



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 2 年 12 月 17 日

岡 山 大 学

“ホウ素”と“ペプチド”でがんをやっつける！ がん治療法・BNCTに利用可能なホウ素薬剤の高性能な新薬を開発

◆発表のポイント

- ・ BNCT（注 1）は 2020 年に世界初の病院での治療がスタートしたがん治療法で、ホウ素（注 2）薬剤を点滴し、ホウ素が取り込まれたがんの部位に中性子を照射する新しいタイプの治療法です。BNCT の成否は、いかにしてホウ素薬剤を効率的かつ確実にがん細胞へ取り込ませるかという点が担っています。
- ・ ペプチド（注 3）により構成されるナノ粒子と、従来のホウ素薬剤（BSH、注 4）を混合するだけで、容易に作成可能な世界初のホウ素薬剤を開発しました。
- ・ この薬剤は、BSH には無いがん組織への高い集積性と、がん細胞内部まで到達できる新しい機能を有しており、また BSH と比較して数十倍高い細胞内取り込みになることを確認しました。

※本件は、岡山大学が「革新的 BNCT 用ホウ素薬剤 OKD-001 の研究開発」に関する共同研究契約締結について記者発表（2018/11/2）を行った研究成果に関連するものです。

岡山大学中性子医療研究センターの道上宏之准教授らの研究グループは、近畿大学、京都大学との共同研究で、がん治療法の BNCT（ホウ素中性子捕捉療法）に利用可能な世界初のホウ素薬剤の開発に成功しました。この研究成果は 11 月 11 日、国際科学誌「*Journal of Controlled Release*」に Research Article として掲載されました。

BNCT は、がん患者へホウ素薬剤を点滴し、目標とするがん部位に到達したタイミングで中性子を照射し、ホウ素と中性子の核反応によりがん細胞を殺傷する、新しいタイプのがん治療法です。2020 年 6 月より日本国内で、再発の頭頸部がんに対し保険診療が開始されました。

BNCT の成否を分けるのは、ホウ素薬剤をいかにして、効率的に、確実にがん細胞へ取り込ませるかという点です。今回我々は、ペプチドにより構成されるナノ粒子とホウ素薬剤（BSH）を混合するだけで容易に作成可能な世界初のホウ素薬剤を開発しました。この薬剤は、従来のホウ素薬剤（BSH）では難しかった、がん組織への高い集積性と、がん細胞内部まで到達するという、新しい機能を有しています。また、従来薬剤（BSH）と比較して数十倍高いホウ素濃度の細胞内取り込みになることを確認しました。今回利用したペプチドナノ粒子は、ライフサイエンス分野で実用化開発を行っている株式会社スリー・ディー・マトリックス（注 5）より無償提供いただいております。今後の共同研究開発を目標に活動しています。今回の発明は、BNCT がん治療に使用可能な新しいホウ素薬剤の候補薬剤へ寄与できることが期待されます。



PRESS RELEASE

◆研究者からのひとこと

ホウ酸団子などにも使われるホウ素と、アミノ酸7個からなるペプチドを利用した、がん治療に用いる新しい治療薬を開発しました。BNCT（ホウ素中性子捕捉療法）は、2020年日本で医療化スタートした、世界初のがん治療法です。いろいろながん治療法と組み合わせることも可能な、非常に発展性の高い分野です。この技術により、がんが治る人が一人でも増えるように、これからも研究活動を頑張りたいと思います。



道上准教授

■発表内容

<現状>

BNCT（ホウ素中性子捕捉療法）は、標的となる悪性腫瘍細胞へホウ素薬剤を導入させ、同部位に中性子を照射し、ホウ素と中性子の核反応により腫瘍細胞を殺傷する細胞レベルのがん治療法です。（右図）

BNCTは、2020年3月に加速器中性子源の医療機器承認、ホウ素薬剤の薬事承認を受け、2020年6月より関西BNCT共同医療センターなど国内2か所で、再発頭頸部がんに対し世界初のBNCT保険診療を開始し、続いて再発悪性神経膠腫にて申請段階です。国内においては、2019年11月より国立がん研究センターで皮膚悪性腫瘍へのBNCT企業治験が開始され、更に北欧ヘルシンキ大学病院にてBNCT企業治験が準備段階です。現在、世界中でBNCTの医療化への動きが拡大しており、岡山大学でも、全国初の国立大学のホウ素中性子捕捉療法（BNCT）に関する研究を行う研究センター・中性子医療研究センターを立ち上げ、普及や研究を進めています。

BNCTとは？ ホウ素とアルファ崩壊

$$^{10}\text{B} + ^1_0\text{n} \rightarrow [^{11}\text{B}] \rightarrow ^4_2\text{He}(\alpha) + ^7_3\text{Li} + 2.38 \text{ MeV}$$

アルファ崩壊（α崩壊）（注6）

がん細胞

中性子

^{10}B

^7Li 核

α崩壊

α粒子

細胞直径 15-20 μm

生じた二次粒子（α粒子・Li核）が癌細胞を殺傷

ホウ素 ^{10}B は中性子を吸収し、α崩壊する元素

ホウ素(^{10}B)の利点

- ① 非放射性、天然20%存在
- ② 核反応飛程が細胞内程度
- ③ 化学反応性と安定性、有機合成
- ④ 重金属のような高い毒性がない

<研究成果の内容>

以前よりBNCT臨床研究で、使用されてきたホウ素薬剤（BSH）は非常に素晴らしい製剤ですが、①がん組織へ薬剤を集積させることができない点、②がん細胞内部へ薬剤が取り込まれない点、という2つの弱点があり（図0）、臨床応用・発展は困難であるとされてきました。今回この2つの弱点を一度に解決する方法として、アミノ酸7個より構成されるA6Kペプチドを利用しました。核酸医薬などで臨床応用されているA6Kペプチドが、BNCT分野におけるホウ素薬剤で使用されるのは世界初です。

図0 これまでのホウ素薬剤と問題点と解決法

	<第一世代> BSH	<第二世代> BPA	新しい薬剤 A6K/BSH
構造式			
1分子内ホウ素含有率	57%	4.8%	57% (BSH)
細胞内導入能	なし	あり	あり
腫瘍特異性	なし	LAT1を介した取り込み	複合体形成DDSによる

BNCT臨床で使用



PRESS RELEASE

①のがんへの集積性を向上させるために、BSH を大きな粒にする、粒子形成を行いました。元々、BSH は分子量の小さいホウ素薬剤であり、粒子の大きさも小さいため、がんの患者さんへ投与しても、がんの組織に集まりません。ノーベル化学賞の候補者でもある熊本大学の前田浩先生が、大きな粒にした薬剤は、がん組織に長い時間蓄積できるという EPR 効果を発表し（図 1）、今回、我々はこの理論を利用しました。この理論は、正常血管は正常な血管の壁があり薬剤は漏れにくい一方で、がん組織の血管は非常にもろく、薬剤が漏れやすい点に注目したものです。

種々のペプチド製剤を用いて比較検討した結果、A6K ペプチドと呼ばれる、現在がん治療の臨床研究で用いられる 7 個のアミノ酸 (AAAAAAK) からなるペプチドを利用することを決定しました。このペプチドは、水に溶かすだけで薬剤を運搬する形態を形成し、さらにホウ素薬剤との混合濃度の比率を変化させることにより、さまざまな形態をとることを電子顕微鏡で観察しました（図 2）。その中で最適な条件を検討し、モル比にてペプチド 1 に対して、ホウ素薬剤 10 を使用する混合比を決定しました。種々の機械での測定や観察、悪性の脳腫瘍細胞など、さまざまな細胞での検証を行い、脳内へがん細胞を移植した脳腫瘍モデルマウスを作成し、この A6K/BSH のホウ素ペプチド製剤を投与しました（図 3）。投与されたホウ素製剤は、投与より 12 時間後、脳腫瘍のある腫瘍組織のみに高効率に集積しました。一方、従来のホウ素薬剤 BSH は、腫瘍組織内に確認できませんでした（図 3）。

さらに、新しいホウ素薬剤 A6K/BSH の投与された脳腫瘍を、がんの中心部、がんと正常との境界部、正常部の 3 つ部位に分けて顕微鏡にて観察しました（図 4）。その結果、正常部位にはホウ素薬剤がはっきりと確認でき、境界部位でもがん組織にホウ素薬剤が確認されましたが、正常部位では、ホウ素薬剤は認めませんでした。これは、モデルマウスにて、新しいホウ素薬剤 A6K/BSH ががん組織に集まっていることを示しており、これまでの弱点①を解決していると考えられます。

図1 粒子にするとがん組織へ薬剤が届きやすい！

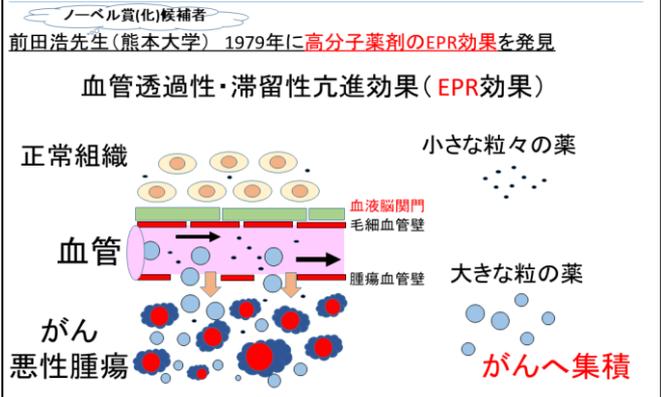


図2 新しいホウ素薬剤の電子顕微鏡像

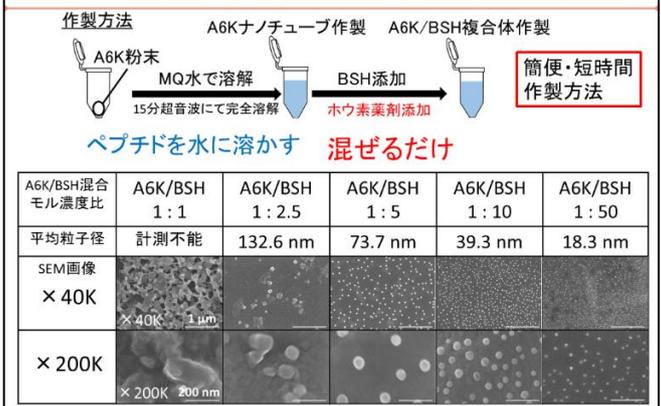
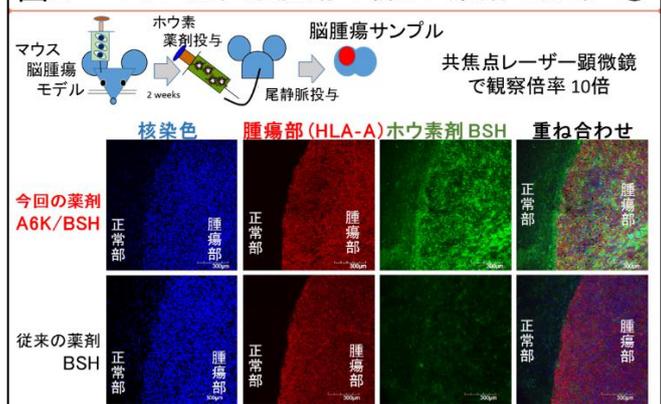


図3 マウス悪性脳腫瘍の新しい薬剤の分布 ①



PRESS RELEASE

次に、悪性脳腫瘍細胞へ薬剤を投与して、24時間後に中性子照射を行い、がん細胞への効果を検証しました（図5）。この実験は、京都大学との共同研究にて、京都大学複合原子力科学研究所を利用して行いました。薬剤のっていない群では、がん細胞は数多く増殖していましたが、今回の A6K/BSH 薬剤を投与したグループではほとんどのがん細胞が、殺傷されており、BNCT による効果が確認されました。

我々が発明した A6K/BSH のホウ素薬剤は、ペプチドの持つ正の電荷（プラス）とホウ素薬剤の持つ負の電荷（マイナス）により粒子が形成されることを確認しました。この作用を静電相互作用とよびます（図6の左）。この力によって、形成された粒子（複合体）は、がん細胞表面に到達した後に、細胞の有する飲食作用（エンドサイトーシス）という力で、細胞内に取り込まれ、細胞質に長期に薬剤が維持されることが観察されました（図6の右）。これにより従来のホウ素薬剤 BSH の弱点である②を解決したと考えます。

アミノ酸 7 個から構成されるペプチド A6K は、分解されても生体内で利用されるアミノ酸であるため、その低毒性な機能については既に報告されています。また、今回の研究の中でも、使用薬剤における安全性は確認済みです。今後の更なる研究の積み重ね、および製剤開発における発展により、BNCT 医療で利用可能な薬剤に発展する可能性を有していると考えます。

図4 マウス悪性脳腫瘍の新しい薬剤の分布 ②

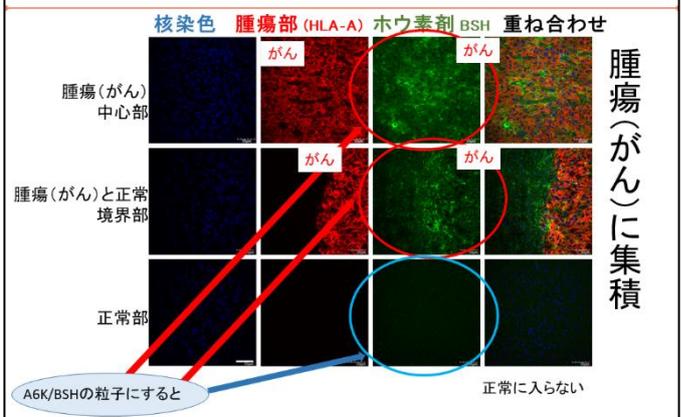


図5 BNCTによるがんの増殖抑制の効果

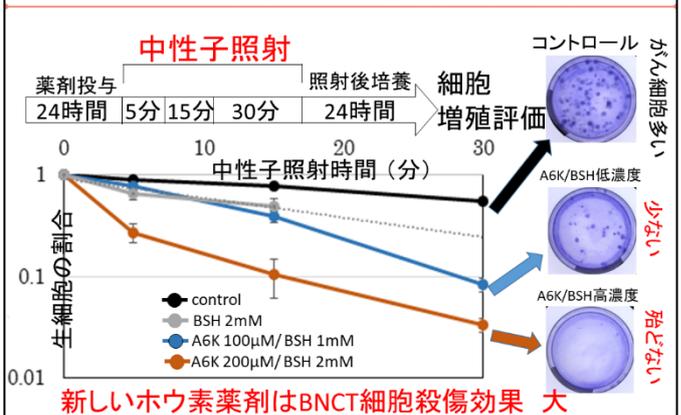
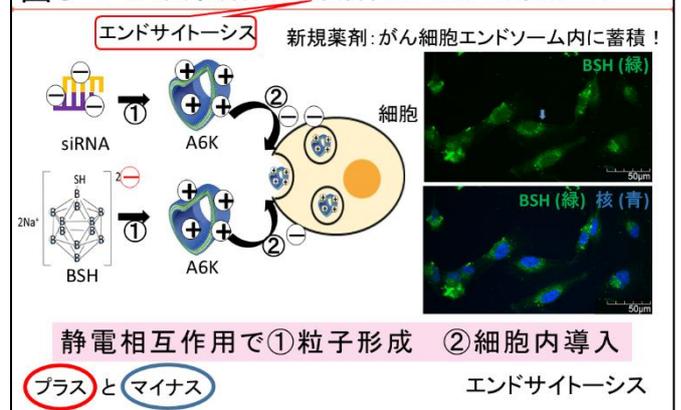


図6 ホウ素薬剤は飲食作用でがん細胞内へ



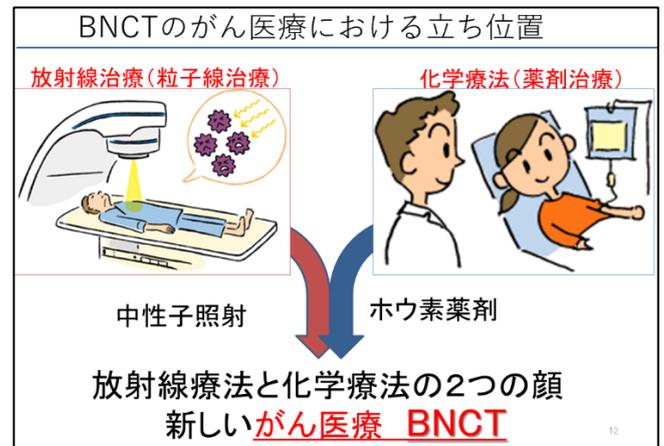


PRESS RELEASE

＜社会的な意義＞

BNCTは、米国で生まれ、日本で発展し開花した、世界に誇るべきトップレベルのがん医療技術です。BNCTは、中性子照射という放射線治療と、ホウ素薬剤という化学療法（薬剤治療）の2つの側面を有する、新しいがん医療です（右図）。特に、中性子発生装置を有する病院が日本国内に完成した現時点においては、BNCT治療効果はホウ素薬剤に大きく依存する、と言っても過言ではありません。

しかし、現在臨床に使用可能なホウ素薬剤は、アミノ酸（フェニルアラニン）にホウ素を結合させたBPAのみです（図0）。この薬剤は、アミノ酸をがん細胞内部へ取り込むアミノ酸輸送体（LAT-1）の発現に大きく依存すると報告されています。また、“さまざまがん”のタイプでの取り込み効果の違いや、“同じがん”であっても患者さんによるホウ素薬剤の取り込みの違いに対応するためには、色々なタイプのホウ素薬剤のラインナップが必要です。ホウ素薬剤1剤が望ましい場合や、複数の色々なホウ素薬剤の組み合わせによる、ホウ素薬剤戦略がBNCTの成功の鍵です。今回は、核酸医薬（株式会社スリー・ディー・マトリックス）で用いられているペプチド（タンパク質とアミノ酸の仲間）DDS（注7）を利用して、将来の臨床応用を考慮した創薬を行いました。さらに多くの研究を行い、BNCT医療への貢献が期待されます。



■論文情報

論文名: Self-assembling A6K peptide nanotubes as a mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) delivery system for boron neutron capture t (BNCT)

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) へ利用可能なホウ素薬剤 (BSH) 運搬のための自己集合 A6K ペプチドナノチューブを用いた創薬

掲載紙: *Journal of Controlled Release* (ジャーナル・オブ・コントロールド・リリース)

著者: Hiroyuki Michiue, Mizuki Kitamatsu, Asami Fukunaga, Nobushige Tsuboi, Atsushi Fujimura, Hiroaki Matsushita, Kazuyo Igawa, Tomonari Kasai, Natsuko Kondo, Hideki Matsui, Shuichi Furuya

DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.11.001

■研究資金

本研究は、下記支援を受けて実施しました。

- ・中谷医工財団特別研究助成（平成28年度） 研究代表者 道上宏之
- ・武田科学振興財団研究奨励金（平成28年度） 研究代表者 道上宏之
- ・日本医療研究開発機構（AMED）「平成30年度革新的がん医療実用化研究事業」研究代表者 藤村篤史（18072932）
- ・独立行政法人日本学術振興会(JSPS)科学研究費補助金(18K07324 & 15K10333) 道上宏之



PRESS RELEASE

■補足・用語説明

注1：BNCT

Boron Neutron Capture Therapy,ホウ素中性子捕捉療法の略。加速器中性子源や原子炉などよりの中性子と、中性子との反応核断面積が大きい原子（ホウ素など）との核反応にて発生する粒子にて、がん細胞選択的に抗腫瘍効果を誘導する原理に基づくがん治療法である。細胞レベルのがん治療法と言われ、ホウ素薬剤が導入された細胞のみを殺傷可能である。

注2：ホウ素（Boron）

元素記号 B で表され、原子番号は5、原子量は約10.81。ガラスはホウ素の主要な用途の一つであり、その他、目の洗浄に用いるホウ酸水やホウ酸団子として害虫駆除剤としても古くより使用されてきた。BNCT（中性子捕捉療法）では自然界に約19.9%程度存在するホウ素安定同位体¹⁰Bが用いられる。

注3：ペプチド

2個以上のアミノ酸が一方のアミノ基と他方のカルボキシル基の間から1分子の水分子がとれて結合した化合物である。アミノ酸2個から50個程度の集合体をペプチドと呼び、これ以上長くなるとタンパク質と呼ぶ。水への溶けやすさから、親水生ペプチド（水に溶けやすい）、疎水性ペプチド（水に溶けにくい）があり、親水生・疎水性の両方の性質を兼ね備えたものを両親媒性ペプチドと呼ぶ。

注4：BSH

1968年に初めて使われたホウ素薬剤。（化学名：メルカプトウンデカヒドロドデカボレート）。ひとつの分子に12個のホウ素原子が含まれ、これらが結晶状の「鳥かご」と呼ばれる20面体構造をつくっている。

注5：株式会社スリー・ディー・マトリックス（3DM）

米国マサチューセッツ工科大学（MIT）からライセンスされた自己組織化ペプチド技術をコアとして、外科領域、薬物送達システム（DDS）領域、再生医療領域において、医療製品の開発に国内外で取り組んでいる。東証JASDAQ 上場（証券コード7777）。

企業 HP：<http://www.3d-matrix.co.jp/index.html>

注6：α崩壊

不安定な原子核が放射線としてアルファ線（α線）を放出する放射性崩壊の一種である。ホウ素（¹⁰B）は中性子と衝突し、不安定なホウ素（¹¹B）になり、直ぐに安定な⁴Heと⁷Liが生成される。ある原子核がアルファ粒子（陽子2つ、中性子2つの、ヘリウム4の原子核）を放出することをα崩壊と呼ぶ。



PRESS RELEASE

注 7：薬物送達システム（DDS）

服用した薬剤の体内分布を量的・空間的・時間的に制御し、それぞれの臓器や組織での濃度などをコントロールして、薬の効き目を調節するシステム。

<お問い合わせ>

岡山大学 中性子医療研究センター

准教授 道上 宏之

（電話番号）086-235-7785

（FAX） 086-235-7784



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。