解 説

がん—ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) に用いる ホウ素薬剤の研究開発

切 畑 光 統*

大阪府立大学 BNCT 研究センター

(2020 年 7 月 3 日受理)

Research and development of boron drugs used for cancer boron neutron capture therapy (BNCT)

Mitsunori KIRIHATA

Research Center for BNCT, Osaka Prefecture University, 1-1 Gakuen-cho, Naka-ku, Sakai, Osaka 599-8531, Japan

Keywords: boron neutron capture therapy, boron drug, boron probe for PET.

は じ め に

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy BNCT) は、 ^{10}B -ホウ素と熱中性子の間の核変換反応 (ホウ素中性子捕捉反応, Boron Neutron Capture Reaction BNCR) により、がん細胞を選択的損壊に導く低侵襲のがん治療であり、その基本概念は1936年米国の物理学者 G. L. Locher により提唱され、84年後の本年、2020年6月に保険適応下の医療が世界に先駆けわが国で開始された。

BNCTを構成する2大要素技術は、原子炉や加速器などの中性子発生源の開発と、腫瘍に選択集積するホウ素化合物 (ホウ素キャリアー) であり、前者においては、近年、原子炉に代わる病院併設が可能な小型加速器が開発・実用化され、技術開発の踊り場の状態に達している。一方、ホウ素化合物に関しては、これまで数多くの候補化合物が報告されているにもかかわらず、BNCTの臨床には2つのホウ素化合物

が用いられているに過ぎず、より効果的なホウ素薬剤の開発が強く求められている。ホウ素化合物に求められる要件は腫瘍組織への選択的高集積であり、最近の研究傾向は、腫瘍に高発現する受容体などを標的とするホウ素小分子の開発と、アルブミンや抗体等にホウ素小分子を導入したホウ素化タンパクの開発の2つに大別される。

本稿では、BNCTの原理や要素技術について概説した後、臨床実用されている2つのホウ素化合物や有望候補化合物に焦点を当て解説する。

1. BNCTの原理と概念—BNCRとBNCT—

2つの粒子 ^{10}B -ホウ素と熱中性子 ($^1n_{\text{th}}$) 間の反応 (BNCR) は、図1で表される。すなわち、2つの粒子は遷移状態の複合核 ($[^{11}\text{B}]$) を経て、2項の核反応 $\{^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$: 上段, $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha, \gamma)^7\text{Li}$: 下段) を惹起し、 α 粒子 (^4He)、 ^7Li 反跳核、即発 γ 線、熱エネルギーが発生する。G. L. Locher (米) は、J. Chadwick (英) による中性子の発見から4年後の1936年に、BNCRのがん治療への応用を目指してBNCTの概念を提唱した。¹⁾

すなわち、がん細胞に集積させた ^{10}B -ホウ素に、低エネルギーの熱中性子を照射してBNCRを惹起させれば、発生す

* 〒599-8531 大阪府堺市中区学園町1-1 大阪府立大学研究推進機構 BNCT 研究センター
E-mail: kirihata@biochem.osakafu-u.ac.jp
© 日本農薬学会

図1. ホウ素中性子捕捉反応 (BNCR).

図2. ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の概念。

るα粒子 (⁴He), ⁷Li反跳核, γ線等によってがん細胞を破壊に導き、低侵襲ながん治療に繋げることができるというコンセプトである。BNCRで生じるα粒子 (⁴He) および⁷Li反跳核の飛程は、それぞれ約9μm, 4μmと短く、がん細胞径の中に収まり、周囲の正常細胞や組織への損傷は少ないと考えられ、BNCTが“がん細胞選択的治療”と呼ばれる要因となっている。がんをはじめ、細胞を構成するDNAやオルガネラに関する知見が充分でなかった時代に提唱されたBNCTの概念が、時代を経て引き継がれ、現代において医療実現されたことの意味は大きく、図2には現代のBNCTの概念を示した。

2. 中性子発生源

BNCTの中核要素である中性子は、原子炉や加速器を発生源として得られる。1951年に米国のブルックヘブン国立研究所でBNCTの臨床応用が開始されて以来、原子炉源BNCTが世界の主流として進展してきたが、原子炉は装置や施設の建設・維持負担が大きく核燃料を必要とすることから、原子炉に代わる病院併設型の小型加速器の開発研究が進展し、2009年に世界初のサイクロトン型BNCT用加速器が現在の京都大学複合原子力科学研究所において完成した(図3)。以来、2012年にはホウ素薬剤と組み合わせた加速器

図3. BNCT用サイクロトン型加速器の概要。図は住友重機械工業製の加速器を示している。

図4. ^{10}B -濃縮ホウ素製造プラント。ステラケミファ社提供。

源BNCTによる脳腫瘍、頭頸部がんの治療が世界に先駆けて国内において進行、その後承認認可を得て2020年6月より頭頸部がんを対象としたBNCTの実医療が実施された。

3. ^{10}B -濃縮ホウ素とBNCT用ホウ素薬剤

3.1. ホウ素同位体と中性子捕獲（捉）断面積

天然ホウ素（ $^{\text{a}}\text{B}$ ）には、2つの安定同位体 ^{10}B および ^{11}B が存在（ $^{10}\text{B}/^{11}\text{B}=19.9:20.1 \approx 1:4$ ）し、中性子と反応するのは ^{10}B -ホウ素のみである。それゆえ、BNCT用ホウ素薬剤の研究開発、医療実現には原料となる高純度 ^{10}B -濃縮ホウ素の入手が不可欠となっている。高純度 ^{10}B -濃縮ホウ素は、世界中で2社だけが大量製造しており、図4には大阪府泉大津市にある製造プラントを示した。

^{10}B -ホウ素の熱中性子に対する反応性（barn, 表1）は、水素、酸素、炭素、窒素など主な生体構成元素と比べても高く（窒素の約2,000倍）、安全にBNCTを行うための根拠となっている。

表1. 主な生体元素と熱中性子間の反応。

元素	反応	断面積 (barn)
^1H	$^1\text{H}(\text{n}, \gamma)^2\text{H}$	0.332
^{12}C	$^{12}\text{C}(\text{n}, \gamma)^{13}\text{C}$	0.00386
^{16}O	$^{16}\text{O}(\text{n}, \gamma)^{17}\text{O}$	0.00019
^{14}N	$^{14}\text{N}(\text{n}, \text{p})^{14}\text{C}$	1.93
^{10}B	$^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$	3837

barn: 10^{-24} cm^2

3.2. BNCTのホウ素化合物（ホウ素キャリアー）に求められる性質

細胞選択的な低侵襲のがん治療を達成するため、BNCTのホウ素化合物には、一般に次の①–⑥のような性質や機能が求められ、化合物開発の指標の一つとなっている。^{2,3)} この中の③と⑥は、共通認識されている具備すべき要件に、筆者らの研究グループが実医療への実現を視野に入れて新たに付加したものである。

- ①腫瘍細胞に選択的、かつ、多量に集積する。
 - ・腫瘍細胞／正常細胞比（T/N比）>3
 - ・20–40 ppmの腫瘍内ホウ素濃度
 - ②血中投与するため低毒性で高い安全性が保障・確保される。
 - ③体内動態や濃度がPET（陽電子断層撮影法）等で非侵襲的に計測評価できる。“theranostics”な特性を有することが望ましい。
 - ④腫瘍組織に一定時間滞留し、治療終了後は速やかに排出される。
 - ⑤1分子あたりのホウ素占有率が高く中性領域下で水溶性である。
 - ⑥ホウ素送達のキャリアー分子としての機能を優先して有し、薬理活性をもつことは必ずしも求められない。
- これらの中で、BNCTに特有で重要な性質は①であり、BNCTの成否を左右する根幹でもある。それ故、BNCT用ホウ素化合物の研究開発では、①の条件克服を第一目標として展開される事例が多い。

図5. BNCTの臨床に実用されているホウ素化合物。

表2. BNCTにおけるBPAとBSHの特性比較.

	BPA	BSH
➤属性	・アミノ酸 (AA), ボロン酸	・籠型ホウ素クラスター
➤物理化学的特性	・低水溶性 ・B密度: 4.8% W/MW ・多価アルコールと複合体を形成	・水溶性, 2価無機イオン ・B密度: 73.1% W/MW (-2Na)
➤生物特性	・低毒性 ・細胞質, 核内に分布 ・タンパク合成に資化されない	・低毒性 ・細胞内に分布, ミクロ分布?
➤取り込み機構	アミノ酸トランスポーター LAT ・腫瘍細胞: LAT1, ATB ^{0,+} ・正常細胞: LAT2	・取り込み機構? 脳腫瘍の血液脳関門を通過
➤適応がん腫	・悪性黒色腫 ・脳腫瘍 ・頭頸部がん etc. (BSHとの併用)	・脳腫瘍 etc. (BPAとの併用)
➤PETプローブ	・ ^[18F] -FBPA	・未開発

3.3. BNCTの臨床に用いられているホウ素化合物

現在, BNCTの臨床には2つのホウ素化合物 (図5) が用いられている. L-BPA (以下, BPA) は1987年三嶋らによりメラノーマ (悪性黒色腫) のBNCTに用いられ,⁴⁾ その後, 脳腫瘍や頭頸部がん等を対象としたBNCTの臨床研究に広く用いられている. 本年6月に始ったBNCTの実医療に用いられたホウ素薬剤“ボロファラン (¹⁰B)” (ステボロニン[®]) は, BPAを有効成分として製剤化されたものである. 20面体の籠型ホウ素クラスターであるBSHは, 畠中らにより悪性脳腫瘍のBNCT用ホウ素薬剤として最初に用いられた.⁵⁾ BSHは, また後年, BPAと併用して悪性神経膠腫のBNCTにも用いられている.⁶⁾ 16面体のホウ素クラスターDecaborate (図10) がアルゼンチンにおいて臨床に用いられたと聞か, その詳細は確認できていない.

3.4. BPAとBSHの化学・生物学的特性とBNCT

臨床に実用されているBPAとBSHの諸性質, 対象とするがん腫などを比較して表2に示した. BPAは, 悪性黒色腫 (メラノーマ) のBNCTに用いられ, 高い治療効果が得られ

たことから, メラニン生合成の前駆体であるフェニルアラニンのmimicとして取り込まれると考えられていたが, その後, メラニン生産能が低く代謝が亢進している他のがん腫においても高いBPA集積が報告され, 別の取り込み機構の存在が示唆された.⁷⁾ 嵩高い中性アミノ酸の輸送に関わるLATトランスポーターが1998年に金井により発見され,⁸⁾ LAT1は腫瘍細胞において, またサブタイプのLAT2は正常細胞において発現し, BPAはこれらLATトランスポーターを介して細胞内に輸送されることが明らかとなった.⁹⁾

LAT1は多くのがん腫において高発現し, その発現頻度は正常細胞のLAT2のそれよりも高く, BPAの腫瘍/正常細胞選択性比 (T/N比) は, これらの発現頻度に依存していると考えられている. BPAは, もう一つのトランスポーターATB^{0,+}によっても細胞内に運ばれるが, LAT1がほとんどのがん腫において高発現しているのに対して, ATB^{0,+}を発現するがん腫は限られている. BPAの動態や腫瘍による取り込み機構が明らかにされているのに対して, BSHの体内動態については, 現在においてもなお不明な点が多い (表2).

図6. 2B10とDAHMIによるミクロ分布解析.

図7. ^{18}F FBPAと脳腫瘍のPET画像. PET画像提供：大阪医科大学 宮武伸一教授.

3.5. BPAの細胞内ミクロ分布解析

BNCTでは、腫瘍細胞に取り込まれたホウ素化合物が核内移行し、DNA近傍に局在した場合に高い治療効果が発揮されることが考えられ、マイクロドジメトリーとの関連から、ホウ素化合物の細胞内ミクロ分布解析が重要になっている。われわれは、BPAの組織動態や細胞内ミクロ分布を明らかにするため、2つのツール分子、抗BPAモノクローナル抗体(2B10)と蛍光センサー DAHMIを開発、免疫染色や蛍光染色によるBPAの動態解析に活用している。2B10による免疫細胞化学染色によりBPAは細胞質や核内に広く分布することが明らかになった(図6)。

また、低毒性で細胞膜浸透性の高いDAHMIによるライブセルイメージングにより、BPAの細胞内移行を経時的に画像・可視化した。^{10,11)} これらの事実から、BPAと中性子によるBNCRは腫瘍細胞の核や細胞質内で惹起され、発生した α 粒子、 ^7Li 反跳核、即発 γ 線などが近傍の核内DNAやオルガネラを強く損傷してがん細胞を破壊に導くものと考えられる。

3.6. PETによるBPA動態解析

石渡らは、BPAのオルソ位水素をポジトロン(陽電子)発生元素である ^{18}F -フッ素(半減期:109.8分)に置換した $[\text{F}^{18}]\text{-FBPA}$ (以下 $^{18}\text{FBPA}$, 図7)を開発し、 $^{18}\text{FBPA}$ をプローブ分子とするPET(陽電子断層撮影法)測定により、BPA動態が追跡できることを報告した。¹²⁾

渡邊らは、物理化学的性質が異なるBPAと $^{18}\text{FBPA}$ 動態の同等性の比較検証を目的に、半減期のない ^{19}F BPAとBPAを用いた実験系を構築して評価した。等モル数(BNCTと同じ薬物量)の ^{19}F BPAとBPAをモデルマウスに投与して血液、

器官、臓器等における両化合物の集積量を解析し、両化合物の動態がほぼ同等であることを立証した。¹³⁾ また、免疫および蛍光染色によるミクロ分布解析から、両化合物の細胞内動態の同等性を明らかにした。

BPA BNCTの臨床においては、 $^{18}\text{FBPA}$ PET測定は不可欠な検査項目と位置づけられ、画像データは治療計画作成の基となっている。これまで、 $^{18}\text{FBPA}$ は $^{18}\text{F}_2$ より調製した $[\text{F}^{18}]\text{-AcOF}$ によりBPAをフッ素化する所謂“Fプラス法”により合成されてきたが、¹²⁾ 放射化収率が低く、合成方法に改善の余地があった。われわれは従来の“Fプラス法”に代わり前駆体に $[\text{F}^{18}]\text{-HF}$ を反応させる“Fマイナス法”を考案、大量合成が可能な $^{18}\text{FBPA}$ の新規合成法を開発した(図8)。¹⁴⁾

4. BNCT用新規ホウ素化合物(ホウ素キャリアー)の開発研究

BNCT用ホウ素化合物は、一般に腫瘍親和性分子と ^{10}B -ホウ素分子がリンカーにより結ばれた構造を取っている(図9)。

腫瘍親和性分子には、腫瘍細胞表層に高発現する受容体、トランスポーター、チャンネル、血管や膜構造等を標的とするアミノ酸、ペプチド、生理活性物質、抗体などが、また、 ^{10}B -ホウ素分子部にはボロン酸やボリン酸、ホウ素クラスター類が用いられている。¹⁵⁾ 最近では、腫瘍親和性分子部が高分子化し、これに伴うホウ素密度の低下を妨げるために複数のホウ素クラスターを多用する傾向が見受けられる。この背景には、近年の医薬品開発ではがん抗体などの分子標的薬研究が周辺領域に拡大、波及し、BNCTのホウ素化合物の研究開発もその影響を受けていると考えられる。

3中心2電子結合から成るホウ素クラスターには、水溶性

図8. “Fマイナス法”による $^{18}\text{FBPA}$ 合成.

図9. BNCT用ホウ素化合物の模式構造.

の *closo*-Dodecaborate や Decaborate と疎水性の *o*-Carborane があり (図10), 有機溶媒に可溶性な *o*-Carborane 類は炭素-炭素間結合の構築による誘導体化が容易で, 医薬の分子設計ではファマコホアの活性を増強させる疎水性補欠分子族として活用されている. BSH, BOH, BNH₂ などの水溶性の *closo*-Dodecaborate 類は低毒性で, それぞれ-S-, -O-, -N-を介した誘導体化, 有機分子化が可能であるが, 陰イオン性のホウ素クラスター部の影響を受け, 特殊な反応条件が必要になる場合が多く, 構造確認や純度測定にも蓄積したノウハウが必要となる. ホウ素密度の高いクラスター類は, 高い腫瘍内ホウ素濃度の達成が求められる BNCT 分野だけにとどまらず, 今後, 医薬や機能性分子などへの応用が拡大すると思われる.

BPA を有効成分とする“ボロファラン (¹⁰B)” (ステボロニ

ン[®]) が最初の BNCT 薬剤として承認認可されたことは, 今後のホウ素化合物開発に大きな影響を与えると思われる. 何よりも, BPA を基準として, これを凌駕する化合物開発が求められる. 安全性は無論, 腫瘍集積性や選択性, 特定がん腫への適合性, アドメ過程, 経済性などの諸要素において, BPA を超える化合物開発を視野に入れなければならない. 研究論文の審査等においても, BPA をポジティブコントロールとした比較試験の結果が求められていくであろう.

このような背景から, 本稿では, 分子量を基にこれまで報告されてきた多くの候補化合物を, 低分子, 中分子, 高分子および DDS の3つに分け, BPA を基準とした新たな視点から再評価して, それぞれの分野の有望な候補化合物を選び, 次に紹介・解説することとした.

図10. 籠型ホウクラスターと3中心2電子結合.

図11. ホウ素ポルフィリンとホウ素アミノ酸.

4.1. 低分子ホウ素化合物

4.1.1. ホウ素化ポルフィリン

ポルフィリン類の中には、共通する光増感作用の他に、腫瘍に選択集積性を有する化合物が知られている。ポルフィリン骨格にホウ素クラスターを導入したホウ素化ポルフィリンは、BNCTとPDT（光線力学的療法）との併用が期待でき、蛍光イメージングなどによる動態の可視化も容易で、ホウ素キャリアーに求められるセラノスティックな特徴を備えていることから、多くの類縁体が報告されてきた。Karlらはポルフィリン骨格に4個の α -Carborane（40個のホウ素原子）を導入したBOPPを開発した（図11）。¹⁶⁾ BOPPは*in vitro*, *in vivo*試験で高い腫瘍集積性を示し、非臨床試験の結果も良好なことから期待が高まったが、Phase I試験においてBOPPあるいはその代謝物による血小板（thrombocytopenia）減少が観察され、開発ラインから脱落した。先に述べたように、ポルフィリン骨格はホウ素キャリアーに求められる基盤要件を備えており、クロリン、フタロシアニン、ポルフィラジンなどにホウ素クラスターを導入した誘導体の合成が進められている。

4.1.2. ホウ素アミノ酸

BPAに代表されるように、 α -アミノ酸をホウ素化した α -ホウ素アミノ酸は、通常アミノ酸のmimicとして細胞増殖の盛んな腫瘍細胞に取り込まれる可能性が高く、服部らはBSHのメルカプト基を段階的にアルキル化する反応を基盤に、 α -アミノ酸の側鎖にBSHを導入したBSH-AA、 α,α -シクロアルキルアミノ酸ACBC-AA、ACHC-AAの合成とホウ素キャリアーとしての生物活性を報告している（図11）。^{17,18)} ホウ素アミノ酸は水溶性、低細胞毒性であり、マイクロ分布解析により腫瘍細胞の核周辺に局在集積することが明らかとなった。また、中性子照射実験から、L-BPAと同程度のホウ素を送達することで高いBNCTによる殺細胞効果を示すことを明らかにしている。

4.1.3. 低分子ホウ素ペプチド

オリゴペプチドトランスポーター（PEP）には、2つのトランスポーター PEP1とPEP2があり、PEP1はPEP2に比べて多くの腫瘍細胞で高発現している。金井らは、BPA-TyrおよびTyr-BPAの2種類のBPAジペプチドを用いてPEP1およびPEP2による腫瘍細胞への取り込みを*in vitro*および*in vivo*で解析、AsPC-1（すい臓がん）細胞では、これらのジ

図12. ミトコンドリアを標的とする膜透過性ホウ素ペプチド.

図13. EPR (enhanced permeability and retention effect) 効果.

ペプチドはPEP1により輸送されることを明らかにした。また、すい臓がん細胞を異種移植したマウスに両ジペプチドを静注したところ、BPAをN末端とするBPA-TyrがPEP1を介して腫瘍に多量集積したことを確認、これらの事実から、BPAオリゴペプチドがホウ素キャリアーとして有望であると報告している。¹⁹⁾

4.2. 中分子ホウ素化合物

特定の細胞内オルガネラを標的としたホウ素キャリアーに関する研究報告は少なく、次に述べるミトコンドリアを標的とした報告は最初の例といえる。中瀬らは最近、ミトコンドリアに集積性を示す膜透過性ペプチドRLAおよび、サイトゾルへの集積性を示す高い膜透過性ペプチドR8のN末側にリンカーを介してBSHを導入したDB-RLAおよびDB-R8の2つのホウ素化ペプチドを合成、細胞内取り込みと局在について検討した。DB-RLAは細胞膜を通過後にミトコンドリアに著しく集積することが確認された。一方、DB-R8はミトコンドリアを避けてサイトゾルへの集積が観察された。また、両者の細胞内のホウ素取込み量は、BSH-AA (図12)と

比較して約10倍上昇した。さらにDB-RLAは暴露後30分でミトコンドリアに集積し、24時間経過後もミトコンドリアに局在維持されることが確認された。一方、DB-R8は、DB-RLAの場合と異なりサイトゾルに長時間保持されることが観察され、²⁰⁾ *in vitro* 中性子照射実験では、DB-RLAは腫瘍細胞に対して高い殺細胞効果を示した。

腫瘍細胞表層に高発現する受容体タンパクに対して高い親和性を持つペプチドを *o*-Carborane や *closo*-Dodecaborate で化学修飾したホウ素ペプチドは、BNCTのホウ素キャリアーとして有望ではないかと注目されている。永澤らは、細胞接着やがん転移に関係し、腫瘍細胞表層に高発現するインテグリン $\alpha_v\beta_3$ を標的として、環状RDGペプチド (Arg-Gly-Asp) にリンカーを介してBSHや *o*-Carborane を1-2分子導入したホウ素ペプチドを分子設計・合成している。これらのペプチドは $\alpha_v\beta_3$ への高い親和性を示し、中でも2分子の環状RDGペプチドに *o*-カルボランを導入したホウ素ペプチドは、腫瘍モデルマウスによる *in vivo* 実験で高い腫瘍選択性と集積性を示す興味深い結果が報告されている。²¹⁾

図14. トランスフェリン受容体を標的とするPEGリポソーム.

図15. *closo*-Dodecaborate 含有アルブミン修飾剤.

4.3. 高分子ホウ素化合物・DDS

腫瘍組織では、正常組織に比べ血管透過性が著しく亢進しているため、高分子や微粒子が血管より流出しやすく、また、リンパ系が発達していないため、腫瘍組織に到達した物質は蓄積することが知られており、このような特性をEPR効果（enhanced permeability and retention effect）と呼ばれている。腫瘍組織の毛細血管の間隙は50–100 nm程度と大きく、正常組織の毛細血管では通過できない巨大分子が、腫瘍組織では通過することができるため、分子の大きさに基づく選択的送達が可能である（図13）。EPR効果はリポソームや包接分子による腫瘍を標的とするDDS等の理論的根拠となってきた。ホウ素キャリアの開発においても、多数のホウ素クラスターを導入して、ホウ素密度を向上させたポリペプチド、タンパク質、デンドリマーなどが報告されているが、臨床には至っていない。

丸山らは、鉄イオンの細胞送達を担っているトランスフェリン（TF）受容体が、正常細胞に比べて腫瘍細胞で高発現していることに着目、TFに親和性を示すPEGリポソーム（TF-PEGリポソーム、図14）を開発した。TF-PEGリポソームは腫瘍内で高いホウ素濃度レベルを達成、注入後、少なくとも72時間は腫瘍1 gあたり30 μ gを超えるホウ素濃度が維持された。²²⁾

中村らは高分子タンパクに*closo*-Dodecaborateを導入するためのホウ素修飾剤MIDを開発した（図15）。MIDを牛血清アルブミン（ABS）に作用させたところ、Cys34の-SHだけでなく、3つのリジン残基Lys221, Lys413およびLys431のアミノ基がマレイルイミドの二重結合との間でMichael付加反応を起こしていることを見出した。さらに、アルブミン結合部位の同定のためにジスルフィド結合を有するSSMIDを開発している。-SHとマレイルイミド間の付加反応を利用したタンパク質の化学修飾や架橋は一般的な手法として定着しているが、リジン残基のアミノ基との反応例は少ない。アルブミンに特有の反応であるかどうかの検証は必要であるが、

疎水ポケット近傍のリジン残基や抗体タンパク等への応用が期待されるところである。また、*closo*-Dodecaborate修飾されたホウ素化アルブミンのBNCTへの応用が期待される。²³⁾

おわりに

BPAを有効成分とするホウ素薬剤の承認認可を受けて、頭頸部がんを対象としたBNCTの実臨床が本年6月に開始された。頭頸部がんに次いで、悪性脳腫瘍、悪性黒色腫、血管肉腫など進行中の治験結果が待たれるところである。通常の医薬とは異なり、腫瘍組織への選択的高集積がホウ素化合物に求められる要件であり、本稿で取り上げた有望な候補化合物のさらなる進展が期待される。また、BNCTとは直接に関係しないが、多発性骨髄腫治療薬のテルアミゾブや抗真菌薬のタバポロールなど、ボロン酸医薬の作用機序や開発の過程等が簡潔に解説され、医薬創製のパーツとしてのボロン酸の有用性や可能性について述べられている記事が、最近、発表されたので紹介しておきたい。²⁴⁾

引用文献

- 1) G. L. Locher: *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther.* **36**, 1 (1936).
- 2) M. F. Hawthorne: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **32**, 950–984 (1993).
- 3) A. H. Soloway, W. Tjarks, B. A. Barnum, F.-G. Rong, R. Barth, I. M. Codogni and J. G. Wilson: *Chem. Rev.* **98**, 1515–1562 (1998).
- 4) Y. Mishima, C. Honda, M. Ichihashi, H. Obara, J. Hiratsuka, H. Fukuda, H. Karashima, T. Kobayashi, K. Kanda and K. Yoshino: *Lancet* **334**, 388–389 (1989).
- 5) H. Hatanaka: "Preface," ed. by H. Hatanaka, Boron Neutron Capture Therapy for Tumors Nishimura Co., Ltd. Niigata.
- 6) S. Kawabata, S.-I. Miyatake, T. Kuroiwa, K. Yokoyama, A. Doi, K. Iida, K. Miyata, N. Nonoguchi, H. Michiue, M. Takahashi, T. Inomata, M. Kirihata, Y. Sakurai, A. Maruhashi, H. Kumada and K. Ono: *J. Radiat. Res. (Tokyo)* **50**, 51–60 (2009).
- 7) J. L. Mallech, D. E. Moore, B. J. Allen, W. H. McCarthy, R. Jones and W. A. Stening: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **28**, 1183–1188

- (1994).
- 8) Y. Kanai, H. Segawa, K. Miyamoto, H. Uchino, E. Takeda and H. Endou: *J. Biochem. Chem.* **273**, 23629–23632 (1998).
 - 9) A. Wittig, W. A. Sauerwein, J. A. Coderre and J. A. Coderre: *Radiat. Res.* **153**, 173–180 (2000).
 - 10) Y. Hattori, M. Ishimura, Y. Ohta, H. Takenaka and M. Kirihata: *SENSORS* **1**, 1394–1397 (2016).
 - 11) Y. Hattori, M. Ishimura, Y. Ohta, H. Takenaka, T. Watanabe, H. Tanaka, K. Ono and M. Kirihata: *Org. Biomol. Chem.* **3**, 6927–6930 (2015).
 - 12) K. Ishiwata, T. Ido, A. A. Mejia, M. Ichihashi and Y. Mishima: *Appl. Radiat. Isot.* **42**, 325–328 (1991).
 - 13) T. Watanabe, Y. Hattori, Y. Ohta, M. Ishimura, Y. Nakagawa, Y. Sanada, H. Tanaka, S. Fukutani, S.-I. Masunaga, M. Hiraoka, K. Ono, M. Suzuki and M. Kirihata: *BMC Cancer* **16**, 859–859 (2016).
 - 14) 竹中宏誌・大田洋一郎・上原幸樹ら（ステラファーマ株式会社）・切畑光統（大阪府立大学）：PCT/JP2015/052303.
 - 15) H. Nakamura and M. Kirihata: "Boron Compounds: New Candidates for Boron Carriers in BNCT, ed. by W.A.G. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss, Y. Nakagawa, "Neutron Capture Therapy" Springer, Heidelberg, pp. 99–116, 2012.
 - 16) S. B. Karl and M. S. Koo: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1769–1771 (1990).
 - 17) Y. Hattori, S. Kusaka, M. Mukumoto, K. Uehara, T. Asano, M. Suzuki, S. Masunaga, K. Ono, S. Tanimori and M. Kirihata: *J. Med. Chem.* **55**, 6980–6984 (2012).
 - 18) Y. Hattori, S. Kusaka, M. Mukumoto, M. Ishimura, Y. Ohta, K. Uehara, T. Asano, M. Suzuki, S. Masunaga, K. Ono, S. Tanimori and M. Kirihata: *Amino Acids* **46**, 2715–2720 (2014).
 - 19) J. Miyabe, R. Ohgaki, K. Saito, L. Wei, L. Quan, C. Jin, X. Liu, S. Okuda, S. Nagamori, H. Ohki, K. Yoshino, H. Inohara and Y. Kanai: *J. Pharmacol. Sci.* **139**, 215–222 (2019).
 - 20) I. Nakase, M. Katayama, Y. Hattori, M. Ishimura, S. Inaura, D. Fujiwara, T. Takatani-Nakase, I. Fujii, S. Futaki and M. Kirihata: *Chem. Commun. (Camb.)* **55**, 13955–13958 (2019).
 - 21) S. Kimura, S. Masunaga, T. Harada, Y. Kawamura, S. Ueda, K. Okuda and H. Nagasawa: *Bioorg. Med. Chem.* **19**, 1721–1728 (2011).
 - 22) K. Maruyama, O. Ishida, S. Kasaoka, T. Takizawa, N. Utoguchi, A. Shinohara, M. Chiba, H. Kobayashi, M. Eriguchi and H. Yanagie: *J. Control. Release* **98**, 195–207 (2004).
 - 23) S. Ishi, S. Sato, H. Asami, T. Hasegawa, J. Kono and H. Nakamura: *Organic Mol. Chem.* **17**, 5496–5499 (2019).
 - 24) 百瀬 功・渡邊 巧：ファルマシア **56**, 416–420 (2020).

略 歴

切畑光統（きりはた みつのり）

生年月日：1947年7月25日

最終学歴：大阪府立大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士課程修了

研究テーマまたは主な職歴：BNCT研究センター特任教授，センター長。ホウ素薬剤化学，PET（陽電子断層撮影法）プローブの開発。

趣味：東欧旅行