



Title	Model development for estimating effects of boron neutron capture therapy
Author(s)	Fukunaga, Hisanori; Matsuya, Yusuke
Citation	Radiation biology research communications, 56, 208-223
Issue Date	2021-06
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/92458
Rights	この論文は放射線生物研究会の許諾を得て掲載しています
Type	article (author version)
File Information	RBRC56.pdf



[Instructions for use](#)

ホウ素中性子捕捉療法の治療効果予測モデルの開発

北海道大学環境健康科学研究教育センター¹、東北大学東北メディカル・メガバンク機構²、国立研究開発法人日本原子力機構原子力基礎工学研究センター³、北

海道大学大学院保健科学研究院⁴

福永久典^{1,2*}、松谷 悠佑^{3,4}

(掲載日は後から編集局で記入します)

Model development for estimating effects of boron neutron capture therapy

¹Center for Environmental and Health Sciences, Hokkaido University; ²Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University; ³Nuclear Sciences and Engineering Center, Japan Atomic Energy Agency; ⁴Faculty of Health Sciences, Hokkaido University

Hisanori Fukunaga^{1,2*}, Yusuke Matsuya^{3,4}

(Accepted for publication DD Month 20XX)

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) は、「腫瘍細胞選択的にホウ素薬剤を集積させ、¹⁰B と熱中性子の核反応から生成される短飛程の α 線や Li イオンを利用して、腫瘍細胞に効率的に線量を集中させる」という放射線治療であり、近年開発された加速器型中性子線源の登場により、将来、数多くの医療施設に普及すると期待される。加速器型 BNCT では、静脈注射によってホウ素薬剤を腫瘍部に取り込ませた後、比較的長い時間をかけて中性子線照射を行うため、照射中の腫瘍部ホウ素濃度分布が時空間的に不均一に変化する。したがって、核反応という物理学的な特性と、ホウ素薬剤の取り込みに係る薬理学・生物学的な特性が加速器型 BNCT の治療効果に影響すると考えられるが、現在、このような特徴を考慮した数理モデルは開発途上にある。本稿では加速器型 BNCT 治療効果予測モデルの開発経緯と将来展望について概説する。

キーワード：ホウ素中性子捕捉療法、加速器型中性子線源、予測モデル

* 〒060-0812 北海道札幌市北区北 12 条西 7 丁目

N12 W7 Kitaku, Sapporo, Hokkaido 060-0812 Japan

TEL: +81-11-706-4748, FAX: +81-11-706-4725, E-mail: hisanori.fukunaga.a1@cehs.hokudai.ac.jp

Boron neutron capture therapy (BNCT) is a radiation therapy that enables selective eradication of tumors by short-range α -particles and Li ions generated through the nuclear reaction between thermal neutron and ^{10}B within tumor cells. With the development of the accelerator-based neutron source in recent decades, it is expected that BNCT will be available in many medical facilities worldwide in the future. BNCT irradiation requires a relatively long dose-delivery time after applying boron drugs to tumor cells via intravenous injection. During this period, it is suspected that the boron drug is heterogeneously accepted by cells and its concentration changes continuously, leading to the modification of curative effects from pharmacological and biological viewpoints. However, the model development for precisely predicting curative effects after BNCT irradiation is still ongoing. Here, we introduce the forefront of model development for accurately estimating effects during BNCT irradiation.

Key words: boron neutron capture therapy, accelerator-based neutron source, model development

1. はじめに ～加速器型ホウ素中性子捕捉療法に至る経緯～

1932年 Chadwick による中性子発見のわずか数年後、1936年 Locher によって中性子と原子核との核反応を用いた放射線治療の可能性が提案された (1,2)。様々な中性子捕捉反応の中でも、非放射性 ^{10}B 原子核との核反応 $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ の反応確率は高く、短飛程で単位長当りのエネルギー付与 (Linear Energy Transfer, LET) が高い α 線 (LET $\approx 150 \text{ keV}/\mu\text{m}$) や ^7Li イオン (LET $\approx 175 \text{ keV}/\mu\text{m}$) を生成する (3)。これら生物学的効果が高い α 線と ^7Li イオン (4) を巧みに利用し、腫瘍細胞に ^{10}B で標識されたホウ素薬剤を集積させることで、腫瘍細胞のみを効率的に破壊する放射線治療が「ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT)」である。

BNCT の臨床治験が実施されたのは 1951 年以降のことで、まず米国ブルックヘブン国立研究所の原子炉で悪性神経膠腫の治療が行われた (5)。次に、マサチューセッツ工科大学の原子炉において無機ホウ素化合物を使用した治験 (6) や disodium decahydrodecaborate ($\text{Na}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}$) を使用した治療 (7) も実施されたが、患者に脳壊死といった深刻な副作用が観察された (8)。BNCT 黎明期におけるこれらの結果は米国における BNCT 開発研究の停滞につながるが、日本では研究開発が継続され、1968 年に Hatanaka らがホウ素化合物 disodium mercaptoundeca-hydro-closo-dodecaborate ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$, BSH) を用いて悪性脳腫瘍患者に対する BNCT を行っている (9-11)。しかし、BSH も腫瘍細胞に取り込まれる性質に乏しく、その時点では十分な臨床成果が得られなかった。

1987 年に日本の Mishima らは、新たなホウ素化合物 L-paraBoronophenylalanine (BPA) に着目し、悪性黒色腫患者に対する BNCT を実施した (12)。この ^{10}B -BPA を用いた臨床試用の結果、静脈注射 (静注) 投与後の悪性黒色腫と正常組織での BPA 取り込みに大きな差があることが判明し、臨床応用に向けた開発研究が加速した。さらに 1991 年には、ポジトロン断層法 (positron emission tomography, PET) を用いて腫瘍組織と正常組織のホウ素蓄積比を推定する目的で、フッ素 ^{18}F で標識された ^{18}F -FBPA が開発された (13)。これら一連の BPA に関する研究成果によって、現在までに

メラノーマ (12)、頭頸部がん (14)、脳腫瘍 (15) などの悪性腫瘍において BNCT がきわめて有望であることが示唆されている。

これまでの長い歴史の中で BNCT が可能な施設は、米国のブルックヘブン (16) やケンブリッジ (17)、欧州のペッテン (18)、フィンランド (19)、スウェーデン (20)、チェコ共和国 (21)、日本 (22,23)、アルゼンチン (24)、台湾 (25) などの原子炉から発生する中性子を利用するタイプが主だったため、臨床応用に向けた研究も限られた施設でしか行われなかった。そこで近年、臨床用の加速器型 BNCT システムを開発するプロジェクトが立ち上がり (26)、2009 年住友重機械工業株式会社と京都大学の共同研究開発により、サイクロトロンベースの中性子源開発に成功した (27)。さらに、 ^{10}B の高濃度分離・濃縮を用いたホウ素薬剤をステラファーマ株式会社が開発し、2012 年から加速器型中性子線源と同位体濃縮ホウ素薬剤を組み合わせた臨床試験が日本で実施された (28)。そして、2020 年に住友重機械工業とステラファーマは、加速器型 BNCT システムと線量計算プログラムの製造・販売に関して、厚生労働省から承認されるに至った。

加速器型 BNCT の登場により、近い将来、BNCT によるがん治療が世界中の多くの医療施設で利用可能になると期待されている (29)。さらに、BNCT は悪性脳腫瘍のような境界が不明瞭な浸潤性がんや放射線治療抵抗性のがん等に対して高い治療効果が期待でき、正常組織に対する中性子線等の放射線影響も限定的であることから、通常の放射線治療を受けた後の再発がんに対する適応という観点からも期待が大きい。一方、BNCT による腫瘍制御効果について中性子線照射前に適切な評価を行うための線量評価については課題も多く、現在でも盛んに議論されている状況である (30-32)。今後の加速器型 BNCT の発展と普及に向けて、 ^{18}F -FBPA と PET を用いた腫瘍-正常組織間の蓄積比測定だけに留まらない、より高精度な治療効果予測アプローチが望まれている。

2. BNCT の放射線物理学的特性を考慮した予測アプローチ

一般的に、放射線治療の腫瘍制御効果の予測には、生物実験による細胞死の線量応答の測定と、その実測値を再現しうる数理モデルが必要である。その代表的なモデルが「Linear-Quadratic (LQ) モデル」(33-36) であり、細胞死を引き起こす細胞へのヒットを反映してシンプルに細胞生存率が表現される。

$$-\ln S = \alpha D + \beta D^2 \quad (1)$$

D は吸収線量 (Gy)、 α と β は線量 D と D^2 の比例係数である。この式を細胞生存率の測定値へフィッティングさせ、得られるパラメータ (α, β) から任意の吸収線量における腫瘍生存率を予測することが可能であるが、低 LET 放射線と高 LET 放射線の放射線感受性の違い (LET 依存性) を陽には考慮していない問題点があった。特に、BNCT へ適応する場合には、ホウ素濃度毎にモデルパラメータを決定する必要があり、LQ モデルを用いた治療効果の評価は非効率な手法となる。

この問題点を解決するために、細胞生存率の LET 依存性を理論的に予測するための様々な数理モデルが世界中で開発されている (37-48)。それらのモデルの中でも、BNCT による腫瘍制御の予測や解析に使用されているものとして「Microdosimetric-Kinetic (MK) モデル」が知られている (37,49,50)。MK モデルとは、1994 年に Hawkins により提唱されたモデルであり、放射線ターゲットである細胞核内に微小領域を仮定し、ドメイン内の微視的なエネルギー付与と発生する DNA 損傷数を評価することで、異なる線種や線質に対する細胞死の推定を可能にしている (図 1 参照)。

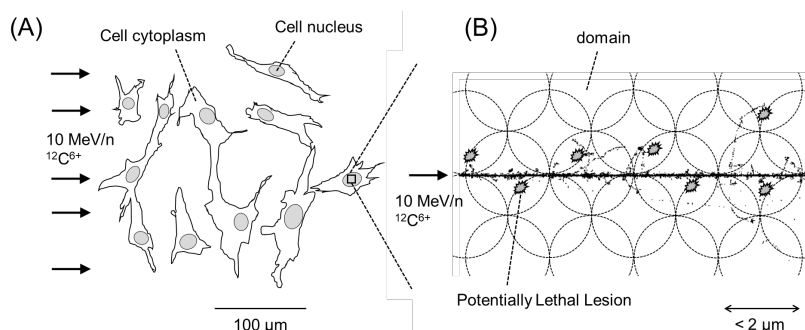


図 1. MK モデルの概要：(A) 細胞（組織）への放射線の入射図、(B) 細胞内微小領域（domain）内に入射する放射線飛跡構造と DNA 損傷のイメージ図

このドメイン内の微視的なエネルギー付与量（通称、マイクロシメトリ）(51-53) は、組織等価比例計数管を用いた測定手法 (54,55) や放射線輸送計算コードを用いた計算手法 (56-58) で評価することができる。MK モデルによって表現される細胞の生存率は下記の式で与えられる。

$$-\ln S = (\alpha_0 + z_{1D}^* \beta) D + \beta D^2 \quad (2)$$

α_0 と β は線量 D と D^2 の比例係数（細胞固有のパラメータ）であり、 z_{1D}^* は高 LET 放射線照射時に特異的な現象である overkill 効果を反映した微視的なエネルギー付与量（通称、比エネルギー）の補正値を意味し、下記の式で与えられる。

$$z_{1D}^* = \frac{y_0^2}{\rho \pi r_d^2} \int \frac{1}{y} [1 - \exp(-y^2/y_0^2)] d(y) dy \quad (3)$$

y は線エネルギー（ドメイン内の付与エネルギーを体積の平均弦長で除した値）(keV/μm)、 ρ と r_d はドメインの密度と半径、 $d(y)$ は y の線量確率密度、 y_0 は overkill 効果を考慮するための飽和パラメータ (keV/μm) を意味する。つまり、(3)式を用いることで、高 LET 放射線照射の場合には、細胞死に必要な量を以上の無駄なエネルギー付与が生じることを仮定し、overkill 効果を再現することを提案している。 z_{1D}^* を算出するために必要な微視的な線量付与分布 ($d(y)$ 分布) については、放射線輸送計算コード (59-66) による計算手法で得ることができる (58)。

図 2 に、6 MV リニアック X 線、155 MeV 陽子線、290 MeV/n 炭素線、熱中性子線、BNCT (10 ppm ^{10}B -BPA) に対する腫瘍生存率を示す。図 2 の推定において、陽子線と炭素線は拡大ブラッグピークを伴う照射時の 102 mm と 143 mm 深部 (54,67) の計算例であり、熱中性子と BNCT は先行研究より参照した (68,69)。臨床で実施される ^{10}B -BPA を用いた BNCT では、腫瘍に 70 ppm 前後の濃度を担保すべきであるが (70)、図 2 では BNCT 治療効果予測の一例として 10 ppm の結果を例示する。このように、MK モデルと放射線輸送計算を組み合わせた生存率の予測手法によって、放射線の治療効果は定量的に予測され、医学物理分野の研究で盛んに活用されている (55,71-76)。

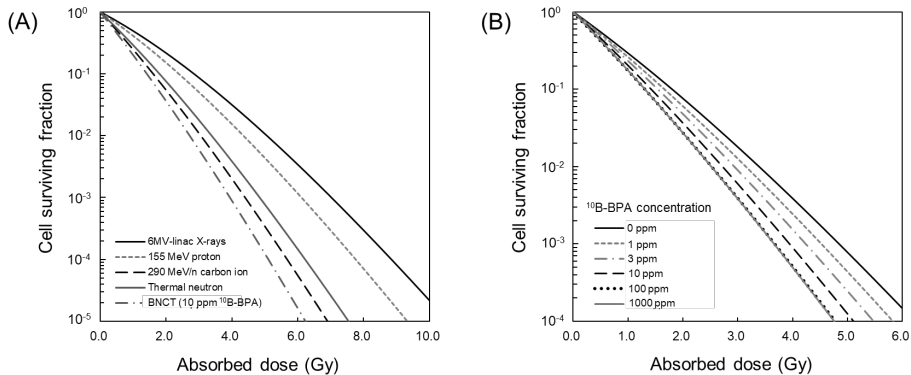


図 2. MK モデルを用いた腫瘍生存率の予測例：(A) 様々な線種に対する線量応答、(B) 様々な ^{10}B -BPA 濃度における線量応答。本予測は原発性悪性黒色腫を想定しており、使用したモデルパラメータは Rossini らが報告する ^{60}Co ガンマ線照射時の細胞実験の結果 (77) へ MK モデルをフィッティングして得た (69)。※ $\alpha_0 = 0.612 \pm 0.130 \text{ (Gy}^{-1}\text{)}$, $\beta_0 = 0.066 \pm 0.020 \text{ (Gy}^{-2}\text{)}$, $(a+c) = 8.769 \pm 2.128 \text{ (h}^{-1}\text{)}$, $\rho = 1.0 \text{ (g/cm}^3\text{)}$, $r_d = 0.5 \text{ (\mu m)}$, $y_0 = 150 \text{ keV/\mu m}$

BNCT による腫瘍制御を予測するには、腫瘍細胞への吸収線量といった物理量に依存するだけでなく、 ^{10}B の細胞内濃度依存性に対する考慮が不可欠である。BNCT を対象とした最新のモデル開発では、2018 年に Sato らが細胞内 ^{10}B の不均一な分布に着目した細胞生存率の予測モデルを提唱している (50)。BSH は細胞膜を通過して細胞内に取り込まれないが (78)、一方で BPA はアミノ酸トランスポーターを介して細胞内に選択的に取り込まれる (79,80)。Sato らはその性質を放射線挙動解析コードである PHITS (59) に考慮し、MK モデルをベースに開発された「Stochastic MK (SMK) モデル」を用いて、腫瘍殺傷効果の違いがホウ素薬剤の種類や濃度による細胞内及び細胞間不均一性に起因することを解明した (50)。このように、MK モデルや SMK モデルを用いた BNCT の線量計算は有効な手法となる。近年、住友重機械工業が開発した加速器型 BNCT における線量計算プログラム “NeuCure ドーズエンジン” の線量計算コードとして PHITS が採用されているが、MK モデルや SMK モデルを用いた生物学的効果を考慮した線量計算は採用されていない。従来の

陽子線や重粒子線治療に加えて、今後は BNCT においても微視的線量計算を主とした数理モデル解析がますます重要になると予想される。

3. 加速器型 BNCT の生物学的特性を考慮した予測アプローチ

前述の通り、BNCT による腫瘍制御をより高精度に予測するには、中性子と ^{10}B の核反応（物理学的特性）に加えて、さらに薬理学・生物学的な特性も考慮する必要がある。とくに加速器型 BNCT の場合、高い線量率を用いて高線量を一度に照射するため、腫瘍内ホウ素濃度とも関係するが、比較的長い照射時間（例、最大 60 分）が必要になることから（81）、細胞の回復効果による腫瘍制御効果の低下が懸念される。この放射線照射中の細胞回復は「亜致死損傷修復（Sub-lethal Lesion Repair, SLDR）」と定義される（82,83）。さらに、BPA 製剤の細胞内の取り組みは一つ一つの細胞の細胞周期などに依存すると考えられるため、腫瘍内におけるホウ素濃度分布も時空間的に不均一に変化すると考えられる（74）。

X 線、陽子線、重粒子線を対象とした先行研究では、この修復効果が腫瘍殺傷効果に与える影響についてたびたび議論されてきた（35,84-89）。しかし、それらの研究では、放射線照射装置から発生する線量率が一定であると想定されている。一方、BNCT の場合、静脈注射後の腫瘍内ホウ素濃度分布が経時的に不均一に変化すると考えられるため（90）、 ^{10}B 濃度依存的に照射中の微視的線量付与分布や線量率が変化するのに伴い、非常に複雑な治療効果予測モデルが必要になる。

ここで先ず、一定線量率を用いた照射中の細胞回復効果を考慮した、腫瘍生存率を予測可能な MK モデルを (4) 式に記す。

$$-\ln S = (\alpha_0 + z_{1D}^* \beta_0) D + \frac{2}{(a+c)^2 T^2} [(a+c)T + e^{-(a+c)T} - 1] \beta_0 D^2 \quad (4)$$

(3) 式同様に、 α_0 と β_0 は線量 D と D^2 の比例係数（細胞固有のパラメータ）であり、 T (h) は照射時間である。特徴として D^2 の二次項に SLDR による DNA 損傷修復率を意味するパラメータ $(a+c)$ (h^{-1}) が加味され、この β_0 の補正項は Lea-Catchesides time factor と呼ばれる（35）。この式を使用することで、線質依存性の考慮に加え、任意の線量率に対する細胞生存率の線量応答を予測することが可能となる。培養細胞を用いる実験の場合、照射中のホウ素濃度が一定と仮定するならば、(4) 式を用いて照射中の細胞回復効果を評価することが可能である。

次に、BNCT の線量率が一定と仮定した場合の線量率効果の試算例を図 3 に示す。図 3(A) に示す X 線照射と比較して、図 3(B) に示す ^{10}B -BPA 投与後の中性子線照射では、線量率効果（すなわち、照射中の細胞回復効果）の重要性が下がることがわかる。この傾向は、光子線ならびに熱中性子、 ^{10}B -BPA 投与後の中性子線照射（5~20 ppm ^{10}B -BPA）の細胞実験の結果（49,52,85,91-94）との比較によっても確認される。しかし、臨床で想定されるような静脈注射後の腫瘍内ホウ素濃度の経時変化や細胞回復効果を正確に評価することまではできない。

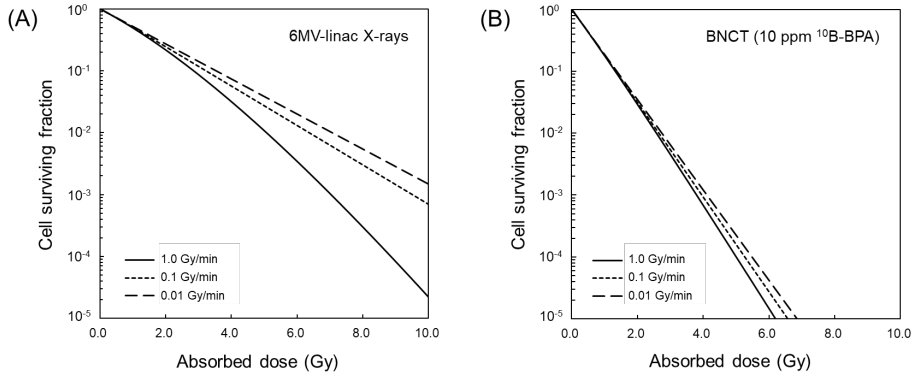


図 3. MK モデルを用いた線量率効果の予測例：(A) 治療用 X 線に対する線量応答、(B) BNCT に対する線量応答。使用したモデルパラメータは図 2 と同様である。

そこで、2020 年に Matsuya らは、ドメイン内に付与されるエネルギー付与が離散的に発生することを仮定し、腫瘍内ホウ素濃度の変化に伴って変化する z_{1D}^* の変化と線量率の変化を考慮した「Integrated MK (IMK)モデル」を提案した (69)。照射中の ^{10}B 濃度の時間変化に対応可能な生存率の予測モデルが(5)式となる。

$$\begin{aligned}
 -\ln S = \sum_{n=1}^N & \left[(\alpha_0 + z_{1Dn}^* \beta_0) \dot{D}_n \Delta T + \beta_0 (\dot{D}_n \Delta T)^2 \right] \\
 & + 2 \sum_{n=1}^{N-1} \sum_{m=n+1}^N \left[\beta_0 e^{-(m-n)(a+c)\Delta T} \right] \dot{D}_n \dot{D}_m \Delta T^2
 \end{aligned} \tag{5}$$

ΔT は照射時間 T を N 分割した各時間区間であり、 $T = N\Delta T$ の関係が成り立つ。 z_{1Dn}^* と \dot{D}_n はある n 番目の時間区間における微視的エネルギー付与量 (Gy) と線量率 (Gy/h) を意味する。 z_{1Dn}^* と \dot{D}_n を用いることで、照射中のホウ素濃度の変化に伴う核反応の発生量の変化と線量率の変化を考慮した。このモデルを活用した解析の結果、一回で大線量を伝達する BNCT 照射では、照射中の細胞回復効果の重要性が低下する一方で、その効果が無視できないことも示唆されている。高 LET 放射線照射中の細胞回復の重要性に関する指摘は、2013 年に Inaniwa らが報告した炭素線治療照射中の細胞回復効果の影響とも一致する (87)。照射時間中の細胞回復を考慮して生物学的効果比 (relative biological effectiveness, RBE) を算出する際には、(4)式や(5)式が複雑なことから単純ではない。そこで、ICRP report 30 で定義される mean inactivation dose などの指標を使用して (88)、RBE を算出する方法も有効な手法となり得る。以上のように、今後、細胞間のホウ素濃度分布の不均一な変化と SLDR についてさらに実験的に詳細検討し、予測モデルに組み込むことが求められる。

4. おわりに ～将来の展望～

これまで加速器型 BNCT 時代の到来に向けた、治療効果予測モデルの開発経緯について紹介した。細胞内の微視的エネルギー付与分布のコンピュータ計算技術の進歩により、BNCT の治療効果に関する物理学的な特性を配慮した理論的な予測が可能になり、さらに IMK モデルの開発など加速器型 BNCT 特有の比較的長い照射時間中に生じる腫瘍細胞の放射線感受性の変化についても検討が進んでいる。しかし、これまでの治療効果予測モデルの開発は原子炉を用いた研究などの限られた実験データにのみ基づいているのが現状であり、今後の改良のためには細胞間のホウ素分布や線量率効果に関する実験データのさらなる蓄積が欠かせない。とくに、腫瘍細胞間のホウ素分布が経時的にどのように変化するか、そして SLDR がどのように生じるかを実験的に解明することが、数値モデル解析のさらなる高精度化に向けた最初のブレイクスルーにつながると思われる。

参考文献

1. Chadwick J. The existence of a neutron. Proc R Soc Lond A 1932; 136: 692-708.
2. Locher GL. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. Am J Roentgenol Radium Ther 1936; 36(1): 1-13.
3. Coderre JA, Makar MS, Micca PL, Nawrocky MM, Liu HB, Joel DD, Slatkin DN, Amols HI. Derivations of relative biological effectiveness for the high-LET radiations produced during boron neutron capture irradiations of the 9L rat gliosarcoma in vitro and in vivo. Int J Radiat Oncol 1993; 27: 1121-1129.
4. Joiner MC. Linear energy transfer and relative biological effectiveness. In: M. C. Joiner, A. van der Kogee (eds.), Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. Edward Arnold: London, UK, 2018, 68-77.
5. Farr LE, Sweet WH, Locksley HB, Robertson JS. Neutron capture therapy of gliomas using boron-10. Trans Am Neurol Assoc 1954; 79: 110-113.
6. Archambeau JO. The effect of increasing exposures of the $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ reaction on the skin of man. Radiology 1970; 94: 178-187.
7. Sweet WH, Soloway AH, Brownell GL. Boron-slow neutron capture therapy of gliomas. Acta Radiol Stockholm 1963; 1: 114-121.
8. Asbury AK, Ojeman RG, Nielsen SL, Sweet WH. Neuropathological study of fourteen cases of malignant brain tumor treated by boron-10 slow neutron capture radiation. J Neuropathol Exp Neurol 1972; 31(2): 278-303.
9. Hatanaka H. Boron-neutron capture therapy for tumors. Preface, Boron-Neutron Capture Therapy for Tumors. Nishimura Co. Ltd, Niigata. 1986.
10. Hatanaka H. Clinical results of Boron Neutron Capture Therapy. Basic Life Sci 1990; 54(15):15-21.

11. Hatanaka H, Sweet WH, Sano K, Ellis F. The present status of boron-neutron capture therapy for tumors. *Pure Appl Chem* 1991; 63(3): 373-37448.
12. Mishima Y, Honda C, Ichihashi M, Obara H, Hiratsuka J, Fukuda H, Karashima H, Kobashi T, Kanda K, Yoshino K. Treatment of malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma-seeking 10B-compound. *Lancet* 1989; 2: 388-389.
13. Ishiwata K, Ido T, Mejia AA, Ichihashi M, Mishima Y. Synthesis and radiation dosimetry of 4-borono-2-[18F]fluoro-D, L-phenylalanine: a target compound for PET and boron neutron capture therapy. *Int J Rad Appl Instrum A* 1991; 42: 325-328.
14. Suzuki M, Kato I, Aihara T, Hiratsuka J, Yoshimura K, Niimi M, Kimura Y, Ariyoshi Y, Haginomori S, Sakurai Y, Kinashi Y, Masunaga S, Fukushima M, Ono K, Maruhashi A. Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer. *J Radiat Res* 2014; 55: 146-153.
15. Miyatake S-I, Kawabata S, Hiramatsu R, Kuroiwa T, Suzuki M, Kondo N, Ono K. Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors. *Neurol Med Chir* 2016; 56: 361-371.
16. Chanana AD, Capala J, Chadha M, Coderre JA, Diaz AZ, Elowitz EH, Iwai J, Joel DD, Liu HB, Ma R, Pendzick N, Peress NS, Shady MS, Slatkin DN, Tyson GW, Wielopolski L. Boron Neutron Capture Therapy for glioblastoma multiforme: interim results from the phase I/II dose-escalation studies. *Neurosurgery* 1999; 44(6): 1182-1193.
17. Busse PM, Harling OK, Palmer MR, Kiger III WS, Kaplan J, Kaplan I, Chuang CF, Goorley JT, Riley KJ, Newton TH, Santa Cruz GA, Lu XQ, Zamenhof RG. A critical examination of the results from the Harvard-MITNCT program phase I clinical trial of neutron capture therapy for intra cranial disease. *J Neurooncol* 2003; 62(1-2): 111-121.
18. Sauerwein W, Zurlo A. The EORTC Boron Neutron Capture Therapy Group: achievements and future perspectives. *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl.4): S31-S34.
19. Joensuu H, Kankaanranta L, Seppala T, Auterinen I, Kallio M, Kulvik M, Laakso J, Vahatalo J, Kortelainen M, Kotiluoto P, Seren T, Karila J, Brander A, Jarviluoma E, Ryyanen P, Paetau A, Ruokonen I, Minn H, Tenhunen M, Jaaskelainen J, Farkkila M, Savolainen S. Boron Neutron Capture Therapy of brain tumors: clinical trials at the Finnish facility using borono phenylalanine. *J Neurooncol* 2003; 62(1-2): 123-134.
20. Capala J, Stenstam BH, Sköld K, Rosenschold PM, Giusti V, Persson C, Wallin E, Brun A, Franzen L, Carlsson J, Salford L, Ceberg C, Persson B, Pellettieri L, Henriksson R. Boron Neutron Capture Therapy for glioblastoma multiforme: clinical studies in Sweden *J Neurooncol* 2003; 62(1-2): 135-144.
21. Dbaly V, Tovarys F, Honova H, Petruzelka L, Prokes K, Burian J, Marek M, Honzatkó J, Tomandl I, Kriz O, Janku I, Mares V. Contemporary state of neutron capture therapy in Czech Republic (Part2). *Ces a slov Neurol. Neurochir* 2002; 66/99(1): 60-63.

22. Nakagawa Y, Pooh K, Kobayashi T, Kageji T, Uyama S, Matsumura A, Kumada H. Clinical review of the Japanese experience with Boron Neutron Capture Therapy and a proposed strategy using epithermal neutron beams. *J Neurooncol* 2003; 62(1-2): 87-99.
23. Ono K, Ueda S, Oda Y, Nakagawa Y, Miyatake S, Osawa M, Kobayashi T. Boron Neutron Capture Therapy for malignant glioma at Kyoto University reactor. In: B Larsson, J Crawford, R Weinreich. (eds.), *Advances in Neutron Capture Therapy vol. I*. Elsevier Science, Amsterdam, 1997: 39-45.
24. Gonzalez SJ, Bonomi MR, Santa Cruz GA, Blaumann HR, Calzetta Larrieu OA, Menendez P, Jimenez Rebagliati R, Longhino J, Feld DB, Dagrosa MA, Argerich C, Castiglia SG, Batistoni DA, Liberman SJ, Roth BM. First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: dosimetric analysis and clinical outcome. *Appl Radiat Isot* 2004; 61(5): 1101-1105.
25. Li Y, Xia P, Wang X, Kong F, Huang Q. Start-up of the first in-hospital Neutron Irradiator (IHNI1) & presentation of the BNCT development status in China. In: S Liberman, AJ Kreiner, MR Casal, P Menendez, A Schwint, A Dragosa, GS Cruz (eds.), *Proceedings of the 14th International Congress on Neutron Capture Therapy, New Challenges in Neutron Capture Therapy*. BuenosAires,Argentina, 2010; 371-374.
26. Kreiner AJ, Bergueiro J, Cartelli D, Baldo M, Castell W, Asoia JG, Padulo J, Carlos J, Sandín S, Igarzabal M, Erhardt J, Mercuri D, Valda AA, Minsky DM, Debray ME, María S, Capoulat ME, Herrera MS, del Grosso MF, Galletti L, Anzorena MS, Canepa N, Real N, Gun M, Tacca H. Present status of Accelerator-Based BNCT. *Rep Pract Oncol Radiother* 2016; 21: 95-101.
27. Tanaka H, Sakurai Y, Suzuki M, Masunaga S, Kinashi Y, Kashino G, Liu Y, Mitsumoto T, Yajim S, Tsutsui H, Maruhashia A, Ono K. Characteristics comparison between a cyclotron-based neutron source and KUR-HWNIF for boron neutron capture therapy. *Nucl Instr Methods Phys Res B* 2009; 267: 1970-1977.
28. Kato T, Hirose K, Tanaka H, Mitsumoto T, Motoyanagi T, Arai K, Harada T, Takeuchi A, Kato R, Yajima S, Takai Y. 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. *Appl Radiat Isot* 2020; 156: 108961
29. Suzuki M. Boron neutron capture therapy (BNCT): a unique role in radiotherapy with a view to entering the accelerator-based BNCT era. *Int J Clin Oncol* 2020; 25: 43-50.
30. Ogawara R, Kusumoto T, Konishi T, Hamano T, Kodaira S. Detection of alpha and ${}^7\text{Li}$ particles from ${}^{10}\text{B}(n, \alpha){}^7\text{Li}$ reactions using a combination of CR-39 nuclear track detector and potassium hydroxide-ethanol-water solution in accelerator-based neutron fields. *Nucl Instrum Methods Phys Res B* 2020; 467: 9-12.
31. Moro D, Colautti P, Gualdrini G, Masi M, Conte V, De Nardo L, Tornielli G. Two miniaturized TEPCs in a single detector for BNCT microdosimetry. *Radiat Prot Dosi* 2006; 122(1-4): 396-400.

32. Hu N, Tanaka H, Takata T, Endo S, Masunaga S, Suzuki M, Sakurai Y. Evaluation of PHITS for microdosimetry in BNCT to support radiobiological research. *Appl radiat Isot* 2020; 161: 109148.
33. Bentzen SM. Dose–response relationships in radiotherapy. In: M. C. Joiner, A. van der Kogel (eds.), *Basic Clinical Radiobiology*. 4th ed. Edward Arnold: London, UK, 2018, 56-67.
34. Joiner MC. Quantifying cell kill and cell survival. In: M Joiner, AJ van der Kogel. (eds), *Basic Clinical Radiobiology*. London: Edward Arnold, 2009; 41-55.
35. Brenner DJ. The linear–quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18: 234-239.
36. McMahon SJ. The linear quadratic model: Usage, interpretation and challenges. *Phys Med Boil* 2018; 64: 01TR01.
37. Hawkins RB. A Statistical Theory of Cell Killing by Radiation of Varying Linear Energy Transfer. *Radiat Res* 1994; 140: 366-374.
38. Hawkins RB. A microdosimetric-kinetic model of cell death from exposure to ionizing radiation of any LET, with experimental and clinical applications. *Int J Radiat Boil* 1996; 69: 739-755.
39. Scholz M, Kellerer AM, Kraft-Weyrather W, Kraft G. Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy. *Radiat Environ Biophys* 1997; 36: 59-66.
40. Elsasser T, Scholz M. Cluster effects within the local effect model. *Radiat Res* 2007; 167: 319-329.
41. Sholz M, Friedrich T, Magrin G, Colautti P, Ristic'-Fira A, Petrovic' I. Characterizing Radiation Effectiveness in Ion Beam Therapy Part I: Introduction and Biophysical Modeling of RBE Using the LEMIV. *Front Phys* 2020; 8: 272.
42. Sato T, Furusawa Y. Cell Survival Fraction Estimation Based on the Probability Densities of Domain and Cell Nucleus Specific Energies Using Improved Microdosimetric Kinetic Models. *Radiat Res* 2012; 178(4): 341-356.
43. Abolfath R, Peeler CR, Newpower M, Bronk L, Grosshans D, Mohan R. A model for relative biological effectiveness of therapeutic proton beams based on a global fit of cell survival data. *Sci Rep* 2017; 7: 8340.
44. Chen Y, Li J, Li C, Qiu R, Wu Z. A modified microdosimetric kinetic model for relative biological effectiveness calculation. *Phys Med Biol* 2018; 63: 015008(14pp).
45. Cunha M, Monini C, Testa E, Beuve M. NanOx, a new model to predict cell survival in the context of particle therapy. *Phys Med Biol* 2017; 62: 1248-1268.
46. Carante MP, Altieri S, Bortolussi S, Postuma I, Protti N, Ballarini F. Modeling radiation-induced cell death: role of different levels of DNA damage clustering. *Radiat Environ Biophys* 2015; 54: 305-316.
47. McMahon SJ, McNamara AL, Schuemann J, Paganetti H, Prise KM. A general mechanistic model enables predictions of the biological effectiveness of different qualities of radiation. *Sci Rep* 2017; 7: 10790.

48. Wang W, Li C, Qiu R, Chen Y, Wu Z, Zhang H, Li J. Modelling of Cellular Survival Following Radiation-Induced DNA Double-Strand Breaks. *Sci Rep* 2018; 8: 16202.
49. Horiguchi H, Sato T, Kumada H, Yamamoto T, Sakae T. Estimation of relative biological effectiveness for boron neutron capture therapy using the PHITS code coupled with a microdosimetric kinetic model. *J Radiat Res* 2014; 56: 382-390.
50. Sato T, Masunaga S, Kumada H, Hamada N. Microdosimetric Modeling of Biological Effectiveness for Boron Neutron Capture Therapy Considering Intra- and Intercellular Heterogeneity in ^{10}B Distribution. *Sci Rep* 2018; 8: 988.
51. ICRU. Microdosimetry. Report 36. International Commission on Radiation Units and Measurements; Bethesda: Rockville, MD, USA, 1983.
52. Rossi HH, Zaider M, Turner, JE. Microdosimetry and its applications. Berlin: Springer, 1996.
53. McDonald JC, Ma IC, Zeitz L. Microdosimetric Properties of Encapsulated ^{125}I and Other Photon Sources. *Radiat Res* 1979; 77: 221-232.
54. Kase Y, Kanai T, Matsumoto Y, Furusawa Y, Okamoto H, Asaba T, Sakama M, Shinoda H. Microdosimetric Measurements and Estimation of Human Cell Survival for Heavy-Ion Beams. *Radiat Res* 2006; 166: 629-638.
55. Okamoto H, Kanai T, Kase Y, Matsumoto Y, Furusawa Y, Fujita Y, Saitoh H, Itami J, Kohno T. Relation between lineal energy distribution and relative biological effectiveness for photon beams according to the microdosimetric kinetic model. *J Radiat Res* 2010; 52: 75-81.
56. Nikjoo H, Uehara S, Emfietzoglou D, Pinsky L. A Database of Frequency Distributions of Energy Depositions in Small-Size Targets by Electrons and Ions. *Radiat Prot Dos* 2011; 143(2-4): 145-151.
57. Kyriakou I, Emfietzoglou D, Ivanchenko V, Bordage MC, Guatelli S, Lazarakis P, Tran HN, Incerti S. Microdosimetry of electrons in liquid water using the low-energy models of Geant4. *J Appl Phys* 2017; 122: 024303.
58. Sato T, Kase Y, Watanabe R, Niita K, Sihver L. Biological Dose Estimation for Charged-Particle Therapy Using an Improved PHITS Code Coupled with a Microdosimetric Kinetic Model. *Radiat Res* 2009; 171: 107-117.
59. Sato T, Iwamoto Y, Hashimoto S, Ogawa T, Furuta T, Abe S-I, Kai T, Tsai P-E, Matsuda N, Iwase H et al. Features of Particle and Heavy Ion Transport code System (PHITS) version 3.02. *J Nucl Sci Technol* 2018; 55: 1881-1248.
60. Allison J, Amako K, Apostolakis J, Arce P, Asai M, Aso T, Bagli E, Bagulya A, Banerjee S, Barrand G, Beck BR, Bogdanov AG, Brandt D, Brown JMC, Burkhardt H, Canal Ph, Cano-Ott D, Chauvie S, Cho K, Cirrone GAP, Cooperman G, Cortés-Giraldo MA, Cosmo G, Cuttone G, Depaola G, Desorgher L, Dong X,

- Dotti A, Elvira VD, Folger G, Francis Z, Galoyan A, Garnier L, Gayer M, Genser KL, Grichine VM, Guatelli S, Guèye P, Gumplinger P, Howard AS, Hřivnáčová I, Hwang S, Incerti S, Ivanchenko N, Ivanchenko VN, Jones FW, Jun SY, Kaitaniemi P, Karakatsanis N, Karamitros M, Kelsey M, Kimura A, Koi T, Kurashige H, Lechner A, Lee SB, Longo F, Maire M, Mancusi D, Mantero A, Mendoza E, Morgan B, Murakami K, Nikitina T, Pandola L, Paprocki P, Perl J, Petrović I, Pia MG, Pokorski W, Quesada JM, Raine M, Reis MA, Ribon A, Ristić Fira A, Romano F, Russo G, Santin G, Sasaki T, Sawkey D, Shin I, Strakovsky II, Taborda A, Tanaka S, Tomé B, Toshito T, Tran HN, Truscott PR, Urban L, Uzhinsky V, Verbeke JM, Verderi M, Wendt BL, Wenzel H, Wright DH, Yamashita T, Yarba J, Yoshida H. Recent developments in Geant4. *Nucl Instrum Meth A* 2016; 835: 186-225.
61. Nikjoo H, Uehara S, Emfietzoglou D. *Interaction of Radiation with Matter*. Boca Raton, FL: CRC Press 2012.
 62. Incerti S, Baldacchino G, Bernal M, Capra R, Champion C, Francis Z, Guatelli S, Guèye P, Mantero A, Mascialino B, Moretto P, Nieminen P, Rosenfeld A, Villagrasa C, Zacharatou C. The Geant4-DNA project. *Int J Model Sim Sci Comput* 2010; 01(02): 157-178.
 63. Incerti S, Ivanchenko A, Karamitros M, Mantero A, Moretto P, Tran HN, Mascialino B, Champion C, Ivanchenko VN, Bernal AM, Francis Z, Villagrasa C, Baldacchino G, Guèye P, Capra R, Nieminen P, Zacharatou C. Comparison of Geant4 very low energy cross section models with experimental data in water. *Med Phys* 2010; 37: 4692-4708.
 64. Bernal MA, Bordage MC, Brown JMC, Davidková M, Delage E, El Bitar Z, Enger SA, Francis Z, Guatelli S, Ivanchenko VN, Karamitros M, Kyriakou I, Maigne L, Meylan S, Murakami K, Okada S, Payno H, Perrot Y, Petrovic I, Pham QT, Ristic-Fira A, Sasaki T, Štěpán V, Tran HN, Villagrasa C, Incerti S. Track structure modeling in liquid water: A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit. *Phys Med* 2015; 31: 861-874.
 65. Incerti S, Kyriakou I, Bernal MA, Bordage MC, Francis Z, Guatelli S, Ivanchenko V, Karamitros M, Lampe N, Lee SB, Meylan S, Min CH, Shin WG, Nieminen P, Sakata D, Tang N, Villagrasa C, Tran H, Brown JMC. Geant4-DNA example applications for track structure simulations in liquid water: a report from the Geant4-DNA Project. *Med Phys* 2018; 45: e722-e739.
 66. Friedland W, Dingfelder M, Kunderát P, Jacob P. Track structures, DNA targets and radiation effects in the biophysical Monte Carlo simulation code PARTRAC. *Mutat Res* 2011; 711(1-2): 28-40.
 67. Matsuya Y, Kai T, Sato T, Liamsuwan T, Sasaki K, Nikjoo H. Verification of KURBUC-based Ion Track Structure Mode for Proton and Carbon Ions in the PHITS Code. *Phys Med Biol* 2021 online publication.
 68. Ceballos C, Esposito J, Agosteo S, Colautti P, Conte V, Moro D, Pola A. Towards the final BSA modeling for the accelerator-driven BNCT facility at INFN LNL. *Appl Radiat Isot* 2011; 69: 1660-1663.

69. Matsuya Y, Fukunaga H, Omura M, Date H. A Model for Estimating Dose-Rate Effects on Cell-Killing of Human Melanoma after Boron Neutron Capture Therapy. *Cells* 2020; 9: 1117.
70. 加速器 BPA-BNCT に係るガイドブック, 日本中性子捕捉療法学会/日本放射線腫瘍学会編, <http://www.jsnct.jp/guidebook/index.html>
71. Okamoto H, Kohno T, Kanai, T, Kase Y, Matsumoto Y, Furusawa Y, Fujita Y, Saitoh H, Itami J. Microdosimetric study on influence of low energy photons on relative biological effectiveness under therapeutic conditions using 6 MV linac. *Med Phys* 2011; 38(8): 4714-4722.
72. Takada K, Sato T, Kumada H, Koketsu J, Takei H, Sakurai H, Sakae T. Validation of the physical and RBE-weighted dose estimator based on PHITS coupled with a microdosimetric kinetic model for proton therapy. *J Radiat Res* 2018; 59(1): 91-99.
73. Nakano H, Kawahara D, Ono K, Akagi Y, Hirokawa Y. Effect of dose-delivery time for flattened and flattening filter-free photon beams based on microdosimetric kinetic model. *PLoS ONE* 2018; 13(11): e0206673.
74. Fukunaga H, Matsuya Y, Tokuyue K, Omura M. Implications of radiation microdosimetry for accelerator-based boron neutron capture therapy: a radiobiological perspective. *Br J Radiol* 2020; 93: 20200311.
75. Parisi A, Sato T, Matsuya Y, Kase Y, Magrin G, Verona C, Tran L, Rosenfeld A, Bianchi A, Olko P, Struelens L, Vanhavere F. Development of a new microdosimetric biological weighting function for the RBE10 assessment in case of the V79 cell line exposed to ions from ^1H to ^{238}U . *Phys Med Biol* 2020; 65: 235010.
76. Dewey S, Burigo L, Pshenichnov I, Mishustin I, Bleicher M. Lateral variations of radiobiological properties of therapeutic fields of ^1H , ^4He , ^{12}C and ^{16}O ions studied with Geant4 and microdosimetric kinetic model. *Phys Med Biol* 2017; 62: 5884.
77. Rossini AE, Dagrosa MA, Portu A, Martin GS, Thorp S, Casal M, Navarro A, Juvenal GJ, Pisarev MA. Assessment of biological effectiveness of boron neutron capture therapy in primary and metastatic melanoma cell lines. *Int J Radiat Biol* 2014; 91: 81-89.
78. Michiue H, Sakurai Y, Kondo N, Kitamatsu M, Bin F, Nakajima K, Hirota Y, Kawabata S, Nishiki T, Ohmori I, Tomizawa K, Miyatake S, Ono K, Matsui H. The acceleration of boron neutron capture therapy using multi-linked mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) fused cell-penetrating peptide. *Biomaterials* 2014; 35(10): 3396-3405.
79. Yoshida F, Matsumura A, Shibata Y, Yamamoto T, Nakauchi H, Okumura M, Nose T. Cell cycle dependence of boron uptake from two boron compounds used for clinical neutron capture therapy. *Cancer Lett* 2002; 187: 135-141.

80. Ono K, Masunaga S, Suzuki M, Kinashi Y, Takagaki M, Akaboshi M. The combined effect of boronophenylalanine and borocaptate in boron neutron capture therapy for SCCVII tumors in mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 431-436.
81. Minskya DM, Kreiner AJ. Beam shaping assembly optimization for $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$ accelerator based BNCT. *Appl Radiat Isot* 2014; 88: 233-237.
82. Elkind MM, Sutton H. Radiation Response of Mammalian Cells Grown in Culture: I. Repair of X-Ray Damage in Surviving Chinese Hamster Cells. *Radiat Res* 1960; 13: 556.
83. Elkind MM. Repair Processes in Radiation Biology. *Radiat Res* 1984; 100: 425.
84. Matsuya Y, Kimura T, Date H. Markov chain Monte Carlo analysis for the selection of a cell-killing model under high-dose-rate irradiation. *Med Phys* 2017; 44 (10): 5522-5532.
85. Matsuya Y, McMahon S.J, Ghita M, Yoshii Y, Sato T, Date H, Prise KM. Intensity Modulated Radiation Fields Induce Protective Effects and Reduce Importance of Dose-Rate Effects. *Sci Rep* 2019; 9: 9483.
86. Dasu A, Toma-Dasu I. Will intrafraction repair have negative consequences on extreme hypofractionation in prostate radiation therapy? *Br J Radiol* 2015; 88: 20150588.
87. Inaniwa T, Suzuki M, Furukawa T, Kase Y, Kanematsu N, Shirai T, Hawkins RB. Effects of Dose-Delivery Time Structure on Biological Effectiveness for Therapeutic Carbon-Ion Beams Evaluated with Microdosimetric Kinetic Model. *Radiat Res* 2013; 180(1): 44-59.
88. ICRU, Quantitative concepts and dosimetry in radiobiology, Report No. 30, International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington, DC, 1979.
89. Nakano H, Kawahara D, Tanabe S, Utsunomiya S, Takizawa T, Sakai M, Saito H, Ohta A, Kaidu M, Ishikawa H. Radiobiological effects of the interruption time with Monte Carlo Simulation on multiple fields in photon beams. *J Appl Clin Med Phys* 2020; 21(12): 288-294.
90. Morita N. Marked Low Skin Reaction of Boron Neutron Capture Therapy in Melanoma-Bearing Hamsters in Comparison with a Single-Dose Electron Beam at a Tumor Control Dose. *Kawasaki Med J* 2004; 30: 9-17.
91. Stephens TC, Eady JJ, Peacock JH, Steel GG. Split-dose and Low Dose-rate Recovery in Four Experimental Tumour Systems. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1987; 52: 157-170
92. Stephens TC, Peacock JH, Shipley WU, Steel GG. Response to continuous irradiation (CI) in relation to the initial slope of the cell survival curve for tumours and bone marrow. *Br J cancer Suppl* 1984; 6: 271-274.
93. Kinashi Y, Okumura K, Kubota Y, Kitajima E, Okayasu R, Ono K, Takahashi S. Dose-rate effect was observed in T98G glioma cells following BNCT. *Appl Radiat Isot* 2014; 88: 81-85.
94. Metting NF, Brab LA, Roesch WC. Dose-rate evidence for two kinds of radiation damage in stationary-phase mammalian cells. *Radiat Res* 1985; 103: 204-218.