

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
横山 邦生	主査 教授 黒 岩 敏 彦 副査 教授 檜 林 勇 副査 教授 谷 川 允 彦 副査 教授 芝 山 雄 老 副査 教授 宮 崎 瑞 夫
主論文題名 Pharmacokinetic study of BSH and BPA in simultaneous use for BNCT (中性子捕捉療法における硼素化合物 BSH 及び BPA 併用投与の有効性)	
学位論文内容の要旨	
<p>(緒言)</p> <p>悪性神経膠腫は強い浸潤性発育のため、従来よりの手術、放射線治療、化学療法による集学的治療を行っても、その根治は期待しがたく、何らかの治療戦略における飛躍的前進がなければ、その治療成績の向上は望めない。そこで我々は、悪性神経膠腫の治療法として硼素中性子捕捉療法(BNCT)の研究を進めてきた。本治療法の骨子は、腫瘍細胞に ^{10}B 化合物を取り込ませ、中性子を照射することにより、高エネルギーで飛程 $10\ \mu\text{m}$ の α 粒子を放出させ腫瘍細胞のみを選択的に破壊するところにある。この治療法により、我々はすでに数十例の悪性グリオーマの治療を行い、良好な治療成績を示している。BNCT 自体は上述のようにすでに臨床応用されているが、その成否はいかにして ^{10}B 化合物を腫瘍細胞に選択的に取り込ませられるかという点にかかっている。特に腫瘍組織中の硼素濃度は $30\ \mu\text{g/g}$ 以上必要とされており、加えて正常組織の硼素濃度は極力最小限に抑えることが肝要である。特に血中硼素濃度は、血管の障害を抑制するために $30\ \mu\text{g/g}$ 以下に抑えなくてはならないといわれている。現在我々が使用可能な硼素化合物として、腫瘍組織内集積機序の異なる 2 剤の化合物 sodium borocaptate(BSH)、boronophenylalanine (BPA) がある。BSH は破綻した血液脳関門を通過することにより、腫瘍内に受動的に取り込まれると考えられており、単剤投与では正常脳に集積しにくい反面、腫瘍組織内集積は不十分であるといわれている。それに対し、BPA はアミノ酸トランスポーターを介し、腫瘍細胞に能動的に取り込まれると考えられており、その単剤投与で腫瘍組織内に高く集積するが、正常脳細胞にも比較的取り込まれるといわれている。BPA に関しては実験動物、臨床経験にてすでに最も適切な投与方法が確立されているが(250-500mg/kg 投与後 2 時間後に中性子の照射を行う)、単剤投与では、腫瘍組織ならびに正常組織のコントラストが充分ではないことが実験結果から分かってきた。また BSH に関しては投与量、照射のタイミング共に論争のあるところであり、併用使用に関する実験データはほとんど存在しない。臨床症例において我々はこれらの 2 剤の硼素化合物を適切に併用することにより、より高い腫瘍内硼素濃度、より低い正常組織内濃度を実現できるのではないかと考え、BPA は 250mg/kg を照射前 2 時間、BSH に関しては 100mg/kg を、腫瘍内濃度と血中濃度が照射時にはほぼ同等になると考えられている 12 時間前に投与している。これらの 2 剤の併用投与の正当性を立証する為に、ラット脳腫瘍モデルを用いて検討した。</p> <p>(対象及び方法)</p> <p>生後 8 週齢の Wistar rat (American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA; weight 250g</p>	

♂)90匹に対し、 10^6 個のC6ラット神経膠腫細胞を定位的頭部固定装置(DAVID KOPF, model 900)を使用し、定位的に右基底核に移植した。

移植した腫瘍細胞が脳腫瘍モデルとして十分に発育する2週間後に硼素化合物 BSH 及び BPA をそれぞれ単剤もしくは併用で腹腔内投与し、一定時間後に腫瘍塊、反対側正常脳、血液を採取して、inductively coupled plasma atomic emission spectrometry (ICP-AES P-5200, Hitachi, Japan)を用いてそれぞれの硼素濃度を測定した。統計学的解析は Mann-Whitney analysis にて行い、平均値±標準偏差で示した。P 値 0.05 以下を有意とした。

(結果)

- (1) 最初に、ラット脳腫瘍モデルに 100mg/kg の BSH を単剤投与し、経過時間ごとに腫瘍内硼素濃度及び、血中硼素濃度を測定した。腫瘍内濃度ならびに血中硼素濃度がほぼ同一になる時間を確認した結果、投与後 6 時間であることがわかった。
- (2) BSH 単剤投与後 2.5 時間及び 6 時間の腫瘍内濃度、血中濃度、正常脳内濃度、T/B ratio(腫瘍内ならびに血中硼素濃度比)、T/N ratio(腫瘍内ならびに正常脳内濃度比)を測定し比較検討した。腫瘍内濃度は有意差をもって投与後 2.5 時間後の群が高かったが($13.9 \pm 2.5 \mu\text{g/g}$ versus $5.4 \pm 0.9 \mu\text{g/g}$, $P < 0.01$)、血中硼素濃度は 2.5 時間後の群で($36 \pm 4.1 \mu\text{g/g}$) 6 時間後の群($4.4 \pm 2.1 \mu\text{g/g}$)に比し、有意に高値を示した ($P < 0.01$)。正常脳内の硼素濃度は 2 群共に低値を示し、T/B、T/N 値は投与後 6 時間後の群で 2.5 時間後の群に比し有意に高値であった。(T/B: 1.47 ± 0.6 versus 0.39 ± 0.06 , $P < 0.01$; T/N: 81.7 ± 69.8 versus 18.3 ± 12.0 , $P < 0.01$)
- (3) BSH 単剤投与 6 時間後における、投与量 (25, 50, 100, 300mg/kg) と腫瘍内濃度、血中濃度の関係を調べた。25, 50, 100mg/kg 投与においては腫瘍内硼素濃度の増加は有意ではなかったが、300mg/kg 投与において腫瘍内濃度の増加を認めた ($17.3 \pm 2.2 \mu\text{g/g}$)。しかしながら、300mg/kg 投与群では血中硼素濃度も高値を示した ($32.1 \pm 3.8 \mu\text{g/g}$)。
- (4) BSH (100mg/kg) 及び BPA (250mg/kg) を併用投与した群を、BSH、BPA 単剤投与群と比較した。その際、BPA は組織摘出の 2.5 時間前、BSH は 6 時間前に投与した。腫瘍内濃度は併用群 ($30.8 \pm 7.3 \mu\text{g/g}$) において単剤投与群 ($19.7 \pm 5.2 \mu\text{g/g}$ (BPA) and $5.4 \pm 0.9 \mu\text{g/g}$ (BSH)) より有意に高値を示した。血中硼素濃度は併用投与群で $19.2 \pm 3.1 \mu\text{g/g}$ となり単剤投与群より増加は認められたものの、危険域との境界である 30ppm は下回った。T/N ratio は、併用投与群 (6.7 ± 1.5) において BPA 単剤投与群 (4.4 ± 0.7 , $P < 0.01$) より有意に高値を示した。

(考察)

悪性脳腫瘍の BNCT において、重要なことはいかに中性子照射時の腫瘍内硼素濃度を高め且つ正常組織内濃度を低く維持するかである。特に腫瘍内硼素濃度は $30 \mu\text{g/g}$ 以上必要とされ、正常組織は $30 \mu\text{g/g}$ 以下で可能な限り低いことが要求される。つまり限りなく高い T/B 比、T/N 比が理想的である。今回の実験データにおいて、BSH は単剤投与で高い T/N 比が得られるが、T/B 比が 1.0 を上回るには投与後照射までに十分な待機時間が必要となる。また BPA に関しては、BSH に比べ高い腫瘍内濃度が得られるが、正常脳にも比較的高く集積することが明らかとなった。BPA 及び BSH 共に一長一短が存在し、それらを併用することで妥当な高い腫瘍内硼素濃度、より低い正常脳内硼素濃度、血中濃度の実現が可能であることが立証された。現時点では、2 剤の硼素化合物 BSH と BPA のみで悪性脳腫瘍の BNCT を施行するには、併用投与が最も適切と考える。今後、より腫瘍選択性の高い硼素化合物の開発が待たれる。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	横山 邦生
論文審査担当者		主 査 教授 黒 岩 敏 彦 副 査 教授 樋 林 勇 副 査 教授 谷 川 允 彦 副 査 教授 芝 山 雄 老 副 査 教授 宮 崎 瑞 夫	
主論文題名 Pharmacokinetic study of BSH and BPA in simultaneous use for BNCT (中性子捕捉療法における硼素化合物 BSH 及び BPA 併用投与の有効性)			
論文審査結果の要旨			
<p>悪性神経膠腫の治療法の一つに硼素中性子捕捉療法(BNCT)がある。本治療法の骨子は腫瘍細胞に取り込まれた¹⁰B化合物に中性子を照射し、放出された飛程10 μmのα粒子により腫瘍細胞のみを選択的に破壊するというものである。BNCTの成否は、いかにして¹⁰B化合物を腫瘍細胞に選択的に取り込ませられるかという点にかかっている。現在使用可能な硼素化合物としては、腫瘍組織内集積機序の異なる2種類の化合物 sodium borocaptate (BSH)、boronophenylalanine (BPA)がある。申請者らは臨床症例においてこれら2剤を併用投与して良好な結果を得ているが、その有効性を科学的に立証する為に、ラット C6 神経膠腫モデルを用いて検討している。方法として、実験的に作製したラット脳腫瘍モデルに硼素化合物 BSH 及び BPA をそれぞれ単剤もしくは併用で腹腔内投与し、一定時間後の腫瘍内と血液中の硼素コントラスト(T/B)、腫瘍内と正常脳内との硼素コントラスト(T/N)を比較検討している。その結果、時間差を考慮した併用投与では各々の単剤投与の和よりも高い腫瘍内濃度、T/B 比、T/N 比が得られることを立証している。本研究の結果は、難治性の腫瘍に対する BNCT の今後の方向性を示すものであり、臨床的にも極めて重要な意味を有するものである。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第9条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。</p> <p>主論文公表誌 Journal of Neuro-Oncology 78(3): 227-232, 2006</p>			