

## 総合研究奨励賞 (結城賞)



道上 宏之

## 略 歴

昭和47年7月2日生  
平成11年3月25日 岡山大学医学部医学科 卒業  
平成11年4月8日 岡山大学大学院医学研究科博士課程(外科学)入学  
平成11年6月1日 岡山大学医学部附属病院医員(研修医)  
平成11年11月1日 松山市民病院脳神経外科医員  
平成13年11月1日 岡山大学医学部附属病院脳神経外科 医員  
平成17年6月15日 米国カリフォルニア大学サンディエゴ校細胞分子  
医学研究員  
平成17年6月30日 岡山大学大学院医学研究科博士課程修了(医学博  
士)  
平成19年11月1日 岡山大学医歯薬学総合研究科 特任助教(内閣府  
連携政策群「遺伝子細胞治療に携わる若手医師育  
成プログラム」)  
平成22年4月1日 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生理助教  
～現在に至る

## 研究論文内容要旨

BNCT (Boron Neutron Capture Therapy: ホウ素中性子捕捉療法) は、悪性腫瘍細胞を選択的に破壊し、腫瘍周囲の正常細胞に影響を与えない次世代のがん放射線治療法として注目されている。BNCTは人体に無害な低エネルギーの熱/熱外中性子線を患部に照射し、あらかじめ腫瘍細胞内に取り込ませておいたホウ素 ( $^{10}\text{B}$ ) 原子の核捕獲および核分裂反応を利用してがんを治療する技術である。核分裂反応によって  $\alpha$  粒子とリチウム ( $^7\text{Li}$ ) 核を産生 ( $^{10}\text{B} + ^1_0\text{n} \rightarrow ^7_3\text{Li} + ^4_2\text{He} + 2.4 \text{ MeV}$ ) し、この  $\alpha$  粒子と  $^7\text{Li}$  核が、細胞直径より短いわずか  $10 \mu\text{m}$  しか広がらないため、効果は  $^{10}\text{B}$  を含んでいる細胞に限定される。それゆえ、 $^{10}\text{B}$  をあらかじめ腫瘍細胞に選択的に取り込ませ、そこに中性子線照射を行えば、細胞レベルでのがん選択的な治療法となる。これまでに、BNCTで用いられてきたホウ素製剤は、ホウ素1個にアミノ酸のフェニルアラニンが結合したBPAがあり、殆どのBNCT臨床研究で用いられている。脳腫瘍に対するBNCTにおいては、ホウ素12個からなるホウ素化合物BSHが併用されているが、BSHは細胞内へ取り込まれず、BSHによるBNCTの効果が非常に弱いと考えられている。新規のホウ素製剤の開発は、BNCTの分野において最も期待されている。

本研究は、BSHを基にした新規のホウ素製剤の作製及び脳腫瘍モデルに対してこの製剤を投与し、その機能を評価することである。ホウ素化合物を細胞内及び腫瘍組織内へ導入するため、本論文では、細胞膜通過ペプチド (Cell Penetrating Peptide: CPP) を用いた。CPPは、11個のアルギニンよりなるペプチドであり、CPPとBSHを結合したところ、BSHは速やかに細胞内へと導入され、免疫染色にてその細胞内の局在が観察された。また、これまで、細胞外にホウ素が局在する場合と細胞内の細胞質内・核内にホウ素が局在する場合における細胞殺傷効果について、シミュレーションを行った。その結果、同じ濃度のホウ素製剤が細胞外にある時と比較して、60-100倍程度効果が違うと報告した。さらに、1ホウ素製剤内に含まれるホウ素含有量を高めるために、2個、4個、8個のBSHをペプチドへ結合した。これにより、8個のBSHを連結させたCPP付加の新規のホウ素ペプチド8BSH-CPPが完成した。この8BSH-CPPは、細胞内に導入され高いホウ素濃度を示し、細胞質利用導入され、数時間で核に局在することが確認された。マウス脳腫瘍モデルを作製し、尾静脈より投与し、脳腫瘍部でのホウ素製剤の観察を行ったところ、腫瘍部に一致して、ホウ素製剤が観察される一方、正常脳ではホウ素製剤は観察されなかった。さらに、この製剤をヒトグリオーマ細胞に投与し、京都大学原子炉実験所にて中性子照射を行ったところ、細胞内導入効果の無いBSHと比較して、1/100の濃度で、細胞増殖抑制効果を認めた。以上より、本研究は、次世代の粒子線治療のBNCTの発展にとって必要不可欠な新規のホウ素製剤となるホウ素ペプチドの第一歩を示す有意義な研究結果と思われる。