治療法の開発ならびに臨床試験 → 動物疾患を対象とした研究 	 <p style="font-size: small;">人と動物の病気を一緒にみる 汎動物学的アプローチ</p> 
---	---	--

バイオバンクの構築	トランスレーショナル・ヘルス研究	病院機能の強化・診療サービスの拡充
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 診療データ、画像情報 ✓ 血液、尿、組織オミクスデータ ✓ 細胞診・病理組織画像の登録 ✓ 他施設との連携 (東京大学、コロラド州立大学) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 疾患関連遺伝子の解析 ✓ がんのエピジェネティクス解析 ✓ 腫瘍DNAワクチンの臨床試験 ✓ 新規抗がん剤による臨床試験 ✓ 免疫チェックポイント阻害剤による悪性黒色腫への臨床試験 ✓ 汎動物学(Zoobiquity)カンファレンス 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 獣医療ソーシャルワーカーによる臨床試験・診療支援 ✓ ペットロス外来の開設 ✓ 動物飼育相談室の設置 ✓ 動物社会化教室の開催 ✓ 診断病理部門の設立

新規治療法の確立、創薬への萌芽的研究支援、病院収入による新たな雇用の創出

動物だけでなく人の健康(One health)に貢献する新たな研究拠点 医獣連携による部局横断的な汎動物学教育研究推進ユニットの創出

災害関連死の把握に向けた獣疫学調査の設計

Design of Veterinary Epidemiological Survey to Understand Disaster-Related Deaths

Masahiko Takahagi*

National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology,
4-9-1, Anagawa, Inage-ku, Chiba-shi, Chiba 263-8555 JAPAN
takahagi.masahiko@qst.go.jp

This report proposes a new research concept to grasp the actual condition of a complex disaster consisting of the great earthquake, tsunami, and subsequent nuclear catastrophe that caused significant damage, mainly in Fukushima Prefecture in March 2011, from the environmental health of livestock. The central theme here is to accurately assess whether adverse events specific to a nuclear disaster have occurred in domestic cattle's observed population. To this end, we have begun to attempt to integrate events occurring at the individual level into the population level, using statistical techniques that have been practiced in epidemiological studies of human populations. The utilization of cattle individual identification information database is a powerful driving force for realizing this approach. We are trying to assess critical aspects of livestock environmental health from a veterinary epidemiological perspective using mortality events as an observational indicator. Preliminary results suggest that feeding area, cattle type, sex, and age group modify mortality. Future estimates of mortality risk will prioritize the selection of risk models and conditions for their application.

Key Words: Cattle, Fukushima, Mortality, Survival analysis

1. Introduction

A rare and devastating combined disaster occurred in eastern Japan in March 2011. Unfortunately, the massive earthquake with its epicenter off the Fukushima Prefecture coast caused a severe accident at the nuclear power plant after triggering a massive tsunami. The dispersion of radionuclides over a wide area from a destroyed reactor has attracted much attention not only for people but also for the surrounding environment. Great efforts have been made to grasp the actual situation¹⁾.

The report, which covers a field survey, points out many difficulties in accurately estimating livestock and wildlife impacts, including radiation exposure^{2) 3)}. The wide range of survey areas inevitably requires the selection of observation sites and individuals. If random sampling is suspected, the representativeness of the sample is also questioned. Field conditions always define the population's size that can be investigated and

limit detection's statistical power. Besides, many cases lack information before a disaster, making it more challenging to interpret the survey results. Biases in field surveys may tend to rely on measurable indicators and lack consideration of confounding factors.

The secondary confusion caused by widespread radioactive contamination added to the complexity of the investigation environment. In such circumstances, we experienced a radiation survey in the environment surrounding livestock in Fukushima Prefecture. We found the excellent potential of cattle raised with a moderate relationship with the human living area as a survey object. With the conviction that it is possible to trace the long-term effects of disasters on domestic cattle, we have started to construct a new research plan. This report emphasizes the use of historical information on domestic cattle and describes a veterinary epidemiological survey using mortality as an indicator.

2. Study design

The individual identification information of cattle has been mainly used to grasp the livestock situation, survey the actual condition of health damage related to infectious diseases, and analyze the trends of observation groups in limited areas. This research is an attempt to derive additional value from the information source. The goal is to assess the observed population's risks from nuclear and natural disasters and human activities in emergencies. As the first step, a veterinary epidemiological survey was planned using death events as an observation index, a representative index of environmental health.

(1) Observational population

Livestock cattle were selected as an observation object on livestock environmental sanitation in Fukushima Prefecture. The first reason is that cattle are the main livestock product in Fukushima Prefecture. Also, the existence of a database of high-quality individual histories greatly motivated the promotion of research. Identifying information keeps a record of all individuals' performance and ensures the observed population's representativeness and the analysis results' generalizability.

Cattle have other advantages as well. At the time of the disaster, cattle were raised in many areas in Fukushima Prefecture. It was expected that the statistical power could be sufficiently secured for the two main types of cattle, Japanese Black and Holstein.

Analysis of mortality trends was assumed to be related to radioactive contamination. Therefore, Fukushima Prefecture was divided into three areas according to the air dose rate level, and the mortality rates were compared among these areas (Fig. 1).

In the classification by air dose rate level, the value obtained by arithmetically averaging all air dose values in each area for each municipality was adopted as the representative value, referring to the published value by aircraft monitoring (The record date is May 26, 2011.)⁴⁾

A population pyramid was created for the number of Japanese Black and Holstein cattle raised by age group in each area, using statistical data in April of the previous year (Fig. 2). There were significant differences in the total number of livestock in the three areas with different air dose rate levels in Japanese black cattle, reflecting the area's size. However, the

distribution of livestock by age group showed similar patterns. Significant differences were found in Holstein's total number and the distribution by age group, suggesting regional differences in Holstein's feeding status even before the disaster. This result indicates that Japanese Black cattle are more suitable for comparison of mortality rates among regions.

(2) Analysis Conditions

Statistical information after the nuclear accident provided an outline of the effects of the decrease in the number of cattle raised in the prefecture and the restrictions on feeding management⁵⁾. But the averaged information does not capture the detailed information associated with the individual. Therefore, it is not suitable for the elucidation of the fluctuation over time and identifying the cause of death.

Instead, this study examined the survival time analysis application to quantitatively treat the relationship between the time course after the disaster occurrence and the survival situation. As the first trial, the survival curve was drawn by the Kaplan-Meier method. Through the conditions' setting, candidate factors associated with the death event were selected from the data items.

The history information of individual cattle was provided by the National Livestock Breeding Center, which manages the information⁶⁾. The obtained data were processed to identify individuals or groups, and it became an analysis data set from which history information was extracted.

The initial data set screened data items related to death events and converted them into data structures suitable for statistical processing. Key data elements included location, date of transfer, slaughter, and date of death, in addition to the common confounding factors of type, sex, and age.

For mortality analysis, survival curves were drawn according to the Kaplan-Meier method. The time base of the survival curve was the number of days from the birth date. Animals shipped for slaughtering were treated as dropped from the observation population by right censoring since further follow-up was not possible, and crossbars represented them on the survival curve.

All statistical analyses were performed using EZR (version 1.54), which is a graphical user interface for R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)⁷⁾.

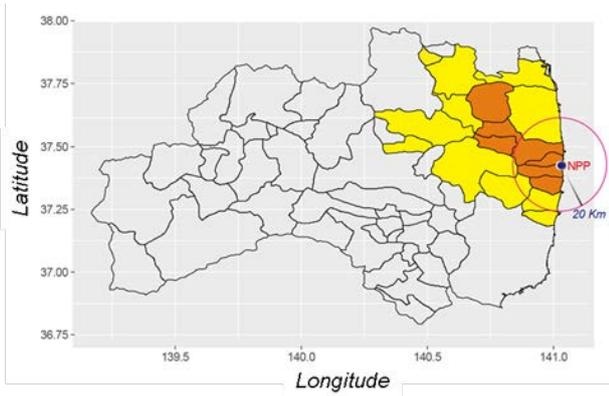


Fig. 1. Study area divided by air dose rate level. By zoning based on air dose rate, areas of 5 $\mu\text{Sv/h}$ or more were defined as high-level areas (orange), 1 ~ 4.9 $\mu\text{Sv/h}$ as medium level areas (yellow), and areas of less than 1.0 $\mu\text{Sv/h}$ as low-level areas (gray).

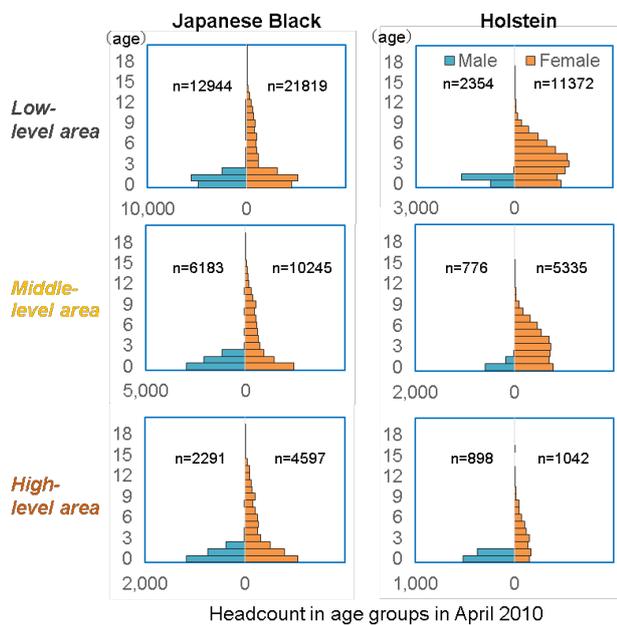


Fig. 2. Population pyramid of domestic cattle in a survey area in Fukushima Prefecture.

3. A case study

For preliminary analysis, the observed population of Japanese Black cattle was composed of cattle aged from 0 to 2 years as of March 11, 2011. The Kaplan-Meier survival curves for this observation group are shown in Fig. 3. There was a clear difference in the survival curve trajectory between the areas sorted by the air dose rate level. The higher the air dose rate level, the steeper the survival curve, and the higher the mortality rate.

However, it should be noted that in this figure, the survival rate of the high-level area is less than 1 when

the age is 0. This situation reflects the absence of data elements in the analysis data set and is the effect of treatment when the individual's death date is not recorded. For example, if an individual dies directly in a tsunami or earthquake or is abandoned in the area surrounding the site of a nuclear accident, the date of death cannot be determined. In this case, for areas with high air dose rate levels, the vertical axis value on day 0 should be translated to 1 and then compared to the mid-level or low-level site.

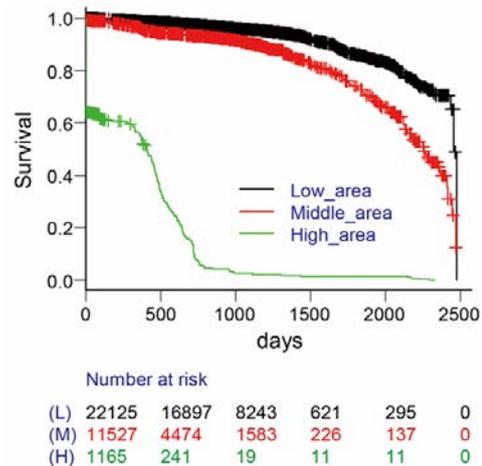


Fig. 3. Survival curves of Japanese Black cattle after the disaster by survey area.

4. Challenges and Limitations

To investigate the trend of domestic animals' environmental health, the authors examined the comparison condition between groups by Kaplan-Meier survival curve focusing on death events. Several issues have emerged in the course of this work.

Mortality rates of domestic cattle generally vary significantly among age groups. Livestock statistics show that mortality rates are higher in the first year of life than in subsequent years, regardless of species or location. Ideally, mortality studies should focus on the sensitive early postnatal period and follow a lifetime course of life after that. However, from the viewpoint of livestock management, the chance of slaughter increases when the meat reaches maturity around two years after birth. After five years of life, it isn't easy to ensure adequate population size for analysis.

If the survival curve showing the death rate transition does not follow the monotonous trajectory, it becomes a quantitative evaluation problem. In the case of the survival curve presented here, there is uncertainty in the

risk estimates by hazard regression because the assumption of proportional hazards cannot be applied throughout the observation period. If the survival curve is not monotonic, death's risk factors may not be single, and multiple factors should be suspected. It seems to be beneficial to search for factors that fluctuate according to the survival curve's inflection.

5. Conclusion

This report is a new research design to continuously track domestic cattle's environmental health trends in the face of large-scale disasters, including nuclear disasters. The uniqueness of this design lies in the use of the individual identification database. This information covers almost all domestic cattle raised in Japan and has been updated daily since December 2003, when the registration system was introduced. Although the database has been used for livestock operations, policies, and epidemics prevention, this research design provides a new path for assessing environmental health risks.

Acknowledgments

We thank the Individual Identification Department of the Livestock Breeding Center staff for their special arrangement to use individual identification information. This work was supported by the grants from the Fukushima prefecture fund program project, contract FI6R-2012.

References

- 1) Fukumoto, M. *Low-Dose Radiation Effects on Animals and Ecosystems* Springer Nature 2019
- 2) UNSCEAR, *UNSCEAR 2013 REPORT*, United Nations 2013
https://www.unscear.org/unscear/en/publications/2013_1.html
- 3) UNSCEAR, *UNSCEAR 2017 White Paper* United Nations 2017
https://www.unscear.org/unscear/en/publications/Fukushima_WP2017.html
- 3) National Livestock Breeding Center, statistics of notification information
<https://www.id.nlbc.go.jp/data/toukei.html>
- 4) Japan Atomic Energy Agency, Airborne Monitoring
<https://emdb.jaea.go.jp/emdb/en/selects/b10103/>
- 5) Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries Statistics related to the Great East Japan Earthquake

<https://www.maff.go.jp/j/tokei/saigai/index.html>

6) National Livestock Breeding Center, Cattle Individual Identification Number Information,
<https://www.id.nlbc.go.jp/data/teikyou.html>

7) Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software "EZR" (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 48, 452-458 2013.

BNCT におけるラットの脳腫瘍に対する ホウ素脳脊髄液内投与法の検討

Examination of route of boron administration to brain tumor for BNCT

～Looking for clinical usefulness of the intracerebroventricular injection of BPA to brain tumor for rat～

Sachie Kusaka^{1)*}

1) Graduate School of Engineering, Osaka University, Yamada-oka 2-1, Suita, Osaka, 565-0871 JAPAN

* kusaka@see.eng.osaka-u.ac.jp

Thanks to advanced veterinary medical technology, many companion animals live longer than before. However, this results in an increase of the number of animal patients with cancer. Taking care of an animal patient with cancer, especially brain tumor, could be a burden on the pet owner, because meticulous support is needed for care-giving.

On the other hand, recently a quite new cancer therapy called " Boron Neutron Cancer Therapy : BNCT " has been performed for human cancer patients. In order to be successful, a sufficient amount of boron must be selectively delivered to all the tumor cells. Furthermore, we need to find out pharmacokinetics [How the body reacts] to boron compounds on blood brain barrier in case of brain tumor.

In this study, I suggested a novel route of boron administration, the intracerebroventricular injection, of BPA to brain tumor for rat, and compared the boron concentration in cerebrospinal fluid by intracerebroventricular injection to that of intravenous injection in normal rat.

I found that ~ 80% of the injected boron concentration was detected in cerebrospinal fluid after 20 minutes of intracerebroventricular injection, while not detected during intravenous injection.

The intracerebroventricular injection of boron would have a potential ability for efficient BNCT against brain tumor for rat. Additional work with brain tumor model rat would be needed to confirm enhancement of boron accumulation in the tumor.

Keywords: intracerebroventricular injection, Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), Blood Brain Barrier (BBB), brain tumor

近年、獣医療の発展により、動物の寿命が延びたことで、がんを患う動物たちが増えている。特に脳腫瘍は、獣医療では、治療法の選択肢が少ないことに加え、絶え間ない介護を要するなど、飼い主にとって大きな負担のかかる病気のひとつとして知られている。

一方、近年、人では、がん患者に対して、BNCT という新しいがん治療法が実施されている。この治療法が成功するには、腫瘍細胞に選択的に、高濃度にホウ素を蓄積させることが重要だと言われている。また脳腫瘍において、ホウ素がより効率よく取り込まれるためには、血液脳関門でのホウ素薬剤の薬物動態を明らかにすることが重要である。

本研究では、ラットの脳腫瘍を対象とした BNCT の可能性を検討するため、ラットの脳にホウ素薬剤を効率よく届ける手法、「ホウ素脳脊髄液内投与法」を提案する。現在、一般的に実施されている静脈内投与法と比較検討を進めている。その結果、脳脊髄液内投与法の場合、投与 20 分後には、投与ホウ素濃度の約 80%のホウ素が脳脊髄液内に検出されたのに対し、静脈内投与法では脳脊髄液内にホウ素は検出されなかった。

脳脊髄液内投与法は、ラットにおいては脳腫瘍に対する BNCT において、有用である可能性が示唆された。今後、ラットの脳腫瘍モデルを用いて、さらに検討を進める予定である。

1. はじめに

(1) 脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法

近年、獣医療の発展により、動物の寿命が延びたことで、がんを患う動物たちが増えている。特に脳腫瘍は、腫瘍に伴う脳機能障害により、飼い主への攻撃性が増す、歩行困難になり絶え間ない介護を要するなど、飼い主にとって大きな負担のかかる病気のひとつとして知られている。しかし、獣医療はこれまで、発展してきたとはいえ、その治療は人の医療から後れを取っている。また治療に対する動物の精神的、身体的な負担を考慮し、積極的な治療を断念したり、安楽死を希望される飼い主も多いのが、獣医療の現状である。愛玩動物も家族のように大切にされるようになってきている今、獣医療においても、動物にとって負担が少なく、かつ、人と同レベルでの治療が求められている。

一方、人医療では、近年、新しい放射線治療である、ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy : BNCT) が注目されている。¹⁾これは、あらかじめ腫瘍細胞のみにホウ素 (^{10}B) を蓄積させた後、体外から中性子を照射することで、ホウ素と中性子の核反応を誘起し、腫瘍細胞のみを選択的に死滅させることができる放射線治療法である (図 1)。その核反応は約 $10\ \mu\text{m}$ の範囲で行われ、それはおおそ細胞 1 つ分の大きさであることから、ホウ素薬剤が腫瘍細胞内のみ蓄積していたら、その腫瘍細胞だけを死滅させ、隣の正常細胞は守ることができる。これは、脳腫瘍において特にその効果を発揮する。なぜなら脳は部位によっては命に関わる重要な役割を担っており、腫瘍近傍の正常細胞を傷つけることは、他の臓器に比べその影響はかなり大きいからである。したがって、BNCT は、脳腫瘍の治療において、特に重要な位置を占めると考えられる。

この治療法が成功するには、ホウ素薬剤が腫瘍細胞において選択的に高濃度に蓄積することが重要であり、高濃度で投与しても副作用の少ないホウ素薬剤の開発が進められている。

ホウ素薬剤は実際の治療においては、静脈または動脈から点滴投与され、中性子照射 1 時間前から、約 1~2 時間かけて、およそ $500\ \text{mg}/\text{kg}$ ものホウ素が投与される。しかし、照射前検査 (^{18}F -BPA 検査) において、腫瘍組織内ホウ素 (^{10}B) 濃度が $25\ \mu\text{g}/\text{g}$ 以上かつ、腫瘍組織/血液 (T/B) 及び腫瘍組織/正常細胞 (T/N) のホウ素濃度比がいずれも 2.5 以上という条件を満たさなければ治療することはできないとされている。²⁾

身体にとって不要なホウ素は、排出速度が速く、腫瘍細胞内に高濃度にホウ素を維持するは、容易ではない。そこで現在では、様々な投与方法で腫瘍細胞内のホ

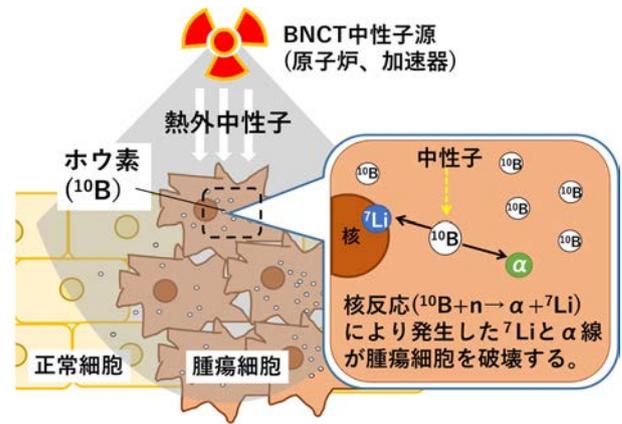


図 1 ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy : BNCT)

ウ素濃度を高める工夫がなされている。例えば肝臓腫瘍では、腫瘍近くの動脈へホウ素薬剤を投与し、腫瘍到達濃度を高め、治療効果が上昇したという報告がされている。³⁾

しかし脳腫瘍の場合、血液脳関門の存在により薬剤の到達経路は複雑で、ホウ素薬剤の動態について明らかになっていないことも多い。したがって、BNCT において、血液脳関門でのホウ素薬剤の動態を明らかにし、脳腫瘍に対して効率の良くホウ素を届ける手法の開発が求められている。

(2) ホウ素薬剤と血液脳関門トランスポーター

近年、創薬研究分野の発展により、脳腫瘍に対する抗がん剤開発が進められており、血液脳関門の機能や役割について、明らかになってきていることも多い。脳や神経への物質移行は、血液脳関門によって制御されていることが知られており、その一端を担っているのが血液脳関門に存在する種々のトランスポーターである。そのため、中枢神経系標的薬の開発には、早期前臨床段階での薬剤候補の血液脳関門透過性の予測が必要だと言われている。

現在 BNCT で使用が認められているホウ素薬剤のひとつに、BPA (L-p-Boronophenylalanine) がある。BPAはアミノ酸トランスポーターのひとつである LAT (L-type Amino Acid Transporter) 1 を介して腫瘍細胞に能動的に取り込まれることが明らかにされている。⁴⁾ LAT1 は、腫瘍細胞に特異的に高発現し、腫瘍細胞に必須な栄養を供給する重要なトランスポーターである。したがって、BNCT は、LAT1 の存在により、腫瘍選択性を有しているといえる。この LAT1 は、近年、腫瘍細胞のみならず、成人の正常な血液脳関門と胎盤関門にはわずかに発現していることが報告されている。⁴⁾ ホウ素薬剤の血液脳関門での動態は、この血液脳関門トランスポーター、LAT1 の働きがカギとなる。

表1 投与方法と投与量およびそれらの略称

	投与量A	投与量B	投与量C
	500 μ l/hで1時間 (total 500 μ l)	1000 μ l/hで0.5時間 (total 500 μ l)	500 μ lをポーラス投与 (total 500 μ l)
実験①:脳脊髄液内投与方法	①-A	①-B	安全上の理由で実施せず
実験②:静脈内投与方法	②-A	②-B	②-C

2. 目的

先述のとおり、脳腫瘍へホウ素分布には、血液脳関門の薬物動態を知ることが非常に重要である。しかし、ホウ素薬剤における脳へのホウ素移行性や脳内分布は、*in vivo* ではほとんど検討されていない。

そこで本研究では、正常ラットの側脳室からホウ素薬剤を点滴投与した場合(ホウ素脳脊髄液内投与方法)と、静脈から点滴投与した場合(静脈内投与方法)の2種類の投与方法において、経時的に脳脊髄液を採取し、時間経過による脳脊髄液中のホウ素濃度に差があるかを調べた。

脳脊髄液内に薬剤を投与する手法としては、先行研究により、脳腫瘍の髄腔内播種症例に対して、抗がん剤を髄腔内投与し、腫瘍の顕著な縮小と平均生存期間の延長がみられたと報告されている。⁵⁾

ホウ素脳脊髄液内投与方法を確立し、ラットの脳腫瘍に対するBNCTの可能性検討を行うとともに、人に対するBNCTのさらなる治療効果の向上を目指すことが本研究の目的である。

3. 材料と実験方法

本実験で使用した材料および実験方法は、以下の通りである。なお、本実験は、大阪大学動物実験委員会で審査・承認され、実施している。

(1) 材料

(a) 実験動物

Slc:SD ラット、8 週齢、雄、250～270g(日本エスエルシー株式会社)を使用した。

(b) ホウ素薬剤

BPA (4-Borono-L-phenylalanine, Sigma-Aldrich Corp.) を pH7.7 に調整した溶媒に溶解し、ホウ素薬剤とした。ホウ素薬剤中のホウ素濃度は 1400ppm であった。(ホウ酸標準液を基準として、Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy (ICP-AES) にて測定。⁶⁾

(2) 実験方法

(a) 実験①:ホウ素脳脊髄液内投与方法(写真1)

ラットを脳固定装置(SR-5R-HT, NARISHIGE 社)に固定し、ブレグマより 0.8 mm 後方、7 mm 下方の位置に薬剤投与用のカニューレを設置した。⁷⁾また脳脊髄液採取用カニューレを大槽に設置した。脳脊髄液の採取は、自然滴下とした。薬剤投与用のカニューレから、表1のとおりホウ素薬剤を投与し、5 分おき(脳脊髄液が十分に排出されない場合はさらに 5 分後)に脳脊髄液を採取した。なお、500 μ l のホウ素薬剤のポーラス投与については、実験動物の安全上、実施しなかった。

(b) 実験②:静脈内投与方法

ラットの経静脈に薬剤投与用の留置針を、大槽に脳脊髄液採取用のカニューレを設置した。表1のとおりホウ素薬剤を投与し、脳脊髄液を経時的に採取した。

(c) 脳脊髄液中ホウ素の測定

採取した脳脊髄液中のホウ素濃度は、ICP-AES (ICPS-8100, 島津製作所) にて測定した。

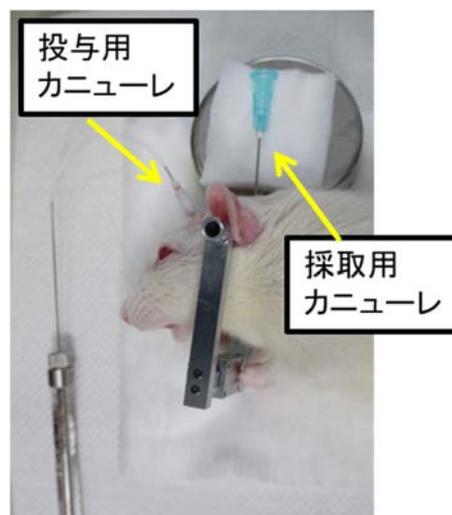


写真1 ホウ素脳脊髄液内投与方法

4. 結果および考察

(1) 結果

実験①(脳脊髄液内投与法)による脳脊髄液中のホウ素の時間変化は、図2のようになった。投与5分後にはホウ素は検出され、さらに投与10分～20分後には、投与したホウ素濃度の約80%程度まで脳脊髄液中にホウ素濃度を維持することができた。投与の終了とともにホウ素濃度は減少し、投与終了30分後には、ほとんどホウ素は検出されなかった。一方、実験②(静脈内投与法)では、脳脊髄液中のホウ素は、いずれの時間帯も検出限界以下であった。

(2) 考察

本実験において、脳脊髄液内投与法の場合は、脳脊髄液中に比較的高濃度のホウ素が検出されたのに対し、静脈内投与法では、脳脊髄液中にホウ素は検出されなかった。このことから、脳脊髄液内投与法は、ラットの脳腫瘍に対するBNCTの新たな投与法となる可能性が示唆された。

しかし一方で、近年、機能たんぱく質の絶対定量法(Quantitative Targeted Absolute Proteomics (QTAP))により、ヒト、SDラットの血液脳関門におけるLAT1の質的および量的な種差が解明されている。血液脳関門の基本的な機能は、ヒトもSDラットも類似しているが、LAT1においては、ヒトのたんぱく質発現量はSDラットの5分の1以下と言われており⁷⁾、脳内においては、ヒトはラットよりさらにBPAの取り込み量が少ない可能性がある。したがって、人の脳腫瘍におけるBNCTへの応用には、十分な検討を要すると考える。

今後、脳腫瘍ラットモデルを作製し、脳脊髄液内投与法において、脳腫瘍内に実際にホウ素が蓄積するかを検討する予定である。

この実験は、科研費(若手研究(19K16412)、研究代表者:日下 祐江)により実施されたものである。

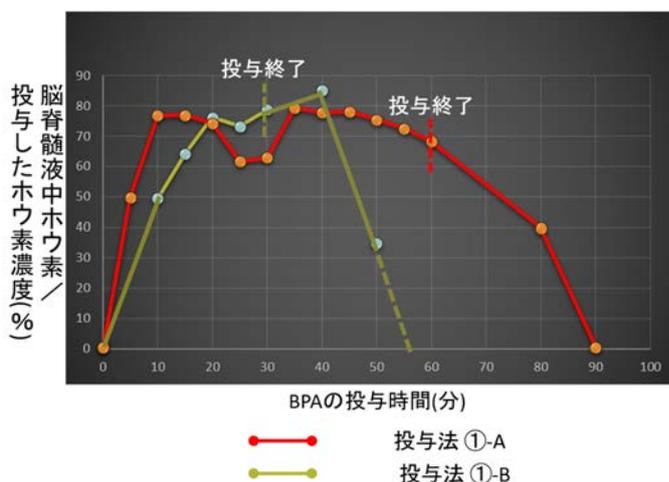


図2 実験①による脳脊髄液中ホウ素濃度の時間変化

参考文献

- 1) Sauerwein WAG, et al. Neutron Capture Therapy: Principles and Applications: Springer; 2012.
- 2) 中村浩之、”ホウ素化合物・薬剤の歴史と現状”、RADIOISOTOPES, 64, 47-58(2015)ホウ素化合物・薬剤の歴史と現状,RADIOISOTOPES,64,47-58(2015)
- 3) Suzuki M. Dometric study of boron neutron capture therapy with borocaptate sodium(BSH)/lipiodol emulsion (BSH/lipiodol-BNCT)for treatment of multiple liver tumors. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 58:892-96. (2004)
- 4) 永森収志、金井好克;がんとアミノ酸トランスポーター;生化学第86巻第3号,338-344(2014)
- 5) 程塚明. 抗癌剤髄腔内投与. Jpn J Cancer Chemother. 35巻第6号, 900-5(2008).
- 6) 石黒三岐雄、我妻和明;ホウ酸メチル蒸留分離/クルグミン吸光光度法によるケイ素、ゲルマニウム中の微量ホウ素の定量;分析化学, 58巻第5号,373-377
- 7) 塚原伸治;ラットを用いた脳手術と脳室内薬物投与法、日本比較内分泌学会ニュース, 25巻第93号, 29-33(1999)

総合討論

鈴木実：総論及び総括を嶋田先生と私で進めさせて頂きたいと思います。嶋田先生とご相談させていただいて、今日の丸尾先生などの人と獣医という関わりを考えてスライドを用意いたしました。

今後の BNCT 獣医学分野への検討と複合研のサイクロトロン加速器のことも考えてお話させていただきます。2019 年に国立医薬品食品衛生研究所という審査機関で、医療機器が推進する非臨床試験の高度化の中で提案され、ホームページで公開されたものをピックアップ致しました。今日の丸尾先生のご講演にもありましたけど、疾患動物を利用した医療機器の安全性、有効性の評価法で、動物実験ではモデルではなく、実際の担がん動物を使って治療をする。生存期間の延長にもなります。ご存知の先生も多いかもしれませんが、この例として、音響力学療法 (SDT) として薬剤を投与し、超音波を集束させてガンを根治させる薬剤と機械の評価に対し、安全性評価試験で、疾患動物を使って試験的治療を行い、SDT の安全性確認と超音波集束の妥当性確認で 5 例の臨床研究を行っています。2019 年度に審査する側が「疾患動物、オーナーさんがいらっしゃるペットを用いたヒト用医療機器の安全性・有効性評価システムの構築」と内部で協議している。先程丸尾先生がご講演されて感銘を受けたのですが、臨床研究をするならば、ヒトと動物の臨床研究を同時にしたほうがいいのでは？というお話を聞いて、この国立医薬品食品衛生研究所のお話を思い出しました。これはこの BNCT のシンポジウムに沿った話になりますが、ヒトでは頭頸部に対する臨床の診療が開始されましたが、実際のところ、患者さんに治療をさせてもらっているのは頭頸部と脳腫瘍、治験が行われている症例もごございます。適応拡大することで、どこまで審査状況が求められるか分からないのですが、そのときに中型伴侶動物サイズの臨床治験が今後求められていく可能性があることで、こういう治験に関してはまさに獣医の先生方と医療側とのコラボレーションが絶対に必要です。今現状では、BNCT に関して言いますと治験、研究に使えるサイクロトロンは熊取にしかなく、それを使用して実際の臨床研究をするには獣医の先生方のご協力なしにはできません。岐阜大学のような同一キャンパスではございませんが大阪府立大学生命環境科学域附属獣医臨床センターさんと、京都大学 複合原子力科学研究所は車で 15 分くらいの距離にありますので、BNCT の人と獣医学の比較腫瘍学という形での研究が進められればいいなと考えている次第でございます。

私からパネリストへのご質問で、夏堀先生にご質問したいことがあります。BNCT の、臨床研究の一番の問題点は、照射すると放射化してしまうことです。獣医療として認められない場合はいわゆる放射化物で、ペットの臨床研究をしようにも、まず獣医療でないと法律の問題で色々あると思うのですが、管理区域から出せない。治療して延命したとしてもオーナー様のところに戻すことができなくて会いにきてもらう形になってしまう。夏堀先生が新しい核種の PET を獣医療法で法律にのせた時、この臨床研究は新しい核種を投与したペットに関して法律上解決すべき問題はどのようなものがありますか？

➤ ホウ素中性子捕捉療法の獣医学分野への適応拡大に向けて
総合討論
サイクロトロンBNCR
研究の今後

京都大学複合原子力科学研究所
粒子線腫瘍学研究センター
ユニット長 鈴木 実

2021.3.4 ホウ素中性子捕捉療法

複合研C-BENS研究の今後

2021.3.4 ホウ素中性子捕捉療法

2. 承認医療(治験)に向けた非臨床試験の実施

- ◆ AMED: 令和2年度「産学連携医療イノベーション創出プログラム・基本スキーム (ACT-M) / セットアップスキーム (ACT-MS)」の採択課題

ポリビニルアルコールを利用した中性子捕捉療法用 DDSの開発	東京工業大学	野本 貴大	ステラファーマ株式会社 京都大学
--------------------------------	--------	-------	---------------------

- ◆ 2021 年度 2021 年度 京都大学医学部附属病院先端医療研究開発機構 異分野融合型研究開発推進支援事業・異分野融合型研究シーズ

含ホウ素ナノ粒子によるホウ素中性子捕捉療法と抗癌剤送達システムを組み合わせたハイブリッド癌治療法の確立

	氏名 (ふりがな)	所属・役職	本研究での役割
研究開発代表者	小松 直樹 (こまつなおき)	人間・環境学研究科・教授	研究統括
参加者 (研究協力者)	鈴木 実 (すずきみのる)	複合原子力科学研究所・教授	BNCT による評価
	石川 善恵 (いしかわよしえ)	産業技術総合研究所・主任研究員	

2021.3.4 ホウ素中性子捕捉療法の獣医学分野への適応拡大に向けて



本日の講演内容

① 医療機器産業を活性化する国家戦略
薬品医療機器法等の改正による医療機器の特性に応じた承認審査の導入

- ② 医療機器の開発・審査の迅速化に資するガイドライン
 - ・ 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
 - ・ 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業
- ③ 医療機器部が推進する非臨床試験の高度化
 - ・ 高分子材料の水和構造を予測する新規 in silico 評価法
 - ・ 整形インプラントを対象とした新規デラミネーション試験法
 - ・ 疾患動物を利用した医療機器の安全性・有効性評価法
- ④ 医療機器よろず相談

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



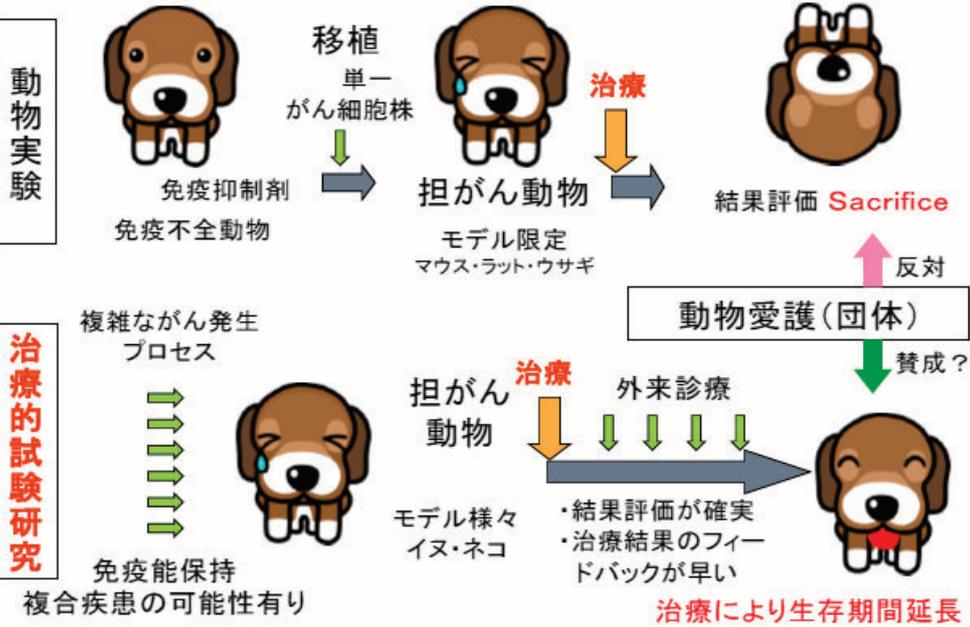
範島 由二
haishima@nihs.go.jp

www.nihs.go.jp/oshirasejoho/symposium/pdf/symposium2019-05.pdf

研究紹介

疾患動物を利用した医療機器の 安全性・有効性評価

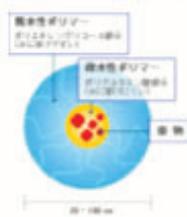
医療機器の安全性・有効性評価における非臨床試験の高度化に関する研究



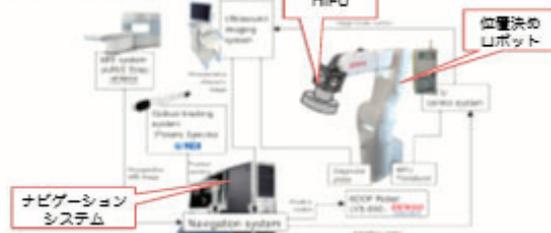
スライド提供: 村垣善浩 先生(東京女子医科大学)

音響力学療法(SDT)への適用

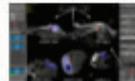
DDS製剤: エピルピシンミセル



画像誘導型集束超音波照射装置



がん細胞に取り込まれた薬剤と集束超音波の相互作用によって発生する活性酸素でがん細胞を選択的に殺傷する。

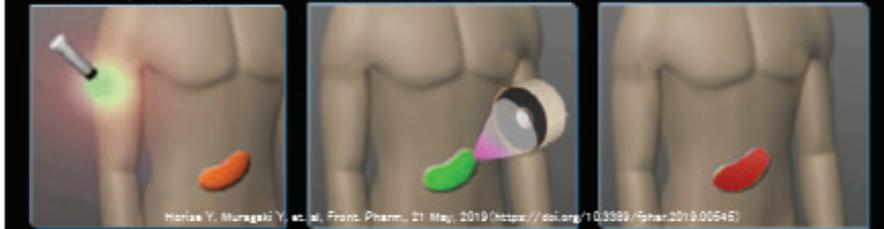


画像誘導によりトランスデューサの照射をリアルタイムに制御するナビゲーションシステム

1. 薬剤投与

2. 集束超音波照射

3. がん根治



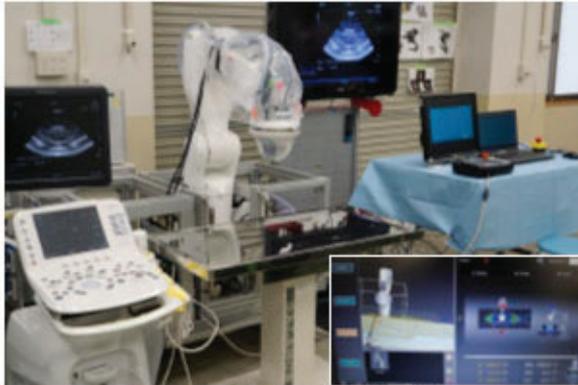
Horita Y, Muragaki Y, et al. Front. Pharm., 21 May, 2019 (https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00545)

2021.5.9 小笠原正臣 | 画像誘導型超音波照射装置を用いたがん治療への応用

SDT安全性評価試験：疾患動物試験的治療

【目的】①SDTの安全性確認、②HIFU照射システムの妥当性確認

【結果】・5例実施（いずれも末期癌症例）
 ・有害事象（薬剤副作用、熱傷等）なし
 ・全例で生存期間延長とQOL向上を達成
 ・システム基本設計の妥当性を確認→臨床機の開発へ



HIFU照射システム試作機

Horita Y, Muragaki Y, et al. Front. Pharm., 21 May, 2019 (<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00545>)



【Case 1】
臀部軟骨肉腫



【Case 2】
後脚膝骨肉腫



【Case 4】
肝臓癌



【Case 5】
前立腺癌

2021.3.4 ホウ素中性子捕捉療法法の獣医学分野への適応拡大に向けて

SDT安全性評価試験：疾患動物試験的治療 症例1



ミニチュアシュタウザー（雄、12歳）

右臀部軟骨肉癌（末期）治療2回目

1日目- DDS投与：15 mg/m²（化学療法標準投与量比 1/5）

2日目- HIFU照射：17か所（強度：温熱療法比 1/20）

結果：副作用・合併症なし

腫瘍縮小抑制効果を確認、切断回避

術後20ヵ月現在生存中（ヒト換算100ヵ月）



術後7日

Horita Y, Muragaki Y, et al. Front. Pharm., 21 May, 2019

(<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00545>)

2021.3.4 ホウ素中性子捕捉療法法の獣医学分野への適応拡大に向けて

疾患動物を利用した医療機器の安全性・有効性評価

目的・特徴

- 疾患動物(ペット)を用いたヒト用医療機器の安全性・有効性評価システムの構築
- がん等の自然発症した疾病に対する最先端製品の治療効果の確認
- 人為的に発症させたモデル動物の試験と比較して、より確実な試験が実施可能
- First-in-Human前の試験として非常に有益
- 獣医師が行うペットの治療であり、末期疾患のペットを救命又は延命できる可能性がある
- ヒト用医薬品の試験研究、動物用医薬品・医療機器の治療にも応用可能

関連省庁・団体

- 厚生労働省、農林水産省
- 医薬品医療機器総合機構(PMDA)
- 動物医薬品検査所
- 関連学会・学術団体
- 関連業界団体、動物福祉団体

コンソーシアムの設立

- 企業とペットオーナーのマッチングシステムの構築
- 医療機器メーカーが費用支出
- 企業は自社新規製品の承認申請用データを取得
- 必要に応じて、GLP対応施設内で試験を実施
- オーナーは無償でペットの治療を受ける

解決すべき課題

- 法的規制(薬機法、獣医師法、動受法等)
- 疾患動物を利用した未承認医療機器の試験研究に係る社会的・倫理的基盤
- 適応症例・機器: イヌに自然発症する疾患、ヒト/イヌ間の組織相同性
- リスク評価、実施体制、陰性対照群の設定要否、ヒストリカルデータの存在有無

【研究目標】

基本的考え方
の策定

2021.3.4 ホウ素中性子捕捉療法法の獣医学分野への適応拡大に向けて

大阪府立大学・獣医臨床センターと複合研・粒子線腫瘍学研究中心 は共同研究契約を結のもと共同研究を実施中



2021.3.4 ホウ素中性子捕捉療法法の獣医学分野への適応拡大に向けて

夏堀雅宏：デリバリーのフッ素だけではなくて、サイクロトロン施設があれば PET の 4 核種を使っていいですか？ということについて、安全上に関わるシミュレーションと計算で全てはじき出してデータを出し、農水省を通じて放射線審議会に諮問して頂いて放射線審議会を通して頂いています。これは最初の実験するわけにいかないけど、フッ素が PET の 4 核種で一番半減期が長く、それ以外の核種は圧倒的に短い。簡単に言うとフッ素が良ければ他のも当然いいと、すんなり通ってしまった経緯があります。ただ、どのような使いかたするかプロトコルを全て立てて、外部被ばくを含めたシミュレーションを行った上で通していただいた経緯があるので少し放射化とは違います。逆に動物を放射化するときは放射化してどの程度で被ばく線量がどれくらいか。表面線量でどれくらいか。ナトリウム-24 が一番出ますかね？ただそれも半減期短いのでこの間に消える。問題になる期間があるとすればどれくらいの時間で、どのくらいまで待てば飼い主が抱いて帰ってもいいよ、となれるかを全部出すしかないかなと思います。だからまず論理的な根拠ですよ、安全域を考慮して、通常はこのくらいの照射、全身照射してもこのくらいの時間しか照射しないので、動物から得られる放射化物は最大でもこのくらい、そこから出る外部線量はどのくらいになるというもの。ある程度のエビデンスデータは既にお持ちでしょうから、それと併せてシミュレーションを出して、農水省を通じて放射線審議会に出して審議いただくことになるかなと思います。その一番の根拠として参考になるとすれば、医療法はわかりませんが、もしそういう部分の記述があれば、獣医療法の施行規則に関わることで何か放射線に関わるタイミングの時に合わせてそこを認めて頂くことになるのでしょうか。最近では目の水晶体に関するところで大きく改正がありました。次の改正のタイミングを狙う形でそれを行うことで可能になると思います。一番は放射線審議会に関連しているようなアイソトープ協会の方々、農水省の小動物の担当の方、と相談しながら進めていくこととなります。現実的に問題になることはないですが、周りの方で放射化物慎重な方も納得できる根拠を出せばいいと思っています。

鈴木実：ありがとうございます。治療して効果があったデータを出さないと難しいのかなと思っていました。

夏堀雅宏：いえ、治るエビデンスは逆に人で出ています。ただ服従的に出てくる放射化物を含めて、公衆の被ばくですね。愛玩動物、伴侶動物は動物愛護法も変わって、「ただのもの」から「命あるもの」へ表現が大きく変わりましたので、生き物については、ただの「もの」扱いは出来ないことになると思います。なので「命あるもの」を適切に扱うための根拠とデータです。実際に治療効果があって、飼い主である人間も幸せになれるものを求めていくための根拠で良いと思います。

鈴木実：そのシミュレーションのデータとか、実験動物を照射したデータは今後十分可能かなと思います。是非、研究をしっかりとしていきたいと思いました。

夏堀雅宏：そうですね。ぜひよろしくお願ひいたします。

鈴木実：総合討論なので、なんでも結構です。ご質問、あるいはご講演を通じて聞き逃したことや、ご確認したいことがございましたらお願ひいたします。

夏堀雅宏：私は、中性子の放射化分析をしたことはありますが、放射化で実際に動物を治療したことがなくて、中市先生も過去にされていた経験もあるとは思いますが、その他動物実験レベルでも、犬の実際の例でもかまわないのですが、当然中性子のフラックスと照射時間によって放射化物の生成量が決まることは決まるのですが、実際のさいの放射化物の生成量というか、動物の大きさとかにもよって変わるとお

もうなのですが、照射直後からの減衰曲線も含めて、どのくらいの規模の線量のガンマ線が出てくるのかを どなたか教えていただけないでしょうか。

田中浩基：詳しい数値は忘れたのですが、実際の患者さんに60分照射した後に、近くまでサーベイメータを持っていくと $100 \mu\text{Sv/h}$ 程度になりますが、距離を離すと減衰します。放射線医薬品を投与された患者の退出の線量率として1メートル離れた点で $30 \mu\text{Sv/h}$ が一つの基準としてありまして、BNCT の場合もそれを超えることはありません。放射化物は夏堀先生が言われたようにナトリウム-24 が大部分になってきます。もう少し早い半減期の核種ですと、塩素-38 で基本的には体の中の塩の放射化です。塩素-38 は37分位の半減期ですので1~2時間待っていれば、塩素-38 は減衰します。ナトリウム-24 は15時間の半減期ですが、伴侶動物の場合ですと飼い主が近くにいることが多々あるかと思しますので、人の場合と違うような行動を考える必要があります。

夏堀雅宏：半減期で短いものの線量が高いかなと思うので、結局ナトリウム-24 だけになるので半減期が15時間、そうなったときどうなのかと。一番はPET 検査でも今は投与してからの時間縛りになっていて、24時間は管理区域から出さないルールです。今それに反論する論文を書いているところですが、結局、表面線量率あるいは50センチ（ケージに入れた状態入れた状態で目の前で見ている状態）と考えて、退院してすぐ持って帰る、小さい動物だとケージに入れたまま一緒に居るのでも最小で50センチくらいと考えたとき、逆にその時飼い主さんにお渡しする線量率基準がこのくらいだったらと。フッ素に関しては半減期110分なので、それを逆算して飼い主さんに関してはそこから無限大の時間を積分しても1mSvは確実に下回っている根拠になる線量ですかね。だからそれをするとフッ素の場合は表面線量で $116 \mu\text{Sv/h}$ 位なので、退院しても1mSvは下回る根拠もある。一晩経てば、そのレベルも24時間経つ前に十分下回ることも分かっていることです。逆に時間縛りから退院時の線量率縛りで必ず記帳して記録することを徹底しておけば大きな問題にはならない印象です。今ある獣医療法施行規則のルールは獣医師も、飼い主さんも負担が減る。負担が減ることは飼い主さんのお金の負担も減ることになり、そういう論法で詰めていけないかと考え進めています。ですので、同じように中性子で放射化された場合も、おそらく退院するときは同じ根拠になる。ナトリウム-24 の15時間の半減期から逆算したときに積分して、1mSvを十分に下回る表面線量率それを下回っていれば、多くの方が文句を言うことはない気はします。逆にいうとしきい値で説明できる話になるので、ナトリウム-24 だけになった段階、15時間だから結構長いですが、その時の表面線量率がいくつ以下になっていることで一般公衆へ確実に出来るか。飼い主さんに対する指導も必要になるかと思うのですが、そういうことで管理区域からでて飼い主さんと一緒に帰れる基準を作成されて提案されるのが一番現実的なお話だと思いますね。

鈴木実：ありがとうございます。本当にどうすればいいのかと困ってしまっていて、非常に勉強になりました。放射線の専門家はたくさんいますので、彼らと協力して進めていきたいと思っています。ありがとうございます。

島田雄平：今のお話も踏まえてですが、二十数年前、動物のPET をやっていたときに O^{15} や C^{11} 等も使っていて半減期の短い順に実験を行い最後に $F^{18}\text{FDG}$ をやってみました。その時には法律もなく単純に時間をおいて半減期を待ってその後の処置をしていたのですが、いろいろ疾患モデルを作っていたので、途中で処置しなければいけない状況も実際起きました。これから臨床でやる場合でも動物がエマージェンシーの時とかに獣医がそばに寄って処置できるかといった問題があると思うのですが、

そういった場合の放射線量等に関する基準はいかがですか？ 実際に夏堀先生達が大学でされていて PET 撮影中におかしくなった時にどうするのでしょうか？

夏堀雅宏：実際にそうなるケースは極めて低いのですが、簡単にいうと例えば FDG を打った直後にエマージェンシーになるケースもありうるわけですね。だけど打ってる量も線量率も分かるので、基本的には管理区域の中で救命処置も全部すべておこないますが、分かっているのは線量計を皆つけています。要は 1 回の患者さんの救急処置でその動物から外部被ばくですさまじい線量を浴びることはまずありませんから、ガラス線量計で半導体の線量計も必要ない形で 1 か月間待ってガラスバッジ定期検査で出てくる線量で十分です。但し、それがしょっちゅうあるような場合は、念のためにその場ですぐ確認できるようなポケット線量計で、今受けた線量がどのくらいなのかをモニターしながら行うことで回避できます。その処置で数 m Sv を超えるようなことはまずないです。それについては X 線を通じて直接当たってしまうほうが、被ばく線量が多いのでそういう意味で核医学やアイソトープを投与した動物についての獣医者がエマージェンシー対応によって著しく被ばくを受けてしまうリスクは極めて低いし少ないですね。

島田雄平：私も昔一個体に 200 メガくらい入れて、ある程度半減期を待ってそのあとの処置をしていたのですが（もちろん線量計をつけてはやっていて自分でやってもそんなに問題なかったということは分かっているのですが）、今みたいに法律的な問題、例えば獣医師にやらせるときにどこまでだったら（どのくらいの放射線量）で OK ということを法律化しないとやらせられないのでしょうか？

夏堀雅宏：それは職業被ばくになり、あくまでも放射線を使う作業はいわゆる放射線防護の立場からは計画被ばくなので、簡単に言うと年間 50m Sv を超えなければ法的には何も問題ないです。

島田雄平：線量計をつけて 50m Sv を超えてないから大丈夫という言い方で？

夏堀雅宏：管理区域での作業なので、当然個人モニターはすることになりますよね。個人モニターを行いながら当然のことながら外部被ばくをできるだけしないように、時間・距離・遮蔽の三原則を使いながら作業はします。それで 1 m Sv、5m Sv と超えたからといっても、いわゆる職業被ばくですので、次回以降はできるだけ被ばくしないようにしましょう。5 年間平均で 100m Sv を下回る基準であれば職業被ばくとして法的には何ら問題はなく、それを逆に逸脱するような場合です。そういう意味で核医学よりもいわゆる透視作業とか、例えばライナック照射中にその中の部屋に入っているとか、オルソボルテージの部屋に居ながら照射するほうが圧倒的に外部被ばくが多い。だからアイソトープとか放射化はそんなに心配しなくてもいい問題の話だと基本的に私は考えています。

島田雄平：ありがとうございます。開業医なので一番気になるのがお金の問題なのですが、これは実質ヒトで治療する場合は、保険もあるでしょうけど、どのくらいの費用を獣医療域で考えるのでしょうか？

磯橋佳也子：悪性腫瘍（早期胃癌を除く）において、 ^{18}F -FDG を用いた PET 検査は保険診療で行えますので、3 割負担で約 3 万円の患者費用負担になります。自費（健康診断では保険が通りませんので）の場合ですと約 10 万円のお金がかかってきます。BNCT の頭頸部がんに関しては保険が通りましたので、照射技術料とホウ素化合物の薬剤費（体重によって使用量が異なる）で約 400-500 万円近くお金がかかります。高額療養費制度が利用できますので、所得に応じて 10-30 万円の患者負担となりま

す。詳しくは追加スライドをご参照ください。

島田雄平：それが獣医療に応用できるかできるかという話になると思うのですが。

礒橋佳也子：ミニ豚だと体重が20kg程ですので、そうですね

島田雄平：我々は先程の抗体薬ですらお金の問題でできないことが多々あるので。

渡邊翼：その500万のうちにキロあたりのお薬の量が入ってくるといいますので、例えば60Kgの人だとそれくらいお金がかかるといいますが例えば体重10Kgや20Kgの動物だともう少しお薬のお金がもう少し下がると思うのですが。

田中浩基：照射技術料が230万位だったと思います。先程渡邊先生が言われたように人に対する薬剤の金額としては200万程度だと思います。体重あたりいくらかは安くなると思います。

小野公二：例えば獣医療でやる場合と、ヒトにやる場合と同じ技術料が適切かは大いに疑問だと思うし、ヒトの場合だとセッティングにすごく時間も手間ひまもかかりますよね。それが小さい個体であるとそういった点は楽にやれる。ただCTを撮ったりそこに治療計画をする点で作業は似たようなところがあるとは思いますが、ヒトほど大変ではないと私は思いますね。ですからそんなに請求するのが妥当とは思わないと考えています。ハウ素化合物は300cc 3%のステボロニンで1パック44万円くらいですから、30kgの体重なら2パックで済みますかね。

礒橋佳也子：頭頸部がんに対する保険診療が認可されまして、照射技術料が238,500点(2,385,000円)、薬剤費：300mlパック：44万円かかりますので体重×何パック必要になります。

頭頸部がんに対するBNCTの保険点数

令和2年6月1日から保険診療認可

保険点数

照射技術料：238,500点(2,385,000円)

照射技術料	187,500点
適応判定	40,000点
医学管理加算	10,000点
照射固定具加算	1,000点

薬剤費：300mlパック：444,215円
(60kg成人：4パック使用)



**保険診療では『高額療養費制度』が利用可能
所得に応じて10～30万円程の自己負担**

1

鈴木実：ありがとうございます。ここは非常に大事なところであると思います。2年前に嶋田先生を通じて、農林水産省の方をこのシンポジウムの時に参加をお願いしたの

ですが、まだ薬価もついていないし、実際に金額のことも進んでいない段階なので発言することはあまりないと、お引受けいただけませんでした。そういう意味でこういうデータもありますので、窓口であります農林水産省の方にも情報を伝えつつ何とか少しでも一歩ずつ進んでいきたいと思っています当方の問題点としまして正直に言いますと、現時点で実際の研究は、熊取のサイクロトロンは熊取以外にはないのですが、整備が必要でございまして、基礎研究からという段階もまだ、サイクロトロンではできません。これは何とか頑張ってクリアしていくしかないと思っています。ただ、研究用原子炉のKURに関しては、研究できますので、現時点で松尾先生のご発表に写真が写っていましたが岐阜大学の獣医の岩崎先生、帯広畜産大学の柳川先生、今大阪府立大学の若い先生にKURで中性子を使ったBNCTの研究をやっていただいています。共同利用施設ですと大学などの研究施設であれば、いつでも研究できますのでご興味がありましたら、私までご連絡くださいませ幸いです。

嶋田照雅：実際 獣医での病院や医獣連携で先生方にご講演いただいたと思うのですが実際に、医療系の先生がたから、獣医の世界の疑問点など色々あると思うのですが、今日色々なところからお集まりいただいていますので、何かあれば、ざっくばらんにお互いの分からないことをクリアにしておいたほうが良いと思います。医療系の先生方がこういうところを聞きたいなどあれば、この機会に聞いていただきたいと思いますがいかがでしょうか？獣医学から言いますと先程のお金の問題は、いくらかかるのかは心配事でしょうし、治療後放射化された時にどうなるのかなども心配事だと思うのですが、今後もやっていくうえで、実験動物でそういう形の実験をしていきながらデータ化していく形ですか？それ以外に他にやっておくことが他の先生も含めてこういうことをやったほうが獣医療に応用しやすいなどあればご発言いただければと思います。

藤本卓也：兵庫県立がんセンターの整形の藤本です。実際、整形外科で腫瘍の臨床に携わっているのですが、ヒトの患者さんの数が非常に少ないのですが、実際に骨肉腫や本日の講演で、獣医学の犬などの骨肉腫の罹患率はヒトに比べて16倍程高い報告があったのですが、実際に骨肉腫に対する治療は動物の場合でどのようになっているのが素朴な疑問がありまして、どのような状況でしょうか？

中市統三：基本的には長管骨、前後肢の関節のあたりのいわゆる骨幹端というところに非常によくできる腫瘍です。丸尾先生のご発表の中に患肢温存術とか色々なやり方が紹介されていたと思うのですが、それでも今現在基本的にスタンダードはやっぱり断脚です。骨肉腫で怖いのは断脚した後にも、肺転移が出てくることが多々あります。1980年代の論文だったのですが、断脚+科学療法で生存期間が延長する凄く古典的な論文が出て以来、断脚+科学療法がスタンダードだと思います。逆の言い方をすると今の獣医の世界では骨肉腫だと断脚しか手が無いので、BNCTの対象として考えると一番話が進みやすいのは骨肉腫で患肢温存術が進みやすいと個人的には思います。

藤本卓也：ありがとうございます、実際に人の骨肉腫でも術前に化学療法をしまして、術後科学療法という状況が一般的な治療方法ですが、ヒトの場合でもBNCTを活用出来たらと思っているのですが、実際にヒトで行う場合はハードルが高く、動物や犬の場合は骨肉腫の例が多いので治療を目指すことに対して、犬の骨肉腫に対してもBNCTを将来的に行えば人も動物もハッピーになるのではないかと意見を持った次第です。ありがとうございました。

鈴木実：医獣連携で、岐阜大学の松尾先生と、岡山といくつかの大学でも医獣連携があるそうですが、医学部と獣医学部が一緒にある大学は、東京大学も含めて、これから進んでいくのはこれから流れがあるのでしょうか？

嶋田照雅：大阪府立大学は大阪市立大学と合併するので、その時に医獣連携という形だと思いますが、北側からだと滝口先生の北海道大学だと思います。

滝口満喜：総論賛成、各論になるとなかなか進まない状況が続いていまして、北海道大学も医学部と獣医学部は同じキャンパスの中にあるのですが、正直コラボレーションというのは進んでいなかったような現状がありました。やはり我々獣医サイドのほうから積極的にアプローチをして、同じ病気を見ているということは Zoobiquity の提唱者の方もおっしゃられているのですが、きっと興味を持っていただけだと思います。なんとなく近づきたいと言いますか、遠慮していたところがあるのではと少し反省していまして、まずは学内でシンポジウムのようなものを積極的に企画し、動物でもそんなことがあるんだな—というところを積極的にアピールしながら色々コラボレーションを進めていければと考えています。今までは動物実験の一端をやらせてもらえないかとか提供頂いたり、お声がけ頂くことは確かにあったのですが、我々から積極的に発信していくことがあまりにもなかったように感じていますので、その辺りを強化していければと考えています。

嶋田照雅：ありがとうございます。夏堀先生、北里大学はかなり離れているのでなかなか難しいとは思いますが。

夏堀雅宏：そうですね、関東と東北ですから、距離的な問題もさることながら、ヒトと動物の医療で最初に連携するというアイデアが10~20年前くらいにあったのはアニマルセラピーです。アニマルセラピーという言葉が先行してしまったのですが、動物を使って人間を癒すことができるという話が最初にあっても、やはり簡単な問題で、動物自体が感染源だと公衆衛生上考えるお医者さんが非常に多い。世界的に獣医学部と医学部は同じ敷地内に無いことが多い。結局、欧米も含めて、馬や産業動物の家畜がメインですから、糞尿の臭いもするし同じキャンパス内に存在する歴史が今まで無かったと思います。いわゆるペットが家庭の中で飼うようになった歴史も非常に浅いと思う。だから20~30年前は家の外で飼うのが当たり前だった動物は今、当たり前のように家の中で一緒に暮らす生活に変わってきている現状と、動物に対する愛護の考えかたの変化があり、時間と共に解消されつつ、色んなアイデアが使われてくるのではと思います。1つ高度医療機器を使うにしても欧米の人達のほうが早く出来たというのはペットに対する考え方が大きく違っていたので、ヒトの患者さんに使う高額な医療装置、当時ではMRIでもPET装置にしても同じ装置で動物を検査することに対して、あまり抵抗感がない人達が多い。逆に日本人は凄くきれい好きなのでそこに動物がいたというだけで感染源じゃないにしても、毛やダストがあつて、人がアレルギーになっても困ると反対する。理由は挙げればきりがありませんけど、そういう意味でどうやったらできる？と前向きに積極的に考えられる土壌が、今は完全じゃないですけど、少しずつ作られはじめています。例えば実際の聖路加動物病院では小児がんの患者さんのところに、ペットが訪問し、子ども達の生きる力を与えて助けている実際の取り組みや現状も紹介されてくると共に少しずつ理解が進んでいけるところが出てくるでしょうし、そういった動物に対する衛生上、あるいは健康管理に獣医師が関わるのは当たり前になってくるのではと期待しています。ただ、北里大学でそれがなかなかできない。もう一つの流れとして動物看護師が法的に動いて、北里大学もどうする？と考えたとき、この一年のコロナ騒動で非常に長くペンディングになっている状態

にもなっていますが、時間と共にその辺りが動かせるところと、共有しつつ、お互いにヒトと動物の医療が関われる新しい共同学部みたいな発想が出てきてもいいのではと思いますけど、なかなか、お互いの歩み寄りがあって前向きに動かせるような環境づくりが非常に大変かと。骨を折ってくださるかたがいてくれるだけでかなり変わってくると感じます。動物の医療というか、獣医療を見れば見るほど色々な動物、人間と大きな違いがそんなになさそうかなと。要は人間も動物の1つですので、多様性の観点が獣医師側は付きやすいのですが、ヒトのお医者さんはヒトばかり見ているので、他の動物のことは知らないという解釈で進まれて、比較動物学という観点や発想を持って頂けるか方がちょっと少ないのかなという点もありますけど、時間をかけつつそういう環境を作って頂ける。その中立ちとしてハイテク工学系の先生が橋渡しになって頂けるということにも繋がるのかなと大いに期待しています。

嶋田照雅：ありがとうございます。

鈴木実：時間になりましたので、最後に Schwint 先生にメッセージを頂きたいなと思っています。Prof. Schwint, please send the message to the attendant of this symposium.

Mandy Schwint: I'm really amazed at this project – it is so important what you are doing for the potential role of BNCT in veterinary medicine. You are the reference for the rest of the world and you inspire US. That logo you have is wonderful and it has so much meaning in it. The work in cats and dogs in veterinary medicine is so important in itself not only as a step towards clinical work in humans. I think it's important in itself for veterinary medicine. You are the pioneers in this sense and I hope we can follow your example and we are available to contribute whatever we can, just a small grain of sand will help perhaps, will help the big project and initiative worldwide I hope. I'm sorry perhaps I haven't understood what you are commenting now but thank you so much it's been a real privilege to participate in the symposium and to know of this initiative. Collaboration I think is essential to the advancement of BNCT for veterinary medicine.

鈴木実：Thank you very much. 嶋田先生、そろそろお時間ですので討論は終了したいと思います。このシンポジウムはオンデマンドでもご覧いただけますので、是非お知り合いの若い先生にご紹介いただければと思います。来年度は複合原子力科学研究所の専門研究会という形で研究会の継続をいたしましたので、どういう規模でやるかは分かりませんが、是非お声がけさせていただきますのでよろしく願い致します。KUR が動いているうちは忙しくしておりますので、2月3月を考えています。それではこれで終了とさせていただきます。長い時間ありがとうございました。

KUR REPORT OF
INSTITUTE FOR INTEGRATED
RADIATION AND NUCLEAR SCIENCE,
KYOTO UNIVERSITY

発行所 京都大学複合原子力科学研究所
発行日 令和3年4月
住所 大阪府泉南郡熊取町朝代西2丁目
TEL (072) 451-2300