

氏 名	金 光 拓 也
(ふりがな)	(かねみつ たくや)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成31年1月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Folate receptor - targeted novel boron compound for boron neutron capture therapy on F98 glioma bearing rats (F98 ラットグリオーマモデルに対する葉酸受容体 標的新規ホウ素化合物を用いたホウ素中性子捕捉療 法)
論文審査委員	(主) 教授 鳴 海 善 文 教授 梶 本 宣 永 教授 荒 若 繁 樹

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景》

原発性悪性脳腫瘍の内、WHO 分類でグレードⅢおよびⅣに分類される悪性神経膠腫は80%以上を占める。その中でも特に神経膠芽腫は標準治療(手術、化学療法、放射線療法)に対し抵抗性が高く、平均生存期間も2年未満である。これは腫瘍細胞が正常脳実質にびまん性に浸潤しているため、その多くの症例で摘出腔隣接部からの局所再発を認める。そこで局所制御が非常に高いホウ素中性子捕捉療法(boron neutron capture therapy; BNCT)に期待が持たれている。BNCTはホウ素10同位体を含むホウ素化合物を予め投与した後に中性子照射を行い、ホウ素と中性子の核反応により放出される粒子線(α線と

リチウム核)によって腫瘍細胞を破壊するもので、この2つの粒子線は飛程が短く細胞径を超えないためにホウ素が取り込まれた腫瘍細胞のみを選択的に殺傷することが可能な粒子線治療である。BNCTの治療効果はホウ素化合物の種類・投与方法に左右され、現在までに臨床試験で使用されてきたホウ素化合物は boronophenylalanine (BPA) および sodium borocaptate (BSH) のみであり、良好な治療効果が示されているが未だ満足できるものではない。申請者は多くの悪性腫瘍や悪性神経膠腫で高発現している葉酸受容体に注目して、葉酸受容体に高い親和性を持つ pteroyl 基を含むホウ素化合物 pteroyl closo-dodecaborate conjugate (PBC) を開発し、培養細胞実験 (*in vitro* study) および脳腫瘍モデルを用いた動物実験 (*in vivo* study) を行い、その有用性を検討した。

《方法》

はじめに *in vitro* study において、F98 グリオーマ細胞に 10 $\mu\text{g B} / \text{mL}$ の BPA、BSH、PBC を 2.5、6、24 時間曝露した後に細胞内ホウ素濃度を測定した。次に、10 $\mu\text{g B} / \text{mL}$ の BPA、PBC を曝露した後に中性子照射を行い colony forming assay を用いて細胞生存率 (survival fraction; SF) を求めた。予備実験で行った X 線照射後の F98 ラットグリオーマ細胞の SF fitting curve から今回の実験で細胞に照射された等価線量を推定し、等価線量より各ホウ素化合物の殺細胞効果の比を表す compound biological effectiveness (CBE) を計算した。*In vivo* study では F98 ラットグリオーマモデルに対し BPA を静脈内投与 (i.v.) 後に、PBC を Convection-Enhanced Delivery (CED) で投与後に腫瘍内ホウ素濃度を測定した。その結果から BPA、PBC の至適条件を検討し、F98 ラットグリオーマモデルに中性子照射を行い生存期間で治療効果を評価した。

《結果》

細胞内ホウ素濃度はそれぞれ BPA が 41.4 ± 2.5 , 50.3 ± 2.6 , 78.3 ± 8.7 ng B / 10^6 cells、BSH が 5.4 ± 0.3 , 5.5 ± 0.4 , 5.0 ± 0.4 ng B / 10^6 cells、PBC が 9.3 ± 0.9 , 9.9 ± 0.1 , 26.5 ± 1.4 ng B / 10^6 cells と、すべての曝露時間において BPA 群が有意に高値であった。*In vitro*

BNCT study の結果からは PBC が BPA より高い CBE を示したため、BPA と比較して PBC の方が高い殺細胞効果を持つと考えられた。*In vivo* study で腫瘍へのホウ素集積は i.v. BPA 後 2、6 時間群がそれぞれ 19.9 ± 1.0 、 $17.0 \pm 1.3 \mu\text{g B/g}$ であり、PBC CED 投与後 2、6、24 時間群が 33.1 ± 9.0 、 64.6 ± 29.6 、 $19.5 \pm 16.9 \mu\text{g B/g}$ であった。それぞれ i.v. BPA 後 2 時間、PBC CED 投与後 6 時間が至適条件と考え中性子照射を施行した。生存期間中央値はコントロール群(22.6 日)に対し、i.v. BPA 群が 30.5 日、PBC CED 群が 30.2 日と同程度の治療効果が示され、i.v. BPA + PBC CED 併用群では 36.6 日と各薬剤単独治療群と比較して生存期間の有意な延長を認めた。

《考察》

In vitro BNCT study の結果から PBC は BPA より高い殺細胞効果を示し、腫瘍内ホウ素濃度においても PBC CED 投与後 6 時間群で最も高い集積を認めた。PBC CED 群の治療効果が i.v. BPA 群を上回ることが期待されたが、同程度にとどまった。これは PBC が CED で投与されたため細胞外に存在するホウ素の割合が多く、実際に測定したホウ素濃度の内殺細胞効果を示したホウ素が一部であったことが理由のひとつとして考えられた。また、PBC CED 投与は i.v. BPA に併用することで、従来の治療法である i.v. BPA 群と比較し生存期間の有意な延長を得た。これは PBC が BPA と異なる機序で腫瘍組織に集積し、効果が拮抗することなく生存期間を延長したものと考えられた。

《結論》

PBC CED 投与は i.v. BPA と併用することで、現在臨床研究で行われている i.v. BPA による BNCT の悪性神経膠腫に対する治療効果を向上させる可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

神経膠芽腫に対し現在行われている標準治療には手術、化学療法、放射線療法があるが、平均生存期間は2年未満である。腫瘍細胞を選択的に破壊する治療法としてホウ素中性子捕捉療法(boron neutron capture therapy; BNCT)が期待されており、これまでの臨床試験において優れた治療成績を残している。現在使用されているホウ素化合物には boronophenylalanine(BPA)、sodium borocaptate(BSH)の2種類があるが、さらなる治療成績の向上のため新規ホウ素化合物の開発が必要である。申請者は多くの腫瘍や神経膠腫において高発現している葉酸受容体に着目し、葉酸受容体を標的とした新規ホウ素化合物(pteroyl closo-dodecaborate conjugate; PBC)を開発し脳腫瘍モデルラットを用いて治療効果を検討した。

In vitro において PBC は BPA と比較し細胞内のホウ素取り込みが低値であったが、BNCT における各薬剤の殺細胞効果の比を示す compound biological effectiveness (CBE) が高値であった。F98 ラットグリオーマモデルに対し BPA を静脈注射 (i.v.) で投与し、PBC を convection-enhanced delivery (CED) で投与した後に中性子照射を行い、 Kaplan-Meier 法を用いて生存期間を比較検討した。その結果、PBC CED 群は i.v. BPA 群と同程度の治療効果を認め、i.v. BPA + PBC CED 併用群は i.v. BPA 群と比較して生存期間の有意な延長を認めた。PBC CED 群が i.v. BPA 群と同程度の治療効果にとどまった理由として、CED で投与された PBC の内多くが細胞外に分布していたことが原因のひとつとして考えられた。また、併用群が単剤治療群と比較し生存期間の有意な延長を認めた理由として、PBC と BPA が異なる機序で細胞内に取り込まれたため互いに拮抗しなかったことが考えられた。

以上の結果より、PBC の CED 投与は、従来の治療法である i.v. BPA による BNCT の悪性神経膠腫に対する治療効果を向上させる可能性が示唆された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Radiation and Environmental Biophysics
2018, doi: 10.1007/s00411-018-0765-2