

氏 名	すず 鈴 木 みのる 実
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2330 号
学位授与の日付	平 成 13 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 生 理 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	The effects of boron neutron capture therapy on liver tumors and normal hepatocytes in mice. (硼素中性子捕捉療法がマウス実験肝腫瘍と正常肝細胞に対し与える影響)
論文調査委員	(主 査) 教 授 平 岡 眞 寛 教 授 武 田 俊 一 教 授 小 野 公 二

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 硼素熱中性子捕獲反応は、熱中性子を捕獲した ^{10}B 原子核が α 粒子と ^7Li 原子核に分裂する反応である。この分裂により発生する α 粒子と ^7Li 原子核は、それぞれの飛程が約 $9\mu\text{m}$, $4\mu\text{m}$ と非常に短い high-LET 放射線である。硼素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) は、 ^{10}B を取り込ませた悪性腫瘍に熱中性子線を照射し腫瘍細胞を破壊する治療法である。我々は肝臓の悪性腫瘍に対する BNCT の可能性を探るために、悪性神経膠腫や悪性黒色腫の治療研究に使用されている硼素化合物 borocaptate sodium (BSH), p-boronophenylalanine (BPA) を用いた BNCT がマウスの正常肝細胞とマウス肝腫瘍に及ぼす効果を検討した。

【対象および方法】 マウス肝腫瘍モデルは脾臓に SCCVII 細胞を注入し作成した。中性子照射には京大原子炉の重水設備で得られる熱中性子線を用いた。BSH75mg/kg を腹腔内投与した30分後の腫瘍と肝臓の硼素濃度はそれぞれ 11ppm と 35ppm であった。一方 BPA1500mg/kg を経口投与した3時間後の腫瘍と肝臓内の硼素濃度はそれぞれ 11ppm と 3.9ppm であった。腫瘍の硼素濃度が 11ppm と等しくなる BSH 投与30分後、BPA 投与3時間後に熱中性子線照射を行い、照射効果を検討した。肝腫瘍に対する照射効果は、colony formation assay による腫瘍細胞の生存率で検討した。肝細胞の場合には micronucleus assay を用いて微小核が出現していない肝細胞の割合を検討した。硼素中性子捕獲反応による生物効果には、 α 粒子と ^7Li 原子核の飛程が非常に短いため組織中の硼素化合物の微視的分布が大きく影響する。そこで、BSH あるいは BPA を用いた $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反応の生物効果を比較するため、下記の式で定義される Compound Biological Effectiveness (CBE) factor を求めた。

$$\text{CBE factor} = \text{X-ray} - (\text{Thermal beam component xRBE}) / ^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li component}$$

上記式の relative biological effectiveness (RBE) は、熱中性子線単独照射で得られた結果と γ 線照射の結果から求めた。

【結果および考察】 肝腫瘍に対しては BPA-BNCT が最も殺細胞効果が大きく、BSH-BNCT は熱中性子線単独照射よりも効果が小さかった。正常肝細胞に対しても BPA-BNCT が最も効果が大きかった。肝腫瘍に対する BSH と BPA の CBE factor を D_{10} , D_0 を end point として求めると BSH は 4.22 (D_{10}), 2.29 (D_0) であり、BPA は 9.94 (D_{10}), 5.56 (D_0) であった。肝細胞に対する BSH と BPA の CBE factor を D_0 を end point として求めると BSH は 0.94, BPA は 4.25 であった。臨床的見地から、正常肝細胞の CBE factor に対する肝腫瘍の CBE factor の比に、照射時の肝臓に対する肝腫瘍の硼素濃度の比を乗じて得られる TGF (Therapeutic Gain Factor) を各々の硼素化合物について求めた。BSH と BPA の TGF はそれぞれ 0.7-1.3 と 3.8-6.6 であり BPA-BNCT が BSH-BNCT より優れていることが示された。さらに、BPA-BNCT では TGF が 1.0 より相当大きいので、肝腫瘍に適用できる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肝の放射線耐容線量は腫瘍の治療線量よりも相当低いので、放射線治療は単発で限局した病巣のみが対象となる。硼素中

性子捕捉療法では硼素が腫瘍に選択的に集積するならば多発病巣においても腫瘍に局限して線量を投与できる。

本研究は硼素化合物として BSH と BPA を用いた硼素中性子捕獲反応が実験肝腫瘍と正常肝細胞に及ぼす影響を研究したものである。中性子線の照射には原子炉実験所の重水設備で得られる熱中性子ビームを用い、効果は腫瘍では腫瘍細胞のコロニー形成能で、肝細胞ではマイクロヌクレウスの出現率で評価している。組織の硼素濃度測定は即発 γ 線分析で行っている。腫瘍細胞の線量生存率曲線から求めた BSH と BPA の CBE factor は各々、4.2~2.3と5.6~9.4である。また、肝細胞に対する二種類の硼素化合物の CBE factor は各々、0.94と4.25である。これらの値と各々の硼素化合物の腫瘍／正常肝集積比から得られる TGF (Therapeutic Gain Factor) は BSH で0.7~1.3, BPA で3.8~6.6であると報告し、BPA-硼素中性子捕捉療法が BSH-硼素中性子捕捉療法より遙かに有利であり、TGF が1.0より相当大きい BPA-硼素中性子捕捉療法は肝腫瘍の治療に適応できる可能性があると結論している。

以上の研究は肝組織と腫瘍の硼素中性子捕捉療法に対する効果の解明に貢献し、肝腫瘍の放射線治療に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成13年1月19日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。