

研 究 報 告 書
一般課題：A
(平成28年度)

平成30年 4月27日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀 田 知 光 殿

研究施設 国立がん研究センター
先端医療開発センター

住 所 千葉県柏市柏の葉6-5-1

研究者氏名 吉本 光喜



(研究課題)

ホウ素中性子捕捉療法の治療効果予測を目的とした ^{18}F -FBPA PET 診断法の開発

平成29年 2月13日付助成金交付のあった標記一般課題：Aについて研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【研究目的】

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) は、ホウ素と熱中性子との核反応により生成する α 核種や反跳リチウムを利用した放射線治療である。BNCT により、腫瘍を治癒に導くためには、(1) 腫瘍組織内のホウ素濃度が 20ppm 以上であること、(2) 腫瘍正常組織比が 3~5 以上であること、が求められる。しかし、治療中の腫瘍内ホウ素濃度を直接測定する技術は確立されていない。そのため、非侵襲的に治療中の腫瘍内ホウ素濃度を高精度で予測できる技術の開発が、BNCT の成否において、極めて重要な鍵を握ることになる。

本研究では、BNCT 治療時の腫瘍組織内のホウ素濃度を評価するための分子イメージング技術となる PET 診断法の開発を目的とする。現在、ホウ素化合物としてホウ素フェニルアラニン (BPA) が臨床研究で汎用されている。申請者は、BPA を PET 薬剤に応用した ^{18}F 標識 BPA (^{18}F -FBPA) を合成し、その腫瘍集積メカニズムや体内動態解析、BPA 集積量との相関性などについて、ヒト脳腫瘍細胞株や担癌マウスモデルを用いて、明らかにする。本研究成果は、治療計画の最適化や患者の負担軽減だけでなく、BNCT の発展や普及、実用化に繋がると考えられる。

【研究方法】

1. ^{18}F -FBPA 及び ^{14}C -BPA の細胞内輸送経路に関する検討

本実験では、LN-18、LN-229、U-87 MG、U-118 MG、U251-MG (human glioblastoma cell lines)、A-253 (human epidermoid carcinoma cell line)、FaDu (human squamous cell carcinoma cell line) を用いて行った。アッセイ用バッファーとして、 Na^+ -PBS (137 mM NaCl、2.7 mM KCl、8 mM Na_2HPO_4 、1.5 mM KH_2PO_4 、5.6 mM D-glucose、0.9 mM CaCl_2 , and 0.5 mM MgCl_2) 及び Na^+ -free PBS (137 mM choline chloride、2.7 mM KCl、8 mM K_2HPO_4 、1.5 mM KH_2PO_4 、5.6 mM D-glucose、0.9 mM CaCl_2 , and 0.5 mM MgCl_2) を用いて行った。アッセイ用バッファーで 10 分間プレインキュベーションした後、 ^{18}F -FBPA 又は ^{14}C -BPA を含んだアッセイ用バッファーに置換し、5 分間インキュベートした。また、system L 阻害剤として 2-aminobicyclo-(2.2.1)-heptane-2-carboxylic acid (BCH)、system A 阻害剤として 2-(methylamino)-isobutyric acid (MeAIB) を用いた

2. 小動物用 PET/CT 装置を用いた ^{18}F -FBPA の動態解析

本検討では、6 種類のヒト由来癌細胞株 (A-253、FaDu、LN-229、U-87 MG、U-118 MG、U251-MG) を用いて担癌マウスを作製し、実験を行った。投与方法の違い (単回急速投与、持続投与) による ^{18}F -FBPA 集積への影響について、小動物用 PET/CT 装置を用いて検討した。尾静脈より ^{18}F -FBPA を投与し、1 時間の連続撮像を行った。また、持続投与群では、シリジポンプ (8.33 $\mu\text{l}/\text{min}$) を用い ^{18}F -FBPA を 30 分間持続投与した。心臓、腎臓、肝臓、脳、腫瘍に関心領域を設定し、集積率 (Standard Uptake Value: SUV) を算出した。

3. ^{10}B -BPA の体内分布

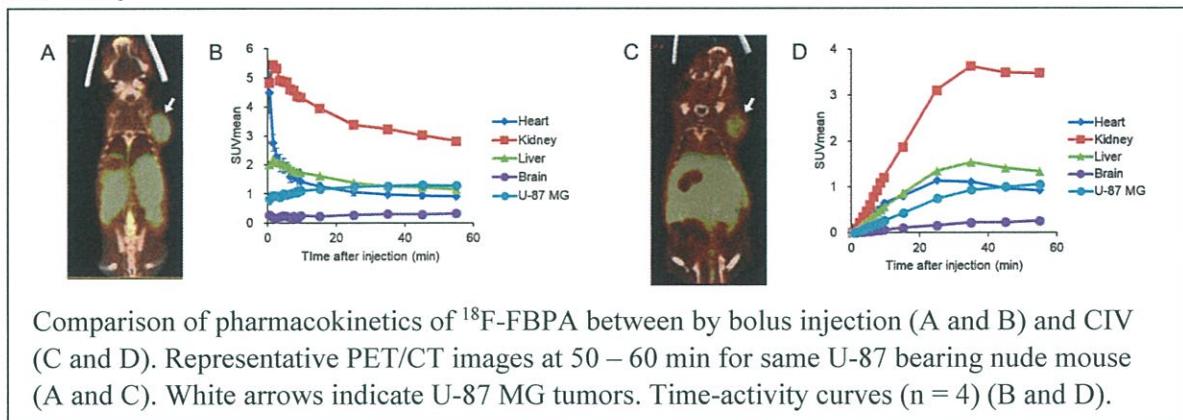
BPA の体内分布計測は、 ^{18}F -FBPA と同様に ^{10}B -BPA (250 mg/kg body weight) を担癌マウスに持続投与し、投与 1 時間後に腫瘍、脳、血液を採取した。その後、組織内のホウ素濃度 (ppm) を ICP-AES により測定した。さらに、腫瘍における ^{10}B -BPA 集積 (ホウ素濃度) と ^{18}F -FBPA 集積との相関性について評価した。

【結果】

^{18}F -FBPA 及び ^{14}C -BPA の腫瘍細胞への集積は非常に良い相関を示した。また、阻害剤を用いたトランスポーターアッセイの結果、 ^{18}F -FBPA 及び ^{14}C -BPA の腫瘍細胞への集積は、BCH により著しく阻害されることから、system L により細胞内に輸送されることが示された。

小動物用 PET/CT を用いて ^{18}F -FBPA の動態を比較した結果、 ^{18}F -FBPA は単回急速投与後、速やかな血液クリアランスを示したが、持続投与では緩やかであった (図)。投与 60 分後における心臓、腎臓、肝臓、脳及び腫瘍への集積量 (SUV) は、投与間で著しい違いは認めら

れなかった。また、腫瘍への集積は、単回急速投与群と持続投与群との間でよい相関を示した。一方、¹⁰B-BPA の腫瘍集積は 7.8 から 16.5 ppm であった。腫瘍組織における¹⁸F-FBPA 集積と¹⁰B-BPA 集積を比較した結果、両者はよい相関を示し、投与方法による違いは認められなかつた。



Comparison of pharmacokinetics of ¹⁸F-FBPA between by bolus injection (A and B) and CIV (C and D). Representative PET/CT images at 50 – 60 min for same U-87 bearing nude mouse (A and C). White arrows indicate U-87 MG tumors. Time-activity curves (n = 4) (B and D).

【考察】

¹⁸F-FBPA 及び¹⁴C-BPA の腫瘍細胞への集積率は非常に良い相関を示したが、これは両者がともに system L により輸送されているためであることが明らかとなった。単回急速投与と持続投与では、投与後早期では¹⁸F-FBPA の集積量に違いが認められたが、1 時間後ではほぼ同等であった。また、腫瘍組織への¹⁸F-FBPA と BPA の集積は相関していたことから、¹⁸F-FBPA を用いた PET 検査では、一般的な PET 検査と同様に単回急速投与でよいことが示唆された。

【学会発表】

- 吉本光喜, 本田納紀, 廣井建太, 中村哲志, 栗原宏明, 伊藤昌司, 伊丹純, 鹿野直人, 藤井博史. 中性子捕捉療法における腫瘍内 BPA 濃度評価を目的とした¹⁸F-FBPA-PET の有用性. 第 56 回日本核医学会総会. 2017/10/5-7, 横浜.
- Yoshimoto M, Hiroi K, Nakamura S, Kurihara H, Honda N, Ito M, Itami J, Fujii H. The estimation of ¹⁰B-BPA concentration in tumors by ¹⁸F-FBPA PET tests would be useful to predict effect of boron neutron capture therapy. 2017, 6 (10-14), Denver (USA). (口頭)
- 吉本光喜, 本田納紀, 廣井建太, 中村哲志, 栗原宏明, 伊藤昌司, 伊丹純, 藤井博史. ¹⁸F-FBPA-PET を用いた腫瘍内 BPA 濃度予測の妥当性の評価. 日本薬学会第 137 年回. 2016/3/24-27, 仙台.
- 本田納紀, 吉本光喜, 栗原宏明, 水川陽介, 大崎勝彦, 伊丹純, 立石裕行, 高橋和弘, 寺門浩之. 銅触媒を用いた酸化的フッ素化反応を利用した[¹⁸F]FBPA の標識合成. 日本薬学会第 137 年回. 2016/3/24-27, 仙台.

【論文発表】

- Yoshimoto M, Honda N, Kurihara H, Hiroi K, Nakamura S, Ito M, Shikano N, Itami J, Fujii H. Non-invasive estimation of BPA-derived boron concentration in tumors by ¹⁸F-FBPA PET. Cancer Sci., Accepted. doi: 10.1111/cas.13553

【謝辞】

本研究を遂行するにあたり、多大なるご支援を承りました公益財団法人がん研究振興財團に深く感謝申し上げます。