

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07602

研究課題名（和文）ホウ素中性子捕捉療法の治療効果とホウ素薬剤の腫瘍内滞留性との関連性の検討

研究課題名（英文）Investigation of the relationship between the therapeutic efficacy of boron neutron capture therapy and the residence of boron drugs in tumors.

研究代表者

和田 悠佑（Wada, Yusuke）

大阪公立大学・大学院獣医学研究科 ・特任講師

研究者番号：10866172

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）：間質量に違いがある2種類の膵臓癌細胞株PSN1およびCapan-1を用いて担癌モデルマウスを作成した。それぞれのマウスにBPAを腹腔内投与した1時間後に組織を採材し組織内のB濃度を測定したところ、間質の少ないPSN1細胞において組織の単位重量当たりのB濃度が高いことが確認された。また、それぞれのマウスにBPA投与後1時間で腫瘍に中性子を照射し、腫瘍増殖抑制効果を観察したところどちらも腫瘍抑制効果を示し、両者間で大きな違いは認められなかった。最後に、CR39を用いたオートラジオグラフィを実施し、照射時の腫瘍組織のBPAの分布を観察した。間質や細胞への分布に両者で大きな違いは認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在BNCTの治療効果予測は¹⁸F-FBPAを用いたPET検査によって行われている。しかし、BPAのマクロな取込み量だけではBNCT効果予測が不十分であることが今回の研究データから示唆された。本研究は、BPAの取込み量だけでなく組織中の間質の割合も考慮した治療効果予測の開発に向けた基礎的データとなると考えらえる。

研究成果の概要（英文）：Two pancreatic cancer cell lines, PSN1 and Capan-1, which differ in the amount of stroma, were used to create tumor-bearing mouse models. One hour after intraperitoneal administration of BPA to each mouse, tissue was harvested and the boron concentration in the tissue was measured. In addition, the tumors of each mouse were irradiated with neutrons one hour after BPA administration, and the tumor growth inhibitory effect was observed. Finally, alpha autoradiography using CR39 was performed to observe the distribution of BPA in tumor tissue at the time of irradiation. No significant difference in distribution to stroma and cells was observed between the two.

研究分野：放射線生物学

キーワード：ホウ素中性子捕捉療法 BPA 間質

1. 研究開始当初の背景

BNCT は腫瘍細胞選択的に取り込まれたホウ素 (10B) と中性子との核反応により発生する殺細胞効果の高い重粒子線 (線、7Li 粒子) によって殺細胞効果を狙う治療である。BNCT の治療適応は、ホウ素製剤ボロノフェニルアラニン (borono-phenylalanine, BPA) を放射性核種 18F で標識した化合物 (18F-BPA) を使用した Positron emission tomography (PET) 検査をによる 18F BPA の正常組織に対する腫瘍の取り込み比 (T/N 比) が高い値を示した場合、BNCT の適応可能と判断となる。しかし、18F-BPA-PET 検査の T/N 値は、BNCT 適応の判断には有用な検査であるが、効果の指標にはできない可能性がある。近年腫瘍内 BPA の滞留時間が延長し、BNCT の治療効果が向上するという報告であり、BPA の取込み量だけでは治療効果の予測としては不十分である可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は BNCT の治療効果の予測因子として組織全体としての 10B の取込みだけではなく、腫瘍組織の間質の割合が BNCT への効果に影響する可能性があると言われ、それを検証することを目的とする。間質を形成する割合の違う腫瘍細胞株を用いて、腫瘍組織の多様性 (間質の多寡、血流分布) が、BPA の滞留性並びに BNCT の抗腫瘍効果に与える影響を検討する。

3. 研究の方法

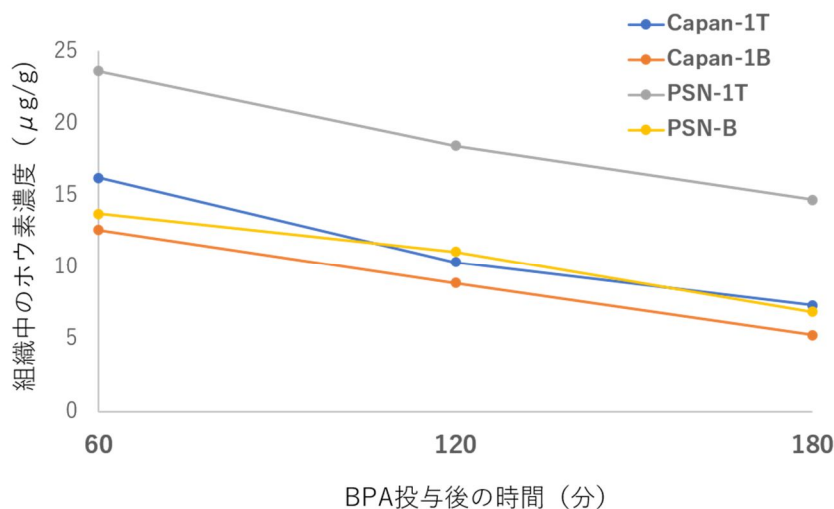
上記の仮説の検証のために間質の多い腫瘍組織と少ない腫瘍組織を形成する腫瘍細胞株が必要である。膵臓癌細胞株の PSN1 および Capan-1 細胞において間質の形成に大きく違いがあることが報告されていることから、この 2 種類の細胞を用いた。これらの細胞株を用いて作成した担癌マウスモデルに BPA 投与後、中性子照射を実施し腫瘍の増殖抑制効果について検証した。使用したマウスは雌性 7 週齢の Balbc nu/nu を用いた。また、誘導結合プラズマ発行分析 (ICP-AES) を用いてそれぞれの腫瘍組織への BPA の取込み量を、組織への BPA の分布をみるため固体飛跡検出器である CR39 を用いて測定した。

4. 研究成果

(1) 組織への BPA の取込み

それぞれの細胞株で作成された担癌マウスの腫瘍組織中の BPA の取込み量を測定した。間質の多い PSN-1 細胞の腫瘍組織が組織重量当たりの BPA の取込み量が多いことが確認された。(図 1)

図 1 BPA 投与後の組織 (血液中) のホウ素濃度の変化
(T: 組織中のホウ素濃度 B: 血液中のホウ素濃度)

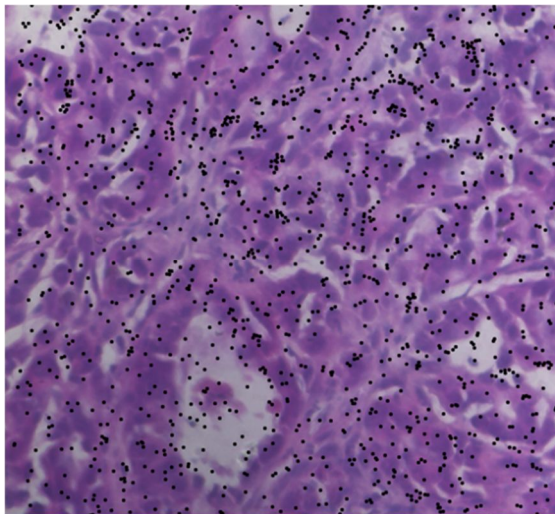


(2) 組織中の BPA の分布

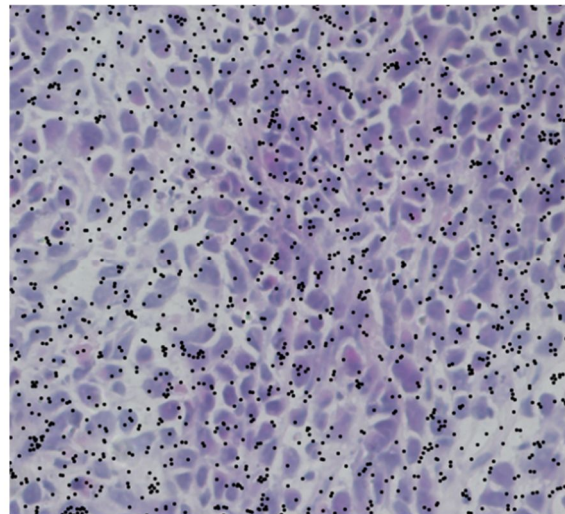
それぞれの細胞株で作成された担癌マウスの腫瘍組織中の BPA の分布について固体飛跡検出器 CR39 を用いた オートラジオグラフィ を行って可視化した。(図)

腫瘍組織内の BPA の分布は細胞内・間質への分布は細胞間で違いは認められなかった。

図2 エッチング後のCR39の顕微鏡画像



BPA 投与後 1 時間後 (Capan-1)

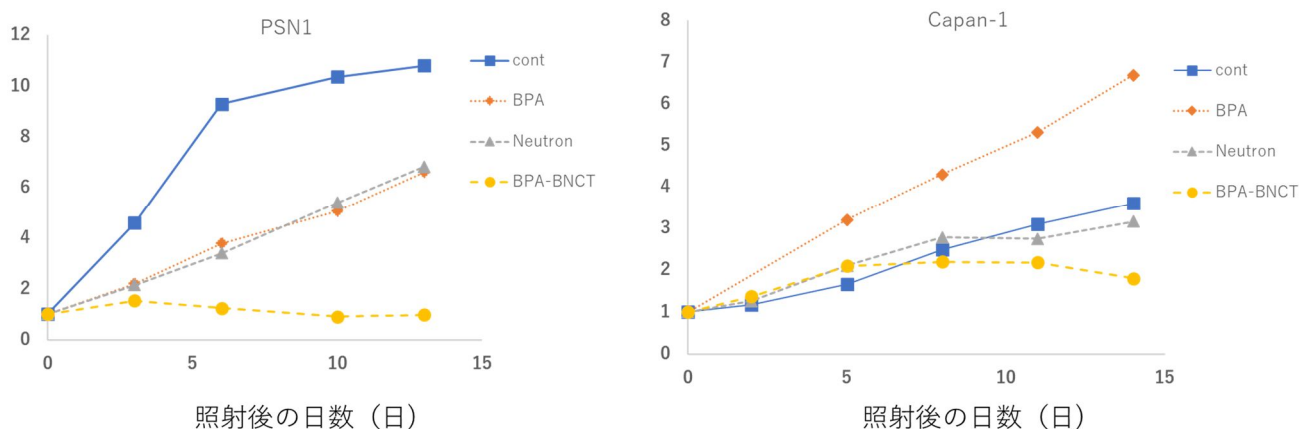


BPA 投与後 1 時間後 (PSN1)

(3) BNCT 後の腫瘍増殖抑制効果

それぞれの細胞株で作成された担癌マウスの BNCT 後の腫瘍増殖曲線を図3 に示す。

図3 各細胞で作成した担癌マウスに対する BNCT 後の腫瘍増殖曲線



間質の多寡および組織重量の BPA の取込み量の違いに関わらず、どちらの細胞においても BNCT による腫瘍抑制効果が認められた。

これらの結果から、既存の BNCT の治療効果予測に用いられるマクロな BPA の取込み量だけでは腫瘍抑制効果を予測するには不十分である可能性が考えられる。中性子の照射可能な時期が限られていたため、今回は膵臓癌以外の細胞での検証が実施できなかったが、今後更なる腫瘍細胞の検討が必要と考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	鈴木 実 (Suzuki Minoru) (00319724)	京都大学・複合原子力科学研究所・教授 (14301)	

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