

令和 6 年 6 月 12 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：21K07730

研究課題名（和文）新規ホウ素製剤による同種造血幹細胞移植後の閉塞性細気管支炎治療の開発

研究課題名（英文）Development of a novel boron agent for the treatment of bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

研究代表者

西森 久和（NISHIMORI, HISAKAZU）

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：70756064

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：同種造血幹細胞移植後の肺合併症である閉塞性細気管支炎に対する新しい治療法として、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の有用性を研究しました。新規ホウ素製剤OKD-001は、BNCTにおける細胞内局在を考慮することで、その薬効が大きく異なることを明らかにする研究を進め、論文化しました。また、ガドリニウム中性子補足療法（GNCT）にも着目し、BNCTと比較した分子特性を推定する研究を進め論文投稿をいたしました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同種造血幹細胞移植後の肺合併症である閉塞性細気管支炎に対する治療選択肢が少ない中、ホウ素中性子捕捉療法やガドリニウム中性子補足療法が全く新しい作用機序による治療法として確立すれば、より多くの同種移植患者さんを救うことができるため、社会的意義は大きいと考えます。また、学術的にも新治療法として臨床試験などの更なる研究が行われ、新しいエビデンスの創出が期待されます。

研究成果の概要（英文）：We investigated the usefulness of boron neutron capture therapy (BNCT) as a new treatment for bronchiolitis obliterans, a pulmonary complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. We conducted research on a novel boron formulation OKD-001 and published a paper demonstrating that its efficacy differs greatly when its subcellular localization in BNCT is taken into account. We also focused on gadolinium neutron capture therapy (GNCT), and conducted research to estimate its molecular characteristics compared to BCNT, which was submitted for publication.

研究分野：造血細胞移植

キーワード：ホウ素中性子捕捉療法 同種造血幹細胞移植 閉塞性細気管支炎

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

同種造血幹細胞移植は移植片対白血病 (GVL) 効果により白血病などの血液悪性疾患に治療をもたらす治療法として確立しています。本邦でも年間約 3500 例 ~ 4000 例の同種造血幹細胞移植が行われていますが、移植後に合併する移植片対宿主病 (graft-versus-host disease:GVHD) は致死合併症として今日なお克服すべき課題です。

移植後 100 日以降にみられる慢性 GVHD は、移植症例の 30-50% にみられ、晩期死亡の主な原因となっています。慢性 GVHD は、移植された造血幹細胞により免疫が再構築される段階で、自己抗原反応性リンパ球が出現し自己免疫疾患に類似した臨床像を呈すると想定されています。特に、移植後の閉塞性細気管支炎 (BO) は、病理学的に非可逆的な細気管支粘膜下あるいは周囲の線維化による細気管支内腔狭小化と閉塞をきたし、3 年の BO 関連死亡率は 65% と予後は極めて不良です。ステロイド、モンテルカスト、マクロライド系抗生剤などの治療法が報告されているが改善する例は少なく、根本的な治療としては肺移植のみという現状において、移植後 BO の治療法の開発は喫緊の課題です。

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT: Boron Neutron Capture Therapy) は、がん細胞内のホウ素原子と照射された中性子が核反応し、発生する強力な粒子線によって細胞を死滅させる治療です。粒子線の飛距離は細胞 1 個の直径よりも短いため、隣接する正常細胞を傷害しない細胞選択的治療です。しかし、がん細胞内にホウ素薬剤を高濃度に集積させるのが難しいという課題があります。

新規ホウ素製剤 OKD-001 は、岡山大学で開発されたペプチド A6K 水溶液 (スリー・ディー・マトリックス社) とホウ素薬剤 BSH 水溶剤の混合剤であるが、両剤を混合することによりナノ粒子様構造体が形成され、CD44 を介したエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれることを見出しました (Cells 2020)。

2. 研究の目的

本研究では新規ホウ素製剤 OKD-001 による BNCT が、ペプチド A6K が有する細胞外マトリックスを mimic (類似) した DDS (ドラッグデリバリーシステム) を使って、CD44 高発現細胞である活性化リンパ球とマクロファージにホウ素薬剤 BSH を取り込ませることにより、細胞選択的な副作用の少ない BO 治療法を開発することを目的とします。

移植後 BO は、リンパ球・単球・マクロファージなどの様々な血液細胞が関与する病態であり、単一のサイトカインあるいは細胞をターゲットにした治療法では有効性が示されていません。さらに、正常な細胞と病的細胞が混在する生体内で、細胞選択的な除去方法の開発が求められています。

3. 研究の方法

OKD-001 が実際に活性化リンパ球およびマクロファージに効率よく取り込まれることを証明するための実験と、また細胞内のホウ素濃度の時間的推移を観察する実験を計画していましたが、コロナ禍の中で実験実施施設間の移動が困難となり、ガドリニウム中性子補足療法 (GNCT) にも着目し、BCNT と比較した分子特性を推定する実験をおこないました。

本研究では、日本原子力研究開発機構 (JAEA) の放射線挙動解析研究グループが開発した粒子・重イオン輸送計算コードシステム (PHITS) を用いました。様々な細胞内小器官へホウ素が局所集積した場合の細胞核線量を PHITS によるマイクロドシメトリーで解析し、Boronophenylalanine (BPA) と同等の線量が期待できる BPA 等価線量濃度を推算しました。

4. 研究成果

理想的なホウ素製剤の特性は核や核小体を標的とするものであり、そのような特徴を有するホウ素製剤が開発された場合、BNCT による抗癌作用を誘導するのに必要なホウ素送達量を最大で約 285 倍まで低下させても良いことがわかりました。また、ホウ素製剤の局在によっては、必ずしも核内に送達されなくても十分な効果が見込めることも明らかにしました。

このことは、細胞内局在に着目したホウ素製剤開発を行うことで、従来のホウ素製剤開発で癌組織への送達量の目標値とされてきた 15~40ppm といった濃度にとらわれる必要がないことを示唆しており、これまでになかった革新的なホウ素製剤の社会導入を強く後押しするものであると考えています。

これにより、新たなホウ素製剤の開発とそれによる BNCT の治療効果向上と適応症例の拡大

につながるものが強く期待されます。

また、ガドリニウム中性子補足療法 (GNCT) にも着目し、BCNT と比較した分子特性を推定する研究を進め論文投稿をいたしました。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takafumi Shigehira, Tadashi Hanafusa, Kazuyo Igawa, Tomonari Kasai, Shuichi Furuya, Hisakazu Nishimori, Yoshinobu Maeda, Hiroyuki Michiue, Atsushi Fujimura	4. 巻 6
2. 論文標題 Particle and Heavy Ion Transport Code System-Based Microdosimetry for the Development of Boron Agents for Boron Neutron Capture Therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advanced Theory and Simulations	6. 最初と最後の頁 2300163
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/adts.202300163	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 -

〔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	藤村 篤史 (FUJIMURA ATSUSHI) (10771082)	岡山大学・医歯薬学域・研究准教授 (15301)	
研究分担者	前田 嘉信 (MAEDA YOSHINOBU) (60403474)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (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
---------	---------