

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：22101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08115

研究課題名（和文）BNCTを目的としたホウ素アミノ酸製剤の体内動態制御法の開発

研究課題名（英文）Development of methods for controlling the pharmacokinetics of boron-amino acid for BNCT

研究代表者

島本 直人（鹿野直人）（Shimamoto, Naoto）

茨城県立医療大学・保健医療学部・准教授

研究者番号：80295435

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：腫瘍のホウ素中性子捕捉療法に用いるホウ素薬剤4-borono-L-phenylalanine (L-BPA) は脳実質も含め他の正常組織にも比較的良好に入り、正常組織の被ばくが大きいことがあるなどの欠点がある。株化脳腫瘍細胞(GL261)を移植したヌードマウスに92.5kBqの¹⁸F標識L-FBPA、D-FBPA静注後30分に集積したL体D体について体内分布を比較検討した。各臓器での集積はL体の方が高く、腫瘍/正常組織集積比は脳で4.39（L体）、55.52（D体）、筋肉で2.16（L体）、23.15（D体）となりT/N比が優れるD体の腫瘍集積量改善を考慮した開発が期待された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦では2人に1人ががんになり、約34万人が毎年がんで死亡している。D-BPAは腫瘍に強い選択性がある。しかし、D-BPAは、腫瘍に取り込まれる絶対量がL-BPAよりも低いという欠点がある。体内動態制御という新しい考え方に基づき実用化されているL-BPAに匹敵する腫瘍集積をD-BPAでも達成することができれば、正常組織の被ばく線量の低減が可能となる。長年の課題であった10Bの腫瘍への高集積性と腫瘍/正常組織比の改善がD-BPAで実現することによりホウ素中性子捕捉療法の治療効果の改善が期待される。

研究成果の概要（英文）：The drug 4-borono-L-phenylalanine (L-BPA) used in boron neutron capture therapy of tumors has the disadvantage that it accumulates relatively much into other normal tissues, including the brain parenchyma, and that normal tissues may be highly exposed to radiation. We compared the biodistribution of L- and D-FBPA accumulated 30 minutes after intravenous injection of 92.5 kBq of ¹⁸F-labeled L-FBPA and D-FBPA in nude mice implanted with a brain tumor cells (GL261). The L-form accumulated more in each organ, and the tumor/normal tissue accumulation ratio was 4.39 (L-form) and 55.52 (D-form) in the brain, and 2.16 (L-form) and 23.15 (D-form) in the muscle. It is anticipated that the D-form, which has a superior T/N ratio, should be developed to improve the tumor accumulation.

研究分野：放射性医薬品

キーワード：中性子捕捉療法 ホウ素アミノ酸製剤 体内動態制御法 BNCT BPA 光学異性体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦では2人に1人はがんになり、約34万人が毎年がんで死亡している。Boron neutron capture therapy (BNCT)は、腫瘍細胞に集積させたホウ素-10 (^{10}B)化合物に熱中性子を照射し、生じた α 線とLi核により腫瘍細胞選択的に高LET線照射を行う画期的な放射線がん治療法である。その治療効果は目覚ましく、従来の放射線治療に難治性を示す悪性黒色腫や脳腫瘍に対しても優れた治療効果を示している。正常細胞にはほとんど悪影響がないとされるが、現在用いられているホウ素薬剤 4-borono-L-phenylalanine (BPA)は、脳実質も含め他の正常組織にも比較的多く入り、正常組織の被ばくが大きいことがあるなどの欠点がある(図1)。

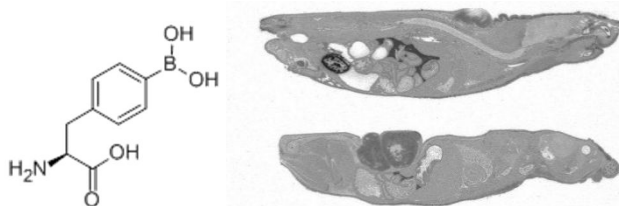


図1 L-BPAの化学構造(左)とその担がんマウス体内分布(右)

BNCTは、 ^{10}B の体内分布(標的集積量と周辺組織とのコントラスト)そのものが要であり、 ^{10}B を腫瘍細胞に、従来よりも多く標的組織選択的に取り込ませる優れた方法がないが問われている。その答えを求めめるための方法は2つある。その一つ目は、「新規ドラッグデザインの検討」という従来の研究方法であり、二つ目は、BPAや新規ホウ素化合物を対象に種々の体内動態制御用化合物(有機アニオン、有機カチオン、天然または非天然型アミノ酸、アミノ酸エステルやそのリポソーム封入体など)を用いて「新規体内動態制御法の検討」をがん細胞や担がんマウス等で行う方法である。動態制御の検討は確かめるべき本研究の新規な課題である。更に、患者別の治療効果を見積もるためにがん組織と正常組織でのBPA濃度を画像的に定量するための「SPECT/CT用分子イメージング剤」を開発し、イメージングによる局在定量法が可能か検討する必要がある。

2. 研究の目的

ホウ素化合物の腫瘍への高集積性と周辺正常組織とのコントラストの改善を実現するための新規ホウ素化合物のドラッグデザインや体内動態制御法の検討の前に、BPAの光学異性体について、培養した脳腫瘍細胞を移植したヌードマウスに ^{18}F -2-fluoro-4-borono-L-phenylalanine (L-FBPA), ^{18}F -2-fluoro-4-borono-D-phenylalanine (D-FBPA)を投与し、オートラジオグラフィ(ARG)により体内分布を比較検討した。

3. 研究の方法

脳腫瘍細胞株(GL261)をCO₂5%で75cm²ディッシュ中に12×10⁶個播種し、培地DMEMを用いて7日間培養した。7.95×10⁸個/匹のGL261を2匹のマウスの背中に移植した。

移植後11日でGL261移植ヌードマウス2匹にL-,D-FBPAをそれぞれ92.5kBq静注後30分で安楽殺しARGのため全身凍結させた。ARGではL-FBPAは15時間露出。D-FBPAは17時間露出した。マウスはL-,D-FBPA投与前は通常の給餌で飼育した。なお、ARGのIPは富士フィ

ルム製 IP (BAS-2025) を使用し、読み取りは富士フィルム製イメージング機器 (BAS-5000) で行った。ARG の画像からホウ素薬剤の体内集積を調べた。

4. 研究成果

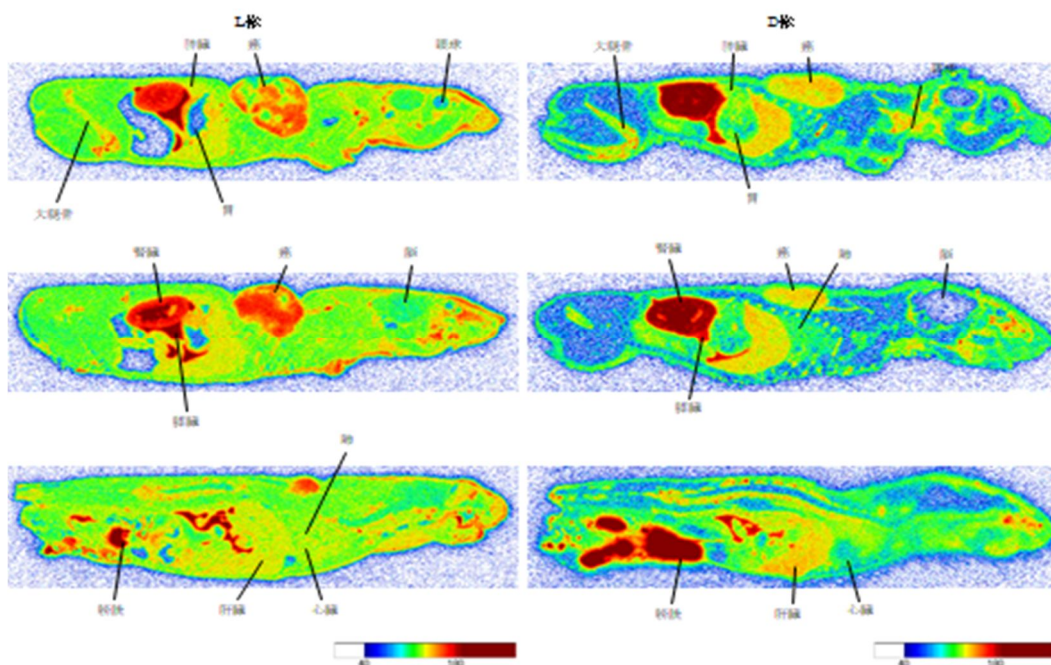


図 1 脳腫瘍細胞株(GL261)を移植したヌードマウスの全身オートラジオグラフィー(A:LFBPA, B:D-FBPA)

図 1A および B はそれぞれ L-FBPA と D-FBPA を投与したマウスの全身 ARG を示す。最も高い集積は L 体では膵臓、D 体では腎皮質に見られた。次いで L 体は腎皮質、D 体は膵臓が高かった。L 体および D 体で最も集積が低かったのは脳だった。移植した脳腫瘍細胞への集積は L 体と D 体に差はほとんど見られなかった。各臓器での集積は、腎皮質、腎髄質、肝臓を除き L 体の方が高かった。また、腫瘍/正常組織集積比 (T/N 比) は脳で 4.39 (L 体) 55.52 (D 体)、筋肉で 2.16 (L 体) 23.15 (D 体) と差があった。

本研究では、FBPA の光学異性体による脳腫瘍への集積量の違いは見られなかった。FBPA はフェニルアラニン (phenylalanine) 誘導体のため、アミノ酸トランスポーター (LAT1: L-type amino acid transporter 1) を介して細胞内に取り込まれる¹⁾。よって、LAT1 の発現が多い膵臓、肝臓、排出経路である腎臓の集積が高かったと考えられる。また、L 体が膵臓に最も集積した要因として L-アミノ酸としての体内分布の特徴を反映した。生体内のアミノ酸は、そのほとんどが L 体で構成され腎皮質でほぼすべて再吸収を受けてすぐに血中に移行するが、D 体では、再吸収されずに速やかに尿排泄される。このため、D 体はタイミングにより排泄経路である尿細管や腎盂への集積が高い。D-FBPA は人工アミノ酸であるために代謝を受けにくく、更に迅速に尿排泄されるため腎に多く分布したと考えられる。

D-FBPA が光学異性体である L-FBPA よりも高い T/N 比を有した。D 体は血液からの洗い出しが L 体よりも速い²⁾ため取り込み時間が短くなり、肝臓、腎皮質、腎髄質を除く臓器で集積は L 体に比べ若干低い、バックグラウンドが非常に低くなるため T/N 比は D 体で高くなったと考えられる。

本研究では、FBPA の光学異性体による体内分布の比較を行った。今後 D 体の利用方法について詳しく検討し腫瘍への高集積性と周辺正常組織とのコントラストの改善を実現を図ることが期待される。

参考文献

- 1) Yoshimoto M, Kurihara H, Honda N, Kawai K, Ohe K, Fujii H, Itami J, Arai Y. Predominant contribution of L-type amino acid transporter to 4-borono-2-¹⁸F-fluoro-phenylalanine uptake in human glioblastoma cells. *Nucl Med Biol.* 2013;40:625-629.
- 2) Kanazawa M, Nishiyama S, Hashimoto F, Kakiuchi T, Thukada H. Evaluation of D-isomers of 4-borono-2-¹⁸F-fluoro-phenylalanine and O-¹¹C-methyl-tyrosine as brain tumor imaging agents: a comparative PET study with their L-isomers in rat brain glioma. *EJNMMI Res.* 2018;8:47.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 相澤萌夏, 中島修一, 相良順一, 松村明, 鹿野直人	4. 巻 29
2. 論文標題 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) とアミノ酸 - 合目的的なホウ素10の細胞特異的体内動態制御法 -	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 茨城県立医療大学紀要	6. 最初と最後の頁 51-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tani T, Fujita T, Misawa M, Tojo N, Shikano N, Suzuki M, Ohnishi K.	4. 巻 200(1)
2. 論文標題 Advanced boron neutron capture therapy targeting cancer stem cells by selective induction of LAT1 overexpression.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Radiat Res.	6. 最初と最後の頁 21-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------