

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：14501

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19449

研究課題名(和文) 多面的癌制御でBNCTの効果を飛躍的向上に導く薬剤の基礎的研究

研究課題名(英文) Basic research on drugs that can dramatically improve the effectiveness of BNCT in multifaceted cancer control

研究代表者

福光 延吉 (Fukumitsu, Nobuyoshi)

神戸大学・医学研究科・客員准教授

研究者番号：40277075

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：SMA-グルコサミン-ホウ酸複合体(SGB)の安全性は問題ないと判断した。癌細胞集積性と腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果は、SGB複合体は低酸素状態にした後の腫瘍細胞に対して、強い細胞毒性効果を示した。SGB複合体を15 mg/kg (BA換算)の用量で静脈内投与したところ、SGB複合体はアルブミンに結合し、マウスでは約8時間の血漿半減期を示し、正常臓器の約10倍の腫瘍組織に蓄積した。SCCVII腫瘍マウスを以て、既存のホウ素化合物(BPA)の数十分の一の10Bの投与量で、SGB複合体は顕著な抗腫瘍効果を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新しい化合物SGBの安全性と腫瘍細胞集積性について新たな知見を得た。BNCTは加速器による治療法の開発で近年注目度の高い放射線治療である。一方、使用される薬剤についてはBPA以後、画期的なものは開発されていない。今後、新たな化合物の開発が多くおこなわれていくことが予想される。本研究はその一つとして医学の発展に寄与すると思われる。

研究成果の概要(英文)：The safety of SMA-glucosamine-boric acid complex (SGB) was determined to be acceptable. Cancer cell accumulation and antitumor effects on tumor cells showed that the SGB complex had a strong cytotoxic effect on tumor cells after hypoxia. When SGB complex was administered intravenously at a dose of 15 mg/kg (BA equivalent), SGB complex bound to albumin and had a plasma half-life of about 8 h in mice. In SCCVII-tumor mice, the SGB complex showed remarkable antitumor effects at a dose of 10B, a few tenths of the dose of existing boron compounds (BPA).

研究分野：BNCT

キーワード：BNCT DDS ナノ粒子

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子捕獲療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) は、局所的核分裂を利用して腫瘍特異的な殺細胞効果を達成する。¹⁰B の生体内分布は腫瘍に損傷を与えつつ正常組織障害を起こさないよう制御する必要がある。既存のホウ素製剤である BPA は、低分子であるが故の短い腫瘍滞留性を示し、連続的な投与が必要である。また、増殖活性が高い細胞に取り込まれる性質を有し、治療抵抗性に関わるとされる低酸素領域などの腫瘍内微小環境への効果誘導に欠点がある。さらなる BNCT の普及と適応拡大には、ワンショットで腫瘍に対し高集積・長滞留性を示す新規ホウ素製剤の開発と実用化が不可欠である。

2. 研究の目的

その候補薬剤として、我々はホウ酸 (BA) と安定な複合体を形成し、グルコサミンとホウ酸を共役させたユニークな水溶性合成高分子であるスチレン-マレイン酸高分子 (SGB) を開発した。申請者らが開発した化合物 SGB は、EPR 効果による癌細胞への¹⁰B 高集積をもたらす。高濃度の¹⁰B が中性子線の照射により多量の飛程の短いα線とリチウム核を発生させて癌細胞のみを攻撃する。ホウ酸による嫌氣的解糖系阻害(抗 Warburg 効果)が活性酸素を発生させ、アポトーシスを誘導する。グルコサミンによる小胞体へのストレス作用をひきおこす。小胞体ストレスによるカルレキチン漏出がアポトーシスへの増感作用として働く。単に DDS で腫瘍内に多くの¹⁰B を取り込むだけでなく、第二、第三の戦略を加えて、これら三つの作用を同時に行える。本研究では、この SGB を用いた安全性と癌細胞集積性を評価する。

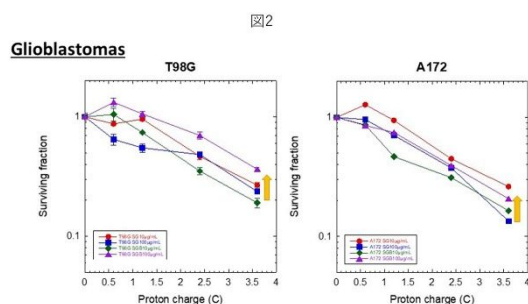
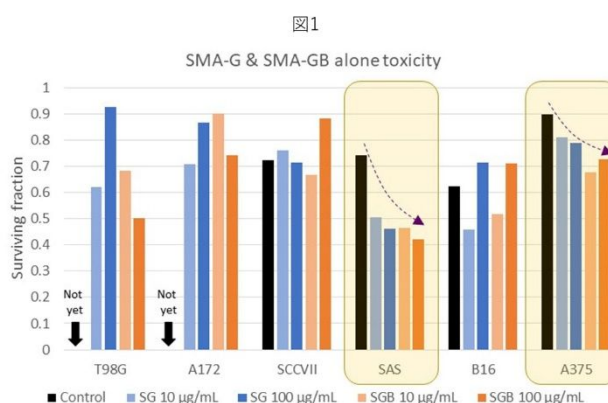
3. 研究の方法

SMA-グルコサミン-ホウ酸複合体(SGB)の安全性を繊維芽細胞を用いて毒性評価試験を行った。¹⁰B 濃度を段階的に変化させた SGB 溶液に培養した細胞をマルチプレートリーダーで解析した。その後、WST アッセイで細胞の生存率を求め、IC50 値を算出した。複数の腫瘍細胞 (脳神経膠芽腫、扁平上皮癌、メラノーマ各 2 種類) についても毒性を評価した。癌細胞集積性と腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果については、マウスに腫瘍を移植し、コントロール、BPA, SMA 投与群、およびコントロール、BPA, SMA 投与後に中性子照射群の 6 群に分類して腫瘍径の変化を計測した。さらに体重変化についても計測した。

4. 研究成果

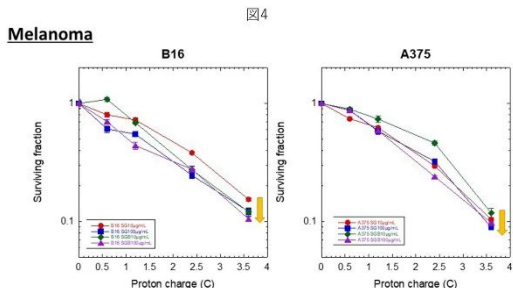
SMA-グルコサミン-ホウ酸複合体(SGB)の安全性と癌細胞集積性について評価した。繊維芽細胞を用いての毒性試験では、安全性については既存のホウ素化合物 BPA と同等で安全性については問題ないと判断した。腫瘍細胞では扁平上皮癌細胞の 1 つである SAS とメラノーマ細胞の 1 つである A375 ではコントロールに対して SG および SGB の生存率が低下する傾向を示した (図 1-4)。

癌細胞集積性と腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果については、SGB 複合体は低酸素状態にした後の腫瘍細胞に対して、強い細胞毒性効果を示した。SGB 複合体を 15 mg/kg (BA 換算) の用量で静脈内投与したところ、SGB 複合体はアルブミンに結合し、マウスでは約 8 時間の血漿半減期を示し、正常臓器の約 10 倍の腫瘍組織に蓄積した。

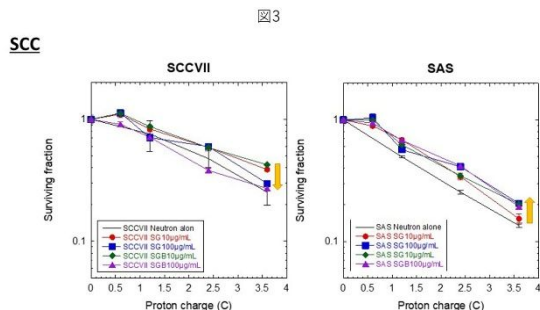


非投与の対照群と比較して、S180 腫瘍および C26 腫瘍の腫瘍増殖がそれぞれ有意に抑制された。さらに、SCCVII 腫瘍マウスを用い、SGB 複合体と中性子線の併用効果を確認したところ、BPA、SGB とともに中性子線照射で腫瘍径の著明な増殖抑制効果を認めた。

一方、コントロール群では中性子線照射による腫瘍増殖抑制効果は乏しかった。BPAに含まれるホウ素濃度は 24mg/kg であったが、SGB では 0.35 mg/kg であった。既存のホウ素化合物(BPA)の数十分の一の¹⁰Bの投与量で、SGB 複合体は顕著な抗腫瘍効果を示した。体重や血球に大きな変化は見ら

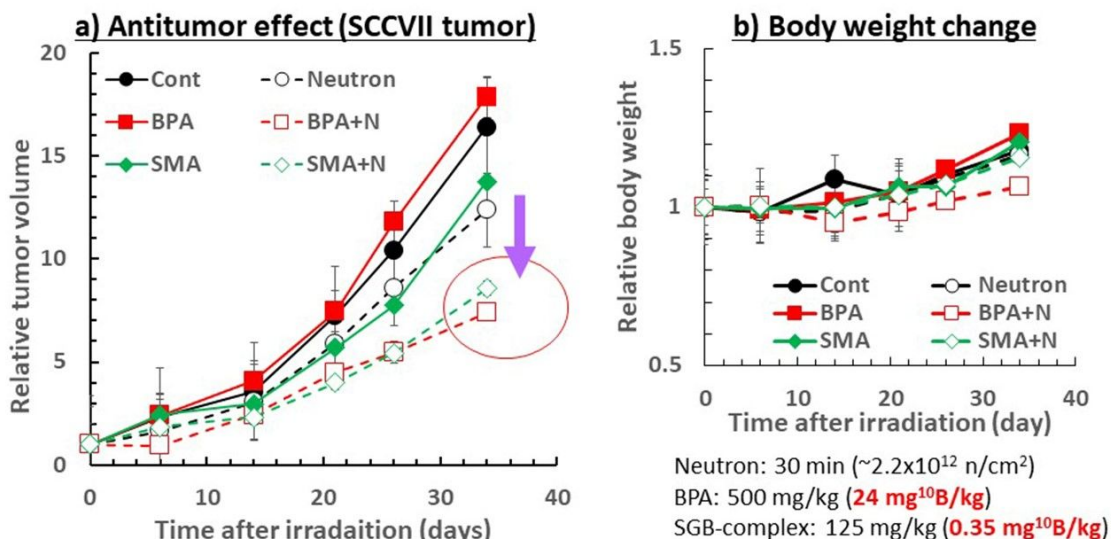


問題はクリアできており、低酸素状態にした後の腫瘍細胞に対しての強い細胞毒性効果を示したことで、非臨床から臨床研究へつなげられる可能性が見えてきた。



れず、安全な治療法であることが確認された(図5)。これらの結果から、SGB 複合体は遊離 BA による解糖系阻害により、進行癌が有する低酸素環境下でより強い抗腫瘍活性を示すとともに、BNCR による腫瘍増殖抑制という、少なくとも2つの異なるメカニズムによる抗腫瘍効果を有するユニークな新規ホウ素製剤であることが明らかとなった。安全性の

図5



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 Matsumoto Yoshitaka, Fukumitsu Nobuyoshi, Ishikawa Hitoshi, Nakai Kei, Sakurai Hideyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 A Critical Review of Radiation Therapy: From Particle Beam Therapy (Proton, Carbon, and BNCT) to Beyond	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 825 ~ 825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm11080825	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 Fukumitsu Nobuyoshi, Matsumoto Yoshitaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Development of an Imaging Technique for Boron Neutron Capture Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2135 ~ 2135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10082135	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 前田浩、ワリウムイスラム、松本孔貴、方軍、福光延吉、澤智裕
2. 発表標題 革新的多機能性ホウ素含有ナノメディシン(SGB)による癌治療：EPR効果依存的腫瘍デリバリーによる複合的抗がん作用。
3. 学会等名 第37回日本DDS学会
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
研究分担者	澤 智裕 (Sawa Tomohiro) (30284756)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授 (17401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	松本 孔貴 (Matsumoto Yoshitaka) (70510395)	筑波大学・医学医療系・助教 (12102)	
研究分担者	沼尻 晴子（橋井晴子） (Numajiri Haruko) (00712845)	筑波大学・附属病院・病院講師 (12102)	

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