

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17945

研究課題名（和文）MID-HSAのCEDによる薬剤送達をもたらすBNCTの治療効果向上の検証

研究課題名（英文）Verification of the therapeutic effect improvement of BNCT brought about by MID-HSA administered with CED

研究代表者

金光 拓也（KANEMITSU, TAKUYA）

大阪医科薬科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：20851025

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：我々が新規に開発したホウ素化合物であるMID-ACを脳腫瘍モデルラットに対して静脈内投与することで腫瘍内へホウ素の取り込みが十分に得られ、かつ長時間に渡って腫瘍内に留まる性質が示された。本薬剤を使用して脳腫瘍モデルラットにホウ素中性子捕捉療法（Boron Neutron Capture Therapy; BNCT）を施行し、未治療群と比較して有意な生存期間の延長を認め、従来の治療薬剤であるBPAと同等の治療効果を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上記の研究結果から長時間の照射や多方向照射が必要な深部腫瘍や多発病変においても安定した治療効果を供給できる可能性が示された。BNCTは悪性脳腫瘍を含めた難治性腫瘍に対し期待されている新たな治療である。今回ホウ素クラスターと合成したヒト血清アルブミンはがん集積性タンパク質であり、これを利用し抗がん剤と結合させた薬剤開発が盛んに行われており、本薬剤が脳腫瘍以外の悪性腫瘍にも治療効果を示す可能性があり学術的意義は高いと考える。またBNCTにより悪性脳腫瘍の治療成績は向上しているが、未だ十分なものとは言えずさらなる治療成績の向上は社会的意義の非常に高いものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Intravenous administration of MID-AC, a newly developed boron compound, to brain tumor model rats has the property that boron can be sufficiently taken up into the tumor and stays in the tumor for a long period of time. Boron neutron capture therapy (BNCT) was performed on brain tumor model rats using this drug, and a significant prolongation of survival was observed compared to the untreated group, and the therapeutic effect equivalent to that of the conventional therapeutic drug BPA was achieved.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：脳腫瘍 brain tumor BNCT CED boron MID Albumin

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高悪性度神経膠腫は正常脳へ浸潤性に発育するため手術単独では治療できず、術後放射線化学療法を行っても難治性である。すなわち腫瘍細胞選択的な後療法が非常に重要な役割を担う。ホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy; BNCT)は、正常脳細胞を温存し腫瘍細胞のみを選択的に破壊する粒子線治療で、その局所制御能力の高さと正常脳への影響の少なさより、悪性脳腫瘍患者の生命予後・機能予後改善に非常に期待されている。BNCTの治療効果はホウ素化合物の種類・投与方法などに大きく左右され、現在最も一般的に使用されるホウ素化合物はボロノフェニルアラニン (Boronophenylalanine; BPA) であり、高悪性度神経膠腫へのBPAを用いたBNCT臨床試験では非常に高い治療効果が得られたが十分とは言えず、深部腫瘍や多発性病変に対して長時間照射や多方向照射が必要な場合や、BPA耐性腫瘍細胞が存在する場合など、BPAを用いたBNCTでは治療困難な症例も散見されるため、新規ホウ素化合物開発は重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究ではBNCTのさらなる治療成績向上を目指し、多量のホウ素分子を腫瘍内に簡便に導入する手法として開発した新規ホウ素化合物「ホウ素クラスター結合マレイミド-ヒト血清アルブミンコンジュゲート (MID-AC)」を用いてドラッグデリバリーに不利な脳腫瘍動物モデルへのBNCTの有用性を評価する。

ヒト血清アルブミンには腫瘍選択性があり、これを利用し近年抗癌剤と結合させた薬剤開発が盛んに行われている。BNCTは脳腫瘍だけでなく頭頸部がん、悪性黒色腫、乳がんなど多種類の悪性腫瘍に対し臨床試験が進められており、本研究はその一端を担うべく臨床的意義の高い研究であると考えられる。

3. 研究の方法

F98 ラット神経膠腫モデルに対して、BPA、MID-ACをそれぞれ静脈内投与し、腫瘍、脳、血液、心臓、肺臓、肝臓、腎臓、脾臓、皮膚、筋肉に含まれるホウ素濃度 ($\mu\text{g Boron (B)}/\text{g}$)を測定した。中性子照射研究では、F98 ラット神経膠腫モデルを未治療群、中性子照射単独群、BPA投与2.5時間後中性子照射群、MID-AC投与2.5時間後中性子照射群、MID-AC投与24時間後中性子照射群の5群に分けて治療効果を評価し、各群に付与された物理線量、推定光子等価線量を算出した。被照射組織と各ホウ素化合物とで個々に決定される化合物固有の生物学的有効性(Compound biological effectiveness; CBE)を推定算出した。

4. 研究成果

F98 ラット神経膠腫モデルへMID-AC静脈投与終了2.5、12、24時間後の腫瘍、脳、血液中のホウ素濃度は、それぞれ 6.1 ± 2.0 (脳: 0.4 ± 0.1 、血液: 19.7 ± 9.8)、 8.5 ± 1.5 (脳: 0.4 ± 0.1 、血液: 15.3 ± 1.0)、 6.1 ± 0.2 (脳: 0.6 ± 0.4 、血液: 9.9 ± 1.5) $\mu\text{g B/g}$ であった。MID-ACの場合、ホウ素濃度は多くの臓器で経時的に低下したが、腫瘍、腎臓、脾臓ではホウ素が一定時間保持された。BPA静脈投与終了2.5、6、12、24時間後の腫瘍、脳、血液中のホウ素濃度は、それぞれ 20.6 ± 2.2 (脳: 5.5 ± 0.6 、血液: 7.7 ± 0.5)、 15.0 ± 3.4 (脳: 3.7 ± 0.6 、血液: 4.1 ± 0.4)、 9.1 ± 3.3 (脳: 2.5 ± 0.6 、血液: 2.9 ± 0.4)、 8.2 ± 0.8 (脳: 2.3 ± 0.3 、血液: 2.9 ± 0.4) $\mu\text{g B/g}$

であり、2.5 時間後の各臓器ホウ素濃度が最も高く、主に腎代謝によりホウ素濃度は徐々に低下した。以上から MID-AC を脳腫瘍モデルラットに対し静脈内投与することで 腫瘍内へのホウ素の取り込みが十分に得られ、かつ長時間に渡って腫瘍内に留まる性質をもつことがわかった。

中性子照射研究結果は F98 ラット神経膠腫モデルへの BNCT での生存期間中央値は、未治療群 24.5 日 [95%信頼区間(CI); 23-27 日]、中性子照射単独群 24.5 日 [95%CI; 23-27 日]、BPA 投与 2.5 時間後中性子照射群 31.5 日 [95%CI; 28-40 日]、MID-AC 投与 2.5 時間後中性子照射群 33.5 日 [95%CI; 23-40 日]、MID-AC 投与 24 時間後中性子照射群 33.0 日 [95% CI; 27-36 日]であった。MID-AC を用いた中性子照射群 2 群と未治療群との比較では統計学的に有意な差があり ($p < 0.05$, log-rank test)、BPA 投与 2.5 時間後中性子照射群との比較では有意な差がなかった (vs. MID-AC 投与 2.5 時間後中性子照射群; $p = 0.94$, vs. MID-AC 投与 24 時間後中性子照射群 $p = 0.67$, それぞれ log-rank test)。

BPA 投与 2.5 時間後中性子照射群で得られた脳腫瘍への推定光子等価線量は 10.8Gy-Eq であった。BPA 投与 2.5 時間後中性子照射群と MID-AC を用いた中性子照射群 2 群とは、生存期間に有意な差がないことから、取得される脳腫瘍への推定光子等価線量が同等であったと仮定した。CBE は、MID-AC 投与 2.5 時間後で 13.4 , MID-AC 投与 24 時間後で 12.3 と推定された。

各ホウ素化合物の有効性を評価するための指標である CBE は、脳腫瘍に対する BPA の CBE が 3.8 である一方、MID-AC では 12.3~13.4 と推定され、BPA の 3~3.5 倍であった。MID-AC は、能動輸送や受動輸送により腫瘍へ蓄積される血清アルブミンの特性を利用した化合物であり、今後は蛍光診断の導入も期待される。BPA 投与では経時的に低下する腫瘍内ホウ素濃度が、MID-AC 投与では長時間保持され、MID1 分子はホウ素-10 を 12 個含有するためその使用効率も高い。MID-AC は BPA とは異なる生物学的標的を持ち、BPA を用いた BNCT と同等の効果を供給する化合物であった。さらには、MID-AC 投与 2.5 時間後中性子照射群と投与 24 時間後投与群での治療効果は同等であり、MID-AC を持続投与せずとも中性子照射時間を調整可能であり、可変的な治療方法を供給しうる。BPA は腫瘍内滞留時間が短いため、臨床 BNCT では中性子照射中に BPA を持続静脈投与するなどの工夫を要する一方で、MID-AC では 1 回の静脈内投与から少なくとも 24 時間後まで BNCT の治療効果が低下しなかった。すなわち、MID-AC を用いた BNCT では、長時間照射や多方向照射が必要な深部腫瘍や多発性病変にも安定した BNCT を供給できる。さらに BPA 併用では腫瘍内ホウ素濃度を増加するだけでなく、BPA 抵抗性腫瘍細胞にも付加的な効果を発揮することが期待できる。これらのことから、MID-AC は現在の臨床 BNCT における課題を克服しうる有望な新規ホウ素化合物である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hideki Kashiwagi, Shinji Kawabata, Kohei Yoshimura, Yusuke Fukuo, Takuya Kanemitsu, Koji Takeuchi, Ryo Hiramatsu, Kai Nishimura, Kazuki Kawai, Takushi Takata, Hiroki Tanaka, Tsubasa Watanabe, Minoru Suzuki, Shin-Ichi Miyatake, Hiroyuki Nakamura & Masahiko Wanibuchi	4. 巻 40
2. 論文標題 Boron neutron capture therapy using dodecaborated albumin conjugates with maleimide is effective in a rat glioma model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Investigational New Drugs	6. 最初と最後の頁 255-264
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10637-021-01201-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 柏木秀基、川端信司、吉村亘平、福尾祐介、金光拓也、竹内孝治、二村元、平松亮、西村開、川井一輝、高田卓志、田中浩基、渡邊翼、鈴木実、小野公二、宮武伸一、中村浩之、鰐淵昌彦
2. 発表標題 ドデカボレート結合マレイミドアルブミンコンジュゲートを用いた ホウ素中性子捕捉療法
3. 学会等名 第39回 日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------