三種の明細胞肉腫細胞株を用いた ホウ素中性子捕捉療法の前臨床研究

神戸学院大学
薬学部 製剤学研究室
安藤 徹

Preclinical study of boron neutron capture therapy for clear cell sarcoma using three human cell lines
Tooru Andoh

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University

プロフィール

兵庫県西宮市出身。
2009年に神戸学院大学薬学部を卒業し、2014年に同大学大学院食品薬品総合科学研究科にて博士(薬学)を取得(指導教員:市川秀喜教授)。同年より神戸学院大学薬学部の助手(リサーチャー)、2020年より助教。
臨床につながる製剤の開発を目指し、前臨床的な基礎検討やナノ・マイクロ粒子製剤の開発を行っている。その一つとして、治療後の再成長する休止期の腫瘍細胞を中性子捕捉療法にて治療するべく、細胞内への取り込みが見られなくても抗腫瘍効果を発するガドリニウムを含有するナノ粒子製剤を、生体内分解性をもつことから生体適合性をもつ高分子であるキトサンを用いて開発している。
これ以外にも同研究室の市川秀喜教授と共に、難吸収性の医薬品の吸収改善に向けた製剤、さまざまな特性をもつコーティング材料、添加剤、手法の開発に邁進している。
趣味は卓球、料理など。好きな卓球選手は水谷隼選手、得意料理は春巻き、クッキー。

(あんどう とおる)

1. はじめに

ホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy, BNCT)は、ホウ素(^{10}B)による熱中性子捕捉反応の結果生ずる α 線により腫瘍を殺傷させるがん治療法である。BNCTでは腫瘍内の ^{10}B 濃度が治療効果発現の重要因子であり、 ^{10}B の場合、 $15\text{ }\mu\text{g/g wet tissue (ppm)}$ 以上、周辺組織との ^{10}B 濃度比は3以上とされている¹⁾。本稿では手術以外に有効な治療方法が確立されていない悪性軟部腫瘍の1つである明細胞肉腫(clear cell sarcoma, CCS)に対するBNCTの適応を目指した前臨床研究についての筆者らの検討について紹介する。

2. CCS 担がん動物での ^{10}B の腫瘍集積挙動²⁾

3種のヒト由来CCS細胞株(MP-CCS-SY、SU-CCS-1、HS-MM)をヌードマウスの左大腿部筋肉内に移植し、異なるCCS筋肉内担がん動物モデルを作成した。移植4週後に臨床研究で用いられる p -borono-L-phenylalanine(L-BPA)(図1A)をL-BPA fructose complex水溶液(BPA-Fr)とし、臨床投与量($500\text{ mg BPA/kg b.w.}$)を大腿静脈から投与した。所定時間後にサンプル中の ^{10}B 濃度を測定したところ、腫瘍内 ^{10}B 濃度については最高値を示す時間が異なるが、いずれの細胞株でも 30 ppm 以上の最高値を得た

(図1B)。さらに、 $\text{AUC}_{\text{tumor}}$ はMP-CCS-SYにおける値が他の2種の値より有意に高く、 Cl_{tumor} はMP-CCS-SYの値が他の2種の値より有意に低くなった。これは、L-BPAがアミノ酸類似体であることにより、腫瘍組織に誤認されて取り込まれた後に、腫瘍組織より排泄されるまでの過程に違いが存在するのではないかと考えられる。例えばMishimaらの報告³⁾では、悪性黒色腫細胞内に取り込まれたL-BPAはメラニン合成経路の一部であるDOPA合成経路に組み込まれることで、腫瘍細胞内に保持されると記されている。

3. CCS 担がん動物での BNCTの抗腫瘍効果の比較²⁾

実際に熱中性子照射実験を行い、その抗腫瘍効果を評価した。体内動態評価と同様にBPA-Frを臨床投与量($500\text{ mg BPA/kg b.w.}$)で静脈投与した1時間後より、熱中性子照射(出力: 1 MW 、照射時間: 60 分間 、物理線量:MP-CCS-SY; 6.8 Gy 、SU-CCS-1; 7.1 Gy 、HS-MM; 7.2 Gy)を行った。生理食塩水投与と熱中性子照射を行ったHot control群では、すべてのCCS細胞株の全個体において腫瘍の増殖を認めたのに対して、BNCT群では照射後より全個体において徐々に腫瘍の縮小を認めた。また、全個体において再成長が認められたが、これはBNCTが照射前に個々の腫瘍

図1 CCSの治療に向けたL-BPAを用いたBNCT

A)¹⁰B化合物であるL-BPA。B)L-BPA投与後のCCS担がん動物の¹⁰B腫瘍集積。C)L-BPAを用いたBNCT後の抗腫瘍効果。(文献2より転載許可を得て一部改変後に引用)

細胞に¹⁰Bを集積させ照射を行うという腫瘍細胞を標的とした治療であるため、¹⁰B濃度が治療基準以下の細胞が存在しうることが示唆される(図1C)。このような細胞として、休止期細胞⁴⁾や低酸素状態の細胞があげられる。Masunagaらの検討ではこれらの細胞がBNCT後の再発の原因になると報告されており⁵⁾、本検討における再発の一因と考えられる。このような細胞に対する対策については、今後のさらなる検討が必要である。また、腫瘍成長抑制効果においてCCS細胞株間に差が生じたのは、照射時の腫瘍体積の違いが関係すると考えられる。これについては、基礎検討⁶⁾、臨床検討⁷⁾の両面においても、照射時の腫瘍体積が大きい症例では深部や辺縁部において熱中性子が減弱し、治療

効果が得られにくいことが報告されている。本検討においてはHS-MMが他の2種と比較して照射時の腫瘍が大きく、治療効果が弱くなったものと考えられる。

4. おわりに

BNCTは、2020年3月にL-BPAが一般名：ボロファン(¹⁰B)として医療用医薬品、加速器を用いたBNCT治療システムおよびBNCT線量計算プログラムが医療機器として厚生労働省から承認されるに至っており、今後、広くがん治療法として認知される上で適応症例を増やしていくことは非常に重要となる。本検討は、外科手術以外に治療法が確立されていない明細胞肉腫に対してBNCTの可能性を実証した。BNCTは手術以外に有効な治療法のない

CCSの治療に少なからず寄与するものと考えられる。

文献

- 1) 小野公二ほか, 放射線生物研究, 45, 70-78 (2010)
- 2) Andoh T., et al., *Appl. Radiat. Isot.*, 88, 59-63 (2014)
- 3) Mishima Y., Kondoh H., *Pigment Cell Res.*, 13, 10-22 (2000)
- 4) Yoshida F., et al., *Cancer lett.*, 187, 135-141 (2002)
- 5) 増永慎一郎ほか, 口腔腫瘍, 28, 134-147 (2016)
- 6) Dagrosa A.M., et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 57, 1084-1092 (2003)
- 7) Fairchild R.G., Bond V.P., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 11, 831-840 (1985)