

氏 名	藤川 喜貴
(ふりがな)	(ふじかわ よしき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第110号
学位審査年月日	令和7年1月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Boron neutron capture therapy delays the decline in neurological function in a mouse model of metastatic spinal tumors (ホウ素中性子捕捉療法は転移性脊椎腫瘍モデルマウスにおける神経機能悪化を遅らせる)
論文審査委員	(主) 教授 山本 和宏 教授 藤阪 保仁 教授 李 相雄

### 学位論文内容の要旨

《目的》ホウ素中性子捕捉療法 (Boron neutron capture therapy: BNCT) はホウ素が中性子を捕捉した際に放出される粒子を利用し、腫瘍細胞を選択的に破壊することができる粒子線治療である。転移性脊椎腫瘍は固形癌の遠隔転移として発生し、原発巣としては肺癌、乳癌、前立腺癌が上位を占める。時に硬膜外脊髄圧迫を引き起こし、下肢麻痺などの重篤な神経脱落症状を伴う。手術や定位体幹放射線治療の進歩にもかかわらず、本疾患は根治困難であり、さらに、がん治療の最近の進歩によりがん患者の寿命が延びているため、患者の生活の質を考慮した治療開発が求められている。BNCT は悪性脳腫瘍や頭頸部癌、悪性黒色腫等の臨床応用が進んでいるが、転移性脊椎腫瘍に対する BNCT の治療効果は検証されていない。本研究では、マウスモデルを用いて BNCT の有効性と安全性を評価することを目的とした。

《方法》A549 ヒト非小細胞肺癌細胞株由来のマウス転移性脊椎腫瘍モデル作成した。担癌 BALB/c ノードマウスにホウ素化合物 p-boronophenylalanine (BPA) 250mg/kg を静注し、2.5, 6, 24 時間経過後に腫瘍および各臓器を摘出し、それらのホウ素濃度を Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy (ICP-AES)で測定した。次に未治療群 (n=10)、中性子照射のみ群 (n=9)、BNCT 群 (BPA 投与後 2.5 時間で中性子照射、n=10) に分け、マウス腹側から中性子照射 (5MW、10 分間) を行い、全生存期間および後肢神経機能を評価した。さらに、各臓器の病理学的評価にて照射による組織変性を検討した。

《結果》BPA 投与 2.5 時間後で腫瘍へのホウ素集積が最も高く、腫瘍正常脊髄比(T/N)は 3.6、腫瘍血液比(T/B)は 2.9 であった。BNCT 群では、未治療群および中性子単独群と比較して生存期間が有意に延長し ( $p<0.05$ , log-rank)、後肢機能の温存が確認された ( $p<0.01$ , MANOVA)。また、病理評価において小腸、肝臓、腎臓、脊髄のいずれにおいても明確な組織変性は認められなかった。

《考察》BNCT は、転移性脊椎腫瘍モデルにおいて生存期間を延長し、神経機能低下を遅延させる効果を示した。本研究では正常臓器への安全性評価の観点から、腹側から中性子照射を行ったが、照射による有害事象および病理学的変化も明らかではなかった。一方で、照射方向から最深部となる脊椎腫瘍への線量は 2.81Gy-Eq (X 線等価線量) と比較的 low 線量にとどまっていた。

《結論》本研究により、BNCT は転移性脊椎腫瘍に対して有効かつ安全である可能性が示された。BNCT は本疾患の治療戦略において、有望な選択肢となりうると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron neutron capture therapy: BNCT) はホウ素が中性子を捕捉した際に放出される粒子を利用し、腫瘍細胞を選択的に破壊することができる粒子線治療である。本研究は、転移性脊椎腫瘍に対する新規治療法として BNCT の有効性と安全性を検討したものである。転移性脊椎腫瘍は、がん治療の進歩に伴い発生頻度が増加することが予想され、患者の生活の質 (quality of life: QOL) を配慮した治療開発が求められている。本研究は、BNCT がこの疾患に対して有望な治療法となる可能性を示した点で、重要な意義を持つ。申請者らはマウス転移性脊椎腫瘍モデルを用いて BNCT の有効性および安全性を検証した。

肺癌細胞株をヌードマウス脊椎へ移植した転移性脊椎腫瘍モデルに対し、ホウ素化合物 p-boronophenylalanine (BPA) を経静注投与した。各臓器のホウ素濃度で腫瘍正常脊髄比は 3.6、腫瘍血液比は 2.9 であり、腫瘍への選択的なホウ素集積を確認した。次に本疾患モデルマウスを用いた中性子照射実験では、BNCT 群は未治療・中性子照射単独群に比して生存期間を有意に延長し、マウス後肢機能の麻痺進行を遅延させた。照射に伴う有害事象は観察されず、照射後個体の病理組織評価において正常周囲腹腔臓器および脊髄に明らかな組織変性を認めなかった。

本研究は、転移性脊椎腫瘍モデルにおいて BNCT が有効かつ安全であること示しており、BNCT の適応拡大に寄与し得る点において高く評価される。ただし、照射に伴う周囲組織のより詳細で長期的な評価、照射方向の最適化や線量計算を含めた追加研究の蓄積が求められる。以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Cancer Science 115(8): 2774-2785, 2024 Aug