The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ヒト口腔扁平上皮癌に対するホウ素中性子捕捉療法の抗腫瘍効果に関する研究
Author(s)	大林, 茂樹
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45195
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【14】

氏　　名	大林茂樹（おおばやししげき）
博士の専攻分野の名称	博　士（歯　学）
学位記番号	第　18585　号
学位授与年月日	平成16年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学位論文名	**ヒトロ腔扁平上皮癌に対するホウ素中性子捕捉療法の抗腫瘍効果に関する研究**
論文審査委員	（主査） 教　授　由良　義明 （副査） 教　授　古川　惣平　　助教授　小川　裕三　　助教授　大倉　正也

論文内容の要旨

【目的】

ホウ素中性子捕捉療法（boron neutron capture therapy：BNCT）はホウ素化合物をあらかじめ投与し、腫瘍内に取り込まれたホウ素（^{10}B）に中性子を照射することで、飛程距離が 4〜9μm と極めて短い荷電粒子を発生させ腫瘍を選択的に破壊する治療法で、現在脳腫瘍と皮膚悪性黒色腫に限って用いられている。ヒトロ腔扁平上皮癌の再発例や進展例の腫瘍は従来の治療に対して抵抗性を示すことがあり、また手術を行う場合は組織の広範な切除が必要となるため、これを回避する新規の治療法の開発が望まれている。ホウ素化合物を腫瘍に集積させ腫瘍を選択的に破壊する BNCT は、進展した腫瘍に対しても周囲の健常組織を温存できる可能性を持った数少ない治療法である。そこで、本研究では BNCT をヒトロ腔扁平上皮癌に適応するため、ホウ素化合物の薬物動態、BNCT の抗腫瘍効果について検討を行った。

【材料と方法】

1. 細胞としては、当科で樹立したヒトロ腔扁平上皮癌由来の FI 細胞を用いた。
2. ホウ素化合物として、^{10}B-boronophenylalanine（BPA）、^{10}B-borocaptate sodium（BSH）を用いた。
3. 中性子照射源は京都大学原子炉実験所における研究用原子炉、ガンマ線の照射源は京都大学原子炉実験所におけるコバルト 60 ガンマ線照射装置を用いた。
4. 中性子線照射、ガンマ線照射、BNCT の生物学的効果を評価するためにコロニー形成法にて細胞生存曲線を求めた。この細胞生存曲線を用いて FI 細胞における中性子の生物学的効果比（relative biological effectiveness：RBE）、および BNCT の生物学的効果比（compound biological effectiveness：CBE）を算出した。
5. ヌードマウスの右足皮下に FI 細胞を接種し移植腫瘍を形成した。担癌マウスに BPA（25、250 mg/kg）、BSH（75 mg/kg）を腹腔内投与し、1、2、3時間後に全血採取し各種臓器を摘出した。組織のホウ素濃度を即発ガンマ線ホウ素濃度測定装置にて測定した。
6. FI 細胞を移植した担癌ヌードマウスに BNCT を行い、経時的に腫瘍体積、マウス体重の測定を行った。マウスの生存日数を追跡調査し、カプランマイヤー法にて生存率を求めた。
7. BPA を用いた BNCT の 22 時間後に BrdU を 30 mg/kg を腹腔内投与し2時間作用させたのち腫瘍を摘出し、抗

BrdU 抗体を用いて免疫組織化学染色を行った。BNCT24 時間後、DNA 断片化を示すアポトーシス細胞を Ligation 法にて検出した。

【結果】

1. BPA を 250 mg/kg 腹腔内投与後、組織のホウ素濃度を即発ガンマ線ホウ素濃度測定装置にて測定した結果、腫瘍では 2 時間後に 15.96 ppm のホウ素の取り込みがみられた。投与 2 時間後の腫瘍と舌におけるホウ素濃度比は 4.2 であり、腫瘍ホウ素濃度は口腔組織と比べて 4 倍以上の高値を示した。一方 BSH は投与 1 時間後の腫瘍ホウ素濃度は 6.30 ppm でその後漸減した。投与 1 時間後の腫瘍と舌におけるホウ素濃度比は 0.9 であり、腫瘍は正常口腔組織よりも低値を示した。

2. 培養 FI 細胞にガンマ線照射と中性子照射を行った結果から細胞生存曲線を求め、この曲線をもとに D_{10}、D_0 を算出した。中性子の D_{10} における RBE は 2.59、D_0 における RBE は 2.54 であり、中性子単独でも殺細胞効果がみられた。BNCT では、BPA を用いた場合に最も強い殺細胞効果がみられ、BNCT の D_{10} における CBE は 11.74、D_0 における CBE は 9.84 であった。

3. FI 細胞移植担癌ヌードマウスに対して BPA 存在下で BNCT を行った結果、腫瘍増殖は強く抑制され腫瘍の消退がみられた。生存率では、BPA 投与 1 時間後と 3 時間後に中性子照射を行った群よりも投与 2 時間後に中性子照射を行った群で顕著な延長がみられた。

4. 担癌ヌードマウスに BPA を用いて BNCT を行い BrdU 標識を行った結果、中性子照射を行わなかった群では、78%の細胞が BrdU 陽性であったのに対して、BNCT 群では BrdU 陽性細胞は減少し、BPA 存在下での BNCT では 0.3%まで低下した。また BNCT によってアポトーシス細胞が増加することはなかった。

【考察と結論】

ヒトロ腔扁平上皮癌に対してホウ素化合物 BPA が選択的に集積することが明らかとなった。培養ヒトロ腔扁平上皮癌細胞に対するガンマ線照射、中性子照射、BNCT によって中性子の RBE、さらに BNCT の CBE を求めた。担癌マウスに対する BPA を用いた BNCT 実験により、BNCT が十分な抗腫瘍効果を発揮し腫瘍の完全消退が可能であること、そのためには BPA 濃度と中性子照射条件を適正化する必要のあることが明らかとなった。BNCT 後、腫瘍細胞における DNA 合成の著しい抑制を認めることから、BNCT による抗腫瘍効果には増殖死が関与するものと考えられる。以上より、ホウ素化合物として BPA を用いた BNCT は、口腔癌に対する腫瘍選択的な新規治療法として有用であることが強く示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）をヒトロ腔扁平上皮癌に適用するため、ホウ素化合物の薬物動態ならびに BNCT の抗腫瘍効果について検討したものである。

その結果、ヒトロ腔扁平上皮癌移植ヌードマウスにおいて、ホウ素化合物 ^{10}B-boronophenylalanine（BPA）は正常口腔顎顔面組織と比較して腫瘍選択的に取り込まれること、BPA を用いた BNCT が口腔癌に対して腫瘍選択的な抗腫瘍効果を示すこと、BNCT が強い抗腫瘍効果を発揮するためには BPA 投与濃度と中性子照射条件が重要であることが明らかとなった。

以上の研究結果は、BNCT を新規の口腔癌治療法として臨床応用する上で重要な知見を与えるものであり、本研究は博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。