

大阪医科薬科大学

第 98 回 医 学 会 総 会
2022年度春季学術講演会

プログラム 講演内容抄録

日 時 2022年6月15日(水)

< 16:30~18:20 >

場 所 大阪医科薬科大学 新講義実習棟 P101

会場及びオンライン配信 (ZOOM) によるハイブリッド開催

<https://us02web.zoom.us/j/83412331072?pwd=aWk2bW9vbWxQVRFa2dQQjUzQjROUT09>

ミーティング ID: 834 1233 1072

パスコード: 754466

——— 当 番 ———

語 学 教 室

化 学 教 室

大阪医科薬科大学医学会

高槻市大学町2番7号・大阪医科薬科大学(大阪医大サービス内)

電 話 072(683)1221番

プログラム

1. 開 会 の 辞
1. 会 長 挨 拶
1. 「研究奨励賞受賞者」表彰式
1. 特 別 講 演
1. 医 学 会 総 会

特 別 講 演

高精度X線治療および粒子線治療と比較した
ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の特長

〈16:40～17:10〉

大阪医科薬科大学医学部放射線腫瘍学教室

教授 二 瓶 圭 二

視神経病態時のastrocyteの変化

〈17:10～17:40〉

大阪医科薬科大学医学部眼科学教室

専門教授 奥 英 弘

高精度 X 線治療および粒子線治療と比較した ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) 治療の特長

大阪医科薬科大学関西 BNCT 共同医療センター
大阪医科薬科大学放射線腫瘍学教室

教授 二 瓶 圭 二

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT : boron-neutron capture therapy) は、中性子とホウ素の核反応を利用したがんの治療法である。 ^{10}B (ホウ素) 原子核による熱中性子の捕獲に伴う反応、 $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$ によって放出される α 粒子と Li (リチウム) 原子核は細胞径程度の飛程を持つため、この核反応が生じた細胞が選択的に破壊される。また、 α 粒子と Li 原子核は、X 線や陽子線、炭素線より強力な殺細胞効果を有しているため、通常の X 線治療に抵抗性のある腫瘍細胞や低酸素状態の腫瘍細胞にも有効である。

このような特性から、それまで治療困難とされていた広範囲に浸潤する腫瘍や通常の放射線治療後の再発腫瘍を対象として、2001年に研究用原子炉による中性子ビームを用いた BNCT が開始された。再発神経膠腫や再発頭頸部腫瘍に対する原子炉 BNCT の良好な初期臨床成績が示される一方、2007年には一般診療としての普及を目指した加速器 BNCT システムの開発が開始された。その後、加速器 BNCT による治験実施、また、ホウ素薬剤の BPA (boronophenylalanine) の承認をうけて、2020年6月から「手術不能の局所進行および再発頭頸部癌」に対する BNCT の保険診療が認められた。

今後は質の高い臨床データの創出が急務である。さらに、技術的な課題として、効率的な中性子照射システムの開発が挙げられる。また、生物学的課題として、より効果的な新たなホウ素薬剤の開発が待たれる一方、今後も BPA による BNCT が発展するためには、BPA の腫瘍および正常組織における動態予測の研究が重要である。これらの物理学的・生物学的研究の深化によって、BNCT の臨床成績が理論的に裏付けられ、より高精度の放射線治療として発展することが可能になると考える。

視神経病態時の astrocyte の変化

大阪医科薬科大学医学部眼科学教室

専門教授 奥 英 弘

astrocyte は視神経を含む中枢神経系の主要なグリア細胞で、細胞外環境を調整し、神経活動の維持に重要な機能をはたしている。視神経は様々な原因で障害され、最終的には視神経萎縮に陥いる。視神経萎縮の本体は astrogliosis であり、astrocyte は様々な視神経疾患の病態に関与している。また astrocyte には水チャネルである aquaporin (AQP) が発現しており、視神経脊髄炎の抗原性標的となっている。

視神経挫滅モデルは視神経や網膜変性過程を検討するために広く用いられている手法である。演者はこの手法を用いて、astrogliosis の発症機序を検討してきた。その結果、endothelin が neuroinflammation を介して、astrogliosis の発症に深く関与していることがわかった。AQP も astrocyte の機能に重要な役割を果たしているが、視神経病態時には AQP の発現にも変化がみられる。

endothelin は強力な血管収縮ペプチドで、心血管系疾患や脳血管病変に深く関与している。ラット視神経を挫滅すると、挫滅部を中心に多数の炎症性細胞の集積がみられた。これらの細胞は CD68陽性であることから、microglia/macrophage であると考えられた。これらの細胞は endothelin-B (ET-B) 受容体を発現し、さらに endothelin の免疫活性を示した。一方で挫滅部の astrocyte では GFAP 活性が低下しており、病変周囲では逆に GFAP 活性は亢進し、PCNA 活性の上昇を伴い、病変周囲で astrocyte の増殖が生じていると考えられた。これらの所見から、挫滅部には microglia/macrophage が集積して endothelin を分泌し、ET-B 受容体を介して microglia/macrophage に autocrine 的な機序で作用し、さらに周囲の astrocyte を活性化し astrogliosis を誘発すると考えられた。すなわち、microglia/macrophage、astrocyte を中心とした neuroinflammation が astrogliosis の病態に深く関与していると考えられた。日常臨床で行われるステロイド剤を中心とした抗炎症剤の投与の有効性は、このような背景からも理解できる。一方で、endothelin signal の抑制による治療の可能性を示唆している。

一方水チャネルである AQP にも変化がみられた。AQP は水分子が脂質二重膜からなる細胞膜を通過するチャネルである。AQP 4 は脳の水チャネルとして重要で、astrocyte の足突起に強い発現がみられる。AQP 4 の脳浮腫への関与が強く示唆され、AQP 4 過剰発現あるいはノックアウトモデルを用いて、脳浮腫に対する AQP 4 の作用が徐々に解明されてきている。また足突起にはカリウムチャネル (Kir4.1) が共存し、神経活動により生じる細胞外カリウムイオンの増加を緩衝する際に、AQP 4 チャネルを通った水の移動が関与していることが示唆される。一方、AQP 9 はアクアグリセロポリンとして糖

新生に関与し、中枢神経系ではアストロサイトやカテコラミン作動性ニューロンに発現している。AQP 9 は組織の乳酸を除去し、エネルギー源として供給する作用があり、神経組織の代謝状態を反映してその発現が変化する。

視神経傷害部のアストロサイトでは、AQP 4 の発現が減少し、代わりに AQP 9 の発現増加が認められた。この変化は組織の代謝状態に適応する反応と考えられるが、Evans blue assay では、barrier 機能の維持は充分代償できていないことが示唆された。また視神経傷害時には組織内にグルタミン酸濃度が増加する。培養視神経 astrocyte の AQP 4 チャンネルを阻害すると、グルタミン酸からグルタミンへの変換が明らかに障害され、AQP 4 がグルタミン酸輸送体の機能を調節していることが示された。実際に AQP 4 はグルタミン酸輸送体 (GLT1、GLAST) と高分子複合体を形成していることが示されている。

口演では視神経挫滅モデルから得られた結果を中心に、視神経病態時の astrocyte の変化と視神経機能への影響を中心にのべる。

