

II BNCTの原理および適応と治療法

3. BNCTと ^{18}F -FBPA PET

畑澤 順 大阪大学核物理研究センター次世代がん治療研究部門

悪性腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy: BNCT) では、ホウ素 ^{10}B を腫瘍細胞に選択的に送達する必要がある。腫瘍細胞に取り込まれた ^{10}B は、体外から照射された熱中性子と核反応 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ を起こす。その際、生成された α 粒子 (ヘリウム原子核: ^4He) とリチウム原子核 (^7Li) を放出する。これらの粒子による直接作用 (DNA 損傷) と間接作用 (電離によって生成した free radical による分子損傷) が細胞殺傷効果をもたらす。したがって、BNCTの適応症例の選択や照射計画の最適化には、腫瘍組織とその周辺の正常組織の ^{10}B 濃度を推定することが重要になる。

現在、BNCTでは腫瘍への ^{10}B 送達分子として、主にborono-phenylalanine (以下、 ^{10}B -BPA) が用いられている。2020年5月には、 ^{10}B 含有医薬品ボロファラン (^{10}B -BPA ソルビトール) の発売が開始されている。一方、 ^{10}B -BPA濃度と分布を知る手法として陽電子放出核種 ^{18}F で標識したBPA (以下、 ^{18}F -FBPA) が開発され、 ^{10}B 分布を画像化する手法として注目されている。本稿では、BNCTにおける ^{18}F -FBPA PETの役割と臨床応用についてまとめる。

 ^{10}B -BPAと ^{18}F -FBPA

天然のホウ素Bには、 ^{11}B (陽子5個、中性子6個) が80%、 ^{10}B (陽子5個、中性子5個) が20%含まれている。 ^{11}B と ^{10}B は共に安定同位体である。天然のホウ素から化学交換蒸留法によって ^{10}B を分離し濃縮する。腫瘍へのアミノ酸集積が高いことから、 ^{10}B をがん細胞に送達するための ^{10}B 担体としてフェニルアラニン (以下、PA) が用いられている。 ^{10}B -BPAは、PAを ^{10}B で標識したものである。BNCTに際しては、照射前に0.5g/kgを静脈投与する。

^{18}F -FBPAは、陽電子放出核種 ^{18}F で ^{10}B -BPAを標識した擬似アミノ酸である¹⁾。Hanaokaらは、小動物で ^{18}F -FBPA PETを行い、直後に治療量の ^{10}B -BPAを静脈投与した。腫瘍組織や腫瘍臓器を摘出し、 ^{18}F -FBPA PETの結果と質量分析装置で測定した組織の ^{10}B 濃度を比較した。腫瘍や正常臓器のカウントは、 ^{10}B -BPA濃度と比例することが示された。化学構造の違い、投与量の違いにもかかわらず、 ^{18}F -FBPA PETはBNCT時の組織ホウ素濃度を推定する手法として用いられることを示した²⁾。

 ^{18}F -FBPAの集積メカニズム

PAはL型アミノ酸トランスポーター (LAT) によって細胞内に取り込まれる。

一方、擬似アミノ酸である ^{10}B -BPAと ^{18}F -FBPAは、がん細胞型L型アミノ酸トランスポーター (以下、LAT1) によって取り込まれる³⁾。ヒトの主要な悪性腫瘍には、細胞膜上にLAT1が発現していることが知られており、 ^{10}B -BPAは腫瘍特異性の高い ^{10}B 送達分子と言える。その ^{18}F 標識化合物である ^{18}F -FBPAは、腫瘍特異性の高いPETトレーサーと言える。

正常分布

Shimosegawaらは、 ^{18}F -FBPAの全身分布と体内動態を明らかにする目的で、6例の健常者に平均 $199 \pm 17\text{MBq}$ の ^{18}F -FBPAを静脈投与し、PET/CTで経時的に全身撮像を行った⁴⁾。唾液腺、骨髄、甲状腺、肺、心筋、肝、脾、膵、小腸では、投与後10分以内にPETカウントが最高になり、以後漸減した。脳では、投与後30分までは漸増し、60分まではほぼ一定のカウントであった。正常のヒト脳血管内皮細胞にはLAT1が発現が確認されており、そのために持続的に集積すると考えられる。全身に分布した ^{18}F -FBPAは腎尿路系から速やかに排泄される。筋組織への集積は低い。図1に、 ^{18}F -FBPA PETの全身MIP画像を示す。なお、血漿カウントの95%以上は ^{18}F -FBPA由来であり、 ^{18}F -FBPAの代謝は緩徐であることが示されている⁵⁾。

^{18}F -FBPA PETによる実効線量は、