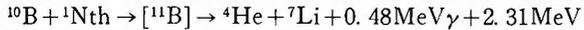

 話 題

中性子捕捉療法の再認識

織 田 祥 史

ボロンに中性子が衝突すると、ヘリウムの α 線とリチウムに分かれ、



この α 線の飛距離が短く、かつ高い LET を持つことは、すでに1936年 Locher によって証明され、十分な量のボロンと中性子があれば、治療に応用できることが考えられた。中性子には単独での細胞破壊作用がなく、ボロンと反応することによって、 α 線を出して、初めて作用を発するので選択的な有用性が考えられ、臨床的には1961-1980年代初めごろまでに、少し利用されたが、予想ほどには良い結果が得られず中断されていた。最近になって、種々の集学的治療によって、癌の生存予後が延長されるとともに、外照射による副作用が強調、注目されるに至って、外照射や targeting RI 抗体利用での治療よりも選択的で利点のある、中性子捕捉療法 (BNCT) が再び、陽の目を見るようになってきた。

BNCT は前述のごとく ^{10}B と熱中性子の2要素からなり、お互いに全く独立した系として考えて行くことができるので有利である。例えば、RI-monoclonal 抗体や、免疫毒素を利用した系では、骨髄、肝臓等にも取り込まれるので、非特異的に毒性が高くなるが、BNCT ではボロンと中性子照射の間隔を、正常細胞との差が一番強くなる時期に投与を調整することも可能であるし、中性子照射自体についても、照射野を限局できる上に、ボロン独自を取り上げても腫瘍に特異的に集積させる工夫ができるなど多くの利点がある。

脳腫瘍に関しては、1951年 Sweet が初めて、この治療法を応用することを考え、1960年代を中心に、硼砂 (borax) を用いて研究を重ねたが、腫瘍に選択的に入るものを見つけることができず、結果的にこの方法を放棄した。その後、わずかに日本で畠中博士のみが悪性脳腫瘍の治療に期待を抱かせるような結果を得て、今日にいたるまで、この研究を続けている。

中性子捕捉療法にボロンが用いられる理由は、(1) 原子の断面積が大きい、(2) non radioactive で入手し易い、(3) 自然界に ^{10}B が20%も存在する、(4) high LET をもっている、(5) 飛距離が10-14 μm と短い、(6) ボロンは種々の化合物に結合される、などの多くの利点によっている。

臨床応用の際の、ボロン化合物としての必須条件は、(1) 生化学的、生理的機序で腫瘍内に多く入ること、(2) 毒性が低いこと、(3) 人体内において photosensitizing potential が十分にあることなどである。

理想的には、ボロンを核内に取り込ませるのが効果的であるが、1960年代の研究は、すべて不成

YOSHIFUMI ODA: Boron Neutron Capture Therapy
Associate Professor of Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School.
54 Shogoin-Kawaramachi, Sakyo-ku, Kyoto City, 606 Japan.
索引語: ボロン, 中性子, 放射線治療, 脳腫瘍, 腫瘍免疫.
Key words: Boron, Neutron, Radiation therapy, Brain tumor, Immunology.

功に終わっていた。Na₂B₁₂H₁₁SH は毒性が少なく、脳腫瘍に特異的に取り込まれるといわれ、応用されてきたが、その特異的な affinity の原因は未定である。その原因の一つとして考えられるのは、この化合物の sulfur 含有部分の組織選択性によるのかもしれないので、今後 BNCT の研究に当たっては、十分にこの点を追求しておく必要がある。

他方、メラノーマも通常の放射線治療には無効であるが、 α 線には感受性が高いことが知られ、三島らによって、boron を chlorpromazine に取り込ませたところ、メラノーマの治療に有効であることが示唆された。この他、boronophenylalanine はメラニン合成の前駆物質であり、マウスでは内服によってさえも腫瘍への蓄積がみられている。さらに悪性腫瘍に取り込ませるためにボロンを含むアミノ酸も数多く合成された。thiouracil もメラニン合成に働くことが分かり、ボロンと thiouracil の化合物が開発されてきている。

脳腫瘍、メラノーマといった特殊な腫瘍だけでなく、癌細胞全体に効く化合物の開発も種々試みられてきた。低分子の purine, pyrimidine や、その nucleosides の boron 化合物の応用がそれである。これらの物質は増殖し、分裂をくり返している細胞の DNA に取り込まれていく。ボロンは核内に取り込まれるので、殺細胞効果としては非常に能率的であり、取り込まれるボロンの量が少々少なくても有効に働く。

しかし一方、化合物が低分子であるため、in vivo に投与した場合に、そのままの形で存在するかどうかが問題である。一般に考えると、このような低分子物質は投与後、血清や、細胞内の蛋白と色々な形で結合してしまうのが普通であり、核内にまで到達できるかどうか、この化合物の鍵となる。現在これについては未解決の問題が多く、研究が進行中である。

細胞を殺すためには 35-50 μ g/g tissue の ¹⁰B が必要であり、これを細胞のレベルでみると、1個の細胞に 10⁹ 原子の ¹⁰B が必要となる。だから、boronated antibody のみを delivery system に使うと、抗体分子1個あたりに、ものすごい数のボロンをくっつける必要が生じて来る。

Barth らは、thiol disulfide exchange または、succinimidyl-undecahydrododecaboranylboronate (SPDP) といった heterobifunctional reagent を用いて、Na₂B₁₂H₁₁SH と抗体を結合させてきた。ヒトの胸線への polyclonal 抗体では、95%の ¹⁰B を含む、B₁₂H₁₁SH²⁻ が抗体1個に対して、140個つけられた。またこの際の免疫原性の低下は無視できる程度であった。ここで SPDP を使用すると ¹⁰B は1500個もくっつけることが出来るが、逆に免疫原性は90%も減じて、効果は相殺されてしまった。これは抗体の反応基の多くが SPDP によって修飾されてしまうためであろうと考えられている。

最近、彼らは直腸癌細胞株より得た C-171A というモノクローナル抗体にボロンをくっけている。この細胞の抗原エピトープは一個の細胞に 10⁶ あり、affinity constant は 1.05 \times 10⁸M⁻¹ である。すべての受容体反応基が飽和されると仮定しても、抗体一個あたりに最低限 1000個の ¹⁰B 原子がくっつく必要がある。

最後に drug delivery system として、¹⁰B を encapsulated (liposome, microsphere, 低分子 lipoprotein など) しての工夫も考えられる。こうすると内部に ¹⁰B は大量に入れられるわけで、この encapsulated complex を全体として tumor targeting に用いれば、理論的には大変強力となる。しかし、やはりこれも網内系に貪食され易いという欠点を解決する必要があり、臨床での効果発現までは、まだまだ多くの研究が必要であろう。

参 考 文 献

Barth RF ら, Boron Neutron Capture Therapy, Cancer Res. 50:1061-1070, 1990