

BNCTがん治療効果の生物学的な増強戦略

医療・福祉・介護

SATテクノロジー・ショーケース2019

■ はじめに

BNCT (ホウ素中性子捕捉療法: Boron Neutron capture therapy) は、ホウ素(^{10}B)と中性子との核反応で生じる強力な粒子線 (α 線、リチウム粒子) によってがん細胞を殺傷する新しい放射線治療である。従来の放射線治療が効きにくい悪性脳腫瘍、悪性黒色腫、頭頸部がんなどへの適用が試みられている。この治療では、多くのホウ素薬剤を選択的にがん細胞に集積させることが特に重要である。我々は、ホウ素キャリアーであるBPAのがん細胞取り込みを増強させる戦略として、遺伝子導入により、がん細胞表面のアミノ酸トランスポーターLAT1を過剰発現させる方法を開発している。

■ 活動内容

1. プラスミド設計とリポソームベクター

LAT1過剰発現のため、pCMV/LAT1-GFPプラスミドを調整した。細胞試験では、還元型抗EGFR抗体を架橋剤を介してリポソームのリン脂質DOPEと接合し、一定比のコレステロール、DOPCを構成成分とする直径120-180nmの抗体リポソームを調整した。一方、動物試験では高濃度のプラスミドを内包し、血中滞留性を高めるため、Ukawaらの方法[1]によって、プラスミドとプロタミンをコアとし、中性電荷となる脂質成分で包含したプラスミドベクターを調整した。細胞内の低pHで分解する-SS-結合をもつ脂質成分を使用することで、エンドソームから細胞質への移行促進が期待できる。

2. 細胞実験

EGFR高発現のヒト子宮頸がん細胞株 (HeLa) に投与し、共焦点レーザー顕微鏡 (LSM710, Zeiss) で発現部位の観察を行なった。比較対象として、EGFR低発現のヒト正常繊維芽細胞株NB1RGBを使用した。また、BPAの腫瘍細胞取り込み増強効果を確認するため、ICPにてホウ素濃度を測定し、in vitroレベルで腫瘍細胞/正常細胞 (T/N) 比を算出した。

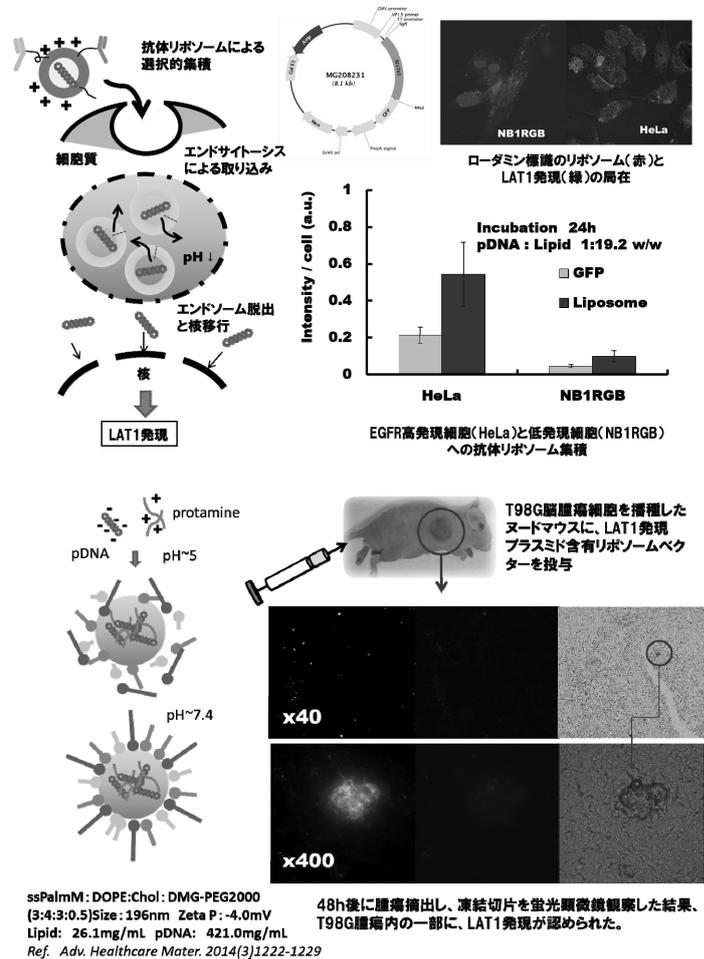
3. 動物実験

脳腫瘍細胞株T98Gをヌードマウス頸背部皮下に移植し、腫瘍サイズが約8mmになった時点で、pDNA40 μg を含むリポソーム溶液を5%グルコースに混和し、マウス尾静脈に投与した。48時間後、安楽死させて腫瘍を摘出し、凍結切片を作成してLAT1発現をGFP蛍光で観察した。その結果、

腫瘍断面にLAT1発現部位が散在していることが確認できた。しかし、リポソームを示すローダミン蛍光は認められなかった。対照として市販トランスフェクション試薬 (in vivo jetPEI) に同量のpDNAを混合して投与したが、腫瘍内でのLAT1発現は明確ではなかった。以上より、血中滞留性を高め、低pHで内包物を放出するLAT1プラスミドリポソームベクターの動物モデルでの有効性が示唆された。

■ 関連情報等(特許関係、施設)

参考文献: [1] Ukawa et al., Adv. Healthcare Mater. 2014(3)1222-1229.



代表発表者 **大西 健(おにし けん)**
所属 **茨城県立医療大学 人間科学センター
茨城県稲敷郡阿見町大字阿見 4669 番地 2**
問合せ先 **029-840-2157
ohnishi@ipu.ac.jp**

■キーワード: (1)BNCT
(2)がん治療
(3)アミノ酸トランスポーター

■共同研究者:
三澤 雅樹
産業技術総合研究所 健康工学研究部門
m.misawa@aist.go.jp