

● ホウ素中性子捕獲療法における FBPA-PETの役割

神奈川県立がんセンター 放射線診断IVR科 | 栗原宏明

本邦では2020年5月にホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) が保険適用となった。FBPAはそれ自身が治療薬ではないが、BNCTにおける¹⁰Bホウ素担体であるBPAに¹⁸Fを放射線標識した構造であり、FBPA-PET検査はBNCTの治療効果予測や線量計算に直結する検査法として期待されている。これまでの基礎研究から、FBPAはBPAと同じアミノ酸トランスポーターにより細胞内に集積し、BPAと同様の体内分布を示すこと、またこれまで行われた臨床研究結果から、腫瘍への集積は様々に経時的に変化し、症例ごとに異なることがわかっている。これらの知見から、BNCTにおけるFBPA-PET検査には患者選択、線量計算、副作用発現の予測、等が考えられる。FBPA-PET検査の普及にはより収率の高い合成法の開発や薬剤の供給体制確立が重要である。

Although FBPA itself is not a therapeutic drug, it has a structure in which BPA, the ¹⁰B boron carrier in BNCT, is bound, and FBPA-PET testing is expected to be a test directly linked to predicting the therapeutic effects of BNCT. Basic research has shown that FBPA accumulates in cells via the same amino acid transporters as BPA and exhibits the same biodistribution as BPA. It is known to change over time and vary from case to case. Based on these findings, the role of FBPA-PET studies in BNCT can be considered in patient selection, dose calculation, and side effect prediction, and so on.

● はじめに

今号の「特集：核医学治療が熱い！ Theranostics ~核医学診断から治療へ」では、歴史ある I-131内用療法以外にも、²²³Ra治療や¹⁷⁷Lu標識されたルタテラ、¹³¹I-MIBGといった近年薬機承認され保険診療化された新しい核医学治療法、さらに現在治験実施中である¹⁷⁷Lu-PSMAによる内用療法が紹介されている。これらはいわゆる核医学内用療法であり、投与される放射性薬剤が治療薬である。

一方、本稿で紹介する放射性薬剤 4-Borono-2-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine (FBPA)はそれ自身が治療薬ではない。

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) において使用されるホウ素担体 4-¹⁰B-borono-L-phenylalanine (BPA) の体内分布、腫瘍内集積度を PET で評価するために開発された診断薬¹⁾ である (図1)。BNCTの原理上、BPAが多く集まる病変ほど腫瘍線量が増大し治療効果が高いと考えられるため、BNCTの治療効果に直結する検査法として大いに期待されている。

● BNCTについて

BNCTはホウ素¹⁰Bと中性子の核反応を応用した治療法である。ホウ素¹⁰Bと中性子が核反応すると α 線と⁷Li原子核が生

成され、ほぼ細胞1個分の飛程 (8-10 μ m) の範囲にて障害を起こす。理想的には、腫瘍細胞に高く集積し正常細胞には集積しない¹⁰B担体薬剤と十分な中性子照射線源があれば、正常組織に障害を与えることなく腫瘍細胞だけを殺傷できる治療法である。

BNCT開発の歴史は古く、1952年には最初の臨床試験が米国ブルックヘブン国立研究所とマサチューセッツ工科大学の共同で行われた。当時はまだ十分な中性子を照射できる設備がなく、またホウ素¹⁰Bを病変に高く集積させる薬剤も開発されていなかったため、この臨床試験は残念な結果におわり米国はBNCT開発から撤退した。その後は日欧にて研究が継続され、腫瘍細胞に高集積するホウ素キャ

リアである薬剤BPAの開発(1987年、三嶋)と、病院内に設置でき十分な中性子線量を生成できる加速器中性子照射装置の実現を経て、2020年5月ついにBNCTが保険適用となった。

BNCTに限らず放射線治療では治療計画において腫瘍線量の計算が重要であるが、これまでのBNCT治療では線量計算をする場合に、BNCTの患者に対してBPA(ステボロニン®)を点滴静注し中性子照

射直前に採血して血中¹⁰B濃度を測定してその測定値に係数(3-4)を乗じることで腫瘍内ホウ素濃度を推定し、この推定値から腫瘍線量を計算している。腫瘍内ホウ素濃度を実測する有効な方法がまだないために係数(3-4)を固定しているが、FBPAを用いたPET検査を用いれば血液と腫瘍の放射能を測定することによりホウ素¹⁰B担体薬剤の腫瘍内と血中の濃度比(Tumor versus Blood count Ratio : TBR)

を計算できるので、症例ごとに血中¹⁰B濃度にTBRを乗じることで、より正確に腫瘍線量を計算できると期待される。

FBPA PET検査

活発に増殖するがん細胞は多くのアミノ酸を必要としており細胞内へ取り込むためアミノ酸トランスポーターの活動性が高い。アミノ酸トランスポーターにはいくつかのサブタイプが存在するが、そのなかでLAT1と呼ばれるアミノ酸トランスポーターは正常組織での発現が少なく、がん細胞では多く発現している。BPAは芳香族アミノ酸のひとつであるフェニルアラニン(phenylalanine)の誘導体であり、LAT1特異的に細胞内へ取り込まれるため、正常組織にはあまり集積せず、LAT1の発現する腫瘍細胞に高集積する²⁾。このようなBPAの特性はBNCTのホウ素担体として好適であり使用されてきた。

FBPAはホウ素担体であるBPAの集積を評価するために開発された¹⁸F標識人工アミノ酸¹⁾である。本邦ではブドウ糖を¹⁸Fで放射標識したFDGによるPET検査が広く行われており、FDGはブドウ糖とはわずかに化学構造が異なるが、ブドウ糖の細胞内集積を評価できる検査として認識されている。FBPAとBPAはわずかに化学構造が異なるため、体内での挙動が同様であるのか議論されてきた。これまでの基礎研究により、①BPAもFBPAもLAT1特異的に細胞内に取り込まれること²⁾、②多くの腫瘍細胞でBPAとFBPAの細胞取込量は高い相関を示すこと³⁾、③腫瘍移植動物モデルで移植腫瘍、正常組織ともにBPAとFBPAの集積は高い相関を示すこと⁴⁾、が示されており、現在ではFBPAとBPAの体内動態はほぼ同様であると考えられており、BPAと同様にFBPAも腫瘍細胞に高い選択的集積性を示す(図2)。

FBPA PET検査の臨床研究も多くなされてきており、以下のことが分かっている。
①正常組織へのFBPA集積は一般にFDGより低く、動脈相以降の経時変化は少なく、個人差は少ない(図3)。
②FBPAによる内部被ばくは15μSv/MBq程度である⁵⁾。

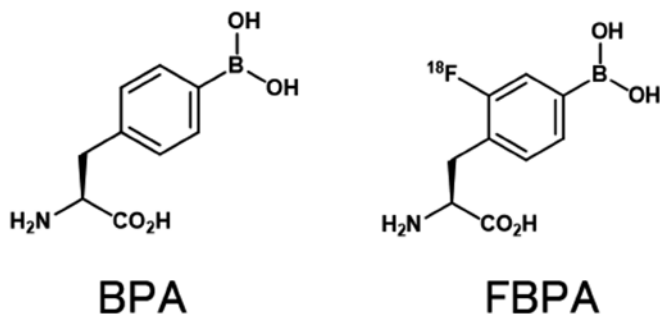


図1 BPA とFBPA の化学構造

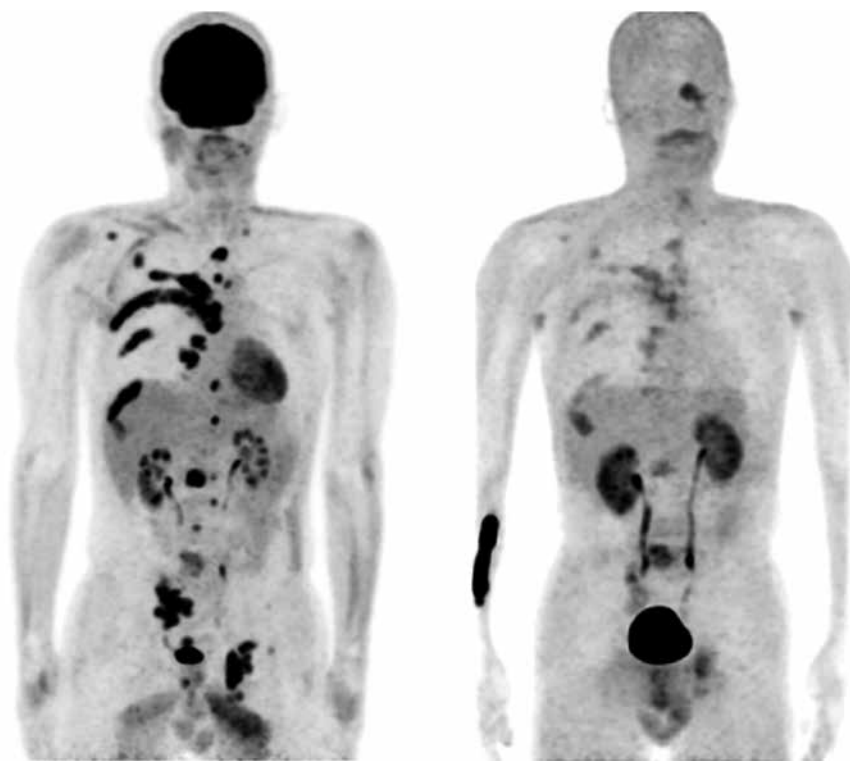


図2 a FDG-PET検査のMIP像
b 同一症例のFBPA-PET検査画像

a | b