

東工大などの研究グループは、液体のりの主成分を用いたがんの治療法であるホウ素中性子捕捉療法を開発した。がん患者にホウ素化合物を含んだ薬剤を投与し、がん細胞に取り込ませ、中性子線を当ててがん細胞を選択的に殺す方法である。正常な細胞を傷つけないなどの利点があり、がん治療効果を劇的に向上させる可能性がある。

企業名	東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所		
主力事業	—		
所在地	〒152-8550 東京都目黒区大岡山2丁目12-1		
TEL	03- 3726-1111	URL	http://www.bmw.res.titech.ac.jp
資本金	—	従業員数	—

【本技術の概要】

東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所の野本貴大助教と西山伸宏教授（(公財)川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター主幹研究員兼任）の研究グループは、京都大学複合原子力科学研究所、(公財)川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター(iCONM)、ステラファーマ(株)の助力を得て、液体のりの主成分を加えるだけで、がんの治療効果を大幅に向上できることを発見した。ホウ素中性子補足療法(BNCT)といい、この治療法によりマウスの皮下腫瘍をほぼ消失させることに成功した。

液体のりの主成分は、ポリビニルアルコール^(注1)と中性子捕捉療法用のホウ素化合物(ボロノフェニルアラニン=BPA)^(注2)で構成されている。従来からBPAは、がんを選択的に集積する優れたホウ素化合物であることは知られていたが、がんに長期的に留まることができず、その滞留性を向上させることが望まれていた。今回の発見は、スライムの化学^(注3)を利用してポリビニルアルコールにBPAを結合することにより、がん細胞に選択的かつ積極的に取り込まれ、その滞留性を大きく向上できることがわかった。本研究成果は、従来の方法では治療困難ながんに対する革新的治療法として応用が期待される。

本研究成果は2020年1月22日(米国東部時間)に米国のオープンアクセスオンライン科学誌「Science Advances」に掲載された。また本研究の臨床応用を目指し、BNCT用のホウ素化合物の開発を行っている国内企業のステラファーマ(株)の協力を得て研究を進める予定である。

- (注1) 水溶性の高分子で洗濯のりや液体のりの主成分として日常に幅広く浸透している材料。生体適合性の高い材料としても知られている。
- (注2) ホウ素原子を含有した化合物。がん細胞に選択的かつ効率的に取り込まれることが知られている。熱中性子を当てると化合物中のホウ素原子が核反応を起こしてがん細胞を殺傷する。
- (注3) 洗濯のりとホウ砂を混ぜるとスライムができる。これはホウ砂から生じるホウ酸イオンが化学反応により複数のポリビニルアルコールをつなぐからである。

【本技術の基本原理】

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は、ホウ素(^{10}B)に対して熱中性子を照射することにより核反応を起こし、細胞傷害性の高いアルファ粒子とリチウム反跳核を発生させて、それによりがんを治療する方法である(図

1)。これらの粒子の移動距離は細胞1個の大きさ程度に相当するので、ホウ素をがん細胞だけに集めることが重要となる。

現在、臨床試験はステラファーマ㈱が行っており、臨床試験第Ⅱ相において、再発頭頸部がんに対し BNCT 施行 90 日後の奏効率 71.4% という治療効果が得られた。

従来の方法では治療することが困難な再発性のがん、多発性のがんに対しても有効であるため、第4のがん治療法と呼ばれる免疫療法に続く、第5のがん治療法として大きな期待を集めている。

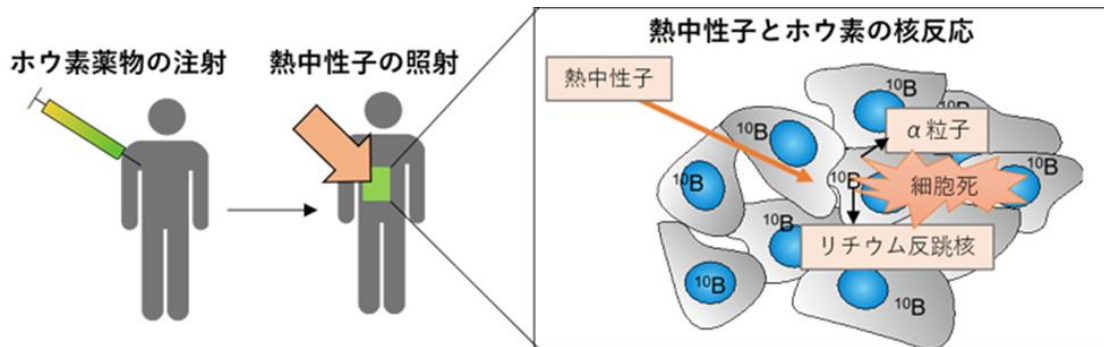


図1. BNCT の原理

【本技術の成果】

BPA ががん細胞に長期的に留まることができない原因の一つとして、LAT1 (注4) の交換輸送メカニズムが関連していると考えられている。LAT1 は細胞外の BPA を取り込む際に細胞内のアミノ酸を排出するが、細胞外のアミノ酸を取り込む際に細胞内の BPA を排出することもある。その結果、細胞外の BPA 濃度が低下すると細胞内の BPA が流出してしまう現象が起きる (図 2)。このような細胞外への BPA の流出を抑えるために、液体のりとホウ砂から作られるスライムと同様の化学反応を利用した方法を開発した。

(注4) がん細胞上に多く発現しているアミノ酸トランスポーターのこと。

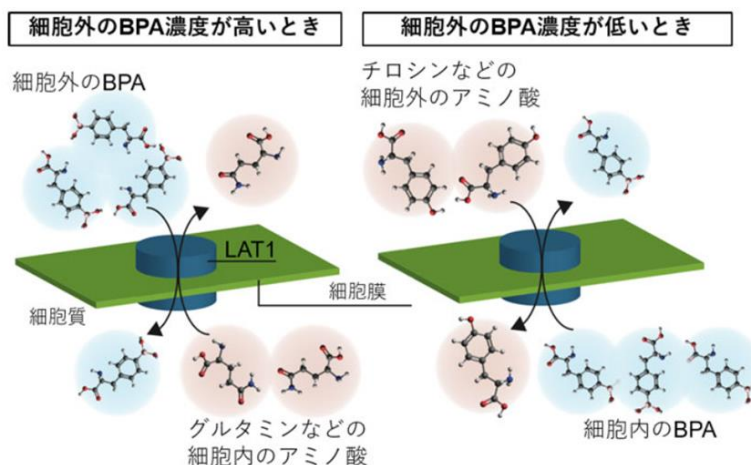


図2. BPA の細胞内取込み・細胞外流出のメカニズム

液体のりの主成分であるポリビニルアルコール (PVA) は、生体適合性の高い材料として古くから研究されてきた物質であり、さまざまな医薬品の添加物としても使用されている。PVA は多くのジオール基 (注5) を持っており、このジオール基はホウ酸やボロン酸と呼ばれる構造と水中でボロン酸エステル結合を形成すること

【有望技術紹介 No.49】

ができる。野本助教と西山教授らは、この化学を利用して BPA を PVA に結合させたところ、PVA に結合した BPA (PVA-BPA) は、LAT1 介在型エンドサイトーシス^(注6) という経路で細胞に取り込まれるようになり、従来の BPA が細胞質に蓄積するのに対し、PVA-BPA はエンドソーム・リソソーム^(注7) に局在するようになった (図 4 (A))。その結果、がん細胞に取り込まれるホウ素量が約 3 倍に向上し、細胞内で高いホウ素濃度を長期的に維持することが可能となった。

さらに、マウスの皮下腫瘍モデルを用いて、がんへの集積性を評価したところ、従来の BPA と同等以上の集積性を示した (図 4 (B))。従来の BPA は徐々に腫瘍内の集積量を低下させた一方で、PVA-BPA はその高いホウ素濃度を長期的に維持することができた。そして、熱中性子を照射すると、PVA-BPA は強力な抗腫瘍効果を示し、ほぼ根治に近い結果を得ることができた (図 4 (C))。

(注5) グリコール(glycol)はアルコールの一種(ポリオール)で、鎖式脂肪族炭化水素または環式脂肪族炭化水素の2つの炭素原子に1つずつヒドロキシ基が置換している構造を持つ化合物であり、シオール化合物とも呼ばれる。

(注6) 細胞が細胞外の物質を細胞内へ取り込む方法の一つである。今回開発した物質は、最初に細胞膜上のLAT1にくっつき、その後にエンドサイトーシスで細胞に取り込まれる。この過程をLAT1介在型エンドサイトーシスと呼んでいる。

(注7) エンドサイトーシスによって取り込まれた物質が局在する細胞内小器官。

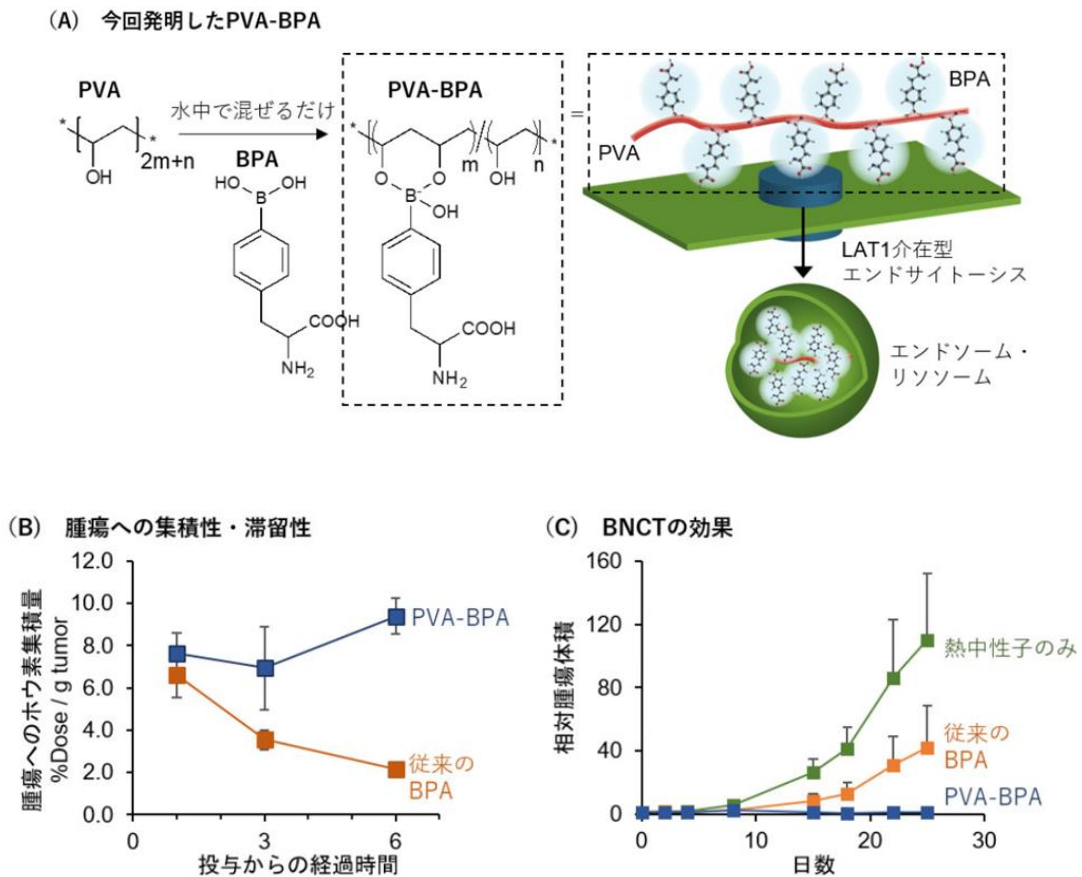


図3. 研究の成果

【有望技術紹介 No.49】

【今後の予定】

BNCT の開発では、我が国が最先端の研究をリードしている状況である。この BNCT の最先端研究を支えてきたのは、我が国の学術界で唯一、BNCT に必要な中性子を産生することができる京都大学複合原子力科学研究所の研究炉（KUR）の役割が極めて大きい。今後も PVA-BPA の効果をより詳細に明らかにすべく、KUR を中心にした基礎研究を推進する予定している。

臨床研究においては、BNCT の普及を目指した加速器型中性子線源が主流になっているが、現状の加速器型中性子線源による熱中性子の産生量では、浅い部位のがんに適応が限定されると考えられている。治療の適応を深部まで広げるためには、がん組織内のホウ素濃度を長期的に高く維持することが必要となっており、本研究成果は貢献できるものと期待される。また、PVA-BPA はスライムを作るように、水中で PVA と BPA を混ぜるだけで簡単に合成することが可能である。今後、ステラファーマ㈱の協力を得て更なる研究を予定である。

専門家による目利きコメント

PVA-BPA は、水中で PVA と BPA を混ぜるだけで簡単に合成することができる。製造が容易である上に治療効果も非常に優れていることから、本研究成果は極めて実用性が高いと考えられる。今後、ステラファーマ㈱の協力を得ながら、安全性、臨床応用への展開を期待したい。

お問い合わせ

東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所

科学技術創成研究院 化学生命科学研究所

助教 野本貴大

TEL : 045-924-5226

FAX : 045-924-5275

E-mail : nomoto@res.titech.ac.jp