

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
木村吉宏	主査 教授 黒岩 敏彦 副査 教授 河田 了 副査 教授 猪俣 泰典 副査 教授 鳴海 善文
主論文題名 Delivery of Sodium Borocaptate (BSH) to Oral Cancer by Transferrin-PEG-Liposome, for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) (Transferrin-PEG-Liposome をもちいた口腔癌への Sodium Borocaptate (BSH)の送達 - 硼素中性子捕捉療法 (BNCT) を目的に-)	
学位論文内容の要旨	
<p>《緒言》</p> <p>口腔領域の進行癌や再発癌においてその根治は困難で、新たな治療戦略が望まれる。</p> <p>平成 17 年より再発口腔癌に対し硼素中性子捕捉療法 (BNCT) を行っているが、臨床的に優れた局所制御効果を示し患者の QOL、生命予後の改善に寄与している。</p> <p>BNCT を成功に導くためには出来るだけ多くの硼素を腫瘍細胞に選択的に取り込ませることが重要である。現在、臨床で使用している硼素化合物の 1 つである Sodium Borocaptate (BSH) は 1 分子に硼素原子を 12 個含み、血中濃度に依存して腫瘍組織に分布するが、BSH 自身が能動的に取り込まれることはない。したがって、BSH を腫瘍細胞に高濃度かつ選択的に移送するために、薬物送達システム (DDS) の応用が有効である。</p> <p>本研究では既に DDS のドラッグキャリアーとして利用されているリポソーム (Liposome) にポリエチレングリコール (PEG) を修飾した PEG-Liposome に、さらにトランスフェリン (Tf) を結合した Tf-PEG-Liposome を用いて担癌マウス</p>	

の腫瘍細胞に選択的に硼素を取り込ませる方法を考案し、BSH 単独投与および DDS として PEG-Liposome を用いる方法と比較しその有効性について検討した。

《材料及び方法》

腫瘍細胞はヒト口腔扁平上皮癌由来細胞株である SAS 細胞を使用した。BALB/c ノードマウスの背部に SAS 細胞を皮下注射し、腫瘍の長径が 10mm になるまで飼育し担癌マウスとして実験に供した。

担癌マウス 9 匹を 3 群に分け、各群において硼素化合物として BSH (BSH 群) , リポソームに BSH を包埋した PEG-Liposome-BSH (PEG 群) および Tf-PEG-Liposome-BSH (Tf 群) を背側尾静脈にそれぞれ静注した。静注後 24、48、72 時間後に静脈血、腫瘍および正常組織への影響を検討する目的で舌を採取し、ICP-AES (Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry) を用いて硼素濃度 ($\mu\text{g/g}$) を測定した。

《結 果》

(1)血液中の硼素濃度

24 時間後では BSH 群の $3.7\mu\text{g/g}$ に対し、PEG 群は $140.2\mu\text{g/g}$ 、Tf 群は $41.1\mu\text{g/g}$ と高濃度であった。48 時間以後の PEG 群と Tf 群の硼素濃度は減少し、3 群に差は認められなくなった。

(2)舌の硼素濃度

BSH 群、PEG 群、Tf 群とも全測定時間において $2.0\mu\text{g/g}$ 以下であり、各群に差は認められなかった。

(3)腫瘍の硼素濃度

24 時間後の Tf 群の腫瘍内硼素濃度は 23.3 $\mu\text{g/g}$ で、PEG 群および BSH 群と比較し高い硼素濃度を示した。48 時間後においても Tf 群の硼素濃度は低下せず、23.2 $\mu\text{g/g}$ に維持され BSH 群および PEG 群に比べ高濃度であった。

《考 察》

リポソームは大量の硼素を包埋できるが細網内皮系組織 (RES) に貪食される欠点を有する。しかし、リポソームの表面に PEG を付与した PEG-Liposome は RES に取り込まれにくくなる。このことは Enhanced Permeation and Retention Effect によるパッシブターゲティングを有利にし、多くの硼素を腫瘍に送達できる。Tf は血漿中に存在する糖蛋白質で、鉄を結合しその受容体である細胞表面の Tf レセプターと特異的に結合しエンドサイトーシスにより細胞内に鉄を輸送する。PEG-Liposome に Tf を結合した Tf-PEG-Liposome は、正常細胞に比して腫瘍細胞表面に有意に発現している Tf レセプターをターゲットとしたアクティブターゲティングを行うことができる。Tf レセプターと結合した Tf-PEG-Liposome はエンドサイトーシスにより硼素を腫瘍細胞内に送達し腫瘍の硼素濃度を更に増加させ、維持することができた。

BNCT では血中硼素濃度が高い状況で中性子を照射すると血管内皮細胞を損傷する可能性がある。しかし Tf-PEG-Liposome を DDS のドラッグキャリアーに用いることで血液中の硼素濃度は低下しているが、腫瘍組織では高い硼素濃度を維持した状態で BNCT が可能となり、血管内皮細胞への影響を減じることができる。

BNCT において効率的に腫瘍細胞を破壊するためには、硼素が腫瘍組織に均一に分布するよりは、細胞内に存在するほうが殺細胞効果は高い。Tf レセプターは正常細胞に比べ腫瘍細胞表面には有意に発現しており、Tf-PEG-Liposome に BSH を包埋することで、硼素を腫瘍細胞に選択的に運搬できると考えられる。

《結 語》

Tf-PEG-Liposome を DDS のドラッグキャリアーにすることで、口腔癌細胞内に選択的かつ高濃度に硼素を送達し維持できることが明らかになり、BNCT における硼素送達法を改善できる可能性が示唆された。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙第	号	氏名	木村吉宏
論文審査担当者			主査教授 黒岩 敏彦	
			副査教授 河田 了	
			副査教授 猪俣 泰典	
			副査教授 鳴海 善文	
主論文題名				
Delivery of Sodium Borocaptate (BSH) to Oral Cancer by Transferrin-PEG-Liposome, for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)				
(Transferrin-PEG-Liposome をもちいた口腔癌への Sodium Borocaptate (BSH)の送達 - 硼素中性子捕捉療法 (BNCT) を目的に-)				
論文審査結果の要旨				
<p>申請者は再発口腔癌の治療として硼素中性子捕捉療法 (BNCT) を行っている。BNCT では腫瘍細胞に硼素が高濃度に集積していることが望ましい。</p> <p>Sodium Borocaptate (BSH) は BNCT で使用している硼素化合物である。BSH は血液濃度に依存して腫瘍組織に取り込まれるが、BSH 自身が能動的に腫瘍組織に集積することはない。そこで、申請者は口腔癌細胞に高濃度に硼素を送達するためには薬物輸送システム (DDS) の応用が有効であると考え、リポソーム (Liposome) にポリエチレングリコール (PEG) を修飾し、さらにトランスフェリン (Tf) を結合した Tf-PEG-liposome を DDS のドラッグキャリアーに用いて、担癌マウスの腫瘍に高濃度かつ選択的に硼素を送達する方法について検討している。</p> <p>その結果、Tf-PEG-liposome は正常組織である舌と比較して、腫瘍組織内に高濃度かつ選択的に硼素化合物である BSH を送達することができることを立証している。また、血中の硼素濃度が低下した後も、腫瘍組織の硼素を高濃度に維持することができることを明らかにしている。</p>				

これらの結果より、Tf-PEG-liposome を DDS のドラッグキャリアーに用いることで口腔癌治療としての BNCT の腫瘍縮小効果を高め、治療成績を向上させられる可能性が示唆された。また腫瘍細胞に選択的に硼素が集積した状態で BNCT を行うことが可能となり、周囲の正常組織への傷害を減じ、皮膚炎や粘膜炎等の副作用を抑制できる可能性も示唆している。

本研究は BNCT における新たな腫瘍組織への硼素の送達法に関するもので、口腔癌治療において BNCT の治療成績を向上させることに寄与すると期待できる。

以上より、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 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)

Bulletin of the Osaka Medical College 56(2): 65-72, 2010