

BNCTのための新規ホウ素薬剤 α -D-マンノピラノシド誘導体の評価

鶴淵隆夫*、白川真、黒澤渉**、松本佳代**、姥貝吏紗**、海塩洋**、須賀泰世**、
山崎淳子**、荒川哲大**、丸山豊**、関拓也**、渋谷裕介**、吉田文代*、
ザボロノク・アレクサンドル*、鈴木実***、櫻井良憲***、田中浩基***、
中居啓*、石川栄一*、松村明*

cells, 2020, 9(5), 1277.

Evaluation of A Novel Boron-Containing α -D-mannopyranoside for BNCT

T. Tsurubuchi, M. Shirakawa, W. Kurosawa, K. Matsumoto, R. Ubagai, H. Umishio, Y. Suga,
J. Yamazaki, A. Arakawa, Y. Maruyama, T. Seki, Y. Shibui, F. Yoshida,
A. Zaboronok, M. Suzuki, Y. Sakurai, H. Tanaka,
K. Nakai, E. Ishikawa, and A. Matsumura

ABSTRACT Boron neutron capture therapy (BNCT) is a unique anticancer technology that has demonstrated its efficacy in numerous phase I/II clinical trials with boronophenylalanine (BPA) and sodium borocaptate (BSH) used as ^{10}B delivery agents. However, continuous drug administration at high concentrations is needed to maintain sufficient ^{10}B concentration within tumors. To address the issue of ^{10}B accumulation and retention in tumor tissue, we developed MMT1242, a novel boron-containing α -d-mannopyranoside. We evaluated the uptake, intracellular distribution, and retention of MMT1242 in cultured cells and analyzed biodistribution, tumor-to-normal tissue ratio and toxicity in vivo. Fluorescence imaging using nitrobenzoxadiazole (NBD)-labeled MMT1242 and inductively coupled mass spectrometry (ICP-MS) were performed. The effectiveness of BNCT using MMT1242 was assessed in animal irradiation studies at the Kyoto University Research Reactor. MMT1242 showed a high uptake and broad intracellular distribution in vitro, longer tumor retention compared to BSH and BPA, and adequate tumor-to-normal tissue accumulation ratio and low toxicity in vivo. A neutron irradiation study with MMT1242 in a subcutaneous murine tumor model revealed a significant tumor inhibiting

effect if injected 24 h before irradiation. We therefore report that ^{10}B -MMT1242 is a candidate for further clinical BNCT studies.

抄録 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) は独特ながん治療法であり、ボロノフェニルアラニン (BPA) やボロカプテイト (BSH) をホウ素(^{10}B)薬剤として用いた数多くの第 I/II 相臨床試験で、その有効性が実証されている。しかし、腫瘍内で十分な ^{10}B 濃度を維持するためには、高濃度のホウ素薬剤を継続的に投与する必要がある。腫瘍組織における ^{10}B の蓄積・貯留の問題に対処するため、我々は新規ホウ素薬剤 α -d-マンノピラノシドを基本骨格とした MMT1242 を開発した。培養細胞における MMT1242 の取り込み、細胞内分布、滞留性を評価し、生体内での分布、腫瘍正常組織比、毒性を分析した。同分析には、ニトロベンゾオキサジアゾール (NBD) 標識した MMT1242 を用いた蛍光イメージングと誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) を用いた。MMT1242 を用いた BNCT の有効性は、京都大学原子炉実験所での動物実験で評価した。MMT1242 は BSH や BPA と比較して、*in vitro* において細胞内取り込みと細胞内滞留性が高く、*in vivo* では適当な腫瘍正常組織比と低毒性が確認された。MMT1242 を用いたマウス皮下腫瘍モデルの中性子照射試験では、照射の 24 時間前に投与することで有意に腫瘍抑制効果が得られた。以上より、MMT1242 は BNCT の臨床試験の候補薬剤となりえる。

* Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

筑波大学医学医療系

** Institute for Innovation, Ajinomoto Co., Inc.

味の素株式会社

*** Institute for Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University

京都大学複合原子力科学研究所