

学術交流・研究推進プロジェクト 成果報告書

研究代表者 所属 生体分析学研究室

職・氏名 助教・近藤 直哉

研究テーマ：ホウ素中性子捕捉療法に用いる LAT1 標的薬剤の開発

研究期間：

2019 年 4 月 1 日 ～ 2021 年 3 月 31 日

研究担当者：

<本学>

研究代表者 近藤 直哉（大阪薬科大学・薬学部・助教）

研究分担者 天満 敬（大阪薬科大学・薬学部・教授）

研究分担者 平田 雅彦（大阪薬科大学・薬学部・講師）

<共同研究機関>

研究分担者 中瀬 生彦（大阪府立大学大学院理学系研究科・准教授）

研究分担者 金井 泰和（関西 BNCT 共同医療センター・特任助教）

研究目的：

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) はホウ素 (^{10}B) と熱中性子線との核反応を利用した治療法であり、現在、4-ボロノフェニルアラニン (4-BPA, ボロファラン ^{10}B) が唯一薬価収載される BNCT 用薬剤である。4-BPA は頭頸部癌に適応があり、優れた治療効果を示す一方で、①水への難溶性、②腫瘍への集積性・滞留性の低さが課題となっている。その結果、4-BPA が 30 g、投与液量が 1 L と治療には高容量の薬剤が必要となるため、心負荷やその他副作用を引き起こす要因となっている。したがって、これらの課題を改善する薬剤開発は、BNCT による治療の質的向上に直結すると考えられる。本研究では、薬剤の水溶性改善を目的に、薬剤の極性向上、対称性を崩壊すること、腫瘍への集積性・滞留性の改善を目的に、4-BPA の集積機序である L-type amino acid transporter 1 (LAT1) による取込み効率向上を薬剤開発の戦略とし、4-BPA の構造最適化を計画した。本研究では、4-BPA の各種誘導体に対し、物理化学的性質の評価、及び担がんマウスでの体内分布実験を行い、4-BPA の結果との比較により有効性を評価した。

研究内容および研究成果：

①極性向上を目的とした誘導体開発

極性向上のため、4-BPA のベンゼン環をピリジン環へと置換した N-BPA を設計した。合成はクロスカップリング反応を用いて行い、HPLC にて高純度で精製した。水への溶解度は、ICP-MS 法による飽和溶液のホウ素濃度測定により算出し、N-BPA は 2.8 g/L と 4-BPA (0.8 g/L) と比較して高い値

となった。LAT1 高発現細胞である T3M4 を移植したモデルマウスへの投与 1 時間後において、T3M4 腫瘍への集積量は N-BPA が 3.1%ID/g、4-BPA が 8.1%ID/g であり 4-BPA が高値を示した。一方で、BNCT 適応の指標となる集積ホウ素量の腫瘍対血液比は 4.6 であり、4-BPA の 4 と比較して高値であった。以上より、N-BPA は、高い水溶性を示す新規 BNCT 用薬剤として有効であることが示唆された。

②対称性崩壊による水溶性向上を目的とした誘導体開発

対称性の崩壊による水溶性向上を目的に、4-BPA のメタ位置換体 3-BPA を設計した。合成はクロスカップリング反応を用いて行い、HPLC にて高純度で精製した。水への溶解度は、3-BPA は 136 g/L と 4-BPA (0.8 g/L) と比較して顕著に高い値となった。3-BPA 及び 4-BPA は細胞への添加 30 分後において、LAT1 低発現細胞 U-87 MG 細胞と比較して高発現細胞 T3M4 細胞に有意に高いホウ素集積量を示した。また、その集積は LAT1 特異的阻害剤 JPH203 により有意に抑制されたため、3-BPA の LAT1 依存的な細胞集積性が示された。また、マウスへ投与 1 時間後において、3-BPA 及び 4-BPA 両者とも U-87 MG 腫瘍と比較して T3M4 腫瘍に有意に高く集積し、集積ホウ素量の腫瘍対血液比は 3.5 以上と高値であった。両実験において、3-BPA 及び 4-BPA の腫瘍へのホウ素集積量に有意な差を認めなかった。以上より、3-BPA は 4-BPA と同等の腫瘍集積性を示し、極めて高い水溶性を示す新規 BNCT 用薬剤として有効であることが示唆された。3-BPA を BNCT 用薬剤として用いた場合、溶解補助剤であるソルビトール 31.5g の添加、投与液量が 1000 mL 必要である 4-BPA に対し、3-BPA ではソルビトールを添加せず、210 mL で溶解可能となるため、心負荷やその他副作用の低減が期待され、3-BPA を用いた BNCT は現状より患者負担の少ない治療法となる可能性が期待される。

以上、本研究課題では化合物の溶解性向上のため、ピリジン環への変更による極性向上、および、パラ位からメタ位へ置換基の場所を変更することによる対称性の崩壊の提案を行い、結果、特に対称性の崩壊が溶解性向上に大きく寄与することを示した。今回の検討では、腫瘍集積性の向上については達成に至らず、今後さらなる構造最適化の余地があるものの、高い水溶性が必須条件となる BNCT 用薬剤の構造として、今後この対称性に着目した薬剤設計が大きなブレイクスルーをもたらす可能性があると考えられる。

上記内容に関して、日本薬学会第 140 年会、第 70 回日本薬学会関西支部総会・大会（優秀発表賞受賞）の計 2 回の学会発表を行った。

成果発表：

<原著論文>

・

<学会発表>

- ・3-ボロノフェニルアラニンの LAT1 標的 BNCT 用薬剤としての有効性評価

平野 楓子、近藤 直哉、山下 満帆、平田 雅彦、天満 敬

(日本薬学会第 140 年会、2020 年 3 月 27 日)

- ・BNCT 用薬剤 4-ボロノフェニルアラニンとその位置異性体の腫瘍集積性比較

平野楓子、近藤直哉、天満 敬

(第 70 回日本薬学会関西支部総会・大会、2020 年 10 月 10 日)

<その他>

- ・
- ・