

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02693

研究課題名(和文) BNCTにおける治療局所・全身性応答と治療奏効性、副作用のバイオマーカーの同定

研究課題名(英文) Research for local and systemic response of BNCT and identification of biomarkers related to its efficacy and side effects

研究代表者

益谷 美都子 (Masutani, Mitsuko)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：60238904

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：BNCT (boron neutron capture therapy)はがんに対する選択的放射線治療の一種であり、がん細胞に高い選択性を示すホウ素製剤を用いて、短飛程の線などの粒子線を放出することを応用した治療法である。本研究ではBNCTの治療条件での照射下のがん細胞死の早期応答に注目し、局所的及び全身性の治療奏効性、副作用と関連するバイオマーカーの同定の研究を行った。トランスクリプトーム、プロテオーム解析等により複数の早期のバイオマーカー候補因子の解析を行った。BNCT後のHMGB1の早期の細胞外漏出やマウス移植腫瘍モデルにおいて血中への漏出がBNCTの効果と関連する可能性を見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BNCTの大きな課題の一つとして、効果や副作用を早期に予測、判定することが難しいことである。BNCTが効果を得るには、薬剤の腫瘍部位への到達、中性子線照射の詳細な測定が必要だが、これらの照射中の測定は未だ困難である。

本研究で見いだしたHMGB1などのBNCT後の早期応答に関する複数の候補因子はBNCTの治療の奏効性や副作用と関連するバイオマーカーとしても有用な基盤的資料となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：BNCT (boron neutron capture therapy) is a selective radiation therapy for cancer cells that utilizes boron carrier drugs targeting cancer cells. Particle beams including alpha ray with short path cause selective killing of cancer cells in BNCT. In this study, we carried out research for identification of local and systemic biomarkers for early response of BNCT. Using transcriptome and proteome and other analyses, we found multiple biomarker candidate molecules including HMGB1, which show an early extracellular release and release in blood in a mouse xenograft model.

研究分野：腫瘍学 放射線生物学

キーワード：BNCT 中性子 バイオマーカー HMGB1 プロテオーム

1. 研究開始当初の背景

BNCT (boron neutron capture therapy: ホウ素中性子捕捉療法) はがんに対する放射線治療の一種であり、がん細胞に高い選択性を示すホウ素製剤を用いて、熱中性子とホウ素同位体が反応して短飛程の線などの粒子線を放出することを応用した治療法である。大きな課題の一つとして、BNCTの効果や副作用を早期に予測、判定することが難しいことである。BNCTが効果を得るには、薬剤の腫瘍部位への到達、中性子線照射の詳細な測定が必要だが、これらの照射中の測定は未だ困難である。

治療の奏効性、副作用と関連するバイオマーカーの研究は十分には行われていない。本研究はBNCTのバイオマーカー候補の同定を目的に行う。腫瘍の縮退や副作用と関連を示すタンパク質や遺伝子があれば、BNCTにより変動するバイオマーカーとして治療の効果を予測することが可能となる

2. 研究の目的

Boron neutron capture therapy (BNCT: ホウ素中性子捕捉療法) は薬剤併用によるがんに対する粒子線による放射線治療であり、熱中性子とホウ素が反応してアルファ線やLi線が放出されることによる。BNCTでは、細胞レベルで線量分布のコントロールが可能であり、高い腫瘍選択性が得られるため、奏効率の向上と共に副作用の軽減が期待されているが、治療の奏効性、副作用と関連するバイオマーカーの研究は十分には進んでいない。

本研究ではBNCT条件での治療条件での照射下におけるがん細胞死の早期応答に注目し、局所的及び全身性の治療の奏効性、副作用と関連するバイオマーカーの同定を行う。

本研究はBNCTの治療の奏効性や副作用と関連するバイオマーカーとしても有用な基盤的資料を与えると考えられる。

3. 研究の方法

がん細胞培養系、マウスモデルなどを用いてトランスクリプトーム、プロテオーム解析等から局所的及び全身性の治療の奏効性、副作用と関連するバイオマーカーの同定を行う。

4. 研究成果

本研究ではBNCT条件での治療条件での照射下におけるがん細胞死の早期応答に注目する。細胞レベル、マウスモデルでトランスクリプトーム、プロテオーム解析等から局所的及び全身性の治療の奏効性、副作用と関連するバイオマーカーの研究を行った。トランスクリプトーム、プロテオーム解析などより複数の早期のバイオマーカー候補因子の解析を行った。ガンマ線照射後とは異なり、BNCT照射後のHMGB1の早期の細胞外漏出が口腔がんやメラノーマ細胞で観察された。口腔がんのマウス移植モデルでもBNCT後、細胞外漏出と、血漿中への漏出は早期の腫瘍の縮小後も観察された。HMGB1はBNCT治療の早期の応答性のバイオマーカーとして有用な可能性が考えられる。

プロテオーム解析の結果、口腔がん細胞株において¹⁰B-p-boronophenylalanine (BPA)を用いたBNCTでの中性子線照射24時間以内に、細胞外にはこれまで報告したHMGB1以外にextracellular vesicles (EVs)において、アポトーシス、DNA修復、炎症応答に関連するタンパク質レベルが上昇することを見出した。BPA処理の有無は非照射および中性子線照射後の両

方のEVsにおけるタンパク質profileに大きく影響した。これらのタンパク質は治療の奏効性、副作用と関連するバイオマーカーの候補となる可能性があり、これらの検証の研究が今後必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Imamichi, S, Chen, L, Ito T, Tong, Y, Onodera, T, Sasaki, Y, Nakamura S, Mauri PL, Sanada Y, Igaki H, Murakami Y, Suzuki M, Itami J, Masunaga S, Masutani M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Extracellular release of HMGB1 as an early potential biomarker for the therapeutic response in a xenograft model of boron neutron capture therapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology	6. 最初と最後の頁 420
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biology11030420.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Perico D, Di Silvestre D, Imamichi S, Sanada Y, Masutani M, Mauri PL.	4. 巻 38
2. 論文標題 Systems biology approach to investigate biomarkers, Boron-10 carriers and mechanisms useful for improving BNCT.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Biother Radiopharm.	6. 最初と最後の頁 152-159
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/cbr.2022.0053.	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 該当する

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 2件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 S. Imamichi, Lichao Chen, Tong Ying, Yuka Sasaki, Takae Onodera, Minoru Suzuki, Shinichiro Masunaga, Mitsuko Masutani.
2. 発表標題 Increase of HMGB1 level released from cancer cells after BNCT irradiation and its role in the radiation response.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Lichao Chen, S. Imamichi, Tong Ying, Yuka Sasaki, Takae Onodera, S Masunaga, M. Masutani.
2. 発表標題 The roles of GM-CSF and inflammatory/immune cascades in the tumor cell response to boron neutron capture therapy (BNCT).
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 益谷美都子
2. 発表標題 加速器型ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の生物研究と動向
3. 学会等名 QMFライフサイエンス研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shoji Imamichi, Satoshi Nakamura, Yuka Sasaki, Chen Lichao, Takae Onodera, Makoto Ihara, Hiroyuki Okamoto, Yoshihisa Abe, Kenji Sshimada, Masaru Nakamura, Yoshio Imahori, Jun Itami, Mitsuko Masutani.
2. 発表標題 Evaluation of the biological effectiveness in cells and mice for BNCT system in National Cancer Center Hospital
3. 学会等名 ICRR 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Igaki, Satoshi Nakamura, Shoji Imamichi, Mitsuko Masutani, and Jun Itami et al.
2. 発表標題 A clinical trial of lithium-targeted accelerator-based boron neutron capture therapy at National Cancer Center Hospital.
3. 学会等名 yBNCT10 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥谷直紀、今道祥二、Chen, Lichao、名取 宥哉、佐々木由香、小野寺貴恵、前田祐斗、井原 誠、真田 悠生、中村哲志、伊丹 純、増永慎一郎、益谷美都子
2. 発表標題 がん細胞におけるホウ素中性子捕捉反応後の早期の遺伝子発現変動の解析
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shoji Imamichi, Yuka Sasaki, Makoto Ihara, Takae Onodera, Chen Lichao, Satoshi Nakamura, Hiroyuki Okamoto, Yoshio Imahori, Jun Itami, Mitsuko Masutani.
2. 発表標題 Biological evaluation of the BNCT system in National Cancer Center Hospital using cells and mice
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Lichao Chen, Shoji Imamichi, Takae Onodera, Yuka Sasaki, Makoto Ihara, Yu Sanada, Satoshi Nakamura, Jun Itami, Shinichiro Masunaga, Mitsuko Masutani.
2. 発表標題 The roles of GM-CSF in the response of cancer cells after BNCT
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Lichao Chen, Shoji Imamichi, Takae Onodera, Yuka Sasaki, Makoto Ihara, Yu Sanada, Satoshi Nakamura, Jun Itami, Shinichiro Masunaga, Mitsuko Masutani.
2. 発表標題 The roles of GM-CSF in the response of cancer cells after BNCT
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥谷直紀、今道祥二、Chen, Lichao、名取 宥哉、佐々木由香、小野寺貴恵、前田祐斗、井原 誠、真田 悠生、中村哲志、伊丹 純、増永慎一郎、益谷美都子
2. 発表標題 がん細胞におけるホウ素中性子捕捉反応後の早期の遺伝子発現変動の解析
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今道祥二、佐々木由香、小野寺貴恵、益谷美都子
2. 発表標題 BNCT治療線量処置によるSAS細胞及び移植腫瘍でのHMGB1の上昇
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 益谷美都子、今道祥二、Lichao Chen、佐々木由香、小野寺貴恵、中村哲志、増永慎一郎、鈴木実、井垣浩、伊丹純
2. 発表標題 BNCTの生物学的特性の基盤的理解へ向けて
3. 学会等名 放射線腫瘍学会生物部会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Lichao Chen, Shoji Imamichi, Ying Tong, Takae Onodera, Yuka Sasaki, Yu Sanada, Satoshi Nakamura, Hiroshi Igaki, Jun Itami, Minoru Suzuki, Shinichiro Masunaga, Mitsuko Masutani
2. 発表標題 The analysis of systemic function of GM-CSF during boron neutron capture therapy
3. 学会等名 第17回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mitsuko Masutani, Ying Tong, Davide Perico, Dario Di Silvestre, Lichao Chen, Shoji Imamichi, Yu Sanada, Satoshi Nakamura, Masamichi Ishiai, Hiroshi Igaki, Minoru Suzuki, Pier Luigi Mauri
2. 発表標題 Proteomic analysis of extracellular vesicles in oral cancer SAS cells after BNCT
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 Ying Tong, Lichao Chen, Shoji Imamichi, Yu Sanada, Satoshi Nakamura, Yuka Sasaki, Tadashige Nozaki, Hiroshi Igaki, Masamichi Ishiai, Minoru Suzuki, Shinichiro Masunaga, Mitsuko Masutani
2. 発表標題 The role of GM-CSF in the early response of oral cancer SAS cells to BNCT and gamma-irradiation
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

〔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
研究協力者	今道 祥二 (Imamichi Shoji)		
研究協力者	童 穎 (Tong Ying)		
研究協力者	チェン ライチャオ (Chen Lichao)		
研究協力者	佐々木 由香 (Sasaki Yuka)		
研究協力者	真田 悠生 (Sanada Yu)		

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
研究協力者	増永 慎一郎 (Masunaga Shinichiro)		
研究協力者	鈴木 実 (Suzuki Minoru)		
研究協力者	マウリ ピエルイジ (Mauri PierLuigi)		
研究協力者	井垣 浩 (Igaki Hiroshi)		
研究協力者	石合 正道 (Ishiai Masamichi)		

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