

令和 6 年 4 月 30 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09176

研究課題名（和文）多剤併用のホウ素薬剤によるBNCTへ向けて

研究課題名（英文）Toward BNCT with Multi-Drug Boron Drugs

研究代表者

道上 宏之（Michiue, Hiroyuki）

岡山大学・中性子医療研究センター・准教授

研究者番号：20572499

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：BNCTにおける治療成功の可否は、腫瘍組織・腫瘍細胞への薬剤の取り込みに大きく依存する。医療承認のホウ素薬剤BPAは、アミノ酸輸送体（LAT-1）を介して腫瘍集積性を示す。まず、LAT-1に加えてグルコース輸送体（GLUT1, GLUT3）のバイオインフォマティクス解析をTCGAを用いてがん横断に行った。悪性脳腫瘍ではLAT-1の発現が高く、CA19-9高値の膵がんではGLUT1, GLUT3の発現が高かった。グルコース結合型ホウ素薬剤を創薬し、種々の悪性腫瘍を使っての取込評価、毒性評価、BNCT実験を行った。BNCTにおけるBPAに加えての新しい薬剤ラインナップ拡大へ向けた取り組みへ貢献した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BNCTは、化学療法としてのホウ素薬剤、放射線治療としての中性子照射により構成される、化学放射線療法である。中性源が原子炉より病院設置可能な加速器中性子源へと移行し、医療化への実現性が進んでいる。2020年にBPAの薬事承認がされ、BNCT成功の鍵は今後のホウ素薬剤ラインナップの拡充に大きく依存する。がん高発現のグルコース輸送体を標的とした交換外材結合の薬剤開発はこれまでに多く報告されているが、未だ成功例は無い。今回、グルコース結合ホウ素薬剤を利用することで、グルコース結合薬剤の問題点である脳への中枢神経障害の回避に成功した。今後のBNCT発展に貢献する新たな研究成果である。

研究成果の概要（英文）：The success of treatment in BNCT is highly dependent on the uptake of the drug into tumor tissue and tumor cells. The medically approved boron drug BPA exhibits tumor-accumulating properties via amino acid transporters (LAT-1). First, bioinformatics analysis of glucose transporters (GLUT1, GLUT3) in addition to LAT-1 was performed across cancers using TCGA. LAT-1 expression was high in malignant brain tumors, and GLUT1 and GLUT3 expression was high in pancreatic cancer with high CA19-9 levels. He has contributed to the efforts to expand the lineup of new drugs in addition to BPA in BNCT.

研究分野：脳神経外科

キーワード：ホウ素中性子捕捉療法 悪性脳腫瘍 ホウ素薬剤 悪性腫瘍 グルコース輸送体 プレシジョンメディスン 創薬研究 糖輸送体標的薬剤

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(ホウ素中性子捕捉療法)は、標的となる悪性腫瘍細胞へホウ素薬剤を導入させ、同部位に中性子を照射し、ホウ素と中性子の核反応により腫瘍細胞を殺傷する細胞レベルのがん治療法である(右図) BNCTは、2020年3月に加速器中性子源の医療機器承認、ホウ素薬剤の薬事承認、2020年6月より関西BNCT共同医療センターなど国内2か所で、再発頭頸部癌に対し世界初のBNCT保険診療を開始、続いて再発悪性神経膠腫にて申請段階である。国内においては、2019年11月より国立がん研究センターで皮膚悪性腫瘍へのBNCT企業治験が開始され、更に北欧ヘルシンキ大学病院にてBNCT企業治験が準備段階である。BNCTは、米国で生まれ、日本で発展し開花した、世界に誇るべきトップレベルのがん医療技術である。BNCTは、放射線治療に加えてホウ素薬剤の腫瘍への高集積性という化学療法の側面が強く、腫瘍細胞への特異的かつ高効率なホウ素薬剤の取り込みが治療の成否を担う。しかし、現在臨床に使用可能なホウ素薬剤は、アミノ酸(フェニルアラニン)にホウ素を結合させたBPAのみである。BPAは、腫瘍組織での高発現が確認されているアミノ酸輸送体(LAT-1)を介して、正常組織より腫瘍組織での高効率な導入が確認されており、悪性脳腫瘍(悪性神経膠腫・悪性髄膜種)を含む多くの悪性腫瘍でのLAT-1とBPA取り込みの相関性が報告されている。

2. 研究の目的

グルコース輸送体(GLUT)を介して導入可能なホウ素薬剤の創出

我々は、既存のホウ素薬剤BPAに加えて、更にホウ素薬剤のラインナップの拡大を目指した新規ホウ素薬剤開発に取り組む。

3. 研究の方法

- ① 公開脳腫瘍遺伝子データベースを用いた標的遺伝子探索 (bioinformatics 創薬)
- ② 糖結合ホウ素薬剤の 合成手法の確立、NMR,MS による物性評価
研究協力者と薬剤合成の確認とMS,NMR 等による純度,異性体等の物性の評価
- ③ 腫瘍細胞・正常細胞での薬剤取り込みの毒性評価,
- ④ 薬剤の細胞内分布評価と取り込み機序の確認(GLUT 経路)
- ⑤ 腫瘍微小環境(低グルコース環境)での薬剤取り込み評価
- ⑥ 中性子照射による抗腫瘍効果の検証 (京都大学複合原子力科学研究所)
- ⑦ 担癌モデルマウスを用いた薬物動態(腫瘍、各臓器)
PK/PD 実験, 臓器ホウ素濃度を測定

4. 研究成果

BNCTにおける治療成功の可否は、腫瘍組織・腫瘍細胞への薬剤の取り込みに大きく依存する。薬事承認のホウ素薬剤BPAは、アミノ酸輸送体(LAT-1)を介して腫瘍集積性を示す。

LAT-1に加えてグルコース輸送体(GLUT1, GLUT3)のバイオインフォマティクス解析をTCGAを用いてがん横断に行った。悪性脳腫瘍では、LAT-1高値であり、BPA-BNCTでの有効性が予想された。一方で、LAT-1低値群の膵がんにおけるLAT-1低値が顕著であった。膵がんデータベースにて、LAT-1低値群、特に悪性度の高い腫瘍マーカーCA19-

9 高値群で GLUT 1 , GLUT3 の高い傾向を示し、LAT-1 と逆相関であることを示した。すなわち、LAT-1 が高値群では BPA-BNCT での有効であり、LAT-1 低値群、すなわち GLUT 高値群では糖結合ホウ素薬剤による BNCT が有効であると予測された。

糖結合ホウ素薬剤を作成し、腫瘍マーカーCA19-9 高値、低値の細胞株へ投与実験を行った。CA19-9 高値の腫瘍株での取り込み亢進を岡山大学資源植物科学研究所の ICP (高周波誘導結合プラズマ) を用いて確認した。同時に、薬剤による毒性評価を行うために、同様の投与量における細胞増殖抑制効果について WST 評価にて検証を行った。その結果、いずれの細胞株においても明らかな細胞増殖抑制効果は示さず、BPA よりもグルコース結合薬剤での高い取り込みを確認できた。

グルコース輸送体阻害薬や細胞培養液中のグルコース濃度変化によるホウ素薬剤の細胞内取り込み評価を行った。その結果、糖結合ホウ素薬剤は、既存の BPA とは異なる標的を持つ有望な薬剤として作成された、毒性や水溶性などの明らかな問題点の無い薬剤として確認された。次に、担癌モデルを作成し、皮下投与及び腹腔内投与にて薬物動態評価を行った。

京都大学複合原子力科学研究所にて、細胞内取り込みを行った後に中性照射を行い、コロニフォーメーションアッセイにて、殺細胞評価について評価した。その結果、ホウ素取込量に一致して、グルコース結合ホウ素薬剤投与群での強力な殺細胞効果を確認した。

岡山大学動物資源部門による動物実験委員会よりの承認の後に、担癌モデルを構築し、薬剤投与の PK/PD 研究を行った。各臓器及び腫瘍での薬物動態評価を行い、投与に最適なポイントを検証した。

以上より、本プロジェクトにおいて、BNCT の課題である式のホウ素薬剤のラインナップに繋がる新たなホウ素薬剤創薬の大きな一歩を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 0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 Konishi Daisuke, Kishimoto Hiroyuki, Michiue Hiroyuki, Teraishi Fuminori, Kato Hironari, Tazawa Hiroshi, Yanai Hiroyuki, Yagi Takahito, Goel Ajay, Fujiwara Toshiyoshi	4. 巻 127
2. 論文標題 Regulatory T cells induce a suppressive immune milieu and promote lymph node metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 757 ~ 765
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41416-022-01838-y	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Komatsu Yasuhiro, Shigeyasu Kunitoshi, Kagawa Shunsuke, Michiue Hiroyuki, Tazawa Hiroshi, Goel Ajay, Fujiwara Toshiyoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 RNA editing facilitates the enhanced production of neoantigens during the simultaneous administration of oxaliplatin and radiotherapy in colorectal cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 00-00
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-17773-0	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Hattori Yasuhiko, Kurozumi Kazuhiko, Otani Yoshihiro, Uneda Atsuhito, Tsuboi Nobushige, Makino Keigo, Hirano Shuichiro, Fujii Kentaro, Tomita Yusuke, Oka Tetsuo, Matsumoto Yuji, Shimazu Yosuke, Michiue Hiroyuki, Kumon Hiromi, Date Isao	4. 巻 17
2. 論文標題 Combination of Ad-SGE-REIC and bevacizumab modulates glioma progression by suppressing tumor invasion and angiogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 242 ~ 242
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0273242	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Hata Nanako, Shigeyasu Kunitoshi, Yasui Kazuya, Umeda Hibiki, Takahashi Toshiaki, Kondo Yoshitaka, Kishimoto Hiroyuki, Mori Yoshiko, Teraishi Fuminori, Yamamoto Hideki, Michiue Hiroyuki, Nakamura Keiichiro, Tazawa Hiroshi, Fujiwara Toshiyoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 ADAR1 is a promising risk stratification biomarker of remnant liver recurrence after hepatic metastasectomy for colorectal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 00-00
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-29397-z	査読の有無 無
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4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 道上宏之 藤本卓也 金平典之 寺石文則 井川和代 近藤夏子 櫻井良憲 鈴木実 藤原俊義
2. 発表標題 Precision BNCT strategies targeting incurable pancreatic cancer.
3. 学会等名 第18回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 道上宏之
2. 発表標題 Precision BNCT へ向けたホウ素薬剤開発」
3. 学会等名 岡山大学中性子医療研究センター第6回シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 道上宏之
2. 発表標題 BSH/ペプチドDDSによる新規ホウ素薬剤開発
3. 学会等名 第17回日本中性子捕捉療法学会学術大会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 道上宏之
2. 発表標題 ホウ素薬剤開発に基づく これからのBNCT戦略
3. 学会等名 岡山大学中性子医療研究センターシンポジウム（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 悪性腫瘍治療薬	発明者 道上宏之	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-193305	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------