

腫瘍血管を標的とした ペプチド-ホウ素薬剤によるホウ素 中性子捕捉療法

弘前大学 米山 徹



研究概要

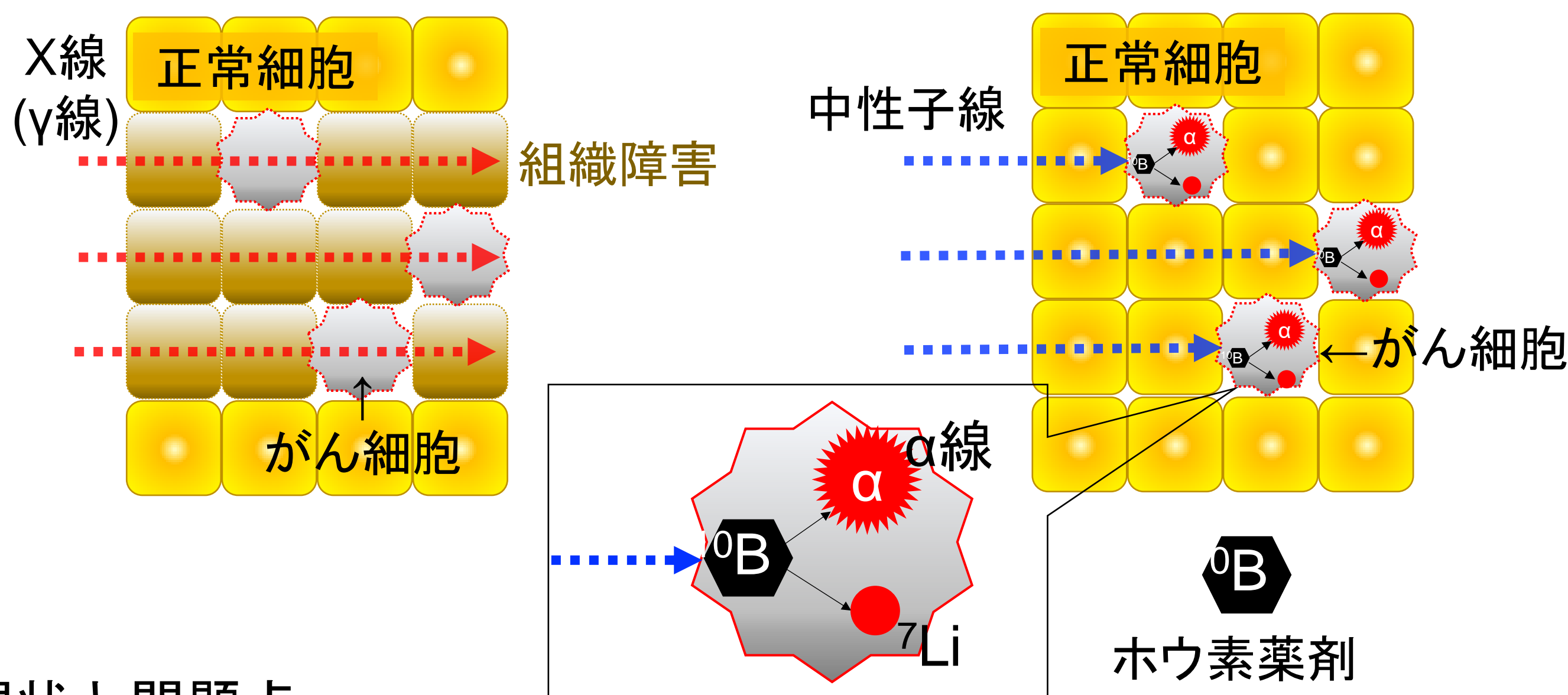
▶研究紹介動画はこちら▶<https://youtu.be/IODATIO3m-o>

ホウ素中性子捕捉療法(**B**oron **N**eutron **C**apture **T**herapy: **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臨床試験が進められています。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。

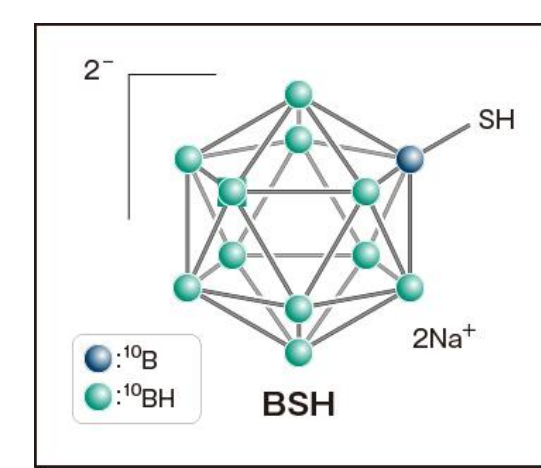
現行放射線治療
正常組織へのダメージ大

ホウ素中性子捕捉療法
正常組織へのダメージ小

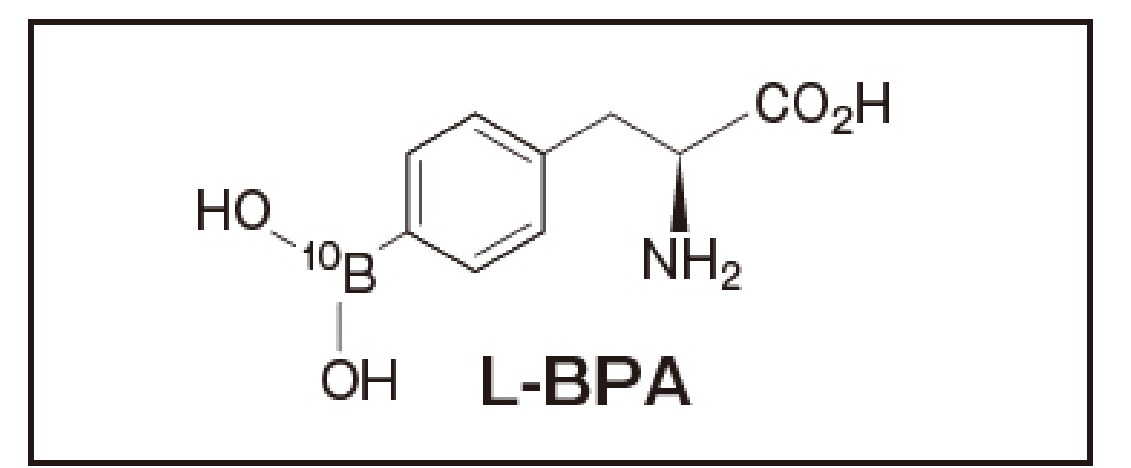
実臨床で使用されるホウ素薬剤



BSH
ホウ素クラスター



SPM-011 (BPA)
ステラファーマ社



ホウ素密度は高いが、細胞内に取り込まれないため殺細胞効果は限定的

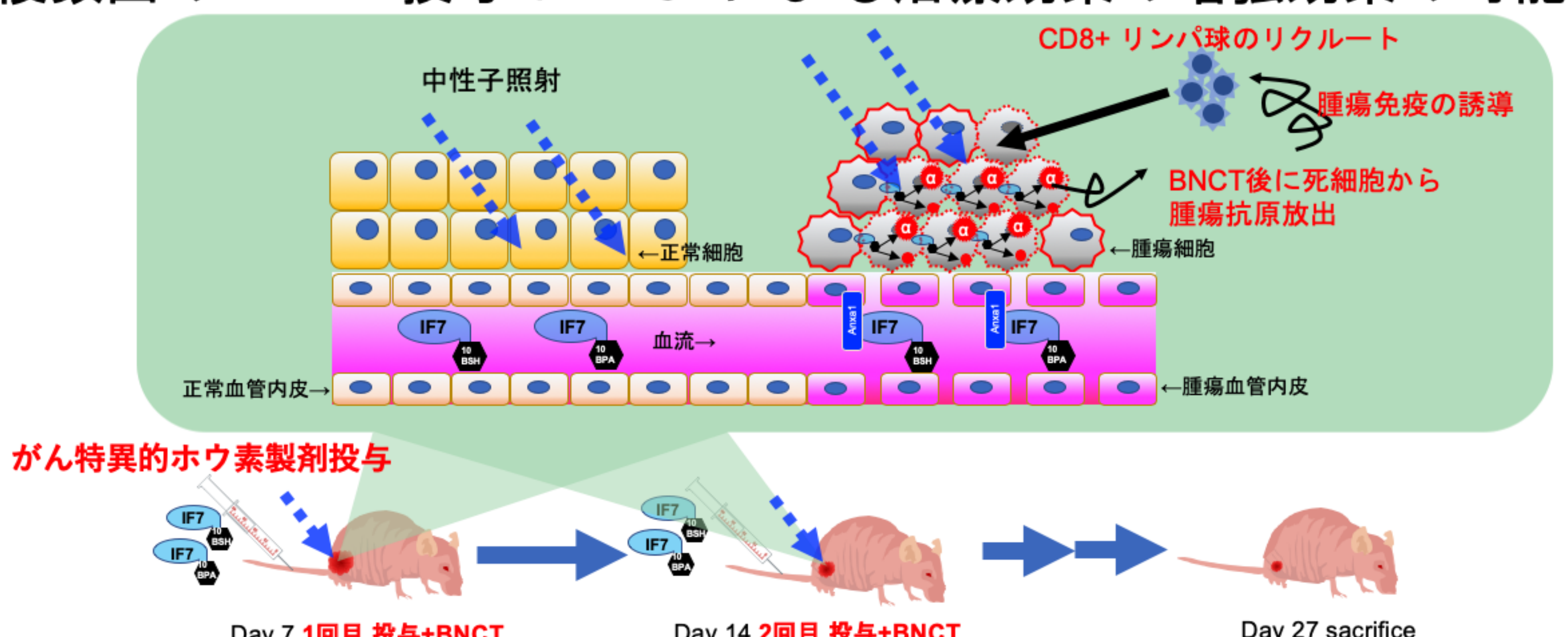
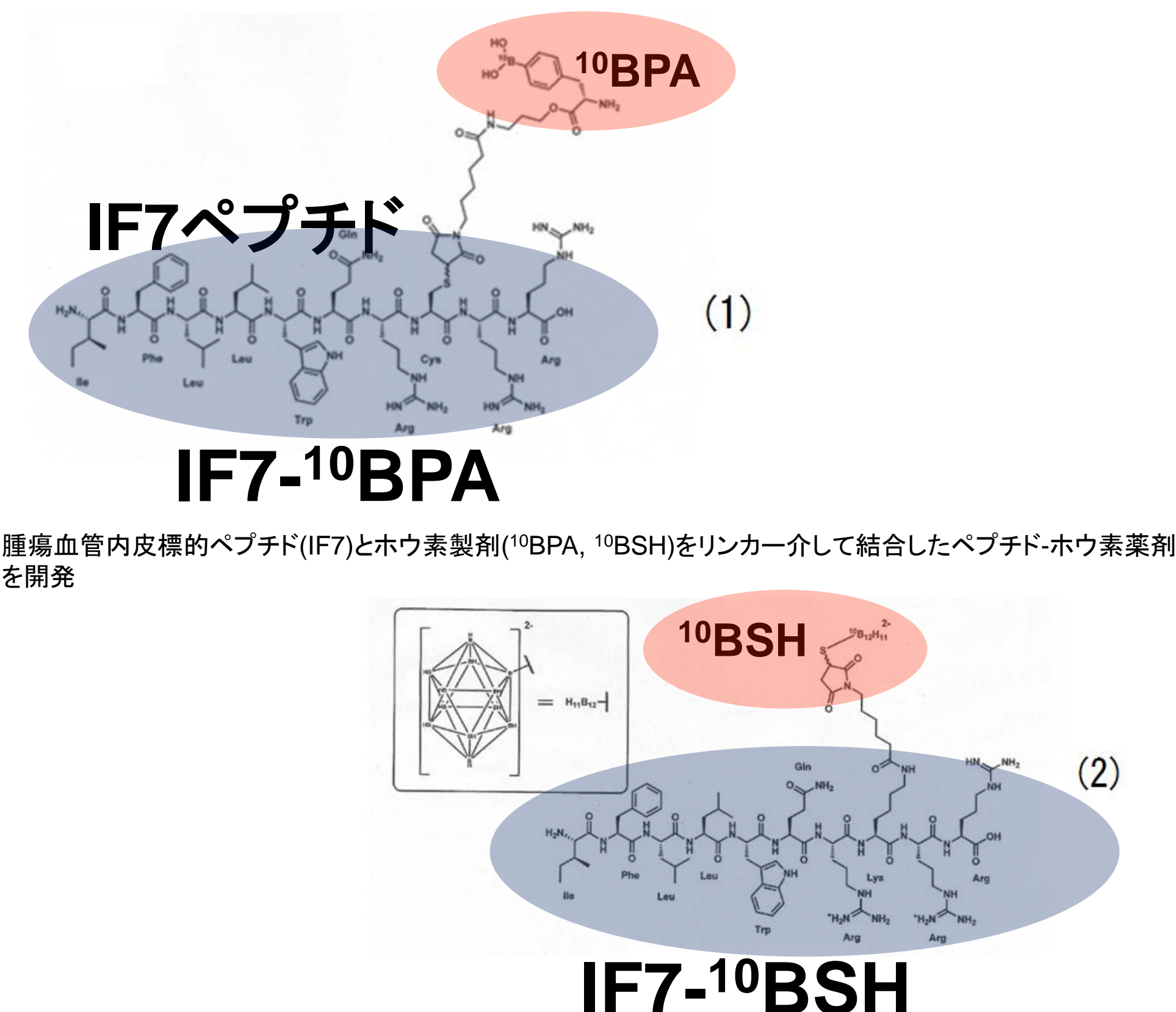
腫瘍組織に高発現するアミノ酸トランスポーターを介して能動的に蓄積。正常細胞にも蓄積。非活動性癌には、蓄積しない

現状と問題点

・住友重機械、日立製作所、福島SiC等の日本企業が医療用小型加速器を世界に先んじて開発。 ^{10}BPA 製剤(SPM-011)を用いた臨床試験進行中(メラノーマ、骨肉腫など)。BPAは腫瘍集積効率が悪く30 g / 60 kg / 1.5 L静注の大量投与、治療完了に4時間程度を要する。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表面に特異的に発現するアネキシンA1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)

複数回のIF7- ^{10}B 投与+BNCTによる治療効果の増強効果の可能性



BNCT後に治療効果が増強されるいくつかの可能性

- BNCTの殺細胞効果による腫瘍内Anxa1発現の亢進により、1回目BNCT以降の ^{10}B 腫瘍内集積効果が増強される?
- BNCTの殺細胞効果による腫瘍免疫の誘導?

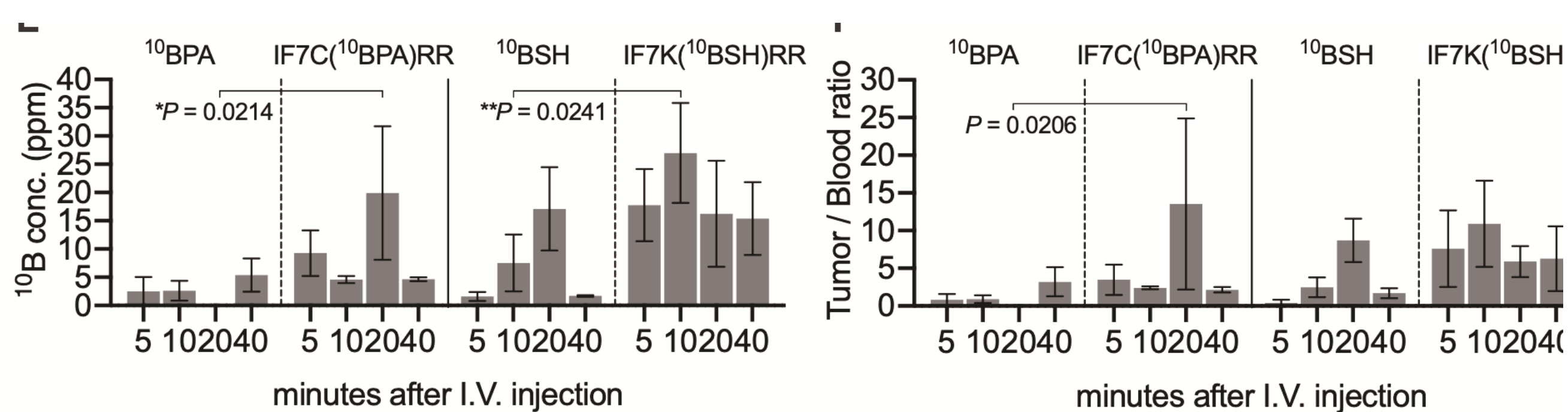
BNCT治療後の抽出腫瘍の病理解析および免疫染色結果

- 腫瘍内Anxa1発現の亢進
- CD8+リンパ球の腫瘍内浸潤が亢進

研究成果

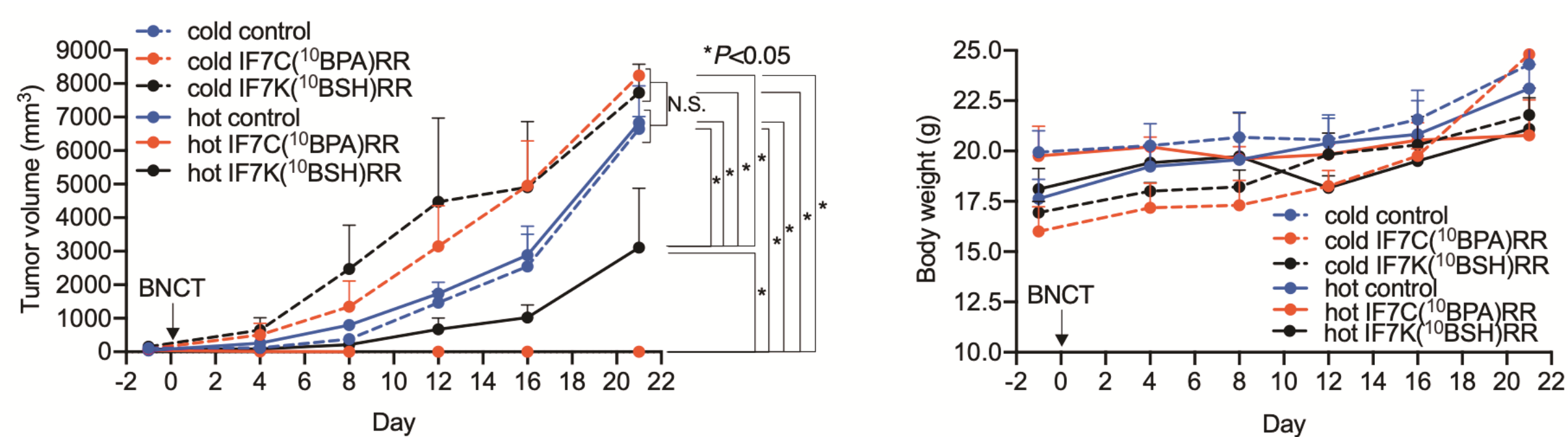
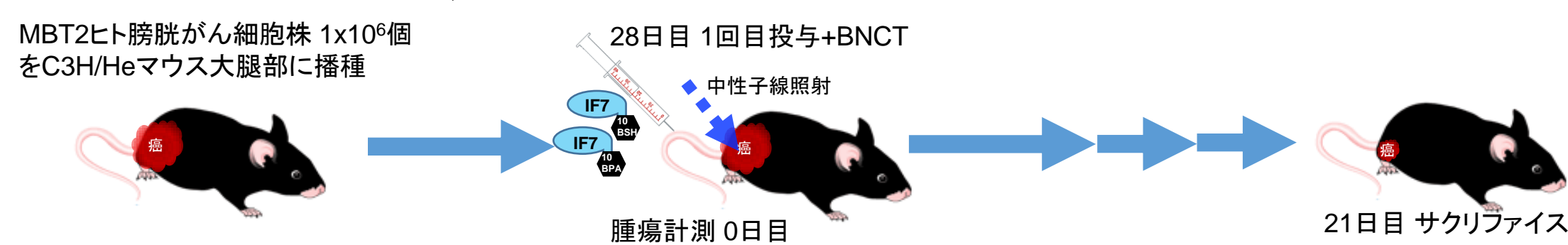
ホウ素中性子捕捉療法用の腫瘍組織を短時間で選択的に局所的に標的化できる集積性ボロン10薬剤
出願番号: PCT/JP2019/024367 出願人: 弘前大学

① IF7-¹⁰BPA, IF7-¹⁰BSHの¹⁰B集積効果

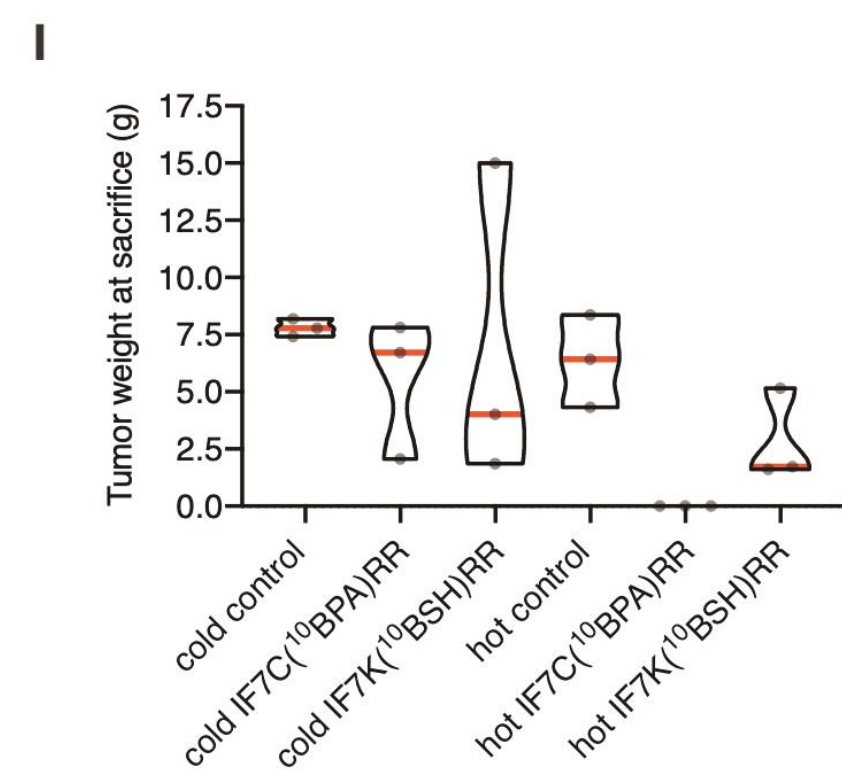


BPA投与量(500 mg/kg)の**1/70の低投与量(7 mg/kg)**投与後**5-20分**の間にBNCT抗腫瘍効果発揮に必要な**25 ppm以上**に達する

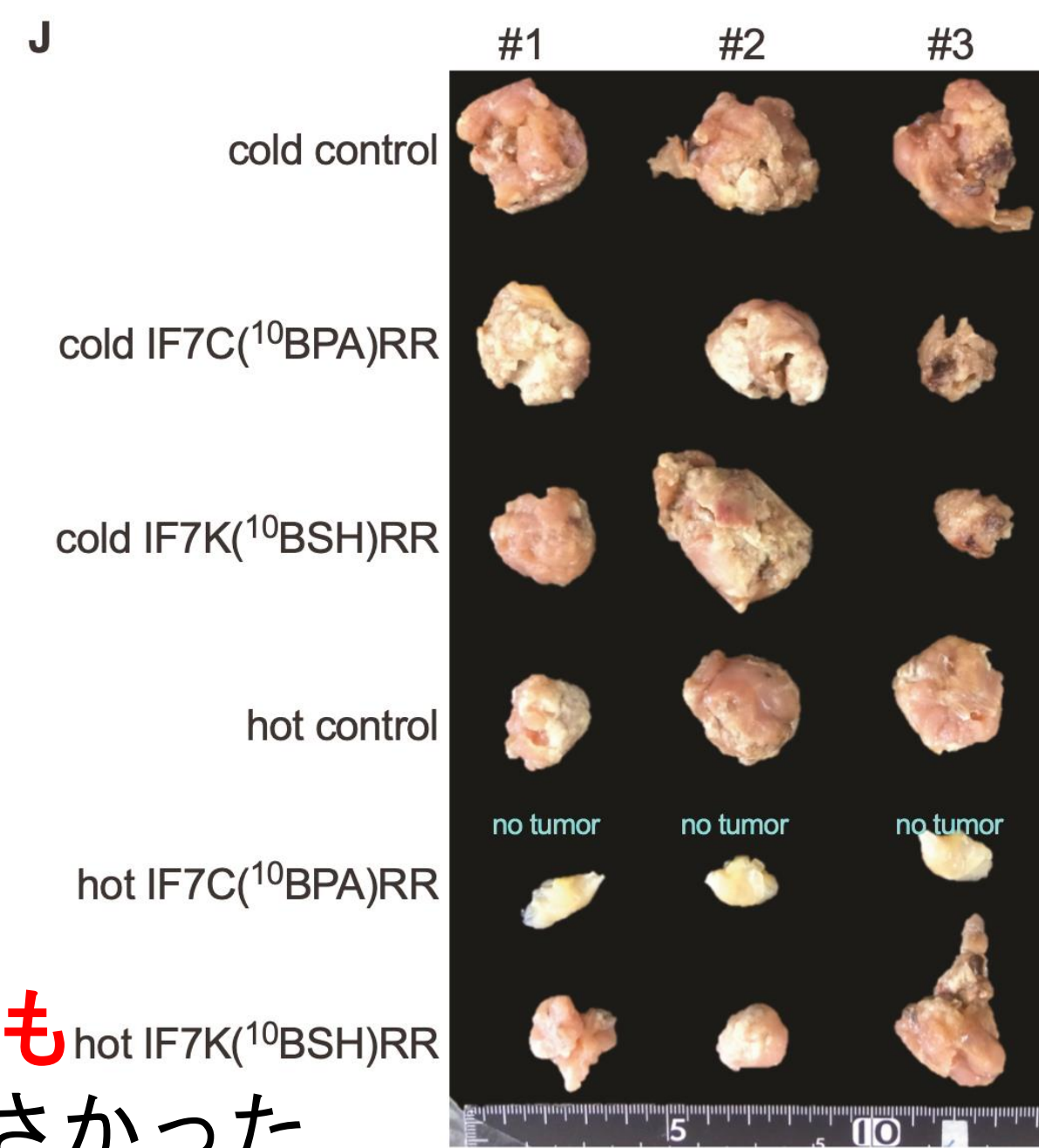
② IF7-¹⁰BPA, IF7-¹⁰BSH投与後のBNCT



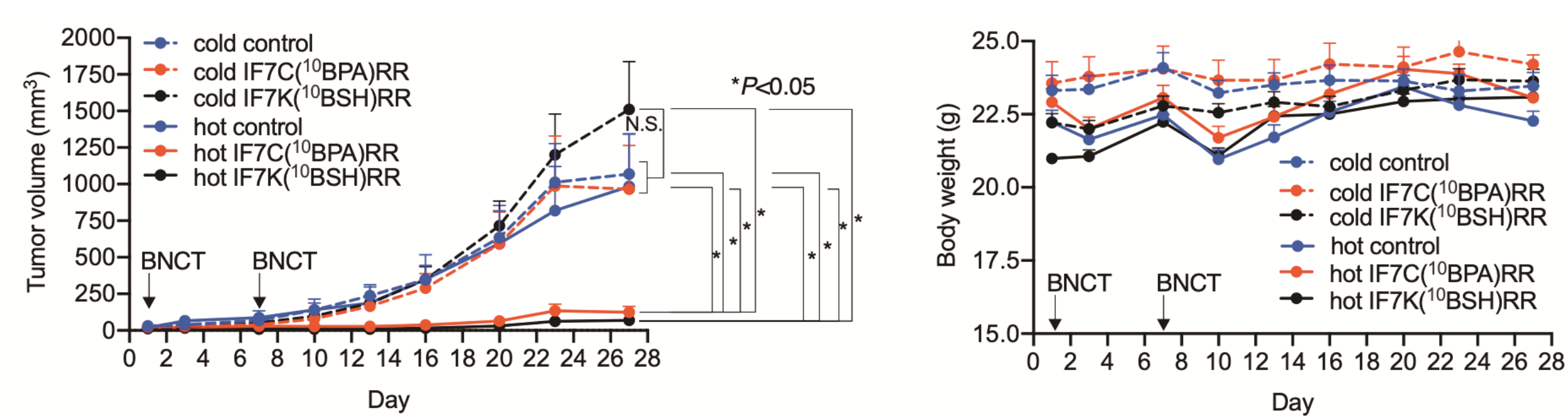
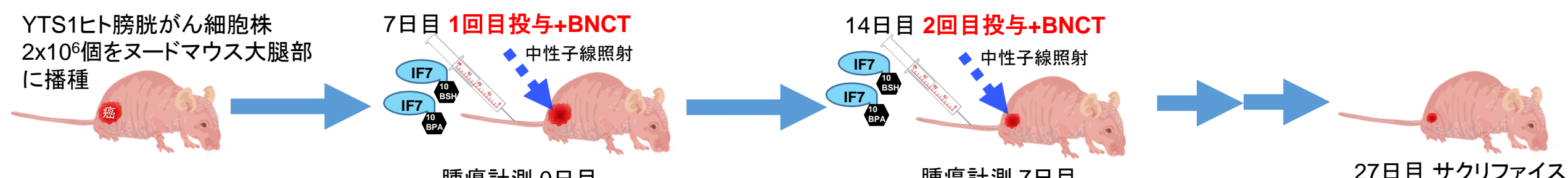
BPA通常投与量 (500 mg/kg=30g/60kg) の**1/25の低投与量** (10 mg/kg tail vein injection) で投与後**40分後の中性子照射(1時間)**による抗腫瘍効果確認、腫瘍縮小効果あり



N=3のため、摘出腫瘍重量に照射、非照射で有意差ないが**末期がんを想定した巨大腫瘍でも** hot IF7K(¹⁰BSH)RR IF7¹⁰B投与照射群で腫瘍重量小さかった

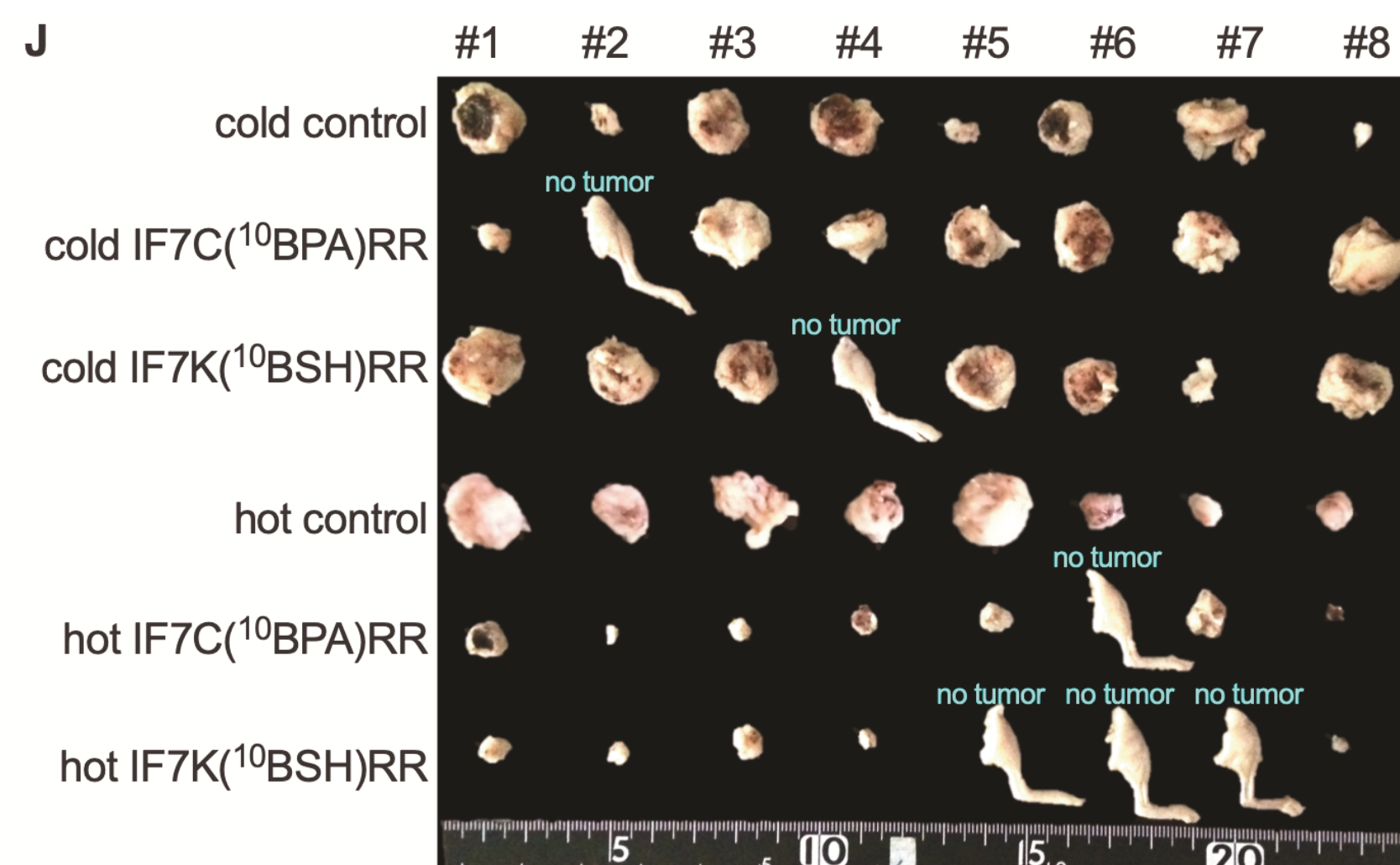
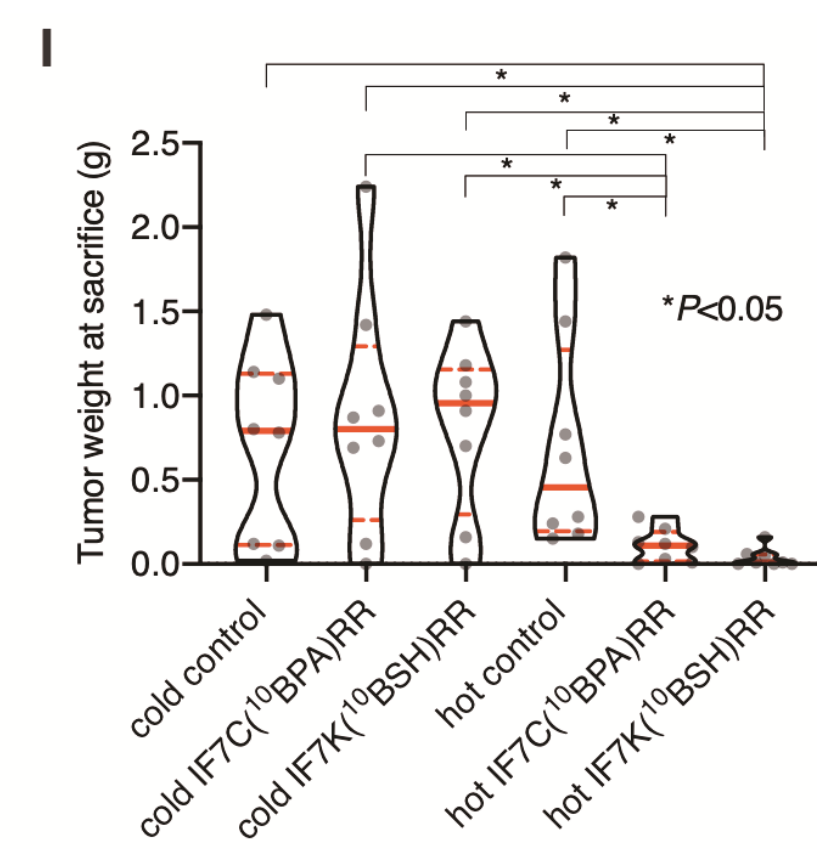


③ IF7-¹⁰BPA, IF7-¹⁰BSH投与後のBNCT



BPA通常投与量 (500 mg/kg=30g/60kg) の**1/25の低投与量** 20 mg/kgで投与後**40分後の中性子照射(1時間)**による抗腫瘍効果確認、**2回の照射で腫瘍縮小効果継続**

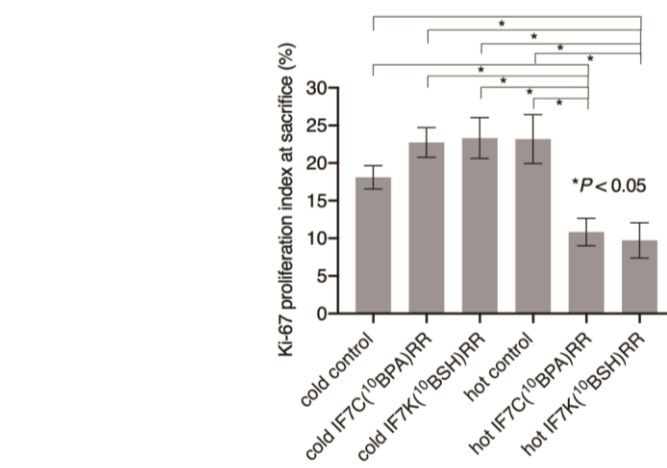
摘出時の腫瘍重量 (n=8)



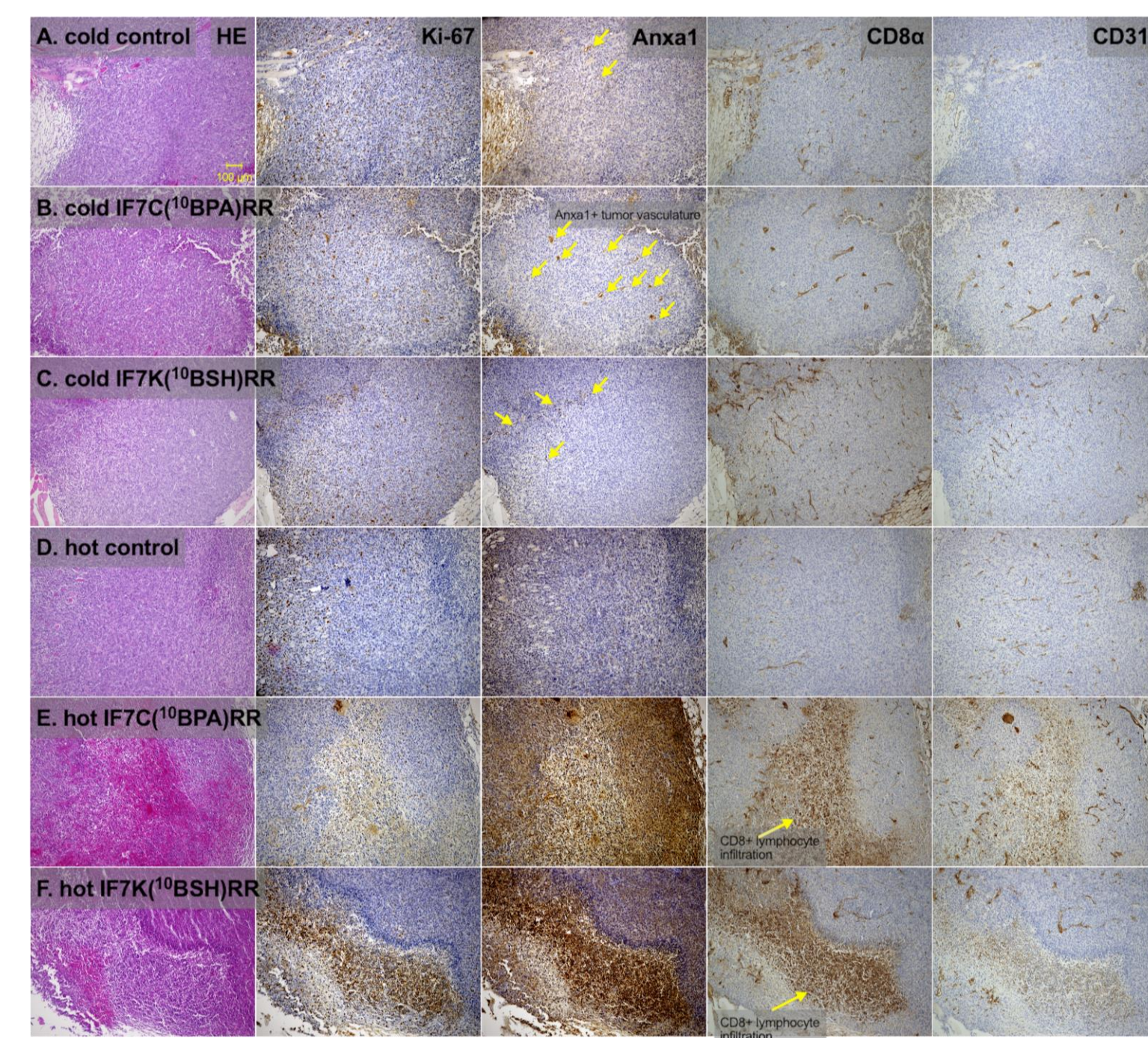
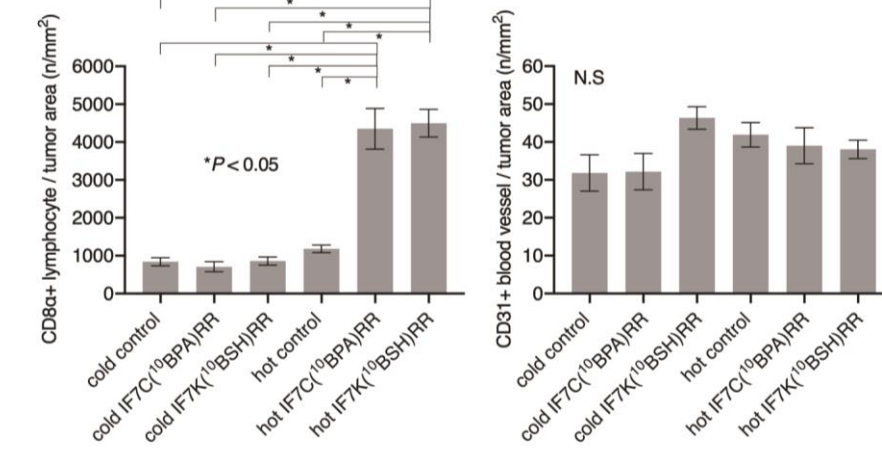
IF7¹⁰B投与+照射 or 非照射で有意差あり
IF7¹⁰B投与照射群で腫瘍重量が有意に小さかった

摘出時腫瘍病理所見

Ki67 index



CD8α CD31



投与照射群で**MIB1 index有意に低く**、CD8+ lymphocyteの浸潤、腫瘍内のAnxa A1発現が増加、未投与照射群は、有意差無し

従来技術に対する優位性

- 従来ホウ素製剤(500mg/kg)よりも低濃度投与(20mg/kg)で抗腫瘍効果を示す。
- 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)。

今後の展開、想定される活用例

- 低投与量化、治療時間の短縮が達成され、BNCTの適応拡大に寄与する。
- IF7は、腫瘍特異的に集積するため、ポジトロンソースや造影剤との結合により、PETやMRIによる腫瘍の可視化が可能となり、イメージング分野に展開することも可能。

企業への期待

- ペプチド部分の改良技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- BNCT用薬剤を開発中の企業、BNCT分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

【お問合せ先】弘前大学 研究・イノベーション推進機構 産学連携相談窓口

E-mail: ura@hirosaki-u.ac.jp TEL: 0172-39-3176