

氏名	藤本 卓也
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 7184 号
学位授与の日付	2025 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	BNCT pancreatic cancer treatment strategy with glucose-conjugated boron drug (新規グルコース結合ホウ素薬剤を用いた、BNCT による膵癌標的治療)
論文審査委員	教授 大塚基之 教授 座間味義人 准教授 松井裕輔

#### 学位論文内容の要旨

切除可能膵癌には根治手術を中心とした集学的治療が行われるが、切除判断には術前の血中腫瘍マーカーCA19-9 値が基準範囲内である事が重要となる。ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は、腫瘍高集積ホウ素薬剤と中性子照射を用いた化学放射線療法である。本研究の目的は、CA19-9 高値膵癌を標的とした新規ホウ素薬剤を用いた BNCT の確立である。

バイオインフォマティクスを用いた解析の結果、現在 BNCT で臨床使用されるホウ素アミノ酸製剤(BPA)の取込み機構であるアミノ酸輸送体(LAT1)は、CA19-9 高値膵癌で低発現であった。一方、グルコース輸送体(GLUT)は LAT1 と逆相関し CA19-9 高値膵癌で高発現であり、グルコースとホウ素薬剤 BSH を結合した低分子グルコース BSH を創薬した。グルコース BSH は CA19-9 高値膵癌における特異的な取り込みを示し、腫瘍微小環境を模した低グルコース環境でさらに高い取り込みを示した。グルコース BSH を用いた BNCT で高い腫瘍抑制効果および安全性を確認したため、CA19-9 高値膵癌に対するプレシジョン BNCT のグルコース BSH 創薬研究について報告する。

#### 論文審査結果の要旨

切除可能膵癌には根治手術を中心とした治療が行われる。その切除判断には、術前の血中腫瘍マーカーCA19-9 値が基準範囲内である事が重要である。ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は、腫瘍高集積ホウ素薬剤と中性子照射を用いた化学放射線療法であるが、本研究は、CA19-9 高値膵癌を標的とした新規ホウ素薬剤を用いた BNCT の確立を目的としている。

バイオインフォマティクス解析の結果、現在 BNCT で臨床使用されるホウ素アミノ酸製剤(BPA)の取込み機構であるアミノ酸輸送体(LAT1)は CA19-9 高値膵癌で低発現であった。一方で、グルコース輸送体(GLUT)が LAT1 と逆相関し CA19-9 高値膵癌で高発現であったため、本研究では輸送体を利用するべく、グルコースとホウ素薬剤 BSH を結合した低分子グルコース BSH を創薬した。その結果、グルコース BSH は CA19-9 高値膵癌における特異的な取り込みを示し、in vitro および in vivo で グルコース BSH を用いた BNCT で高い腫瘍抑制効果および安全性が確認できた。

委員からは、臨床応用にあたっての CA19-9 のカットオフについて、実際の取り込みをイメージできないか、データベースの応用法や副作用の懸念、GLUT 発現の機構等についての多数の質問が出たが、各質問の意図に応じて現時点で応えられる範囲内の回答をされた。

本研究は、CA19-9 高値の膵癌に対する BNCT の新たな応用戦略について重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。