

# 悪性脳腫瘍に対する硼素中性子捕捉療法の開発 (更なる治療効果の改善を目指して)

土居 温, 飯田恭子, 川端信司, 黒岩敏彦, 宮武伸一<sup>1)</sup>, 笠岡敏<sup>2)</sup>, 切畑光統<sup>3)</sup>,  
増永慎一郎, 小野公二<sup>4)</sup>

Atsushi DOI, kyoko IIDA, Shinji KAWABATA, Toshihiko KUROIWA, Shin-Ichi MIYATAKE, Satoshi KIRIHATA,  
Mitsunori KIRIHATA, Shin-Ichiro MASUNAGA, Kohji ONO

<sup>1)</sup> 大阪医科大学 脳神経外科 <sup>2)</sup> 広島国際大学 薬学部 <sup>3)</sup> 大阪府立大学 生命環境科学研究所 <sup>4)</sup> 京都大学原子炉実験所 附属粒子線腫瘍学研究センター

キーワード : TF-PEG-Liposome, BSH, 悪性脳腫瘍

(1行あける)

## 1. 目的

現在我々は悪性脳腫瘍に対して BPA と BSH の併用による硼素中性子捕捉療法を臨床応用している (Miyatake et. al. 2005, Yokoyama et. al. 2006)。硼素中性子捕捉療法をより効果的に行うためには、腫瘍への硼素の高い集積とより選択性な取り込みが必要である。現在までの我々はこの目的のために TF-PEG-liposome へ BSH を包埋し (TF-PEG-liposome-BSH)、脳腫瘍モデルでの取り込み実験を行い、同じく脳腫瘍モデルでの BPA, BSH 併用での取り込み実験と比較し、より高い集積と選択性を確認している。さらに抗 BSH 抗体を用いた実験では、BSH 単独投与では細胞内への集積が認められない一方、TF-PEG-liposome に包埋して投与した場合では BSH が腫瘍細胞内へ取り込まれていることが *in vitro* の実験で分かっている。Gabel らの報告によれば、細胞内へ取り込まれた硼素の局在によって compound biological effect は異なり、より核の近傍への取り込みによって高い CBE が実現できるとされている (Gabel et. al. 1987)。今回我々は TF-PEG-liposome-BSH の CBE を検討することを目的に *In vitro* において腫瘍細胞への照射実験を行った。

## 2. 方法

直径 100 μm の liposome を作成し、その内部に BSH を含有させ、その表面を PEG と transferrin で修飾した TF-PEG-liposome-BSH を作成した。In vitroにおいて、腫瘍細胞(U87Δ)の培養を行い、培養液に TF-PEG-liposome-BSH、PEG-liposome-BSH 及び BSH 単独を 30 μgB<sup>10</sup>/mg の濃度で添加して細胞へ暴露した。20 時間の暴露の後に細胞浮遊液の状態で採取し、中性子照射を行った後に soft agar 上で培養することで clonogenic assay を行った。また単位細胞当たりの物理線量および吸収線量を求めるために、即発 γ 線分析装置によって単位細胞当たりの硼素量を測定した。Clonogenic assay の評価は、14 日後に soft agar 上でコロニー形成した細胞を固定し、コロニー数を求めてコントロール群（中性子照射のみ）と比較した。

### 3 研究成果

①即発γ線分析装置による細胞への硼素の取り込みは検出域以下であった。これは当施設でのICP-AESでの測定でも同様であった。

②中性子照射時間に応じて BSH 単独群、PEG-liposome-BSH 群、TF-PEG-liposome-BSH 群、コントロール群共にコロニー数は若干低下した。しかしながら各群間による細胞殺傷効果は有意差を認めなかった。

#### 4. 結論・考察

中性子のみの照射で認めた細胞殺傷効果はビームに含まれる $\alpha$ 線によるものと考えられるが、その殺傷効果は低かった。各群において、治療効果に有意差が認められなかつたが、これは細胞内へ硼素が取り込まれていなかつたことが原因と考えられた。当施設より培養細胞を輸送するために長時間を要し、培養を行つた細胞の activity が戻るまでに実験を施行したことが細胞内への取り込みが

検出域以下であったことの原因として考えられた。この問題を解決し、細胞への硼素の取り込みが認められる条件で、再度照射実験をすることが必要と考える。

##### 5. 引用(参照)文献等

Miyatake S, Kawabata S, Kajimoto Y, Aoki A, Yokoyama K, Yamada M, Kuroiwa T, Tsuji M, Imahori Y, Kirihata M, Sakurai Y, Masunaga S, Nagata K, Maruhashi A, Ono K. (2005) Modified boron neutron capture therapy for malignant gliomas performed using epithermal neutron and two boron compounds with different accumulation mechanisms: an efficacy study based on findings on neuroimages. *J. Neurosurg.* **103**(6), 1000-9.

Yokoyama K, Miyatake S, Kajimoto Y, Kawabata S, Doi A, Yoshida T, Asano T, Kirihata M, Ono K, Kuroiwa T. (2006) Pharmacokinetic study of BSH and BPA in simultaneous use for BNCT. *J. Neurooncol.* **78**(3), 227-32.

Gabel D, Foster S, Fairchild RG. (1987) The Monte Carlo simulation of the biological effect of the  $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^{7}\text{Li}$  reaction in cells and tissue and its implication for boron neutron capture therapy. *Radiat. Res.* **111**, 14-25.