

氏 名	佐藤 英介
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博甲第 8700 号
学位授与年月	平成 30年 3月 23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学 位 論 文 題 目	固体リチウムターゲットを用いたタンデム型陽子線加速器によるホウ素中性子捕捉療法における放射線生物学的評価
主 査	筑波大学教授 工学博士 榮 武二
副 査	筑波大学准教授 博士（医学） 奥村 敏之
副 査	筑波大学講師 博士（医学） 大川 敬子
副 査	筑波大学講師 理学博士 安岡 聖

論文の内容の要旨

本論文は、加速器駆動型装置によるホウ素中性子捕捉療法(BNCT)を実現するため、細胞照射の放射線生物学的評価を行ったものである。その要旨は以下のとおりである。

BNCT は、腫瘍細胞への特異的集積を特徴とする ^{10}B のホウ素化合物と熱中性子による核反応を利用する細胞選択性の放射線治療である。 ^{10}B と熱中性子の核反応は短飛程放射線である α 線と ^7Li 反跳核を生成するため、その殺細胞効果は ^{10}B が取り込まれた細胞に局限した選択性をもたらす。BNCT のための中性子発生源としては研究用原子炉が主に利用されてきたが、近年、病院併設型 BNCT の実現に向け、加速器中性子源の開発が進められている。本研究で著者は、ロシア Budker Institute of Nuclear Physics (BINP) のタンデム型陽子線加速器と固体 Li ターゲットを用いた中性子源を使い、この型の装置で初の放射線生物学的評価を実施することを目的として述べている。

著者が使用している細胞は、CHO-K1 細胞、V79 細胞および U251MG 細胞である。これらの細胞に対して、濃度を調整した boric acid を投与し中性子照射実験が実施され、CF-assay により細胞生存率が算出されている。この細胞生存率に対し、統計学的有意差が評価され、更に、細胞生存率から LQ-model により放射線生物学的パラメータが算出されている。このパラメータは α' 、 β' 、 C_{10} の3つであり、それぞれ対数表示した生存率曲線の1次係数、2次係数、生存率10%となる boric acid の濃度である。 α' と β' を求めるグラフの横軸は boric acid の濃度となっており、通常の評価方法と異なる手法をとっている。

結果、コントロール群に対するホウ素投与群の細胞生存率は統計学的検定において有意差が認められ、ホウ素濃度を指標とする放射線生物学的パラメータが各細胞に対して求められている。各パラメータは、CHO-K1 細胞で $\alpha' = 0.123$ 、 $\beta' = 0$ 、 $C_{10} = 18.7$ ppm、V79 細胞で $\alpha' = 0.0480$ 、 $\beta' = 0.000390$ 、 $C_{10} = 36.9$ ppm、U251MG 細胞で $\alpha' = 0.103$ 、 $\beta' = 0$ 、 $C_{10} = 22.4$ ppm が得られている。細胞生存率

はホウ素濃度の増加に伴い直線的に減少し、研究用原子炉（JRR-4）で実施された *in-vitro* 実験の結果と矛盾しないことが示されている。放射線生物学的パラメータは、CHO-K1 細胞と U251MG 細胞において high-LET 放射線の特徴を反映しており、V79 細胞ではマルチコンポーネントの特異的な反応を示している。また、V79 細胞に対する殺細胞効果が他の細胞に比較して小さい理由について考察され、放射線感受性、薬剤の取り込みなどの違いが検討されている。研究用原子炉（JRR-4）で実施された *in-vitro* 実験の結果との比較について、主に中性子のエネルギー分布の違いが考察されている。結論として、加速器中性子源を用いた細胞照射について比較可能な指標が示されており、今後のこの分野の研究の進展に寄与できる成果である。

審査の結果の要旨

（批評）

本論文は、開発が進められている病院設置型の加速器駆動中性子源を使った BNCT のために細胞照射実験を行い、固体リチウムターゲット使用のタンデム型陽子線加速器として初めて殺細胞効果の比較可能な指標を得ている。研究の目的とした内容が国際的共同研究の成果として達成できている。得られたデータは、筑波大学を含め現在開発されている同じ目的の装置研究の進展に寄与できる研究成果であり、今後、中性子エネルギー分布に違いがある場合の評価手法確立の基礎となる知見である。

審査で指摘された重要点の一つは、他の中性子源のデータとの比較についてであり、本研究により課題となる点と今後の方向性が示されている。また、複数種の細胞により評価を行ったことにより、過去のデータだけでなく今後行われる研究成果を含め、総合的な比較検討が可能になると考えられる。論文中に今後の課題についても記述されており、BNCT で発生する種々の放射線（高エネルギー中性子、 γ 線など）による放射線生物学的影響が指摘されている。この研究の次の進展のためには、加速器による安定した陽子ビームの生成が十分な強度で実現されることが必要であることが述べられており、著者の考察にあるように、その性能の実現が、アミノ酸輸送制御による BPA の新たなローディング手法の開発に繋がると考えられる。

平成 30 年 1 月 4 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。