

# 中性子捕捉治療が効きにくい腫瘍にも有効な薬剤を開発

－既存薬剤が適応困難な腫瘍にも中性子捕捉療法の選択肢を提供－

## 【ポイント】

- 既存薬剤が取り込まれにくい腫瘍に有効な、新規低分子ホウ素薬剤を開発
- がん細胞で多く発現するアミノ酸輸送体を標的とし、ホウ素薬剤の腫瘍選択的な集積を実現
- 中性子捕捉療法の適応拡大につながる新薬剤として、難治性がん治療への貢献が期待

## 【概要】

京都大学 複合原子力科学研究所の鈴木実教授は、東京科学大学 (Science Tokyo) 総合研究院 化学生命科学研究所の中村浩之教授、三浦一輝助教らの研究グループと共同で、既存薬剤を用いた**ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy : BNCT、用語 1)** が効きにくい腫瘍にも高い治療効果を示す、新規ホウ素薬剤「GluBs」の開発に成功しました。

BNCT は、がん細胞に取り込まれたホウ素と中性子との核反応を利用して、がん細胞のみを選択的に殺傷する治療法であり、近年、手術や通常の放射線治療が難しい難治性がんや再発がんに対する新たな治療法として注目されています。しかし、現在薬事承認されている唯一の BNCT 用ホウ素薬剤である **L-BPA (4-borono-L-phenylalanine、用語 2)** が十分に集積しない腫瘍も数多く報告されており、新規ホウ素薬剤の開発が急務となっています。

本研究では、L-BPA が取り込まれにくい「L-BPA 耐性腫瘍」に対し、がん細胞で多く発現するアミノ酸輸送体である**アラニン-セリン-シス테인輸送体 2 (ASCT2、用語 3)** を標的とする新規低分子ホウ素薬剤 GluBs を開発しました。この GluBs は、L-BPA 耐性腫瘍でも高いホウ素集積を示し、BNCT による優れた腫瘍増殖抑制効果を発揮することが確認されました。本成果により、BNCT の適応範囲が広がり、これまで治療が困難であった腫瘍に新たな治療選択肢を提供できるようになると期待されます。

本研究成果は 12 月 22 日付 (現地時間) に国際学術雑誌「*Journal of Controlled Release*」に掲載されました。

## ●背景

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 ( $^{10}\text{B}$ ) と熱中性子の核反応を利用し、がん細胞のみを選択的に殺傷する治療法です。BNCT は、正常組織への影響を抑えながら高いがん治療効果が期待できることから、近年、外科的手術や通常の放射線治療が難しい難治性がんや再発がんに対する新たな治療法として大きな期待が寄せられています。

現在、薬事承認されている BNCT 用ホウ素薬剤は L-BPA のみであり、この薬剤はがん細胞で多く発現する **L 型アミノ酸輸送体 1 (LAT1、用語 4)** を介して細胞内に取り

込まれます。しかし、がん細胞の集合体である悪性腫瘍の中には LAT1 の発現量が少なく、L-BPA が十分に集積せず、BNCT の効果が得られにくい「L-BPA 耐性腫瘍」が数多く存在することが問題となっていました。そのため、L-BPA とは異なる取り込み機構を持つ新たなホウ素薬剤の開発が強く求められています。

本研究グループはこれまでの研究で、がん細胞で多く発現するタンパク質であるインテグリン  $\alpha_v\beta_3$  を標的とした新規ホウ素薬剤 **cRGD-MID-BSA** (用語 5) [参考文献 1] や、葉酸受容体  $\alpha$  (FR $\alpha$ ) を標的とした新規ホウ素薬剤 **PBC-IP** (用語 6) [参考文献 2、3] を開発し、難治性腫瘍に対する BNCT において有効性を示してきました。これらの成果を基盤として、BNCT の適応をさらに拡大することを目指して、新規ホウ素薬剤の開発に取り組んできました。

## ●研究成果

本研究では、がん細胞で多く発現するアミノ酸輸送体の 1 種であるアラニン-セリン-システイン輸送体 2 (ASCT2) に着目し、ASCT2 を介してがん細胞選択的に取り込まれる新規低分子ホウ素薬剤 GluBs を開発しました (図 1A)。この GluBs の分子デザインは、**腫瘍微小環境** (用語 7) 下で ASCT2 を介して取り込みが促進されるアミノ酸であるグルタミンの構造を模倣しています。

実験の結果、GluBs はヒト細胞に対してほとんど毒性を示さない、安全性の高い薬剤であることが確認されました。さらに、LAT1 の発現量が少ないために既存の BNCT 用薬剤 L-BPA が取り込まれにくいものの、ASCT2 の発現量が多いヒト由来がん細胞を用いて、GluBs の取り込み能を評価したところ、GluBs は L-BPA よりも数倍多く取り込まれることが明らかになりました。

次に、マウス大腸がん由来 CT26 細胞を移植したマウスモデルに GluBs を投与して、腫瘍へのホウ素集積と BNCT 効果を確認したところ、腹腔内投与および静脈投与のいずれの場合でも、L-BPA を数倍上回るホウ素集積量を示し、かつ優れた BNCT 効果を発揮しました。

さらに、L-BPA が十分に集積しない L-BPA 耐性腫瘍である難治性悪性脳腫瘍由来 U87MG 細胞を移植したマウスモデルにおいて、GluBs を用いた BNCT を実施したところ、顕著な腫瘍増殖抑制効果が確認されました。この効果は、同量の L-BPA を投与した群と比較しても有意に高いものであり、特に L-BPA 耐性腫瘍に対する BNCT において、GluBs が L-BPA よりも優れた治療効果を示すことが明らかとなりました (図 1B)。

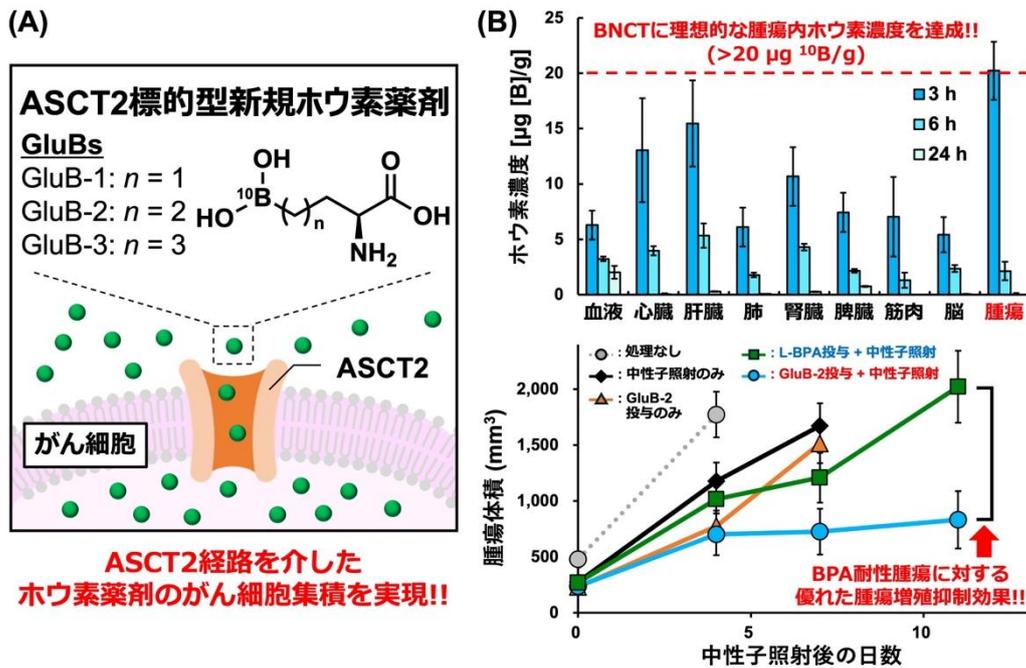


図1 (A) GluBs の分子デザインと細胞内取り込みの概要。(B) L-BPA 耐性腫瘍での GluB-2 のホウ素集積と中性子捕捉療法効果

## ●社会的インパクト

BNCT は、2020 年に頭頸部腫瘍を対象とする世界初の治療システムが日本で承認され、がん治療の新たな選択肢として臨床現場での活用が始まりました。しかし、現在用いられている BNCT 用薬剤 L-BPA は、全ての頭頸部腫瘍に十分に集積するわけではなく、治療の適応とならない症例が一定数存在することが大きな問題となっていました。

今回の研究では、L-BPA に代わる新規ホウ素薬剤として、異なる細胞取り込み機構を持つ GluBs を開発し、実際にマウスモデルで L-BPA を上回る優れた BNCT 効果を示すことを確かめました。この GluBs は、L-BPA を用いた BNCT の最大の課題の 1 つであった、L-BPA が適応できない腫瘍への対応を可能にし、BNCT の治療対象となるがん種や患者層を大きく広げる可能性があります。

特に、これまで有効な治療法が限られていた難治性がんや再発がんに対して、新たな治療選択肢を提供できるとともに、がん医療全体の発展につながる大きな社会的インパクトをもたらすことが期待されます。

## ●今後の展開

今後は、今回開発した GluBs を含めたホウ素薬剤全体のさらなる最適化や安全性評価を進めるとともに、臨床応用を見据えた研究を推進する計画です。

## ●付記

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業・基盤研究 B「内在性アルブミンをホウ素キャリアに利用した次世代 BNCT の構築」（21H02066）および「内在性アルブミンをホウ素キャリアに利用した細胞核標的型 BNCT の開発」（25K01912）の支援を受けて行われました。

## 【参考文献】

- [1] F. Nakagawa et al. *Cells*, 9, 1615, 2020.
- [2] K. Nishimura et al. *J. Control. Release*, 360, 249-259, 2023.
- [3] K. Kawai et al. *Mol. Pharm.*, 17, 3740-3747, 2020.

## 【用語説明】

- (1) **ホウ素中性子捕捉療法（Boron Neutron Capture Therapy : BNCT）**：がん細胞に集積させたホウ素-10 ( $^{10}\text{B}$ ) と熱中性子の核反応によって生じる  $\alpha$  線と Li 原子核によって、がん細胞を選択的に殺傷する放射線療法。
- (2) **L-BPA (4-borono-L-phenylalanine)**：ボロン酸構造を有するアミノ酸誘導体で、一般名はボロファラン ( $^{10}\text{B}$ )。がん細胞に多く発現する L 型アミノ酸輸送体 1 (LAT1) を介して細胞内に取り込まれる。2020 年に頭頸部がんに対する BNCT が承認され保険収載されている。
- (3) **アラニン-セリン-システイン輸送体 2 (ASCT2)**：細胞膜に存在するアミノ酸輸送体の一種で、主にグルタミンなどの中性アミノ酸を細胞内へ取り込む役割を担う。多くのがん細胞で多く発現しており、がん細胞の増殖や代謝を支える重要な分子である。
- (4) **L 型アミノ酸輸送体 1 (LAT1)**：細胞膜に存在するアミノ酸輸送体で、ロイシンなどの大型中性アミノ酸を細胞内へ取り込む役割を担う。多くのがん細胞で多く発現しており、がんの増殖や代謝を支える重要な分子である。
- (5) **cRGD-MID-BSA**：本研究室で開発されたホウ素薬剤であり、インテグリン  $\alpha v \beta 3$  結合部位である c[RGDfK(Mal)]およびホウ素クラスターであるマレイミド型 dodecaborate (MID) が段階的に結合したウシ血清アルブミン (BSA) 分子。
- (6) **PBC-IP**：本研究室で開発されたホウ素薬剤であり、葉酸の部分構造である pteroyl 基、アルブミン結合部位である iodophenyl 基、ホウ素クラスターである dodecaborate の 3 つが、アミノ酸リンカーを介して連結した構造を持つ。
- (7) **腫瘍微小環境**：がん細胞そのものだけでなく、その周囲に存在する pH 環境、血管、免疫細胞、細胞外基質、各種サイトカインなどを含む局所的な環境。がんの増殖、浸潤、転移や治療抵抗性に大きな影響を与える。

## 【論文情報】

掲載誌：*Journal of Controlled Release*

論文タイトル：Alanine-serine-cysteine transporter-targeted small-molecule boron carriers for neutron capture therapy of L-4-boronophenylalanine-refractory tumors

著者：Kazuki Miura, Tomoyuki Araki, Taiki. Morita, Kai Nishimura, Satoshi Okada, Minoru Suzuki, Hiroyuki Nakamura\*

DOI：10.1016/j.jconrel.2025.114566

## 【研究者プロフィール】

中村 浩之（ナカムラ ヒロユキ）Hiroyuki Nakamura

東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所 教授

研究分野：有機化学、創薬化学、ケミカルバイオロジー

三浦 一輝（ミウラ カズキ）Kazuki Miura

東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所 助教

研究分野：創薬化学、ケミカルバイオロジー

鈴木 実（スズキ ミノル）Minoru Suzuki

京都大学 複合原子力科学研究所 附属粒子線腫瘍学研究センター 教授

研究分野：ライフサイエンス、放射線科学