

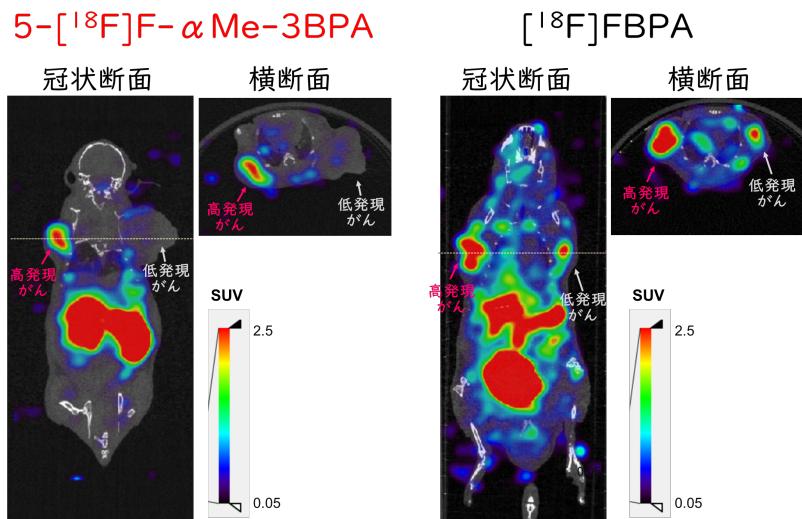
がん PET のための高コントラスト診断薬を開発

—治療効果を高精度に予測可能に—

概要

京都大学複合原子力科学研究所 天満 敏 教授（兼：大阪医科大学薬学部教授）、関西医科大学附属光免疫医学研究所 近藤 直哉 講師、ステラファーマ株式会社創薬研究部 鈴木 健介 研究員らの研究グループは、がん細胞に高発現するアミノ酸輸送体 LAT1¹⁾を標的とした新しい PET²⁾用診断薬 5-[¹⁸F]F- α Me-3BPA を開発し、その有効性を動物モデルで実証しました。この化合物は、同グループが以前に開発し、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)³⁾のための治療薬候補として期待される 5F- α Me-3[¹⁰B]BPA と分子構造が完全に一致しており、診断と治療を一体化したセラノスティックペア⁴⁾として機能します。5-[¹⁸F]F- α Me-3BPA は既存の[¹⁸F]FBPA よりも約 5 倍高い腫瘍選択性を示し、PET 画像から治療薬の体内分布を高精度に予測できる可能性が明らかとなりました。この成果により、患者ごとに最適な治療条件を設定する BNCT の個別化医療・精密医療が実現に近づくと期待されます。さらに 5-[¹⁸F]F- α Me-3BPA は、LAT1 をバイオマーカーとした各種がんの PET 診断や、LAT1 を標的とした治療薬の開発にも利用できる可能性を持っています。

本研究成果は、2025 年 11 月 18 日に、国際学術誌「European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging」誌にオンライン公開されました。



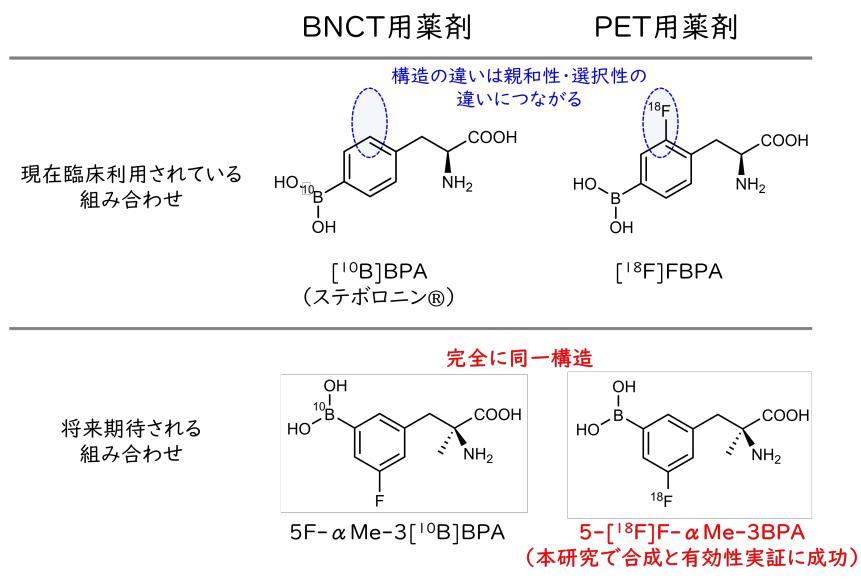
PET 画像の比較

5-[¹⁸F]F- α Me-3BPA を用いた PET 画像では LAT1 高発現腫瘍を高コントラストに描出した。

1. 背景

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) は、ホウ素 (^{10}B) 薬剤を投与した後にがん部位に中性子照射を行うことでがん細胞内で短飛程の高エネルギー重粒子線を発生させがん細胞を死滅させる、新しいがん治療法です。現在臨床で用いられているホウ素薬剤ボロノフェニルアラニン (BPA) は、診断のために放射性フッ素 (^{18}F) で標識した [^{18}F]FBPA を用いた PET 検査でその集積を評価することが試みられています。しかし BPA や [^{18}F]FBPA は、がん細胞に高発現する L 型アミノ酸輸送体 1 (LAT1) 以外にも複数の輸送体によって細胞内に運ばれるため、必ずしもがん細胞への選択性が高くないという課題がありました。また、PET 用診断薬 [^{18}F]FBPA と BNCT 用治療薬 BPA は F 原子の有無によって構造がわずかに異なっており、それが LAT1 への親和性・選択性の違いにつながり、PET 画像が治療薬の集積を正確に反映していない可能性も指摘されていました。

本研究グループは、これらの課題を克服するため、同一分子構造の薬剤ペアを用いた PET / BNCT セラノスティクスの実現を目指した研究を進めてきました。これまでに、BPA のもう一つの課題である難水溶性を化合物構造の位置異性化によって 100 倍以上改善できることを見出し (*Pharmaceutics* 2022;14(5):1106)、さらに、メチル基とフルオロ基という最小限の置換基導入によって LAT1 選択性を 10 倍以上改善した 5F- α -Me-3BPA を開発してきました (*Bioorg Chem* 2024;142:106940)。5F- α -Me-3BPA は構造中に F と B をもち、F を ^{18}F 化できれば PET 用診断薬に、B を ^{10}B 化できれば BNCT 用治療薬になります。本研究では、実際にこの ^{18}F 化を成功させ、新しい PET 用診断薬 5-[^{18}F]F- α -Me-3BPA の開発に成功しました。また、診断と治療を一体化するセラノスティックペアとしての有効性を検証しました。



2. 研究手法・成果

本研究グループは、PET 用診断薬としての将来の臨床展開を考えたとき、高い合成収量と比放射能⁵⁾が期待できる [^{18}F]F⁻からの合成法⁶⁾が適していると考え、実際に、 [^{18}F]F⁻を原料とする 3 段階反応により 5-[^{18}F]F- α -Me-3BPA の合成に成功しました。合成した 5-[^{18}F]F- α -Me-3BPA は溶液中や生体内で化合物として安定に存在することが分かりました。

この新しい LAT1 標的 PET 用診断薬 5-[^{18}F]F- α -Me-3BPA の有効性を評価するため、既存の [^{18}F]FBPA と比較を行いました。輸送体発現量の異なる 3 種類のヒトがん細胞株を用いたインビトロ実験において、5-[^{18}F]F- α -Me-3BPA は [^{18}F]FBPA と異なり、がん細胞への取り込みが LAT1 にほぼ完全に依存していることが示されました。がん細胞を皮下移植して作製した担がんマウスを用いたインビボ実験では、5-[^{18}F]F- α -Me-3BPA は LAT1 を高発現する腫瘍組織や臍臍に高く集積した一方で、 [^{18}F]FBPA と比べて筋肉や血液等の正常組織への集積は低く抑えられました。この結果は担がんマウスを用いた PET 撮像実験においても確認され、5-[^{18}F]F- α -Me-3BPA を用いることで LAT1 高発現腫瘍が [^{18}F]FBPA を用いた場合よりも鮮明に高いコントラストで描出できることが明らかとなりました。

[¹⁸F]F⁻から合成した ¹⁸F 標識 PET 用診断薬は一般に高い比放射能となるため、PET撮像に必要な放射能を投与するとき化合物としての物質量はごく少量（トレーサー量）となります。一方で BNCT に用いるホウ素薬剤は治療効果を示すために十分な物質量が必要です。そこで、トレーサー量の 5-[¹⁸F]F- α Me-3BPA に十分な物質量の 5F- α Me-3BPA を混合し、担がんマウスに静脈内投与して、「放射能の集積率を指標とした体内分布」と「ホウ素の集積率を指標とした体内分布」を比較しました。その結果、全身すべての臓器において両者は完全に一致しました。トレーサー量の [¹⁸F]FBPA にキャリア量の BPA を混合して行った同様の実験では、ほとんどの臓器で両者に差異が認められたことから、5-[¹⁸F]F- α Me-3BPA を用いた PET 検査は、5F- α Me-3[¹⁰B]BPA を用いた BNCT の治療効果を高精度に予測できる可能性を示しています。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、PET と BNCT に用いる薬剤を全く同一の分子構造をもつセラノスティックペアとしており、PET による BNCT 治療効果予測精度を飛躍的に向上できるとの発想に基づき、5-[¹⁸F]F- α Me-3BPA の合成に成功するとともに LAT1 標的 PET 用診断薬としての高い有効性を示すことに成功したものです。これにより、BNCT 医療において、患者一人ひとりのがん組織や周囲正常組織の性状に合わせて中性子照射線量などを最適化する個別化医療・精密医療の実現が大きく近づきます。

また、5-[¹⁸F]F- α Me-3BPA は単独の LAT1 標的 PET 用診断薬としても既存薬を大きく上回る性能を示したことから、LAT1 をバイオマーカーとする各種がんの PET 診断や、LAT1 を標的とする分子標的薬等の創薬研究やコンパニオン診断にも応用できる可能性があり、幅広いがん診断治療領域の発展に寄与することが期待されます。今後は、5-[¹⁸F]F- α Me-3BPA のヒトでの安全性と有効性を確認するための臨床試験に向けた準備を進めていきます。まずは GLP 基準での自動合成法の開発や非臨床安全性試験に取り組みます。

4. 研究プロジェクトについて

- 科学研究費補助金・基盤研究 C (天満 敬)、根拠に基づく科学的 BNCT 実現のための診断・治療用薬剤開発研究 (課題番号 24K10921)
- 日本医療研究開発機構・2025 年度橋渡し研究プログラム (京都大学拠点シーズ H) (天満 敬)、L 型アミノ酸トランスポーター 1 に高い特異性を示す PET 用プローブの開発 (課題番号 H-076)
- 大阪対がん協会 2023 年度がん研究助成奨励金 (近藤直哉)
- ステラファーマ共同研究費 (天満 敬)

<用語解説>

- 1) L 型アミノ酸トランスポーター 1。多くのがん細胞膜上に高発現するアミノ酸の輸送体。がんの悪性度との関連が知られている。
- 2) ポジトロン断層撮像法またはポジトロン断層撮像装置。ポジトロン (陽電子) が電子と対消滅して生じる消滅放射線を検出し画像化する方法あるいは装置のこと。代表的なポジトロン放出核種に ¹⁸F があり、[¹⁸F]FDG を用いたがんの PET 診断が広く行われている。
- 3) 質量数 10 のホウ素原子 (¹⁰B) と熱中性子との核変換反応をがん細胞内で生じさせ、発生する短飛程の高エネルギー重粒子線 (α 線とリチウム原子核) によってがん細胞を殺傷するがん治療法。¹⁰B ホウ素薬剤としてボロノフェニルアラニン (BPA、ステボロニン[®]) が唯一承認薬として薬価収載されている。
- 4) セラノスティクス (theranostics) は治療 (therapeutics) と診断 (diagnostics) から成る造語。近年提

唱された診断と治療を一体化させ効率的な医療の実現を目指す医療や創薬の概念のこと。

- 5) 単位物質量あたりの放射能のこと。生体内存在量の少ないバイオマーカーを分子標的とする PET 診断を実現するためには、高い比放射能をもつ PET 用診断薬が必要となる。
- 6) 院内サイクロトロンで製造される $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ を直接目的化合物に導入することで、本来の高い比放射能を損なわずに収率良く反応を進めることができる。 ^{18}F は半減期が 110 分と短いため、短時間かつ高収量の合成が重要である。

<論文タイトルと著者>

タイトル : A LAT1-selective PET tracer, 5-[^{18}F]F- α Me-3BPA, as a companion to its structurally matched ^{10}B analog in Boron Neutron Capture Therapy

タイトル日本語訳 : LAT1 選択的 PET トレーサー5-[^{18}F]F- α Me-3BPA : ホウ素中性子捕捉療法における、その構造的に一致する ^{10}B アナログのコンパニオンとして

著 者 : Naoya Kondo, Fuko Hirano, Kensuke Suzuki, Anna Miyazaki, Takashi Temma

掲 載 誌 : European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

DOI : 10.1007/s00259-025-07668-3.