

Title	Boron delivery for boron neutron capture therapy targeting a cancer-upregulated oligopeptide transporter
Author(s)	宮部, 淳二
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72558
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 宮部 淳二	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 猪俣 寿典
	副 査 大阪大学教授 畑 環 順
	副 査 大阪大学教授 鳥田 昌一
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>本研究は、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)に対する新たな治療標的としてペプチドトランスポーター (PEPT1, PEPT2) に着目し、新たに合成したジペプチド型ホウ素化合物 (BPA-Tyr, Tyr-BPA) を用い検討を行ったものである。その結果、ジペプチド型ホウ素化合物はPEPT1, PEPT2の輸送基質となること、がん細胞株においてペプチドの輸送活性にはPEPT1が強く寄与すること、担癌マウスにおいてジペプチド型ホウ素化合物投与後に腫瘍での有意なホウ素濃度の上昇を認めることを示し、PEPT1はBNCTの新たな治療標的となることを明らかにした。本研究は今後のBNCTの適応拡大および治療効果の向上に寄与すると考えられ、学位の授与に値すると考える。</p>	

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	宮部 淳二
論文題名 Title	Boron delivery for boron neutron capture therapy targeting a cancer-upregulated oligopeptide transporter (ジペプチド型BPA化合物を用いたホウ素中性子捕捉療法に対するPEPT1を標的としたホウ素輸送)
論文内容の要旨	
<p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) は、がん細胞に取り込まれたホウ素 (^{10}B) と中性子の核反応により生じる α線、^7Li粒子により選択的にがん細胞を破壊する次世代の放射線療法である。BNCTにおいては、がん細胞へのホウ素の選択的集積が重要な要素の一つである。臨床研究で主に用いられるホウ素化合物であるL-BPA (L-p-boronophenylalanine) は、がん細胞特異的に高発現するアミノ酸トランスポーターを介して細胞内に取り込まれる。一方、ペプチドトランスポーターも肺癌、胃癌、前立腺癌由来のがん細胞株で高発現が報告されている。本研究は、BNCTに用いる新たなホウ素化合物として開発したペプチド型ホウ素化合物 (BPAとTyrのジペプチド; 以下BPAジペプチド) について、ペプチドトランスポーターPEPT1およびPEPT2による輸送活性とがん細胞への取り込みを評価し、BNCTへの応用の可能性について検討した。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>HEK293細胞を用いてPEPT1およびPEPT2安定発現株を作製した。これらの細胞を用い、PEPT1、PEPT2の基質であるグリシルサルコシン (Gly-Sar) の取り込みに対して、BPAジペプチドによる阻害試験を行い、阻害定数を算出した。また、BPAジペプチドの細胞内への取り込みを高周波誘導結合プラズマ発光分光分析法によるホウ素定量によって評価した。加えて、種々のがん細胞株を用い、PEPT1、PEPT2タンパク質の発現レベルとGly-Sarの取り込み活性を評価した。また腫瘍担癌マウスを用い、BPAジペプチド投与後の腫瘍および血液中におけるホウ素の定量を行った。</p> <p>PEPT1およびPEPT2安定発現株において、BPAジペプチドはGly-Sarの取り込みを阻害した。BPA-TyrのPEPT1、PEPT2に対する阻害定数はそれぞれ142.4 μM、7.6 μMであり、Tyr-BPAのそれらはそれぞれ790.6 μM、22.6 μMであった。またBPAジペプチド暴露により細胞内のホウ素濃度が親株に比して有意に上昇した。がん細胞株においてジペプチドの取り込みを認める細胞株ではPEPT1が高発現している傾向を認めた。腫瘍担癌マウスを用いた実験では、BPAジペプチド投与後3時間および5時間において腫瘍でのホウ素濃度が血液に比し有意に高かった。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>BPAジペプチドはPEPT1およびPEPT2により細胞内へ輸送され、がん細胞株においてペプチドの輸送活性にはPEPT1が強く寄与することが示された。動物モデルにおいてBPAジペプチド投与により腫瘍への有意なホウ素の集積を認めた。以上より、BPAジペプチドはPEPT1が高発現しているがんにおいてBNCTに用いる新たなホウ素化合物として期待される。</p>	