

中性子捕捉療法を目的としたホウ素化合物（BSH）エマルジョンの動脈内注射による選択的ホウ素投与

- ポイント

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）^{※1}は、様々ながんの治療に使用されています。本研究では、ホウ素化合物（BSH）^{※2}を、油と水を二重膜乳化法で調製した WOW エマルジョン^{※3}の中に封入したデリバリー製剤を開発し、それを用いて肝細胞がんへの治療に応用できるか評価を行いました。

- 概要

BSH とヨード化ケシ種子油（IPSO）を使用し、二重膜乳化法による WOW エマルジョンと、従来の単純混合によるエマルジョンを、それぞれ調製しました。それらのエマルジョンを、それぞれ肝臓がんを持ったウサギの肝動脈に投与し、肝臓内への送達効果を評価しました。さらに、WOW エマルジョンを投与したウサギに熱中性子を照射後、14日目に形態学および病理学的な解析を行いました。

比較実験の結果、新規の方法は、従来の方法と比べてホウ素をより効果的に腫瘍部分に送達できることが明らかとなりました。熱中性子を照射したウサギ肝臓の形態学および病理学的な解析の結果からは、この薬剤による腫瘍の増殖抑制効果とがん細胞を殺傷する効果が観察され、従来法に変わる新たなデリバリー製剤として BNCT に利用できる可能性が示されました。

- 研究の背景

IPSO は、肝細胞がんを選択的に取り込まれることから、このがんの治療に有用であることが知られています。この性質を利用して、IPSO と抗がん剤を混合し、肝臓内に流れ込む血液の上流部である肝動脈内に投与することで、抗がん剤を肝臓内に行きわたらせ、さらにはがん細胞を選択的に取り込ませようとする試みがなされています。ただ、この混合物は、比較的短時間で分離してしまうため、抗がん剤ががん細胞にうまく蓄積されず、十分に作用しないという問題がありました。この問題を解決するため、過去の研究において、抗がん剤水溶液と IPSO を WOW エマルジョン化することで、混合溶液を長期にわたり安定化させ、治療効果を高めることができました。

一方、BNCT は様々な治療困難ながんの増殖抑制に使用されてきました。BNCT に使用するホウ素化合物 BSH を体内に運搬するキャリアとして、過去の研究で、リポソームやポリエチレングリコールといったものが使用されてきました。

以上のことから、次なる展開として、IPSO による WOW エマルジョン化技術と BSH を組み合わせ、肝細胞がんを BSH を選択的に取り込ませることで、BNCT による肝細胞がんの治療の可能性について動物実験によって検証しました。

- 研究の成果

まず初めに、BSH/IPSO の WOW エマルジョン（Figure 1a）を調製し、その性質を分析したところ、次のことが明らかとなりました。

- (1) エマルションのサイズは平均して $70\ \mu\text{m}$ ($0.07\ \text{mm}$) で、内部の IPSO の微小油滴の粒径は $500\ \text{nm}$ ($0.0005\ \text{mm}$) でした。
- (2) エマルションは $4\ ^\circ\text{C}$ で保管した場合、少なくとも 120 日間は安定的に構造を維持しました。
- (3) エマルションに取り込まれたホウ素の平均濃度は、 $13,000\ \text{ppm}$ でした。

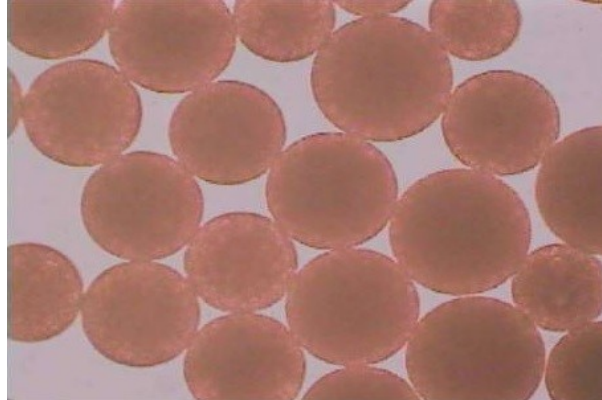


Figure 1a : WOW エマルションの顕微鏡写真

次に、肝臓がんを植え付けたウサギ 3 匹×3 群に対して、肝動脈から① BSH/IPSO の WOW エマルション投与、②従来法による BSH/IPSO の混合エマルション投与、③ 何も投与しない、の 3 パターンの処置を行いました。その後、投与から 1 日目、3 日目、7 日目にそれぞれのウサギから肝臓を摘出し正常肝組織と腫瘍組織を採取して、ホウ素の含有量の解析と、電子顕微鏡による組織の観察を実施しました。

(1) 各組織に取り込まれたホウ素の含有量解析の結果

各組織中のホウ素の濃度を測定したところ、下記の Table 1 の通り、WOW エマルションを投与した場合に、最も腫瘍組織内のホウ素濃度が高くなりました。また、正常肝臓組織中のホウ素濃度は、従来のエマルションを投与した場合と比較して低くなり、WOW エマルションのがん細胞に対する選択的輸送性が確認されました。

	腫瘍組織内	正常肝臓組織内
① WOW エマルション投与	141.80 ± 6.87	6.05 ± 4.60
② 従来エマルション投与	58.0 ± 21.05	24.00 ± 8.52

Table 1 から抜粋、改変：投与後 1 日目の各組織中のホウ素量（単位：ppm）

(2) 各組織の電子顕微鏡による観察の結果

電子顕微鏡で組織切片を観察したところ、WOW エマルションを投与した組織では、IPSO の微小油滴が、がん細胞内に同じ形状で維持されていたのに対し、従来型のエマルションを投与した組織中にはそうした構造は見られませんでした。

これらの結果は、WOW エマルションががん細胞に選択的に取り込まれ、さらにはがん細胞内でホウ素を保持できることを示しています。

続いて、上記と同じ手法で肝臓がんを持ったウサギに対して、同様に肝動脈から BSH/IPSO の WOW エマルジョンを投与したのちに、熱中性子の照射を行いました (①)。また、比較対照とするため、別のウサギに対して、エマルジョンを投与せずそのまま熱中性子の照射を行いました (②)。照射の日から 14 日経過後に、腫瘍の大きさや腹部・腹膜の形態学および病理学的な解析を行いました。その結果、下記の表に示す通り、WOW エマルジョンを投与してから中性子線の照射を行ったウサギでは、腫瘍の増殖やがんの転移が抑制されました。

	WOW エマルジョン投与	中性子線の照射	照射から 14 日後の解析結果
①	○	○	腫瘍の増殖が抑制されました がんの転移巣は見られませんでした
②	×	○	腫瘍が大きく増殖し、肝臓、腹腔、腹膜、肺に多くの腫瘍の転移が見られました

以上の結果から、動物の生体内において、実際に WOW エマルジョンによる BNCT の治療効果が確認されました。

- 今後の展望

本研究により、WOW エマルジョンによるホウ素のがん細胞への選択的送達性と、BNCT の有効性が示唆されました。今後の展望としまして、ヒト肝臓がん患者に対する臨床試験を計画しており、将来的に、WOW エマルジョンを用いた最初の BNCT 試験を実施する予定です。

- 用語説明

(1) ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)

^{10}B (ホウ素の同位体の一種) は、エネルギーの弱い熱中性子とぶつかり、その周囲のごく狭い範囲 (4~10 μm 、細胞の大きさ 1 つ分に満たない程度) に高エネルギーの原子核 (α 線) を放出します。放出された α 線が当たった細胞は、ダメージを受けて死滅します。この仕組みを利用して、ホウ素をがん細胞に取り込ませ、中性子を当てることでがん細胞を殺す治療法を BNCT と呼びます。

日本中性子捕捉療法学会のサイト (下記) に詳細な解説がありますので、ご参照ください。

http://www.jsnct.jp/about_nct/deep.html

(2) ホウ素化合物 BSH

Disodium mercapto-undecahydro-closo-dodecaborate ($\text{Na}_2 \text{ }^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) と呼ばれる 20 面体の構造を持つホウ素クラスターで、通称 BSH と呼ばれます。臨床では、悪性脳腫瘍などの BNCT に利用されています。日本中性子捕捉療法学会のサイト (下記) にクラスターの模式図がありますので、そちらもご参考ください。

http://www.jsnct.jp/about_nct/haikei.html

(3) エマルション

複数の異なる性質の液体同士が分散した状態のことを指し、日本語では乳濁液と呼ばれます。身近な例としては、油と水の分散した乳濁液であるマヨネーズや生クリーム（油滴（Oil）が水中（Water）に分散したもの：O/Wと表記）、バターやマーガリン（水滴が油中に分散したもの：W/Oと表記）などがあります。

なお、本研究で使用されているエマルションは、水滴が油の粒子の中に入ったW/O状態で、さらにその油粒子が水の中に分散されているという二重構造（W/O/W）になっています。

● 論文情報

- タイトル Selective boron delivery by intra-arterial injection of BSH-WOW emulsion in hepatic cancer model for neutron capture therapy
- 著者 Hironobu Yanagie, Novriana Dewi, Syushi Higashi, Ichiro Ikushima, Koji Seguchi, Ryoji Mizumachi, Yuji Murata, Yasuyuki Morishita, Atsuko Shinohara, Shoji Mikado, Nakahiro Yasuda, Mitsuteru Fujihara, Yuriko Sakurai, Kikue Mouri, Masashi Yanagawa, Tomoya Iizuka, Minoru Suzuki, Yoshinori Sakurai, Shin-Ichiro Masunaga, Hiroki Tanaka, Takehisa Matsukawa, Kazuhito Yokoyama, Takashi Fujino, Koichi Ogura, Yasumasa Nonaka, Hirotaka Sugiyama, Tetsuya Kajiyama, Sho Yui, Ryohei Nishimura, Koji Ono, Sinichi Takamoto, Jun Nakajima, Minoru Ono, Masazumi Eriguchi, Kenichiro Hasumi, and Hiroyuki Takahashi
- 掲載誌 The British Journal of Radiology. 2017; 90(1074): 20170004.
- URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5602185/>

以上