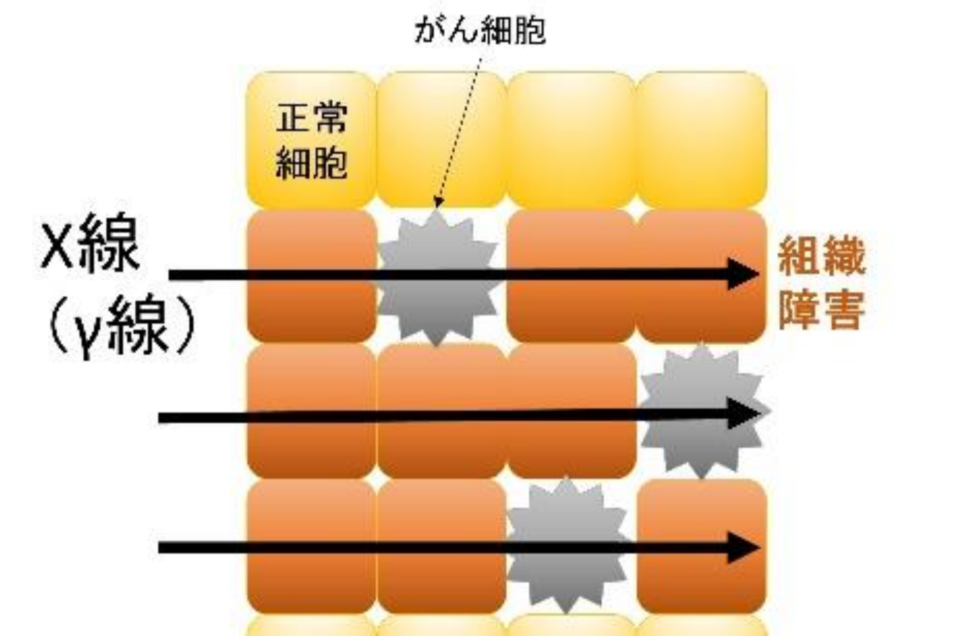
ホウ素中性子捕捉療法のための腫瘍血管内皮特異的ホウ素製剤の開発

弘前大学大学院医学研究科　米山　徹

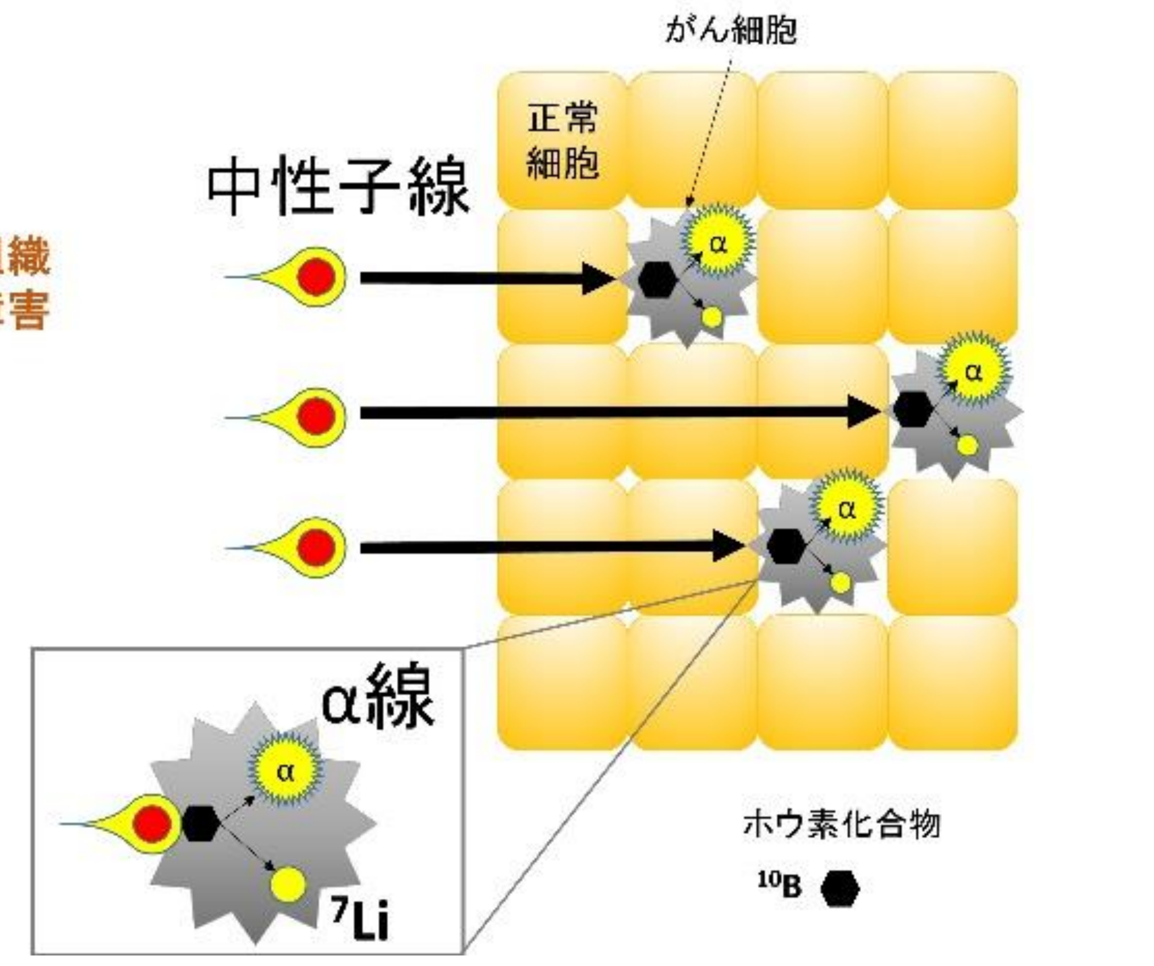
研究概要

ホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy：BNCT)は腫瘍組織内に取り込ませたホウ素10核種(^{10}B)に中性子を照射することで、発生させたα線により、腫瘍細胞に細胞障害を起こす放射線治療法です。α線は数十μmしか進行しないため、ホウ素核種を正確に腫瘍組織に送り込めば、周辺組織への影響が極めて低く通常のX線(γ線)照射の弱点を克服する次世代高精度放射線治療法として有望視されています(下図)。近年、中性子源として、病院内に設置可能な小型加速器が開発され、BNCTの臨床応用への道が開けました。次なる課題はホウ素核種を正確に腫瘍組織に送り込むドラッグデリバリーシステムの開発です。

現行の放射線治療
正常組織へのダメージ（大）

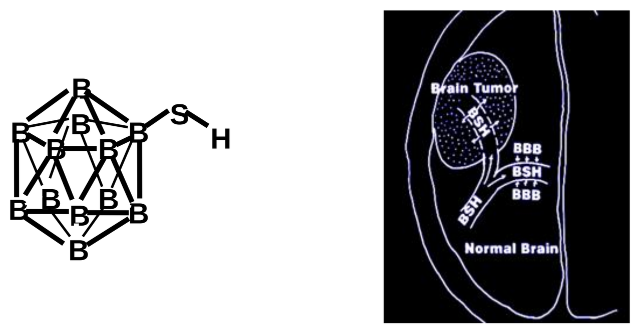


BNCT
正常組織へのダメージ（小）



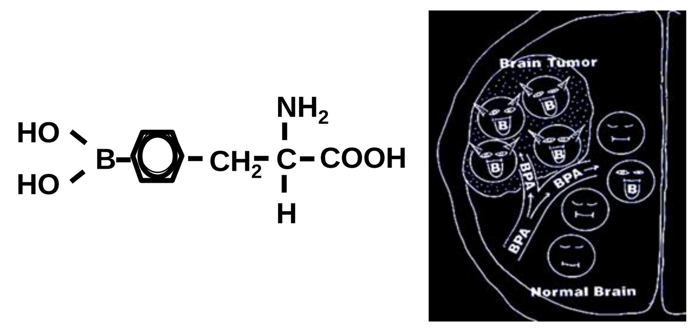
BNCTに使用されるホウ素製剤

BSH
（Disodium mercaptoundecahydro-dodecaborate）



BSHは血液脳関門は通過せず、正常脳には蓄積しない。腫瘍近傍ではこの関門が破壊されており造影剤が蓄積するのと同じ理屈で腫瘍内外に存在するが**受動的拡散**によるので細胞内には多量には蓄積しない。

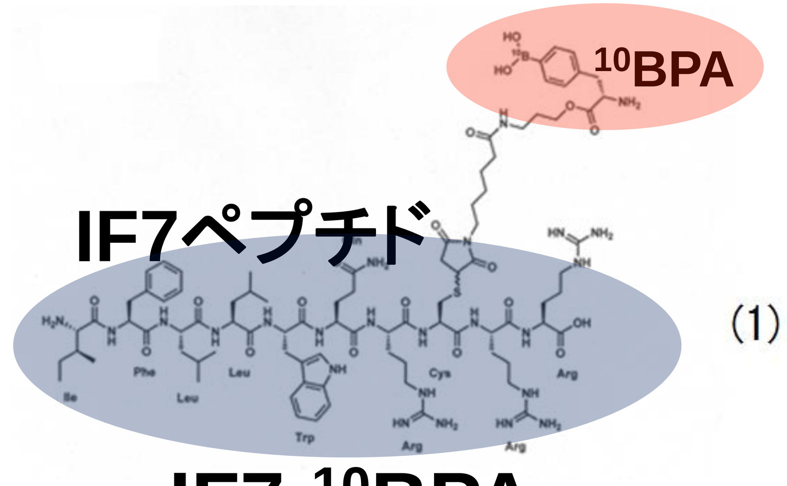
BPA
（Boronophenylalanine）



BPAはホウ素化したフェニルアラニンであり蛋白代謝の亢進した腫瘍組織にアミノ酸トランスポーター（LAT1）を介して**能動的に蓄積**する。

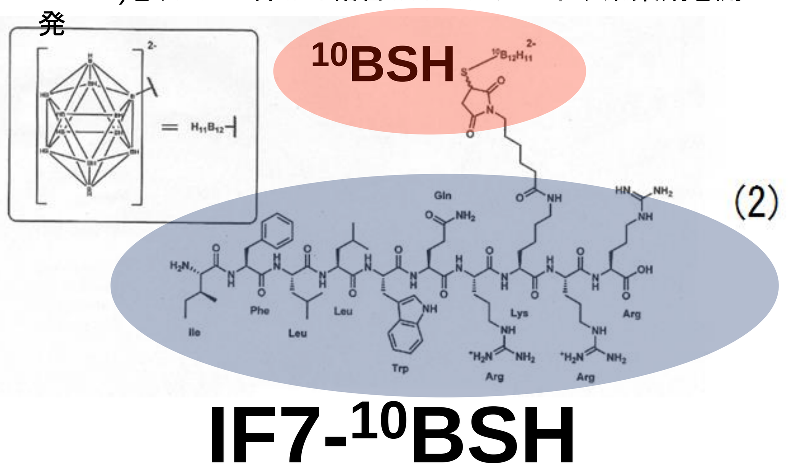
現行BNCTに使用されるホウ素製剤は、抗腫瘍効果を得るために4時間程度の投与時間と数十グラム単位の薬剤投与が必要であり、より患者への負担が少ないホウ素製剤開発が進められています。

本発明は腫瘍血管内皮細胞に特異的に発現するアネキシンA1に選択的に結合する糖鎖模倣ペプチド(IF7)とホウ素製剤を結合させた薬剤を開発し、従来のホウ素製剤の数百倍のがん特異的ホウ素集積性を有するDDSを実現しました（下図）。



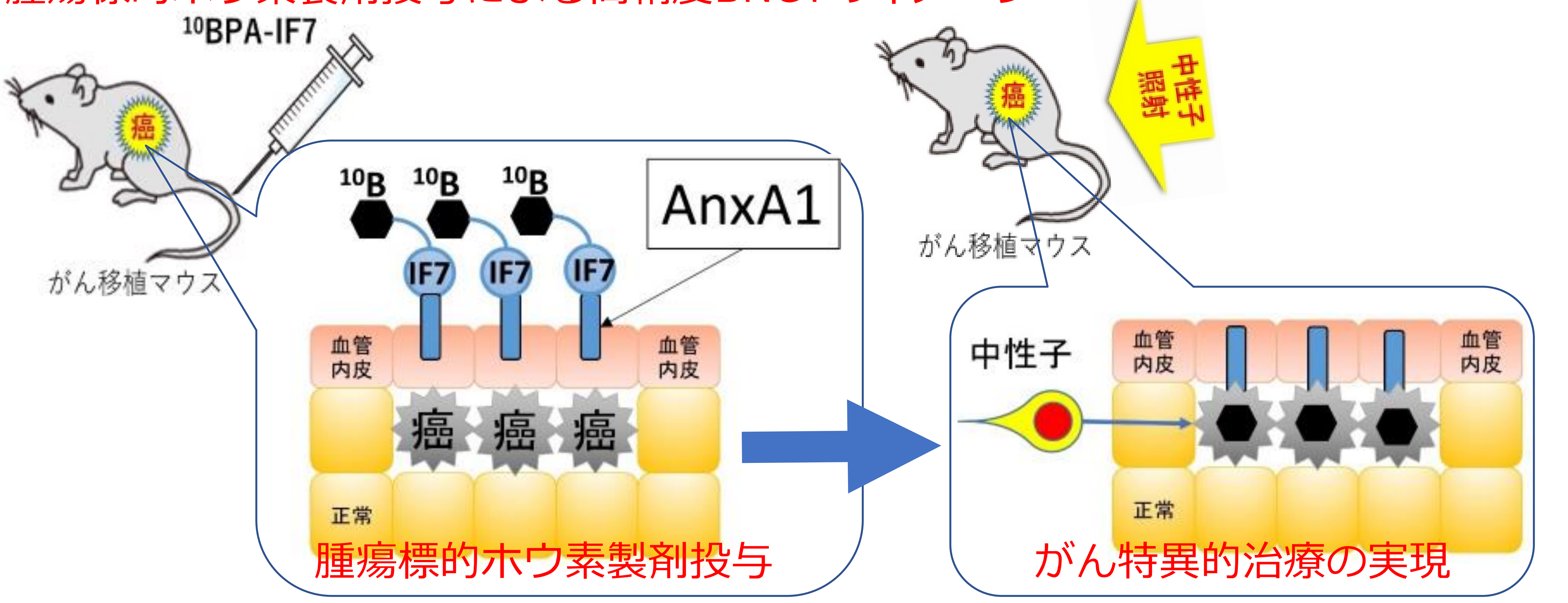
IF7-^{10}BPA

腫瘍血管内皮標的ペプチド(IF7)とホウ素製剤(^{10}BPA, ^{10}BSH)をリンカー介して結合したペプチド-ホウ素薬剤を開発



IF7-^{10}BSH

腫瘍標的ホウ素製剤投与による高精度BNCTのイメージ

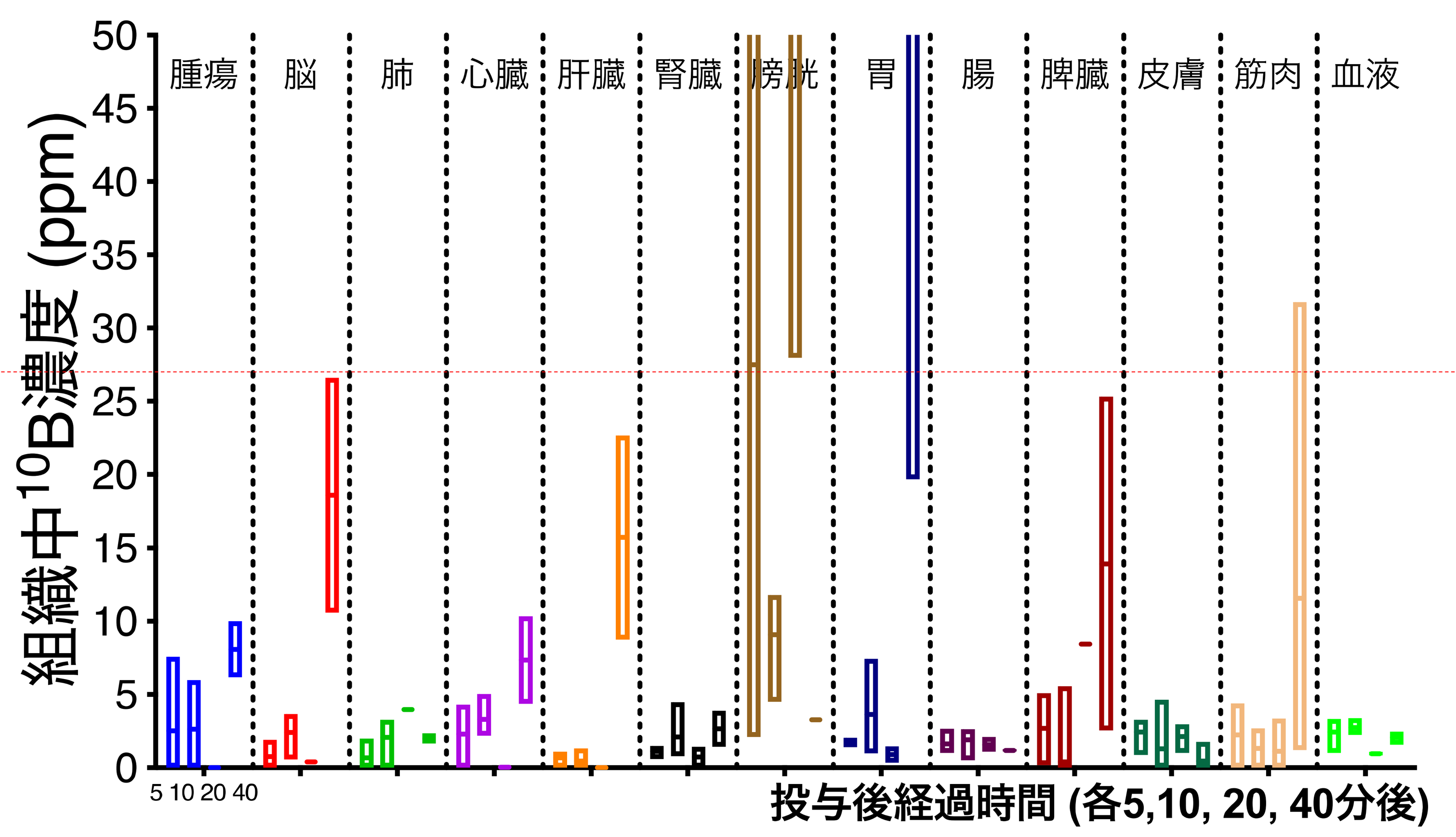


研究成果

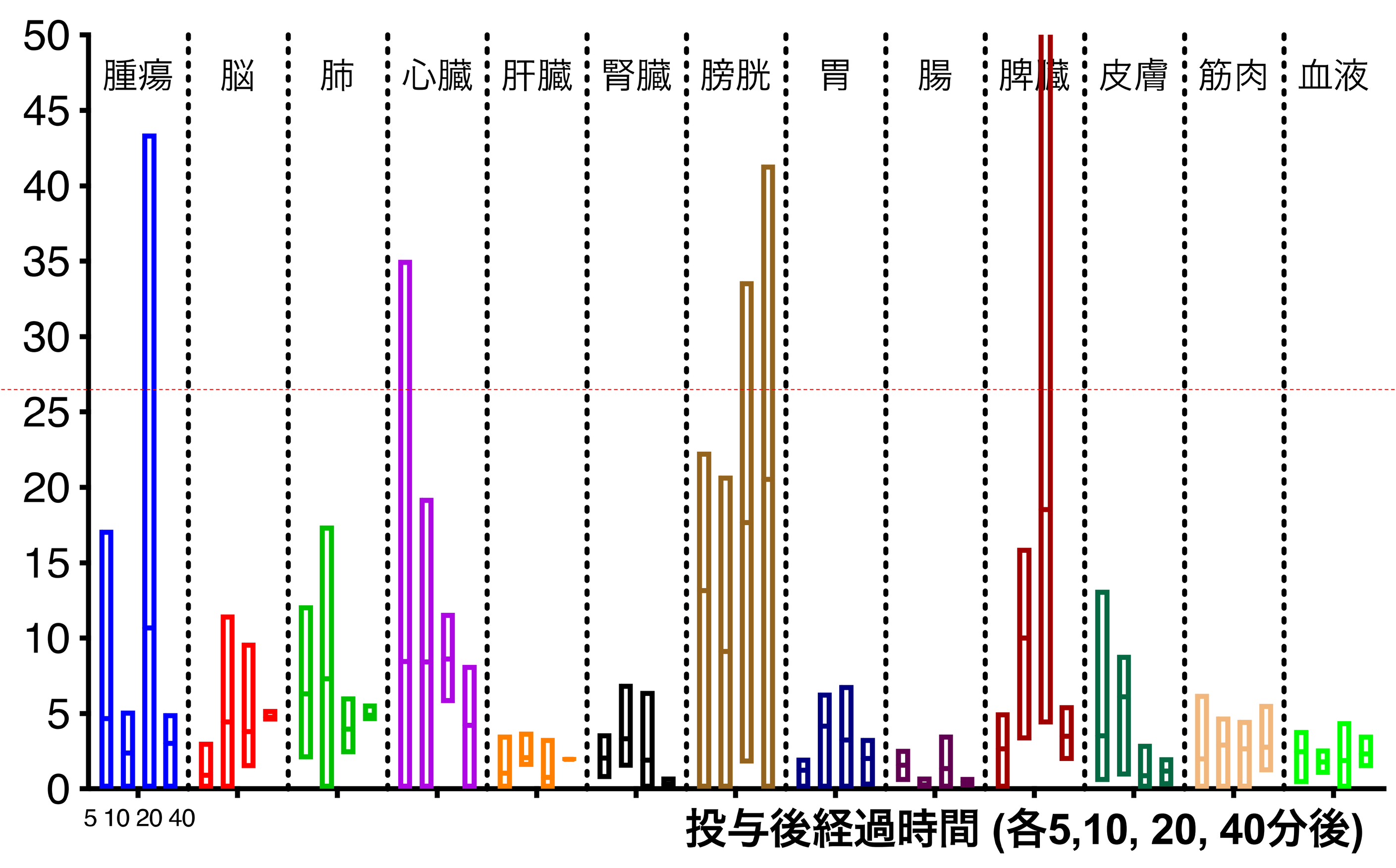
発明の名称：ホウ素中性子捕捉療法用の腫瘍組織を短時間で選択的ないし局所的に標的化できる集積性ボロン10薬剤

出願人　　：弘前大学　　出願番号：PCT/JP2019/024367

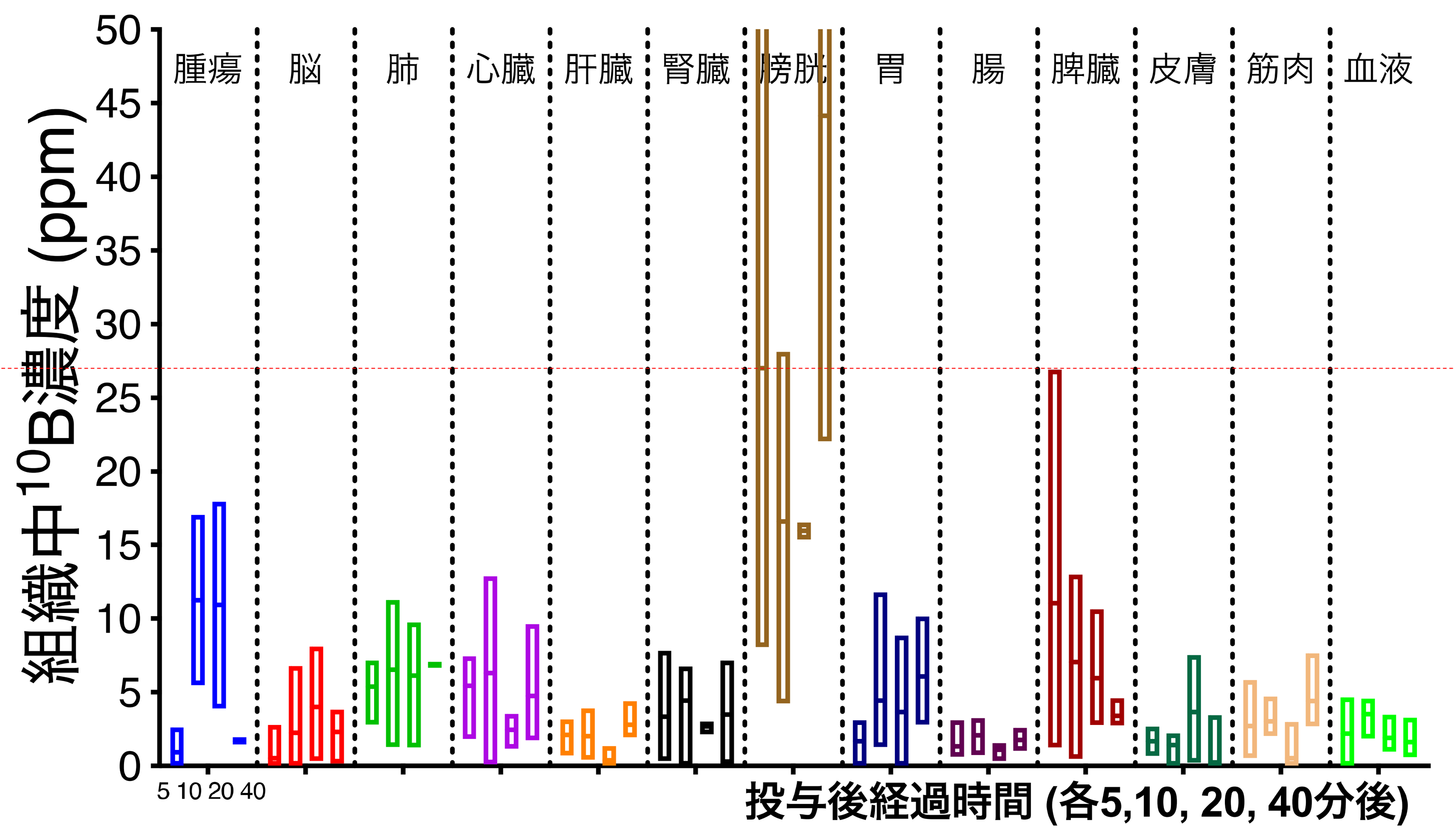
BPAの尾静脈投与 (IF7-BPAと同濃度のBPA)



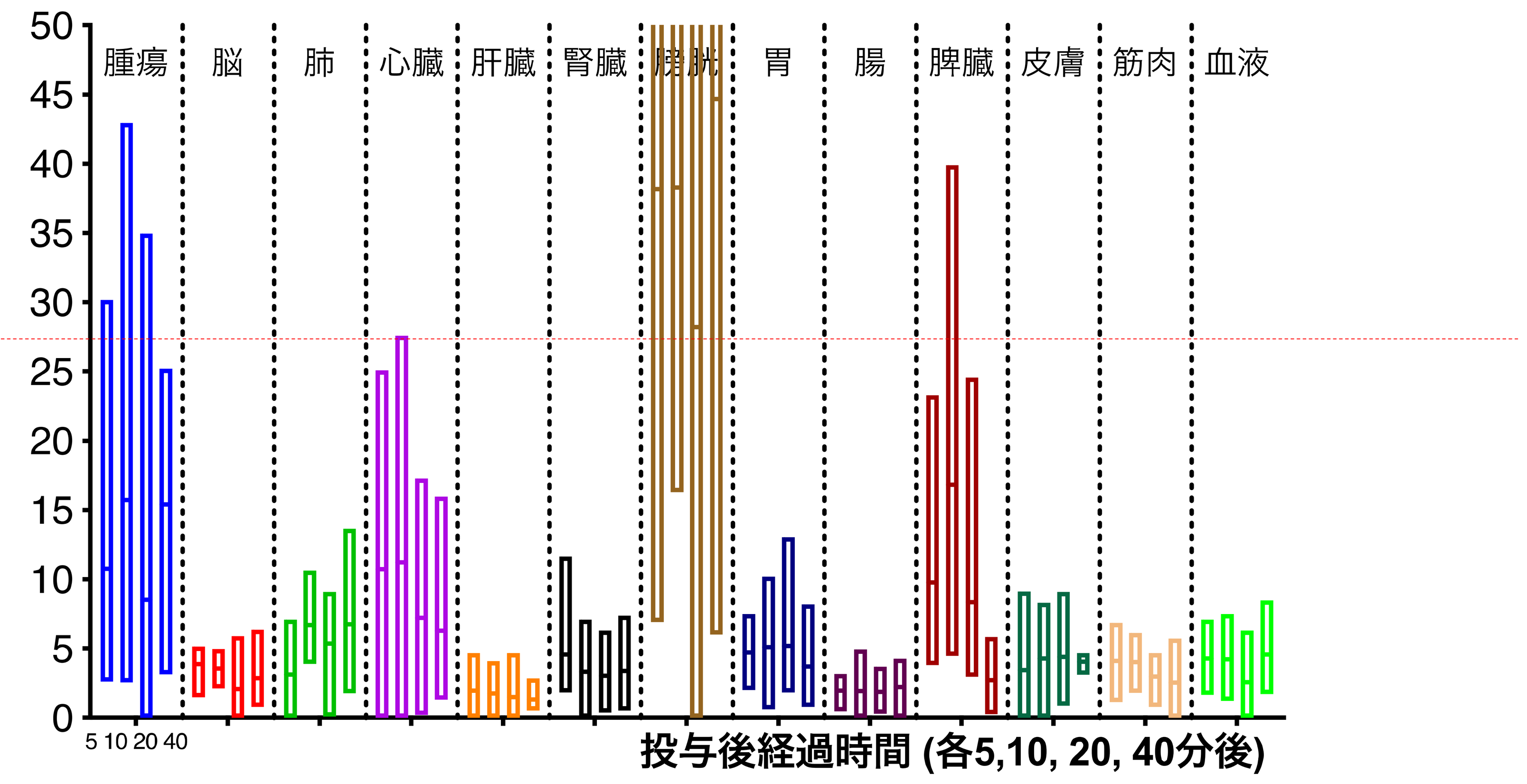
IF7-BPAの尾静脈投与 (7 mg/kg mouse)



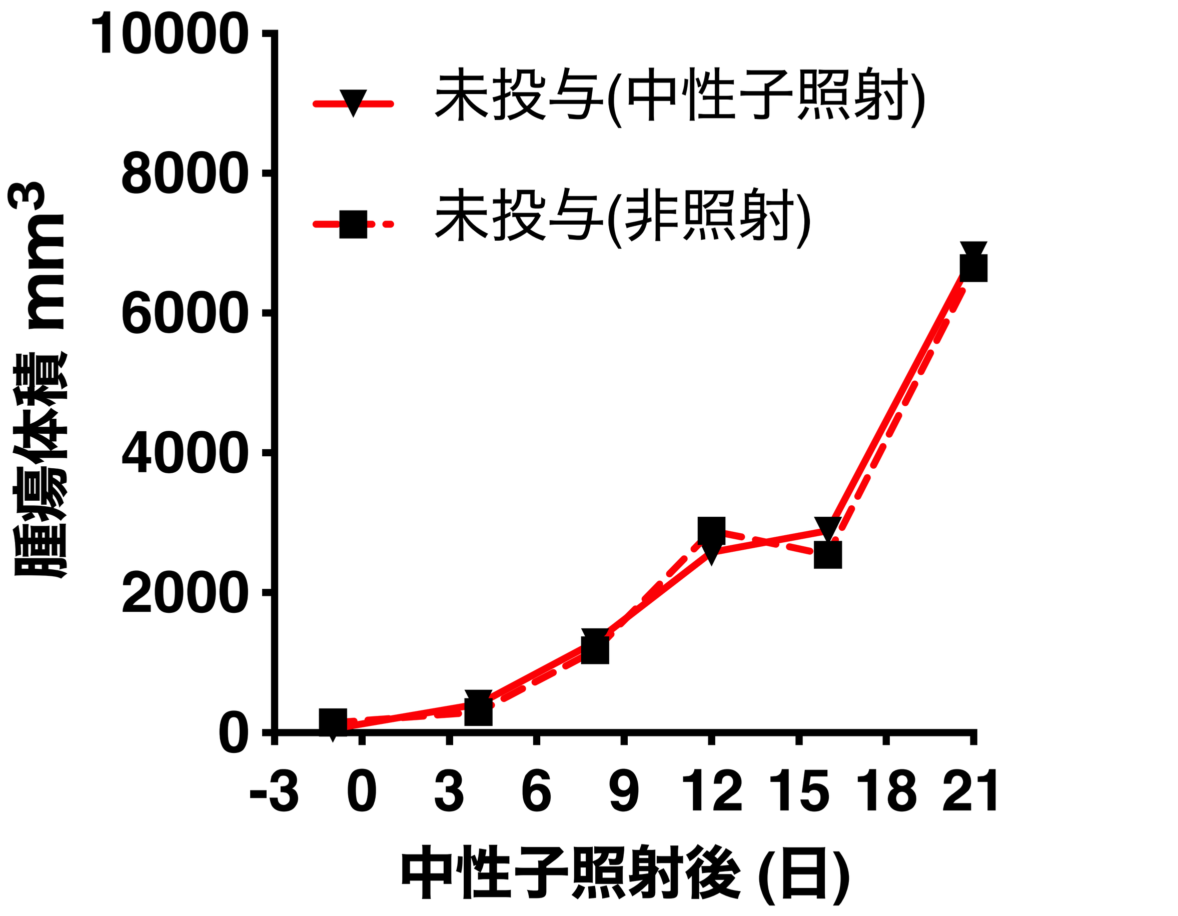
BSHの尾静脈投与 (IF7-BSHと同濃度のBSH)

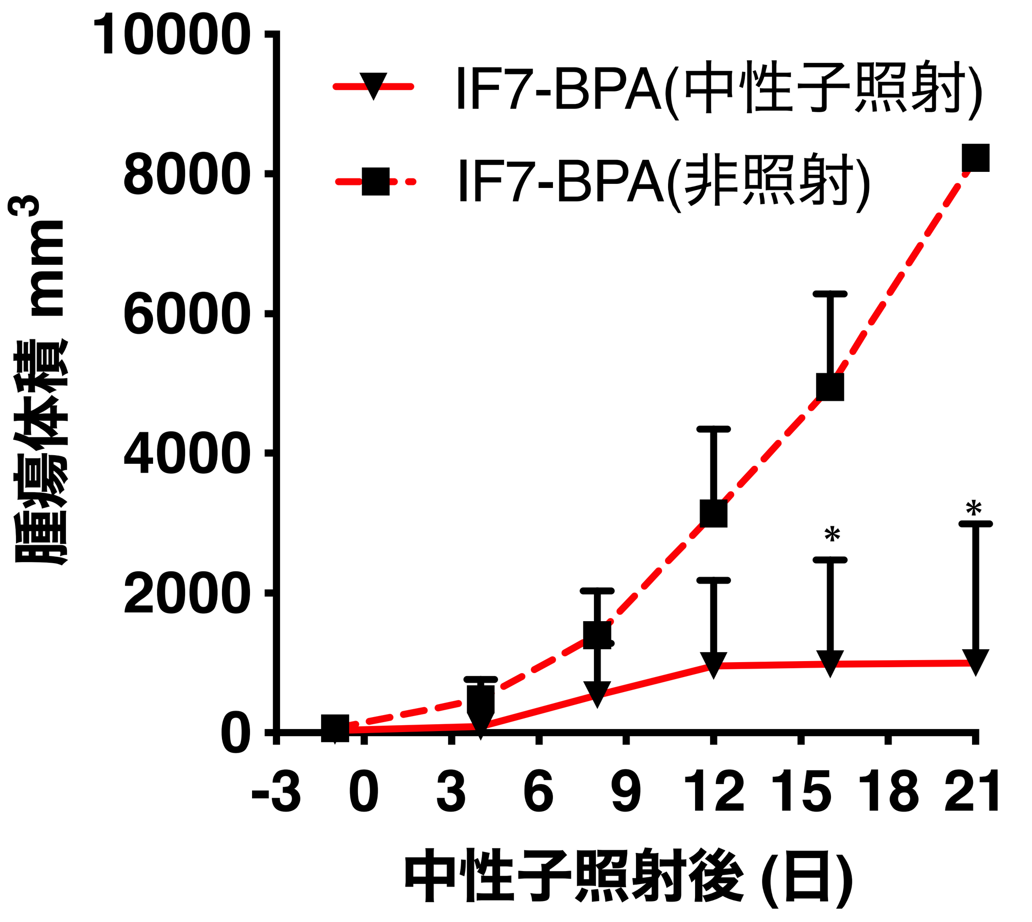


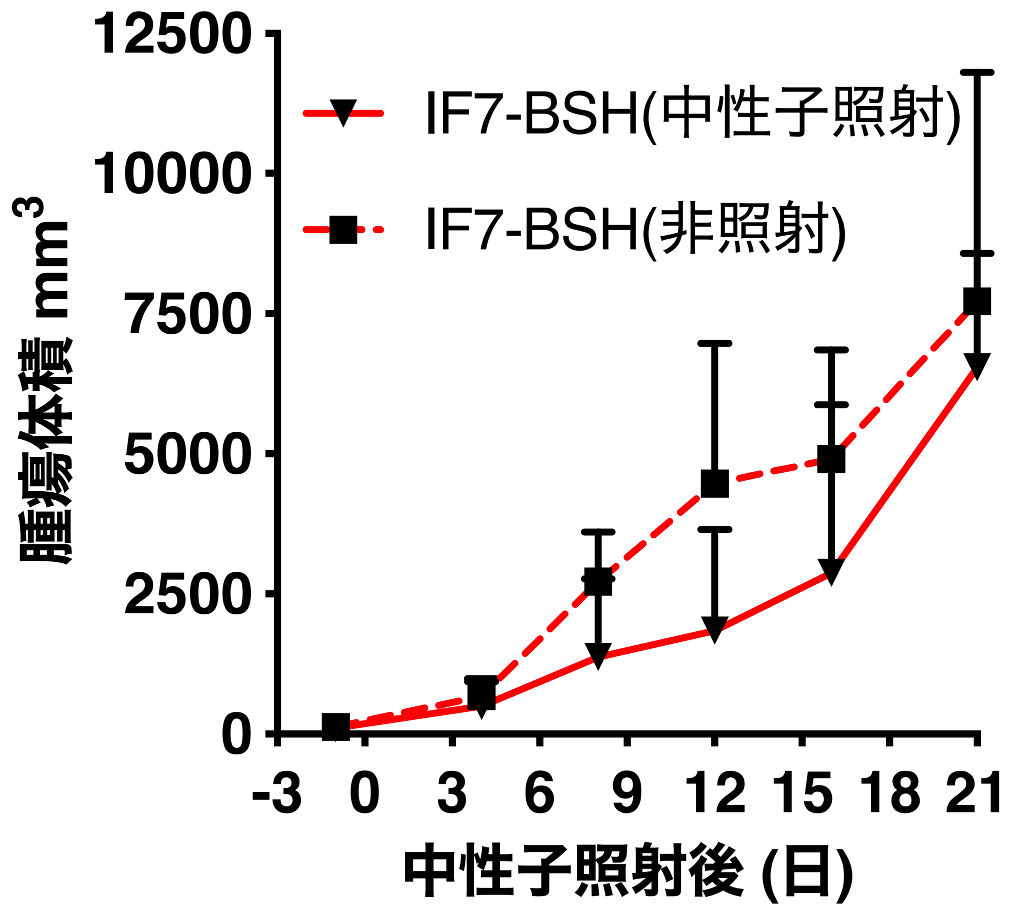
IF7-BSHの尾静脈投与 7 mg/kg mouse



BPAおよびBSHと比較し、IF7-BPAおよびIF7-BSHは、既存ホウ素製剤投与量(250mg/kg)の1/35の低投与量(7mg/kg)で、投与後5-20分の間に腫瘍内ホウ素蓄積濃度が最大で5倍程度向上し、BNCT抗腫瘍効果発揮に必要な20 ppm以上に達することが明らかとなった。







IF7-BPA, IF7-BSHの尾静脈投与40分後の中性子照射により、中性子非照射群と比較し、腫瘍縮小効果が認められた。

従来技術に対する優位性

- 従来ホウ素製剤(2-4時間)より腫瘍特異的なホウ素集積時間が早い(5-20分) 。
- 従来ホウ素製剤(250mg/kg)よりも低濃度投与(7mg/kg)で抗腫瘍効果を示す。

今後の展開 (必要としている技術、求めているライセンス先など)

BNCTでは、適切なタイミング（ホウ素が患部に最も集積するタイミング）で中性子を照射することが重要です。PET/MRIによるホウ素集積性のリアルタイムモニタリングを達成するために、IF7-ホウ素製剤にポジトロンソースを結合させた薬剤開発を予定しており、ライセンス先として、PET用薬剤やBNCTのシーズおよびこれらの分野に興味がある企業を求めている。

【お問合せ先】 弘前大学 研究・イノベーション推進機構　東京事務所
TEL：03-3519-5060　Mail：j-tokyo@hirosaki-u.ac.jp