

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11262

研究課題名(和文) 口腔癌細胞における硼素中性子捕捉療法による転移・浸潤能の抑制効果の検討

研究課題名(英文) BNCT suppressed the transition and invasion ability of the oral cancer cells.

研究代表者

桐田 忠昭 (Kirita, Tadaaki)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：70201465

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：がん細胞を移植したマウス動物実験を行い、5-FU先行投与により正常組織でのBPA集積には影響を与えないが、腫瘍組織におけるBPA集積の低下をもたらすことが示唆された。5-FUによりG2/M期で細胞周期が停止し細胞増殖に関するタンパク発現の低下を認め、アミノ酸代謝に影響を与えBPA取り込みの低下につながっていると考えられた。また、BPAとF-BPAの投与後の各組織におけるホウ素濃度の経時的変化が同様か否かの実験を行い、各組織の経時的変化はBPA投与群もF-BPA投与群も近似しており、F-BPAを用いたPET検査でBPAのホウ素集積を予想しBNCTの治療計画を立てることは妥当であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Our animal experiments suggested that the advance administration of 5-FU does not have any impact on BPA accumulation in normal tissue, but it is suggested that this lowers BPA accumulation in tumor tissue. It is thought that the cell cycle in the G2/M cycle stopping due to 5-FU and the decrease in the expression of protein related to cell proliferation affected the metabolism of amino acids and was linked to a decrease in the absorption of BPA. Additionally, in the animal experiments in which cancer cells were transplanted to mice, sequentially the tumors and normal tissue of the BPA administration group and the F-BPA administration group were taken, and, using ICP after the ashing process, the sequential changes in each of the tissues were approximated in both the BPA administration group and the F-BPA group. It was considered reasonable to expect boron accumulation of BPA in the PET examination using F-BPA, and to start up a BNCT treatment plan.

研究分野：口腔外科学

キーワード：BNCT BPA 5-FU

1. 研究開始当初の背景

現在、京都大学原子炉実験所にて行われている硼素中性子捕捉療法は、がん細胞に取り込まれた硼素化合物 (^{10}B) に熱中性子線を照射し、発生する α 粒子 (163 keV/ μm) と Li 原子核 (210 keV/ μm) の核分裂 (硼素中性子捕獲反応) エネルギーを利用した高 LET 放射線治療である。これまで臨床研究によって難治性がんである悪性脳腫瘍、再発頭頸部腫瘍、悪性黒色腫などに効果があることが示されてきた。

X線や γ 線などの低 LET 放射線に比べて、高 LET 放射線では照射されたがん細胞の DNA や染色体に、修復が困難である複雑な損傷をもたらし、より高い生物学的効果を及ぼすことが知られている。しかしながら、BNCT によってもたらされる効率的な細胞死への誘導メカニズムは不明な点が多く、また BNCT によるがん細胞のがん細胞の転移・浸潤能への影響についても未解明なままである。

そこで本研究では、低 LET 放射線である X線および γ 線と比較することで、BNCT による PI3K-AKT 経路を中心とした生存シグナルを介するがん細胞の細胞死誘導機構を明らかにすることを目的とし、PI3K-AKT 経路と深く関わりが考えられている、がん細胞の転移・浸潤への影響についても多角的に解析することを目的とする。

2. 研究の目的

がん細胞を移植したマウス動物実験により、抗がん剤の 5-FU 先行投与によりがん細胞の BPA 取り込みに影響を及ぼすか否かの研究を行った。

BNCT を行う際に BPA を放射性核種 ^{18}F で標識した F-BPA を投与し PET 検査を行い治療計画を行うが、BPA と F-BPA の投与後の各組織におけるホウ素濃度の経時的変化が同様か否かの実験を行った。

3. 研究の方法

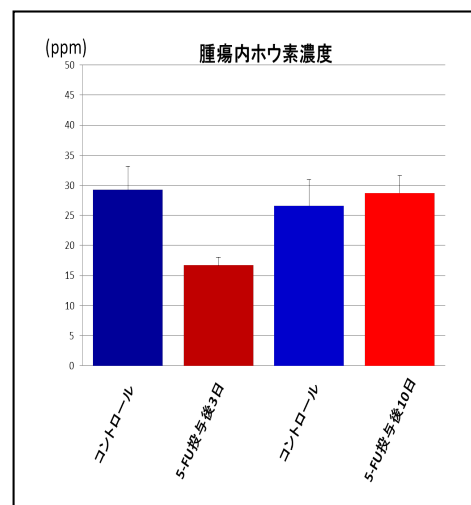
がん細胞を移植した C3H マウスを用いた

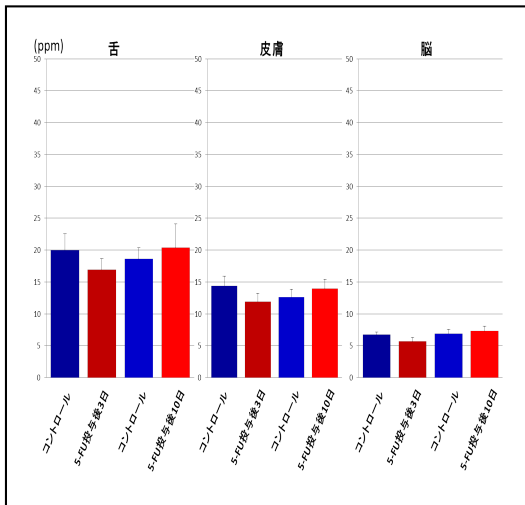
移植系動物実験を行い、5-FU を 15 mg/kg 連続 5 日間投与し 3 日後に BPA 投与を行った群と 10 日後に BPA 投与を行った群および 5-FU の先行投与を行わないコントロール群で、がん組織および正常組織への BPA 集積に差が生じるか否かの比較検討を行った。BPA 投与 1 時間後に組織採取を行い、灰化処理を行った後に ICP 装置を用いてホウ素濃度の解析を行った。

がん細胞を移植した C3H マウスおよびヌードマウスを用いた移植系動物実験を行い、BPA 投与群と F-BPA 投与群に分けて、それぞれ 500 mg/kg 投与後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間と経時的に腫瘍組織および正常組織を取り出し灰化処理後に ICP 装置を用いてホウ素濃度の解析を行った。

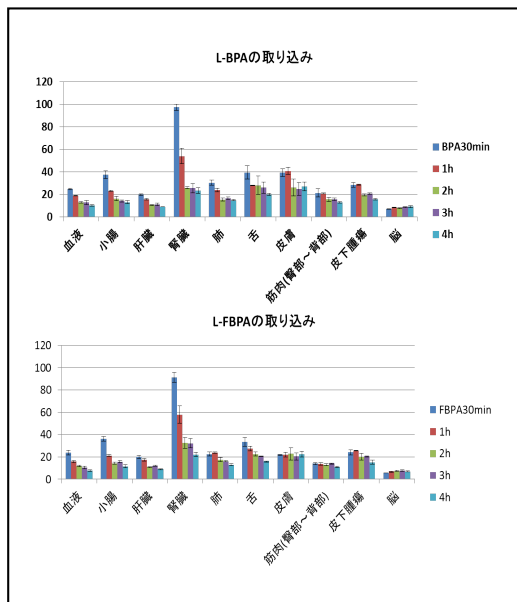
4. 研究成果

正常組織においては 3 群とも BPA の集積に有意な差は認めず、舌、血液、皮膚、脳の順に高い集積を認めた。がん組織においては 10 日後に BPA 投与を行った群および 5-FU の先行投与を行わないコントロール群では有意な差を認めず、3 日後に BPA 投与を行った群では 5 割程度まで集積の低下を認めた。5-FU 先行投与により、BPA 投与までの間隔が短ければ、正常組織においては BPA 集積には影響を与えないが、腫瘍組織においては BPA 集積の低下をもたらすことが示唆された。





すべての組織において BPA 投与群と F-BPA 投与群ともに投与後 1 時間後が最もホウ素濃度が高くなっていた。濃度の高い順番として、腎臓、舌、小腸、皮膚の順番であった。各組織の経時的変化は BPA 投与群も F-BPA 投与群も近似しており、F-BPA を用いた PET 検査で BPA のホウ素集積を予想し BNCT の治療計画を立てることは妥当であると考えられた。



5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計 8 件)

Yagyuu T, Hatakeyama K, Imada M, Kurihara M, Matsusue Y, Yamamoto K, Obayashi C, Kirita T. Programmed death ligand 1 (PD-L1) expression and tumor microenvironment: Implications for patients with oral precancerous lesions. *Oral Oncology* 68:36-43,2017

Nakagawa Y, Kajihara A, Takahashi A, Murata SA, Matsubayashi M, Ito SS,

Ota I, Nakagawa T, Hasegawa M, Kirita T, Ohnishi T, Mori E. BRCA2 protects mammalian cells from heat shock.

International Journal of Hyperthermia Sep;10:1-7,2017

Nibu K, Hayashi R, Asakage T, Ojiri H, Kimata Y, Kodaira T, Nagao T, Nakashima T, Fujii T, Fujii H, Homma A, Matsuura K, Monden N, Beppu T, Hanai N, Kirita T, Kamei Y, Otsuki N, Kiyota N, Zenda S, Omura K, Omori K, Akimoto T, Kawabata K, Kishimoto S, Kitano H, Tohna I, Nakatsuka T. Japanese Clinical Practice Guideline for Head and Neck Cancer. *Auris Nasus Larynx* 44(4):375-380,2017

Takahashi A, Mori E., Nakagawa Y, Kajihara A, Kirita T, Pittman D.L., Hasegawa M, Ohnishi T. Homologous recombination preferentially repairs heat-induced DNA double-strand breaks in mammalian cells. *Int J Hyperthermia*, 33: 336-342, 2017.

Sasahira T, Kurihara M, Nishiguchi Y, Nakashima C, Kirita T, Kuniyasu H. Pancreatic adenocarcinoma up-regulated factor has oncogenic functions in oral squamous cell carcinoma. *Histopathology*, 70, 539-548,2017

Yamada S, Kurita H, Kamata T, Kirita T, Ueda M, Yamashita T, Ota Y, Otsuru M, Yamakawa N, Okura M, Aikawa T, Yanamoto S, Umeda M. Clinical investigation of 38 cases of oral mucosal melanoma: A multicentre retrospective analysis in Japan. *Australasian Journal of Dermatology*,58, e223-e227. 2017

上田順宏、今井裕一郎、山川延宏、上山善弘、中山洋平、有川 翔、仲川雅人、松末友美子、山本一彦、桐田忠昭. 全身状態からみた口腔癌手術の適応と術後合併症. *日本口腔腫瘍学会誌* 29(4):212-217,2017

Okura M, Yamamoto S, Umeda M, Otsuru M, Ota Y, Kurita H, Kamata T, Kirita T, Yamakawa N, Yamashita T, Ueda M, Komori T, Hasegawa T, Aikawa T & Japan Oral Oncology Group. Prognostic and staging implications of mandibular canal invasion in lower gingival squamous cell carcinoma. Cancer Medicine, 5(12):3378-3385, 2016

〔学会発表〕(計 10 件)

柳生貴裕, 青木久美子, 山川延宏, 上田順宏, 上山善弘, 仲川洋介, 今田光彦, 桐田忠昭 「口腔上皮内腫瘍 (OIN) の癌化における腫瘍微小環境と PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント分子」第 35 回 日本口腔腫瘍学会 (2017 年 1 月 26・27 日, 福岡国際会議場)

中村泰士, 玉置盛浩, 吉岡元, 山川延宏, 桐田忠昭 「当科における悪性リンパ腫の臨床的検討」第 35 回 日本口腔腫瘍学会 (2017 年 1 月 26・27 日, 福岡国際会議場)

中嶋千恵, 栗原都, 山本一彦, 笹平智則, 桐田忠昭 「口腔扁平上皮癌における Malic enzyme 1 の発現, 機能及び予後への影響」第 35 回 日本口腔腫瘍学会 (2017 年 1 月 26・27 日, 福岡国際会議場)

今田光彦, 山川延宏, 中山洋平, 青木久美子, 柳生貴裕, 上田順宏, 桐田忠昭 「舌癌再建 21 年後に再建皮弁に発癌を認めた 1 例」第 2 回 関西顎口腔腫瘍研究会 (2017 年 3 月 11 日, 神戸大学医学部神緑会館多目的ホール)

伊藤宗一郎, 仲川洋介, 桐田忠昭 「ATR 阻害による 5-FU 増感作用の検討」第 71 回 日本口腔科学会総会学術集会 (2017 年 4 月 27・28 日, ひめぎんホール)

山川延宏, 桐田忠昭, 梅田正博, 柳本惣市, 太田嘉英, 大鶴光信, 大倉正也, 相川友直, 栗田浩, 山田慎一, 小森孝英, 長谷川巧実, 上田倫弘 「早期舌癌における再発予測因子としての Tumor Budding の検討」第 71 回 日本口腔科学会総会学術集会

(2017 年 4 月 27・28 日, ひめぎんホール)

Ito S, Nakagawa Y, Kirita T. 「ATR inhibition enhances 5-fluorouracil sensitivity in human oral cancer cells.」6th World Oral Cancer Congress of the International Academy of Oral Oncology (IAOO)(2017 年 5 月 17・18・19・20, Hotel Shangri-La, Bengaluru, India)

桐田忠昭, 山川延宏, 永田昌毅, 梅田正博, 太田嘉英, 大倉正也, 古森孝英, 上田倫弘, 高木律男 「個別化治療を目指した頭頸部癌診療ガイドライン 口腔癌における個別化治療に向けての検討」第 41 回 日本頭頸部癌学会 (2017 年 6 月 8・9 日, ウェスティン都ホテル京都)

山川延宏, 桐田忠昭, 梅田正博, 柳本惣市, 太田嘉英, 大鶴光信, 大倉正也, 相川友直, 栗田浩, 山田慎一, 古森孝英, 長谷川巧実, 上田倫弘

「早期舌扁平上皮癌における頸部後発転移の新たな予測因子の検討」第 55 回 日本癌治療学会学術大会 (2017 年 10 月 20・21・22 日, パシフィコ横浜) 17-60

中嶋千恵, 栗原都, 笹平智則, 山本一彦, 桐田忠昭 「多機能タンパク質 Malic enzyme 1 の口腔扁平上皮癌における腫瘍促進機序」第 62 回 日本口腔外科学会総会・学術大会 (2017 年 10 月 20・21・22 日, 国立京都国際会議場)

〔その他〕
ホームページ
<https://nara-oms.com/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

桐田 忠昭 (KIRITA, Tadaaki)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70201465

(2) 研究分担者

仲川 洋介 (NAKAGAWA, Yosuke)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 00714875