

令和 5 年 10 月 5 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K13027

研究課題名(和文)次世代ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)を目指したマルチ機能型ナノ粒子の開発

研究課題名(英文)Development of a multi-functional nanoparticle for the next-generation boron neutron capture therapy (BNCT)

研究代表者

金 雅 寛 (Kim, Ahram)

筑波大学・数理解物質系・研究員

研究者番号：00794679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)はホウ素製剤と熱中性子の核反応を用いる放射線治療であり、ホウ素を腫瘍に集積させる一方、正常組織への拡散は抑える事が重要である。本研究では、ホウ素を有する高分子材料を基盤として、分子標的型の新しいナノ粒子を開発した。このナノ粒子は、動物実験において既存のホウ素製剤より極めて高い腫瘍集積率を示し、その結果、今までのBNCTに比べてわずか1%のホウ素投与量で、腫瘍の成長を効率的に抑制した。加速器を用いた安全性の高い技術が実用化し、BNCTの普及が急速に進むことが期待される中、本研究の成果は次世代ホウ素製剤の確立に大きく貢献できると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は、人体に対しての影響が極めて小さいため、副作用が少ない究極の放射線療法として期待されているものの、原子炉を中性子線源としていたため、普及には至っていなかった。しかし近年、加速器を用いた安全性の高い技術が実用化しつつあり、これが実現すれば各県、各医療施設への普及が急速に進む。これに対してBNCT用の薬剤開発が非常に遅れているが、これはホウ素製剤の体外排出が極めて速く、また腫瘍集積性が不十分であることが大きな問題である。本研究は、新しいBNCT製剤の開発によりこれらの問題点を克服し、BNCTがより安全な治療法として確立されることに大きく貢献できると期待される。

研究成果の概要(英文)：Boron neutron capture therapy (BNCT) is a bimodal treatment based on small-range nuclear fission between boronic and thermal neutron. The most important requirement for such boronic agent would be the selective accumulation of boron-10 in tumors. Herein, a synthetic polymer-based, actively targeted, boron-loaded nanoparticle could be developed. Compared to a conventional boronic agent, the nanoparticle in this study demonstrated remarkably efficient tumor accumulation. Accordingly, the nanoparticle exerted a significant antitumor effect, even at a 100-fold lower boron-10 dose than the conventional boronic agent. Given such exceptional efficacy, the nanoparticle reported here is highly expected to be a novel boronic agent, for the next-generation BNCT.

研究分野：Materials Engineering

キーワード：ホウ素中性子捕獲療法 BNCT ドラッグデリバリーシステム drug delivery system 高分子ミセル polymeric micelle 放射線療法 radiation therapy

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

BNCT は腫瘍内に取り込まれたホウ素と熱中性子線の核反応で生じる飛程の短い線とリチウム核を用いて、腫瘍を選択的に死滅させることを目的とした治療法を言う(図 1). 熱中性子線は人体に対しての影響が極めて小さいため、現在の放射線治療に比較して副作用が少ない究極の治療法として期待されているものの、主に原子炉を中性子線源とするため、一部の施設で臨床研究が行われているに過ぎず、普及には至っていない. しかし近年、加速器を用いた安全性の高い技術が提唱され、病院併設型の装置の開発が進められており、これが実現すれば各県、各医療施設への普及が急速に進むことが期待される. 現在 BNCT で使用されるホウ素製剤は、パラボロノフェニルアラニン(BPA)やBPA-fructose 複合体である. BPA-fructose 複合体は、臨床的には一定の効果が実証されているものの、腫瘍内の滞留時間が極めて短く、腫瘍への集積は正常組織の数倍程度にしか上がらず、また代謝が極めて速いため、照射中にまで点滴を行ない、血中のホウ素製剤が熱中性子により核反応を起こす. これらの問題を解決するために様々なホウ素製剤が開発されてきたが、有効なシステムは未だに確立されていない. 例えば、単にホウ素製剤をリポソームのようなナノ粒子に封入するだけでは容易に漏出する他、新規のホウ素脂質を合成すると催奇性などの新たな生理活性が発現する等、問題となっていた.

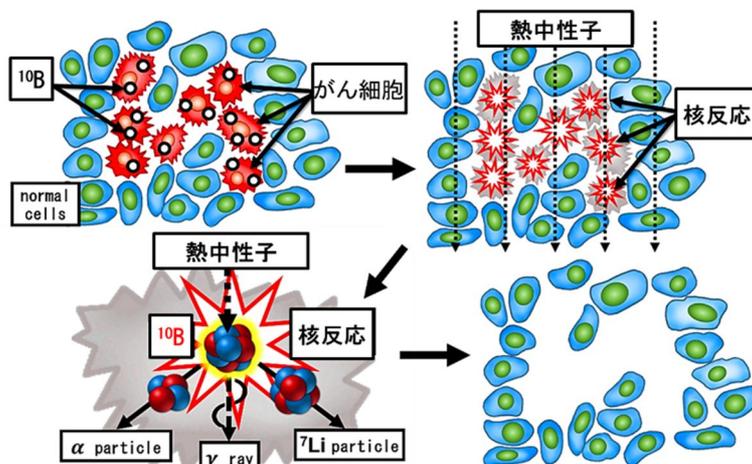


図 1. BNCT の原理

しかし近年、加速器を用いた安全性の高い技術が提唱され、病院併設型の装置の開発が進められており、これが実現すれば各県、各医療施設への普及が急速に進むことが期待される. 現在 BNCT で使用されるホウ素製剤は、パラボロノフェニルアラニン(BPA)やBPA-fructose 複合体である. BPA-fructose 複合体は、臨床的には一定の効果が実証されているものの、腫瘍内の滞留時間が極めて短く、腫瘍への集積は正常組織の数倍程度にしか上がらず、また代謝が極めて速いため、照射中にまで点滴を行ない、血中のホウ素製剤が熱中性子により核反応を起こす. これらの問題を解決するために様々なホウ素製剤が開発されてきたが、有効なシステムは未だに確立されていない. 例えば、単にホウ素製剤をリポソームのようなナノ粒子に封入するだけでは容易に漏出する他、新規のホウ素脂質を合成すると催奇性などの新たな生理活性が発現する等、問題となっていた.

### 2. 研究の目的

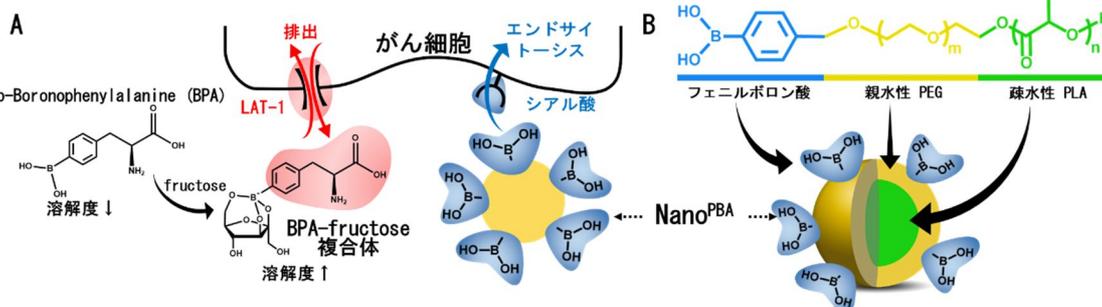


図 2. (A) 本研究のナノ粒子(Nano<sup>PBA</sup>)と既存の BPA-fructose 複合体の違い. (B) Nano<sup>PBA</sup> の設計及び分子構造.

本研究では既存のホウ素製剤の問題点を克服するため、両親媒性の高分子材料として、ポリエチレングリコール(PEG)とポリ乳酸(PLA)、そして PEG 末端のフェニルボロン酸(PBA)からなるブロック共重合体(PBA-PEG-b-PLA)を合成した(図 2B 上). この高分子はホウ素を搭載しているため BNCT 製剤になるのはもちろん、水中で自己組織化によりナノ粒子を形成し、PBA はナノ粒子の表面に露出され(図 2B 下)、シアル酸への特異的結合能から、シアル酸高発現の転移性の高いがん細胞を選択的に認識する設計となっている(図 2A). このような分子設計を元に、これまで BPA に限られていたホウ素製剤を幅広く検討することが期待される.

### 3. 研究の方法

上述した PBA-PEG-b-PLA を含む高分子材料を合成し、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)に溶解させた. この溶液に純水を添加した後、透析を行うことで、ナノ粒子を作製した. ナノ粒子の直径は動的光散乱法(DLS)にて測定し、血清中での安定性は蛍光ラベル化されたナノ粒子を蛍光相関分光法(FCS)により経時変化を測定した. ナノ粒子のシアル酸との相好作用を分子レベルで確認するため、表面プラズモン共鳴法(SPR)によりシアル酸を固定した金膜表面とナノ粒子の間の



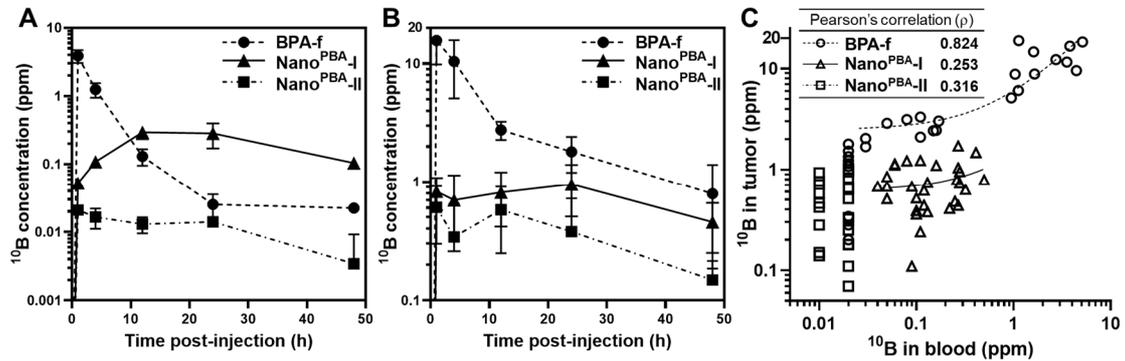


図4. 誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)を用いて測定した薬物動態. (A)血中のホウ素-10濃度. (B)腫瘍内のホウ素濃度. (C)各マウスの血中と腫瘍内のホウ素-10濃度の相関とそのピアソン相関係数.

上述したように、BPA-fructose とナノ粒子において、それぞれ異なる投与 照射間の時間間隔を適用した。これは、ナノ粒子投与後に誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)を用いて腫瘍や正常臓器内のホウ素を定量し、血中のホウ素濃度(図4A)と腫瘍内のホウ素濃度(図4B)の経時変化、そしてホウ素の腫瘍内濃度と血中の濃度(T/B比)を考慮した上で決めたものである。BPA-fructose は先行研究や臨床試験での一般的な常識のように、腫瘍内や血中の両方において投与直後にピークの値を示したが、Nano<sup>PBA-I</sup> はそのような急激なクリアランスが抑制され、長時間に渡って血中と腫瘍内のホウ素濃度が維持された。また、BPA-fructose は血中のホウ素濃度と腫瘍内のホウ素濃度が高い相関( $\rho=0.823$ )を示したが、Nano<sup>PBA-I</sup> においては相関が低く( $\rho=0.253$ )、腫瘍内のホウ素濃度が血中の濃度に依存しない傾向が見られた。すなわち、一度腫瘍組織に取り込まれた Nano<sup>PBA-I</sup> は、腫瘍組織外のホウ素濃度に依存して排出されないことが確認できた。

以上の結果から、本研究の戦略に基づいたターゲティング能を有する高分子ナノ粒子は、新たな BNCT 製剤として活用できる可能性が示唆される。