

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461873

研究課題名(和文) F-BPA PET検査によるBPA体内分布評価およびその集積変化の研究

研究課題名(英文) Evaluation of body BPA distribution by F-BPA PET examination and study of the SUV change of F-BPA

研究代表者

伊丹 純 (Itami, Jun)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・科長

研究者番号：40505377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ホウ素中性子捕捉療法では腫瘍に特異的に集積するBPAを点滴静注したのち腫瘍に熱中性子を照射することにより治療するが、BPAの腫瘍への特異的集積を予測するためにFBPAを用いたPET検査が有用である。当研究ではFBPA PET検査での正常組織および腫瘍組織の集積は、FBPAを急速に静脈注射した場合でも、緩徐に静脈注射した場合でも60分程度で同一となり、その集積度は点滴静注したBPAの濃度と比例することが示された。また、いくつかのアミノ酸を前投与すると腫瘍でのFBPAの集積は増加するものの正常組織での集積増加がみられずBNCTの効果を増加させることが示唆された

研究成果の概要(英文)：In boron neutron capture therapy (BNCT), treatment is performed by thermal neutron irradiation to the tumor tissue which selectively accumulates intravenously infused BPA. PET examination using FBPA is valuable to predict selective BPA accumulation in the tumor tissue. In this study, one-shot and infusion injections of FBPA shows similar uptakes in normal as well as tumor tissues 60 minutes after injection, and the uptakes predict well the BPA concentrations delivered with drip infusion. The uptakes in normal and tumor tissues seen in FBPA PET examination showed proportionality with the boron concentrations after the BPA drip infusion. Some kinds of amino acids increased uptake of FBPA in tumor tissues, which was not seen in normal tissues. The results suggest that pretreatment with such amino acids can be used as an enhancer of BNCT effect.

研究分野：放射線腫瘍学

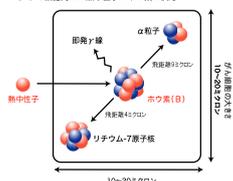
キーワード：FBPA PET ホウ素中性子補足療法

1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子補足療法(boron neutron capture therapy, BNCT)では、がん細胞に選択的に集積するホウ素 (B-10) 化合物を患者に投与し、当該化合物ががん細胞に集積した時期に合わせてがん組織に熱中性子・熱外中性子を照射する。熱・熱外中性子は B-10 と核反応をおこし 線および Li 粒子が放出される。この 線と Li 線は 10 μ 程度の飛程しかないため、B-10 を集積したがん細胞のみが

線と Li 線の高 LET 放射線により障害され、正常細胞は障害されないため BNCT は究極の放射線治療といわれる。BNCT の B-10 化合物としてはホウ素化フェニルアラニン(BPA)が用いられている。BPA はアミノ酸誘導体であり、がん細胞は分裂増殖が正常組織に比較して高いことから、より多くのアミノ酸をタンパク合成に必要とするために BPA 集積が見られるわけである。しかし、正常組織にもわずかながら BPA 集積は認められるため、BNCT の適応を決定するにあたっては、腫瘍での高い BPA 濃度と、正常組織へ BPA 集積が低く保たれることが重要である。がん組織への BPA

●がん細胞内での熱中性子とホウ素の反応



集積の定量的評価は BNCT の効果を予測するために重要である。BPA に陽電子放出ラジオアイソトープの F-18 を標識した F-BPA を合成して陽電子放出断層撮影

(positron emission tomography, PET)を施行することにより BPA のがん組織への集積を事前に評価することが可能である。生体内 BPA 濃度、または生体内ホウ素濃度と PET で定量的評価される F-BPA 集積の standard uptake value(SUV)には相関があるが、その厳密正確な対応関係は明らかではなかった。その対応関係が確立されれば、F-BPA の SUV を腫瘍内ホウ素濃度に変換することが可能で、それにより BNCT における腫瘍線量を算出することが可能となる。

2. 研究の目的

F-BPA PET 検査における正常組織や腫瘍の SUV 値と、点滴投与される BPA、その中のホウ素の正常組織や腫瘍内の濃度との相関を求め BNCT における線量計算に寄与することが本研究の目的である。

BPA は 2 時間程度の点滴静脈内注射で投与されるが、通常の PET 検査では F-BPA はワンショット静注で投与される。そこで、BPA 同様に F-BPA も持続静注して、それにより BPA 濃度、とりわけホウ素濃度をより正確に予測することが可能であるかを検討する。F-BPA をワンショット静注した場合と、F-BPA を持続静注した場合の正常組織および腫瘍組織での SUV の相違を解析し、いずれの方法において点滴静脈内注射される BPA によるホウ素濃度との相関がより優れているかを決定する。更に、腫瘍組織のホウ素集積を増加させ、正

常組織のホウ素濃度を低下させる前投薬物質について F-BPA PET を用いて検討する。そのような薬物が見いだされれば、BPA の腫瘍への相対的選択性がさらに高まり、さらに障害の少ない BNC が可能となる。

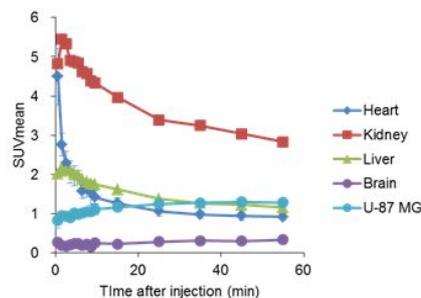
3. 研究の方法

担癌マウスに種類のヒト由来腫瘍細胞を移植し、麻酔下に F-BPA を投与し、動物用 PET/CT を 1 時間以上にわたり経時的に撮像して、腫瘍組織および正常組織の SUV の変化をみる。F-BPA は尾静脈から投与し、ワンショット静注とインフュージョンポンプを用いて 30 分程度をかけて持続静注により投与し SUV を比較した。各正常臓器および腫瘍 (悪性黒色腫、グリオーマ、その他 4 種類) の SUV 変化をみた。その後それらのマウスに、ヒトでの治療に用いられる量に近い BPA、250mg/kg body weight を持続投与し、投与開始 1 時間後にサクリファイスし、正常組織および腫瘍組織内のホウ素濃度を ICP-AES を用いて計測した。それらにより F-BPA PET における SUV 値とホウ素濃度の相関式を求める。

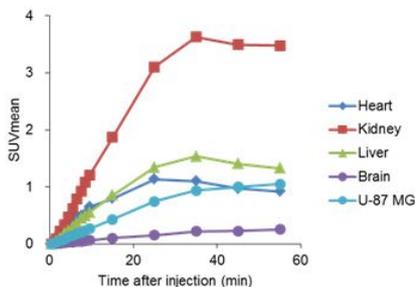
更に、同様に担癌マウスを用いて前投薬により腫瘍内ホウ素濃度を上昇させ、また正常組織内のホウ素濃度を低下させる薬剤を、F-BPA PET を用いて同定する。

4. 研究成果

(1) ヒトグリオーマ担癌マウスに対する F-BPA PET を 3 時間行い、その間の SUV の推移を検討した。F-BPA ワンショット静注した場合、正常臓器濃度は 5 分以内に急速に上昇し、その後低下し、10-20 分である程度の定常状態となる。腫瘍の SUV も同様な経過を示す。



それに対して、F-BPA を 30 分で持続静注した場合、正常臓器および腫瘍の SUV とともに 40 分にわたり徐々に増加しその後定常値となる。

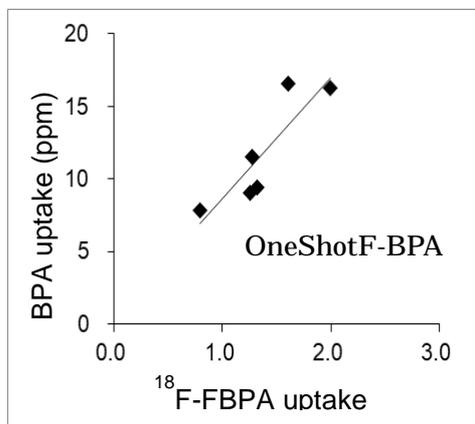


F-BPA 投与開始 60 分後で見ると、F-BPA ワンショット静注と持続静注で、正常臓器と腫瘍の SUV には有意差は見られなかった。

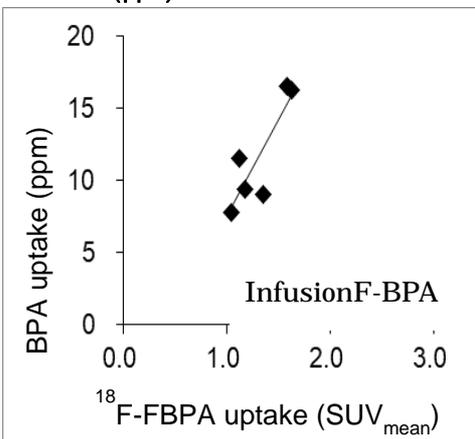
臓器	ワンショット静注での SUV	持続静注での SUV
心臓	0.99	0.91
腎臓	3.22	2.83
肝臓	1.27	1.15
脳	0.42	0.33

ヒトグリオーマ以外にヒトメラノーマ、唾液腺腫瘍、扁平上皮癌など 6 種類の担癌マウスで同様の経時的 SUV を観察したが同様の結果となった。

(2)また、同様に担癌マウスに BPA を持続点滴静注を行い、点滴終了後にサクリファイスして各臓器のホウ素濃度を求めて、前述の F-BPA 投与後 60 分での SUV 値との相関を見た。F-BPA ワンショット静注の場合、SUV と BPA 濃度 (ppm) は、 $r=0.88$ で非常によい相関を示し、腫瘍 SUV と腫瘍内 BPA 濃度の関係は **BPA 濃度 (ppm) = SUV × 7.5** で表される。



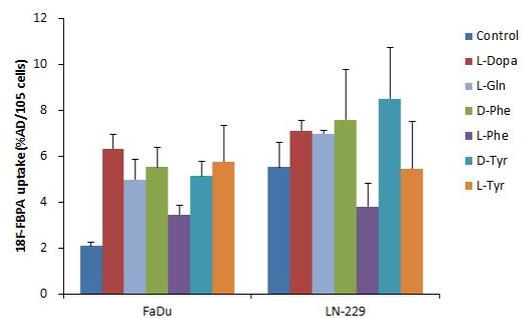
F-BPA 持続静注の場合も、SUV と BPA 濃度 (ppm) は、 $r=0.86$ でよい相関を示し、腫瘍 SUV と腫瘍内 BPA 濃度の関係は **BPA 濃度 (ppm) = 15 × SUV - 8.5**



で表される

(3)正常細胞でも、ワンショット静注と持続静注で同様の傾向が見られた。すなわち、F-BPA PET で通常用いられるワンショット静注でも、60 分の中には各臓器および腫瘍の SUV は定常状態となり、BPA 持続点滴終了後のホウ素濃度と比例関係にあることが示された。したがって BPA は持続点滴で使用されるが、それによるホウ素動態は、F-BPA を持続静注するよりも F-BPA のワンショット静注のほうがよりよい相関で描出されることが示された。

(4)更に BPA を点滴静注しながら F-BPA も同時に持続静注して PET を施行し、その SUV の変化を見たが、F-BPA 単独で持続静注する場合とほとんど変わりなかった。



(5)また、前投与することで腫瘍の BPA 集積を増加させる物質を、F-BPA 集積の増加を用いて検討した。

上図に示すようにコントロールと比較した場合、各薬剤で 2 時間ブレインキュベートし F-BPA の 5 分間での細胞集積をみると、L-フェニルアラニン以外の L-DOPA、L-グリシン、D-フェニルアラニン D-チロシン、L-チロシンで腫瘍細胞 (メラノーマおよびグリオブラストーマ細胞) の F-BPA 集積が著明に増加した。

(6)それに対してマウスの正常脳では、アミノ酸製剤 (18 種類のアミノ酸の混合薬) の持続投与により F-BPA 集積の増加はなく、逆に SUV が 0.7 から 0.5 に低下する現象が見られた。これは腫瘍に特異的に発現する LAT1 トランスポーターが BPA および F-BPA の細胞内移動をつかさどり、正常細胞では LAT2 トランスポーターがアミノ酸細胞内移動をつかさどっているためと思われる。この現象を応用することにより、アミノ酸製剤の事前投与により、腫瘍の BPA 集積を増加させ、正常組織の BPA 集積を低下させることにより腫瘍 SUV/正常組織 SUV = T/N を上昇させ、より障害の少ない BNCT が可能になることが考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

Kono Y, Kurihara H, Kawamoto H, Yasui N, Honda N, Igaki H, Itami J. Radiation absorbed dose estimates for 18F-BPA

PET. Acta Radiol. 査読あり 2017 Jan 1;284185116688378. doi: 10.1177/0284185116688378.
Watanabe Y, Kurihara H, Itami J, Sasaki R, Arai Y, Sugimura K. Relationship between the uptake of ¹⁸F-borono-L-phenylalanine and L-[methyl-¹¹C] methionine in head and neck tumors and normal organs. Radiat Oncol. 査読あり 2017 Jan 14;12(1):17. doi: 10.1186/s13014-017-0763-6.
Kobayashi K, Kurihara H, Watanabe Y, Murakami N, Inaba K, Nakamura S, Wakita A, Okamoto H, Umezawa R, Takahashi K, Igaki H, Ito Y, Yoshimoto S, Shigematsu N, Itami J. In vivo spatial correlation between (18)F-BPA and (18)F-FDG uptakes in head and neck cancer. Appl Radiat Isot. 査読あり 2016 Sep;115:138-46. doi: 10.1016/j.apradiso.2016.05.026.
Tani H, Kurihara H, Hiroi K, Honda N, Yoshimoto M, Kono Y, Murakami R, Kumita S, Arai Y, Itami J. Correlation of (18)F-BPA and (18)F-FDG uptake in head and neck cancers. Radiother Oncol. 査読あり 2014 Nov;113(2):193-7. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.001.

線診断科医長
研究者番号：20264674

〔学会発表〕(計 12 件)

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. Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, June 10, 2017, Denver, USA
本田納紀、吉本光喜、栗原宏明、藤井博史、井垣浩、伊丹純. LAT1 トランスポータを介した FBPA の細胞内移送に関する検討. 第 13 回日本中性子捕捉療法学会学術大会、2016 年 8 月 6 日東京、本郷
吉本光喜、本田納紀、広井健太、中村哲志、栗原宏明、伊藤昌司、伊丹純、藤井博史. 担癌マウスにおける FBPA および BPA の腫瘍集積に関する比較検討. 第 13 回日本中性子捕捉療法学会学術大会、2016 年 8 月 7 日東京、本郷

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊丹 純 (ITAMI, Jun)

国立がん研究センター中央病院放射線治療科科長

研究者番号：40505377

(2) 研究分担者

栗原 宏明 (KURIHARA, Hiroaki)

国立がん研究センター中央病院放射