

氏名(本籍)	よし だ ふみ よ 吉 田 文 代 (茨 城 県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 甲 第 3439 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	中性子捕捉療法の治療効果改善のための基礎的研究

主 査	筑波大学教授	理学博士	坂 内 四 郎
副 査	筑波大学教授	薬学博士	幸 田 幸 直
副 査	筑波大学助教授	医学博士	大 原 潔
副 査	筑波大学助教授	医学博士	松 崎 靖 司
副 査	筑波大学助教授	博士(医学)	和 田 哲 郎

### 論 文 の 内 容 の 要 旨

#### (目的)

中性子捕捉療法では、腫瘍細胞に選択的に、高濃度に、かつ均一に硼素を運ぶキャリアー化合物が極めて重要である。現在、臨床で使用されている硼素キャリアー化合物、boron-10-mercapto-undecahydro-dodecaborate (BSH) と *p*-boronophenylalanine (BPA) の二つの薬剤取り込みの細胞周期依存性と、BSH の SH 基に注目して BSH 取り込みのメカニズムを調べ、中性子捕捉療法の治療成績改善のための基礎データを得ることを目的とした。

#### (対象と方法)

培養細胞は、SCCVII (マウス上皮癌細胞)、C6 (ラットグリオーマ細胞)、V79 (チャイニーズハムスター肺由来細胞) を使用し、硼素化合物は、BSH と BPA を用いた。硼素取り込みの細胞周期依存性は、増殖期の細胞に硼素化合物を添加培養し、フローサイトメトリー (FACSVantage SE) により細胞を G0/G1 群と G2/M 群に分けて採取し、inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy (ICP-AES) でそれぞれに含まれる硼素量を定量して比較検討した。一方、細胞内の代表的 SH 基化合物である glutathione (GSH) の合成を阻害する buthionine sulfoximine (BSO) の、BSH 取り込みに与える影響を見た。培養細胞に BSH と BSO を添加し、細胞内 GSH を枯渇させた BSO 添加群 (BSO + 群) と、無添加群 (BSO - 群) で細胞内硼素量を比較検討した。また BSH を添加培養した細胞に熱中性子を照射し、BSO + 群と BSO - 群との細胞生存率を、コロニー形成試験を行って比較検討した。さらに、BSO を添加培養した細胞に BSH を加えて  $\gamma$  線を照射し、BSH 添加群 (BSH + 群) と無添加群 (BSH - 群) について、細胞障害の違いをコロニー形成試験で検討した。

#### (結果)

BSH と BPA の細胞周期による硼素取り込みは、どちらも G0/G1 群に比べて G2/M 群の取り込みが高い

傾向であったが、BPA により顕著であった。BSH の取り込みは、BSO + 群で、BSO - 群に比べ SCCVII では 19.2% ( $p < 0.05$ )、C6 では 34.4% ( $p < 0.01$ )、V79 では 22.4% ( $p < 0.05$ ) 増加した。熱中性子照射によるコロニー形成試験では、BSO - 群に比べ BSO + 群で放射線感受性が増感する傾向があった。Wilcoxon の符号付順位検定の結果、V79 で BSO + 群と - 群に  $p < 0.01$  で有意差があった。 $\gamma$  線照射に対する BSH の防護効果をみた実験では、BSH - 群の  $D_0$  値が SCCVII で 4.94Gy、C6 で 4.19Gy、V79 で 2.79Gy であったのに対し、BSH + 群ではそれぞれ 5.29Gy、4.67Gy、3.08Gy と BSH が放射線防護的に働くことが明らかになった。Wilcoxon の符号付順位検定では、C6 と V79 で  $p < 0.01$  で有意差があった。

#### (考察)

培養細胞系において BSH、BPA 取り込みの細胞周期依存性を検討したところ、増殖期の細胞でも BPA の細胞周期依存性が高いことが明らかになった。培養細胞系において細胞内 GSH 濃度を低下させると細胞への BSH 取り込みが増加した。このことは細胞内 SH 基を保とうとする何らかの機構の存在を示唆するものと思われる。また BSH は、 $\gamma$  線に対して防護的に働く傾向が示唆された。中性子捕捉療法では、2 次的に発生する  $\gamma$  線があるため、これらの結果は線量評価の際に考慮すべき点と考えられた。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、腫瘍に対する中性子捕捉療法に用いられる硼素化合物の細胞内への取り込みを調べ、代表的な硼素化合物である *p*-boronophenylalanine の取り込みが細胞周期に依存的なことなどを明らかにしたものである。これらの結果は臨床の場における線量計算の際に考慮に入れるべきであると考えられ、臨床的に有用であり、博士（医学）論文として十分と思われる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。