

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 博士（医学）                                                                                                                                                                                                                                                                   | 氏名 | 渡邊翼 |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | L-phenylalanine preloading reduces the $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ dose to the normal brain by inhibiting the uptake of boronophenylalanine in boron neutron capture therapy for brain tumours. (L-フェニルアラニンの前投与はホウ素中性子捕捉療法に用いるボロノフェニルアラニンの正常脳の取り込みを抑制する) |    |     |
| (論文内容の要旨)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |     |
| <p>ホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy; BNCT)は、生体の構成元素に比べて中性子捕獲断面積が特に高いホウ素原子が、中性子を捕獲すると殺細胞効果の高いヘリウム原子核とリチウム原子核に 10<math>\mu\text{m}</math> 未満の飛程で分裂する現象を利用し、腫瘍組織への選択的ホウ素薬剤送達と中性子照射を組み合わせる行うがん治療の一つである。boronophenylalanine (L-BPA)はフェニルアラニンのホウ素化誘導体で、システム L アミノ酸トランスポーター(LAT)を介して正常組織に比べて腫瘍に蓄積することが知られており、ヒトへの投与経験が豊富で最も本治療に用いられる薬剤である。もしも何らかの前処置または併用薬により L-BPA の腫瘍集積性を正常組織に比べて相対的に上げる、もしくは正常組織の L-BPA の取り込み自体を選択的に抑えることができれば、現状よりもより少ない有害事象でより高い抗腫瘍効果を望める治療へ発展するものと期待できる。</p> <p>そこで、本研究では LAT により輸送されるアミノ酸を中心に腫瘍組織および正常組織の L-BPA の取り込みを修飾し、前投与によって腫瘍組織・正常組織集積性が治療効果を改善する方向に変化させる物質を明らかにすることを目的として動物実験を行った。</p> <p>4 週齢の C3H/He マウスの大腿皮下にマウス由来の扁平上皮癌細胞 SCC-VII を植えて皮下腫瘍を作成し、3 時間の絶食の後 L-BPA を投与する 30 分前に種々のアミノ酸を投与し、前投与の影響を調べた。次に、効果が認められたアミノ酸の用量依存性を確かめるために低用量から高用量のアミノ酸投与群別に腫瘍組織および各正常組織のホウ素集積性を調べ、そのホウ素集積の変化が BNCT の付与光子線等価線量としてどのような影響があるのかを算出した。</p> <p>調べたアミノ酸の中で L-フェニルアラニンの前投与により正常脳の L-BPA の取り込みをコントロール群に比べて 58%抑制することが判明した。この L-フェニルアラニン前投与による正常脳の L-BPA 取り込み抑制には用量依存性が認められ、L-フェニルアラニンの高用量前投与群(1250mg/body, 2500mg/body)では腫瘍組織と正常脳組織のホウ素濃度の比はコントロール群の 3.82 からそれぞれ 12.17, 10.29 へ増加した。血中ホウ素濃度が 25<math>\mu\text{g/g}</math> の場合に、この腫瘍組織と正常組織のホウ素濃度の比の変化により、腫瘍線量が同じとなる中性子照射の条件下で正常脳への付与光子線等価線量は、12Gy-eq から 10.94Gy-eq へと減少した。また、同じく血中ホウ素濃度が 25<math>\mu\text{g/g}</math> の場合、正常脳の線量がどちらも 12Gy-eq となる中性子照射の条件下では、L-フェニルアラニンの高用量前投与群においてより腫瘍深部へ線量が付与され線量分布が改善されることが示された。</p> <p>本研究により、前処置にて腫瘍組織・正常組織の L-BPA の取り込みを修飾し、腫瘍線量を担保しながら正常組織の BNCT 付与線量を下げ、腫瘍組織の線量分布も改善する可能性が示された。今後の BNCT の治療効果の改善及び適応拡大につながる結果であると考えられる。</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |     |

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、ホウ素中性子捕捉療法に用いるホウ素薬剤ボロノフェニルアラニン(L-BPA)の生体内分布を有利に修飾する方法を検証したものである。L-BPA の細胞への取り込み機序に着目し、マウス腫瘍モデルを用いて L-BPA のトランスポーターの基質のうち高用量前投与により正常組織の L-BPA の取り込みを腫瘍組織に比べて低減させる物質を探索した。

その結果、高用量(1250 mg/kg 体重)の L-フェニルアラニンの前投与により脳の L-BPA の取り込みを腫瘍組織に比べて低減させ、腫瘍組織と脳のホウ素濃度比は 3.82 から 12.17 へと上昇することを明らかにした。この変化により腫瘍への付与線量をそろえると、脳のホウ素由来線量が生物学的 X 線等価線量 12 Gy-eq から 10.9 Gy-eq へ減少することが示された。また、ホウ素濃度比が変化することで、脳線量を 12 Gy-eq とした場合に腫瘍組織が軸上 20 Gy-eq 以上照射される最大の深さが 7.85 cm から 8.12 cm へ増加し、より腫瘍深部への線量付与が可能となった。

以上の研究は、世界で初めて、正常組織の L-BPA の取り込みを抑えることによりホウ素中性子捕捉療法の有害事象発生を低減させる方法及び従来の課題であった腫瘍の深部線量改善を物理学的な方法を用いずに達成する方法を報告したものであり、ホウ素中性子捕捉療法の発展に寄与するところが大きい。

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28年12月16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。