The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Cationized gelatin-HVJ envelope with sodium borocaptate improved the BNCT efficacy for liver tumors in vivo
Author(s)	藤井, 仁
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58941
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

【13】

氏　　名	藤　井　　仁（ふじい　ひとし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学位記番号	第　２４８６８　号
学位授与年月日	平成23年８月22日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学位論文名	Cationized gelatin-HVJ envelope with sodium borocaptate improved the BNCT efficacy for liver tumors in vivo （BSHを封入したカチオン化ゼラチン付加HVJ-Eは多発肝腫瘍に対するBNCT効果を向上させる）
論文審査委員	（主査） 教授　澤　　芳樹 （副査） 教授　森　　正樹　　教授　畑澤　　順

論文内容の要旨

〔　目　　的　〕

BNCT(Boron Neutron Capture Therapy)は、熱中性子とホウ素の核反応で生じるα粒子を用いた細胞選択的な放射線治療であるが、腫瘍細胞選択的なホウ素の取り込みが必須であり、特に肝腫瘍に対しては既存のホウ素化合物(BSH)では十分な腫瘍集積性が得られておらず、新規ホウ素製剤の開発が期待されている。我々は不活化センダイウイルス粒子(HVJ-E)を用いて新規ホウ素製剤であるBSH封入Cationized gelatin(CG)-HVJ-Eを作製し、多発肝腫瘍に対するBNCTの有効性を検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

1. 分子量3000のCGを用いて、CG-HVJ-EおよびBSH封入CG-HVJ-Eを作製した。*in vitro*の血球凝集試験を行った結果、HVJ-EにCGを付加することで、血球凝集活性が1/4以下に抑制されることを確認した。また作製したHVJ-E製剤を正常マウスに全身投与する急性毒性試験を行った結果、HVJ-EにCGを付加することで、マウスに対する毒性が軽減することを確認した。
2. 蛍光分子Qdotを封入したHVJ-E製剤を作製し、マウス腫瘍細胞と共培養後、腫瘍細胞親和性を蛍光顕微鏡および共焦点顕微鏡で観察した。HVJ-EにCGを付加することで、腫瘍細胞への親和性が増強し、封入分子の細胞内および核内への移行を認めた。次にHVJ-E製剤による腫瘍細胞への遺伝子導入効果をLuciferase assayで評価した結果、HVJ-EにCGを付加することで、*in vitro*において4倍の遺伝子導入効果の向上を認めた。また、ホウ素化合物BSHとBSH封入CG-HVJ-Eを腫瘍細胞と共培養後、48時間までの腫瘍細胞内ホウ素濃度を測定した結果、BSH封入CG-HVJ-Eにおいて有意に腫瘍細胞内への高いホウ素の集積性と残留性を認めた。
3. マウス肝転移モデルを作製し、BSHおよびBSH封入CG-HVJ-Eを全身投与し、1-48h後の組織内ホウ素濃度を測定した結果、BSH封入CG-HVJ-EはBSHに比し、有意に高い腫瘍/正常組織(T/N)比2.1、腫瘍/血液(T/B)比5.6を認めた。マウス肝転移モデルにBSHおよびBSH封入CG-HVJ-Eを投与後に、摘出した肝組織切片に対してBNCTを行い、発生するα粒子数を計測した結果、BSH封入CG-HVJ-EはBSHに比し、投与ホウ素換算量が1/35量にもかかわらず、同程度のα粒子の発生を認め、かつ有意に高いT/N比2,7を認めた。次に、マウス肝転移モデルにBSHおよびBSH封入CG-HVJ-Eを用いたBNCTを行い、BNCT8日後に治療効果を肝重量で評価した結果、BSH封入CG-HVJ-EはBSHに比し、投与ホウ素換算量が1/35量にもかかわらず、同程度の抗腫瘍効果を認めた。また治療後の肝組織を観察した結果、BSH封入CG-HVJ-EではBSHにみられたような正常肝組織への障害を認めなかった。最後にマウス肝転移モデルに対して、ホウ素換算量を同等量に調整したBSHおよびBSH封入CG-HVJ-Eを用いてBNCTを行い、生存期間を観察した結果、BSH封入CG-HVJ-EはBSHに比し、生存期間を有意に延長した。

〔　総　　括　〕

CG-HVJ-Eは全身投与可能で、高い腫瘍集積性を有するDDS製剤であり、BSH封入CG-HVJ-Eを用いたBNCTは、多発肝腫瘍を標的とした治療法の一つになる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、従来治療が困難であった深部臓器である肝臓をターゲットにしたBNCTへの適応拡大に向けた研究である。従来のホウ素化合物では肝腫瘍に対する集積は低く、かつBNCTで用いる熱中性子線は体幹深部では減衰する為、肝腫瘍に対するBNCTでは、減衰を補う意味でもより腫瘍集積が高く、さらに腫瘍細胞選択性の高いホウ素化合物の開発が望まれている。本研究では細胞内への導入効果の高いHVJ-EをDDS製剤として利用し、HVJ-Eの問題点である血球凝集能を抑制するCG-HVJ-Eを作製し、*in vitro*および*in vivo*の実験系で腫瘍細胞選択性の検証をおこなっている。また、CG-HVJ-Eにホウ素化合物を封入し、腫瘍細胞および組織内への良好なホウ素の集積を認め、従来より低いホウ素濃度で良好な治療効果を得ている。ホウ素の核内移行により治療効果が向上した可能性があり、今後のBNCT治療に重要な知見であると考える。本研究は学位に値するものと認める。