

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09122

研究課題名(和文) 難治性消化器がんを標的としたホウ素中性子捕捉療法の開発と効果予測マーカーの探索

研究課題名(英文) Development of boron neutron capture therapy targeting gastrointestinal cancer and search for biomarkers of its efficacy

研究代表者

寺石 文則 (Teraishi, Fuminori)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：40432661

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)：ホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy; BNCT)は、がん細胞にホウ素を取り込ませ、中性子照射によりがん細胞を選択的に殺傷効果を得る治療である。本研究で、新規ホウ素薬剤であるグルコースBSHを膵がん細胞株に投与し、がん細胞内のホウ素取り込みを確認した。続いて、新規ホウ素薬剤を用いたBNCT評価実験(in vitro)として、グルコースBSHを取り込んだ膵がん細胞株に中性子照射を行い、高い殺細胞効果を確認した。さらにin vivo実験を行い、膵がん細胞株の皮下腫瘍モデルマウスにおいてグルコースBSHを投与後に中性子照射を行い、腫瘍増殖抑制効果があることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で、膵がん細胞株においてBNCTによる抗腫瘍効果がin vitro、in vivoで確認できた。脳腫瘍に対するBNCTは病院設置型加速器を用いて臨床試験が行われている段階であり、研究レベルより一般治療への移行が間近であり、これまでBNCTの有用性が報告されている脳腫瘍、悪性黒色腫、頭頸部がんに加え、膵がんに対するBNCTの臨床応用の可能性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) is a next-generation particle therapy in which boron is incorporated into cancer cells and selectively killed by neutron irradiation. In this study, glucose BSH, a novel BNCT agent, was administered to a pancreatic cancer cell lines, and boron uptake in cancer cells was confirmed. Subsequently, as a BNCT evaluation experiment in vitro using the novel BNCT agent, pancreatic cancer cell lines that had taken up glucose BSH were irradiated with neutrons, and the high cell-killing effect was confirmed. Furthermore, in vivo experiments were conducted in a mouse model of subcutaneous tumor of a pancreatic cancer cell line, in which glucose BSH was administered followed by neutron irradiation, and it was confirmed that the agent had a tumor growth inhibitory effect.

研究分野：消化器外科

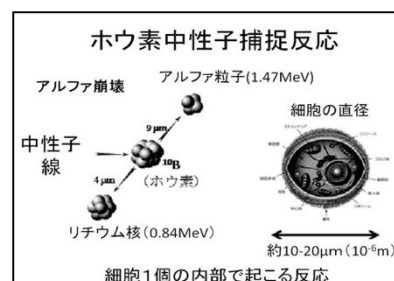
キーワード：ホウ素中性子捕捉療法 膵がん ホウ素薬剤 グルコース輸送体 グルコースBSH

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy; BNCT) は、がん細胞にホウ素を取り込ませ、中性子照射によりがん選択的殺傷効果を得る次世代粒子線治療である。脳腫瘍に対する BNCT は病院設置型加速器を用いて臨床試験が行われている段階であり、研究レベルより一般治療への移行が間近であった。一方で、難治性消化器がんを標的とした BNCT に関する報告はなく、難治性消化器がんを標的とした BNCT の有用性を評価し、個別化医療として臨床応用可能かどうか検証する必要があった。



2. 研究の目的

本研究の目的は難治性消化器がんである膵がんに対する BNCT の抗腫瘍効果を *in vitro*、*in vivo* モデルで実証するとともに、BNCT の抗腫瘍効果を予測するバイオマーカーの探索を行うこと、また BNCT に必須であるホウ素薬剤に関して、膵がんの遺伝子解析結果をもとに新規ホウ素薬剤の開発とその効果を検証することである。

3. 研究の方法

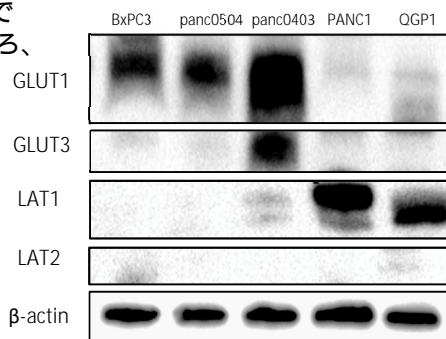
本研究は、難治性消化器がんを標的とした新規ホウ素薬剤を用いた BNCT (ホウ素中性子捕捉療法) の開発・実用化を目指すもので、ホウ素薬剤として BPA と新規開発したグルコース BSH を用いた。

1. バイオインフォマティクスでの標的遺伝子解析
BNCT に用いるグルコース BSH の標的であるグルコーストランスポーター (GLUT1) と BPA の標的である LAT1 の消化器がん細胞株での発現を解析した。
2. 消化器がん細胞株における標的遺伝子評価
消化器がん細胞株を用い、ウェスタンブロット法で GLUT1 および LAT1 のタンパク発現を確認した。
3. 新規ホウ素薬剤の細胞内取込
ホウ素薬剤を消化器がん細胞株に投与し、細胞内のホウ素濃度を測定した。
4. 新規ホウ素薬剤を用いた BNCT 評価 (*in vitro*)
グルコース BSH を用いて、京都大学複合原子力科学研究所で BNCT 実験を行った。抗腫瘍効果はコロニーフォーメーションアッセイで評価した。
5. 膵癌皮下モデルマウス薬物動態評価
マウスの皮下に膵がん細胞を移植し、グルコース BSH を投与したのち、薬物動態を評価した。
6. グルコース BSH 取り込み膵癌モデルマウスへの BNCT
マウスの膵がん皮下腫瘍モデルを用い、グルコース BSH を投与後に中性子照射を行い、腫瘍増殖抑制効果を評価した。
7. 膵がん臨床サンプルを用いた遺伝子解析 (バックアッププロジェクト)
マイクロアレイおよび RNA-seq のサンプル作成・解析に進展し、膵癌予後規定標的遺伝子の探索を行った。

4. 研究成果

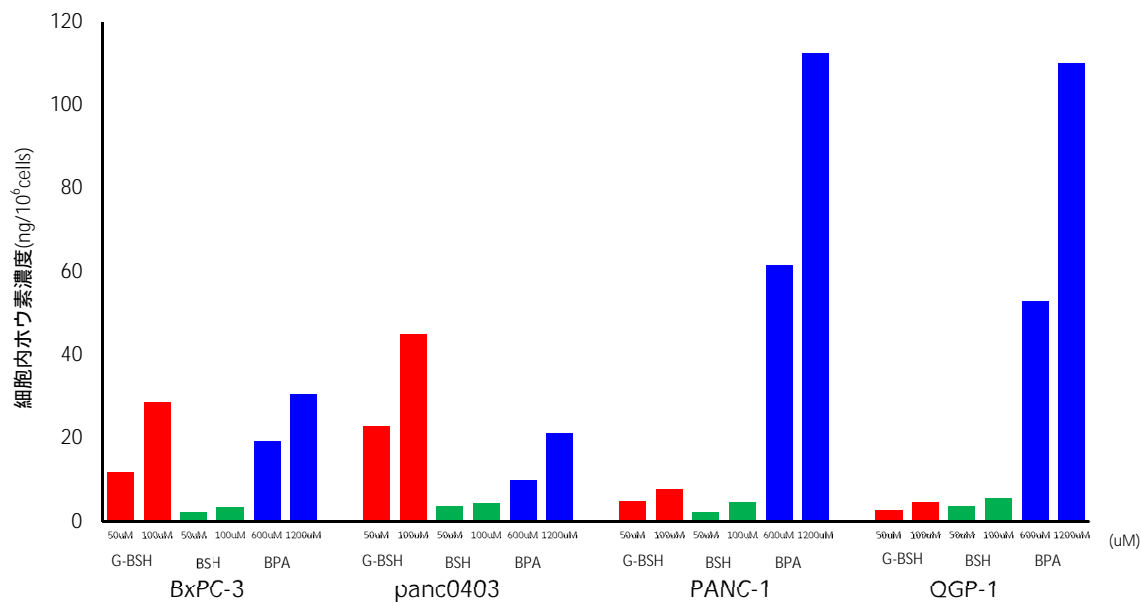
3年の研究期間で以下の結果を得た。

1. バイオインフォマティクスでの標的遺伝子解析
BNCT に用いるグルコース BSH の標的であるグルコーストランスポーター (GLUT1) と BPA の標的である LAT1 の消化器がん細胞株での発現を、公開データベースを用いて解析した。
2. 消化器がん細胞株における標的遺伝子評価
消化器がん細胞株を用い、ウェスタンブロット法で GLUT1 および LAT1 のタンパク発現を確認したところ、公開データベースの解析結果と一致していた。



3. 新規ホウ素薬剤の細胞内取込

ホウ素薬剤を消化器がん細胞株に投与し、誘導結合プラズマ質量分析法を用いて細胞内のホウ素濃度を測定したところ、がん細胞内へのホウ素の取り込みが確認できた。



4. 新規ホウ素薬剤を用いた BNCT 評価 (in vitro)

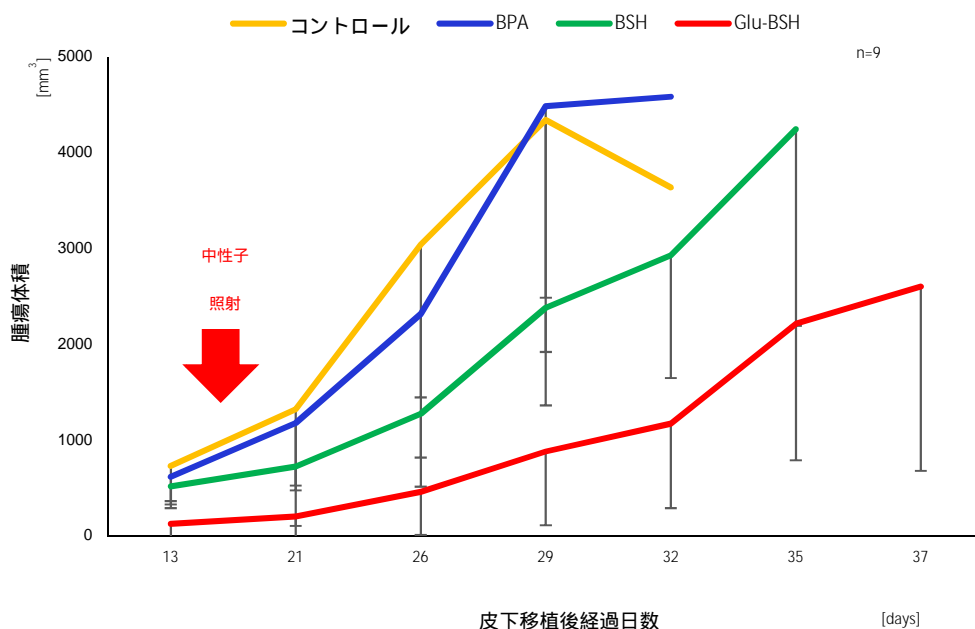
グルコース BSH を用いて、京都大学複合原子力科学研究所で BNCT 実験を行った。抗腫瘍効果はコロニーフォーメーションアッセイで評価し、グルコース BSH を取り込んだがん細胞株で殺細胞効果を確認した。

5. 膵癌皮下モデルマウス薬物動態評価

マウスの皮下に膵がん細胞を移植し、グルコース BSH を投与したのち、薬物動態を評価した。腫瘍/正常組織でのホウ素濃度測定から、腫瘍選択的にホウ素取り込みが確認できた。

6. グルコース BSH 取り込み膵癌モデルマウスへの BNCT

マウスの膵がん皮下腫瘍モデルを用い、グルコース BSH を投与後に中性子照射を行い、腫瘍増殖抑制効果があることを確認した。現在、再現性を確認中である。



7. 膵がん臨床サンプルを用いた遺伝子解析（バックアッププロジェクト）
マイクロアレイおよび RNA-seq のサンプル作成・解析に進展し、膵癌予後規定標的遺伝子の探索と共に、アミノ酸輸送体関連分子ならびに新規ホウ素薬剤治療のための標的分子をバイオインフォマティクスにより同定すべく、プロジェクト継続中である。

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	藤原 俊義 (Fujiwara Toshiyoshi) (00304303)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	
研究分担者	道上 宏之 (Michiue Hiroyuki) (20572499)	岡山大学・中性子医療研究センター・准教授 (15301)	
研究分担者	重安 邦俊 (Shigeyasu Kunitoshi) (70544071)	岡山大学・大学病院・助教 (15301)	

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