



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 5 年 5 月 10 日

岡 山 大 学

BNCT の治療効果向上と適応拡大を可能にするホウ素製剤開発の 新たな指針をシミュレーション解析で検証

◆発表のポイント

- ・細胞内局在に着目したホウ素製剤の開発により、従来必要と考えられてきたホウ素送達量よりもはるかに少ない量で細胞死を誘導できることがシミュレーション解析で判明しました。
- ・細胞内動態を考慮したホウ素製剤の開発により、従来の目標値にとらわれることのない開発が可能となり、新たなホウ素製剤の社会導出が加速することが期待されます。

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）は、ホウ素中性子捕捉反応を用いて癌細胞を細胞レベルで選択的に破壊する放射線治療法です。現在日本で承認されている BPA-BNCT システムは「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」の治療に対して Boronophenylalanine（BPA）をホウ素製剤として使用しています。BNCT の適応拡大のためには、新たな分子背景を有するホウ素製剤の開発が必要ですが、安全性の懸念や不十分なホウ素送達量のため、BPA のように実臨床レベルにまで開発が進められているものはほとんどないのが現状です。

今回、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生理学教室 修士課程 2 年の重平崇文院生と藤村篤史助教、中性子医療研究センターの道上宏之准教授ら、岡山大学病院の西森久和助教と前田嘉信教授らの共同研究グループは、様々な細胞内小器官へホウ素が局所集積した場合の細胞核線量を PHITS⁽¹⁾によるマイクロドシメトリー⁽²⁾で解析し、BPA と同等の線量が期待できる BPA 等価線量濃度を推算しました。その結果、理想的なホウ素製剤の特性は核や核小体を標的とするものであり、そのような特徴を有するホウ素製剤が開発された場合、BNCT による抗癌作用を誘導するのに必要なホウ素送達量を最大で約 285 倍まで低下させても良いことがわかりました。また、ホウ素製剤の局在によっては、必ずしも核内に送達されなくても十分な効果が見込めることも明らかにしました。このことは、細胞内局在に着目したホウ素製剤開発を行うことで、従来のホウ素製剤開発で癌組織への送達量の目標値とされてきた 15~40ppm といった濃度にとらわれる必要がないことを示唆しており、これまでになかった革新的なホウ素製剤の社会導出を強く後押しするものであると考えています。これにより、新たなホウ素製剤の開発とそれによる BNCT の治療効果向上と適応症例の拡大につながるものが強く期待されます。本研究成果は、2023 年 4 月 28 日に国際科学誌「*Advanced Theory and Simulations*」のオンラインサイトに掲載されました。



PRESS RELEASE

◆研究者からのひとこと

所属研究室の先生方や秘書の方、中性子医療研究センターの先生方には日々大変お世話になり、感謝の念に堪えません。また、JAEA の放射線挙動解析研究グループの先生方には、PHITS の使用方法について丁寧にご指導いただきました。ここに厚く御礼申し上げます。本研究が今後の BNCT の発展に繋がれば幸いに思います。今回得られた知見をもとに、さらなる探求に取り組んで参りたいと思います。



重平院生

■発表内容

<現状>

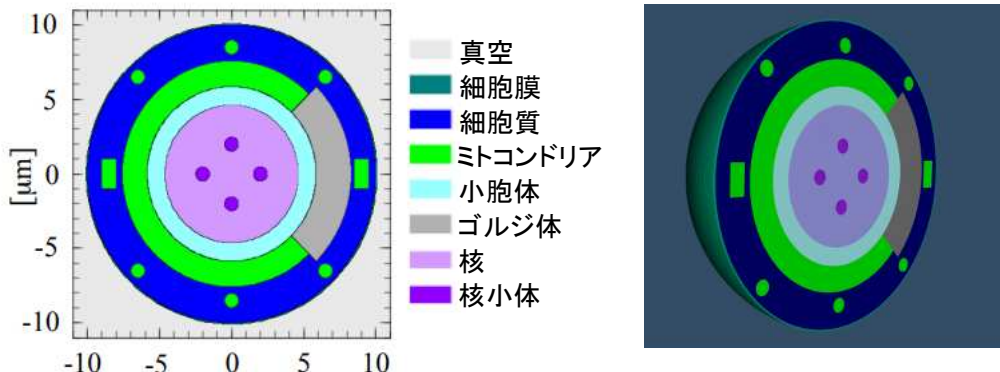
Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)は、ホウ素中性子捕獲反応を利用して細胞レベルで癌細胞を選択的に破壊できる放射線治療法です。2020年3月に Boronophenylalanine (BPA)をホウ素製剤として用いた BNCT システムが世界に先駆けて本邦ではじめて医療承認され、「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」への治療に用いられています。今後、他の癌種への適応拡大などが強く期待される BNCT ですが、BNCT が標準的な癌治療法の一角を担うようになるためには、癌の多様性や組織不均一性への対応が求められます。そのためには、BPA に続く新たな分子特性を有するホウ素製剤の上市が必要不可欠であり、それゆえ国内外で様々な新規ホウ素製剤の開発が精力的に進められてはいますが、安全性や癌組織へのホウ素送達量の不足などの課題のため、実臨床レベルにまで開発が進められているものは非常に少ないのが現状です。現行の BPA-BNCT において抗癌作用が得られるホウ素送達量はおよそ 15~40ppm であると推算されていますが、BPA とは異なる分子特性、特に細胞内での局在や集積性が異なるホウ素製剤においても同等量のホウ素が必要であるかは十分に検討されているとは言い難く、また、こうしたホウ素製剤に対して、細胞内分布の違いや細胞内小器官への集積特性に応じた線量評価方法が確立されておりませんでした。

<研究成果の内容>

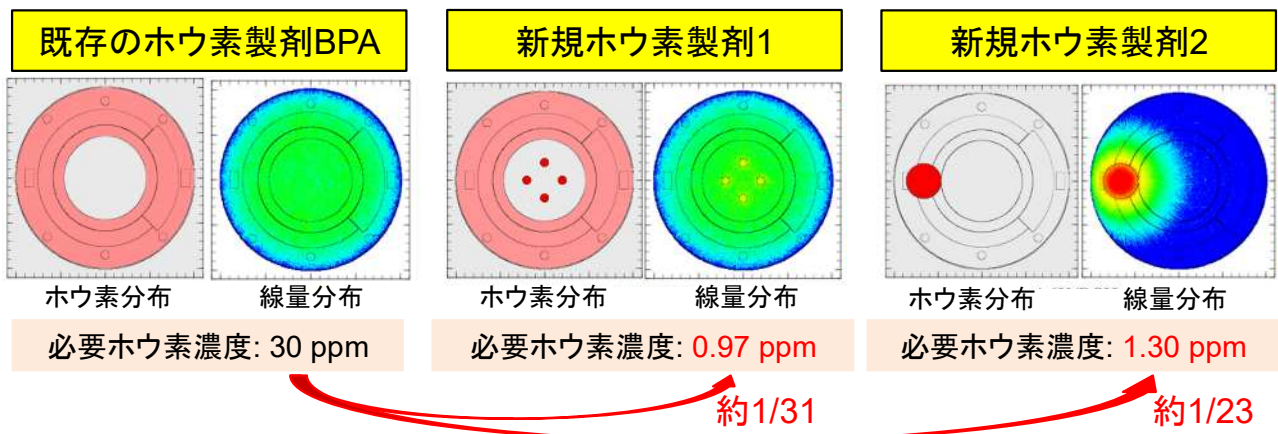
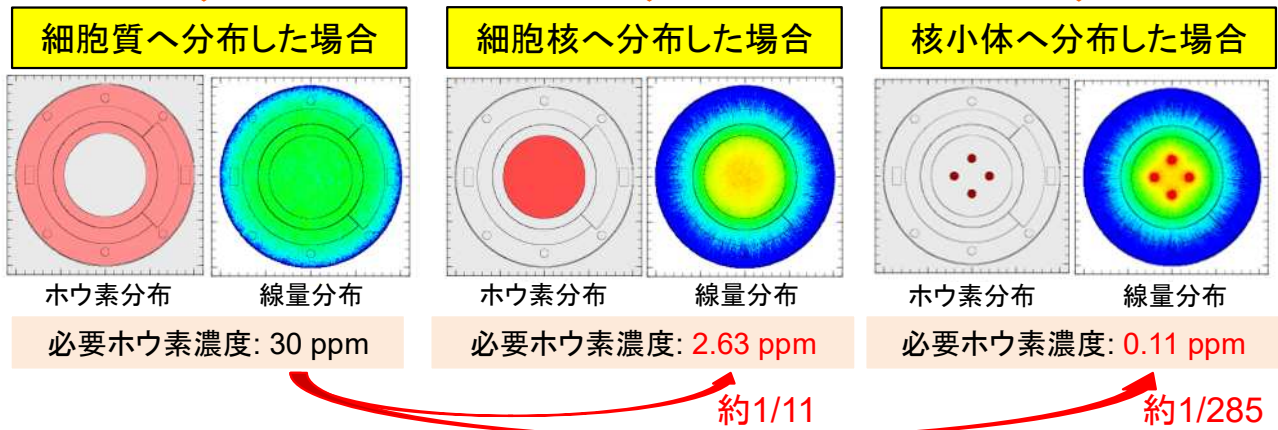
本研究では、これらの問題を解決するために、まず細胞内小器官を有する仮想的な細胞モデルを構築し、各小器官単位でのホウ素集積が得られた場合の細胞核線量を PHITS に基づくマイクロドジメトリーによるシミュレーション解析を行いました。また、現行の BNCT で用いられている BPA と、過去に我々が発表した分子特性の異なるホウ素製剤とを比較するために、それぞれのホウ素製剤が集積した場合の細胞核線量を同様の手法で算出し、BPA 等価線量濃度を推算しました。さらに、MK モデルに準じた細胞核内極小ドメインを設定し、同ドメインに対する BPA 等価線量濃度を推算しました。これらのシミュレーション解析で得られた数値から、ホウ素製剤の細胞内局在としては細胞核が望ましく、より理想的には核小体を標的化する薬剤が開発されることが望ましいことがわかりました。これらの局在が理想的になされた場合、同じ線量を与えるために必要とされるホウ素濃度は、最大で BPA の約 285 分の 1 の量で済むと算出されました。これらの結果から、将来のホウ素製剤開発においては、その分子特性・細胞内局在を詳らかにすることで、従来の 15~40ppm のホウ素送達目標値にとられる必要はないことが示唆されます。本研究成果は、新たなホウ素製剤の開発とそれによる BNCT 適応症例の拡大に強く後押しするものであると考えます。



PRESS RELEASE



細胞内小器官を有する3D細胞モデルで
PHITSによるマイクロドジメトリー解析を実施



細胞内局在を詳細に検討することで、従来必要と考えられてきた
ホウ素量よりもはるかに少ない量で同等の細胞殺傷効果が期待できる

革新的な新規ホウ素製剤開発の社会実装を加速化できる！！



PRESS RELEASE

<社会的な意義>

BNCTで治療可能な症例が増えることで、患者さんにとって治療法の選択肢が増えることが期待されます。将来、BNCTの利点である「切らずになおす」ということが真に実現できれば、治療後もQOLの高い生活を過ごすことができる人が増えることに繋がると期待しています。また、先人の弛まぬ努力の成果によって、本邦から世界に先駆けてBNCTの社会実装が実現しましたが、本研究によって、これまでにない革新的なホウ素製剤の開発が進むことを強く期待しています。

■論文情報

論文名：Particle and Heavy Ion Transport Code System-Based Microdosimetry for the Development of Boron Agents for Boron Neutron Capture Therapy

掲載紙：Advanced Theory and Simulations

著者：Takafumi Shigehira, Tadashi Hanafusa, Kazuyo Igawa, Tomonari Kasai, Shuichi Furuya, Hisakazu Nishimori, Yoshinobu Maeda, Hiroyuki Michiue, Atsushi Fujimura

DOI：10.1002/adts.202300163

URL：https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adts.202300163

■研究資金

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（課題番号 JP21K07730、研究代表：西森久和）のご支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明

(1) PHITS (Particle and Heavy Ion Transport Code System)

日本原子力開発機構（JAEA）の放射線挙動解析研究グループによって開発された物質内の放射線の挙動をシミュレーションするモンテカルロ計算コードであり、BNCTの実臨床における照射計画を立てるための計算ツールのひとつとして用いられている。

(2) マイクロドシメトリー

本研究においては、ホウ素中性子捕獲反応の結果生じた放射線によって与えられるエネルギーを、細胞レベルのスケールにおいてシミュレーションする解析手法である。

<お問い合わせ>

岡山大学 学術研究院医歯薬学域（医）細胞生理学

助教 藤村 篤史

（電話番号）086-235-7105

（FAX）086-235-7111

