

令和4年12月26日

各報道機関文教担当記者 殿

同一構造化合物による PET 診断薬剤とホウ素 中性子捕捉療法 (BNCT) 用治療薬剤の開発

金沢大学新学術創成研究機構の小川数馬教授、三代憲司准教授、南東北 BNCT 研究センター廣瀬勝己診療所長の共同研究グループは、**同一構造による PET (※1) 診断と BNCT (※2) を可能とする薬剤の開発に成功**しました。

BNCT では、ホウ素 (^{10}B) を含んだ薬剤をがんを集積させ、そこに中性子線を照射すると ^{10}B はエネルギーの高い放射線 (α 線と ^7Li 原子核) に分裂し、がん細胞を殺傷します。 α 線と ^7Li 原子核の飛び散る範囲は細胞 1 個程度であるため、ホウ素をがん選択的に集積させれば、副作用の極めて少ない治療が可能となります。また、がんを選択的なホウ素の送達とそのホウ素薬剤の体内分布を事前の PET 診断によって正確に行うことができれば、高精度な治療計画が可能となるため、効率的な治療が期待できます。

今回、本研究グループは、同一構造でホウ素のがん組織への送達と PET 診断を可能とする新規薬剤の開発に成功しました。がん細胞やマウスでの実験の結果、本薬剤は、がん選択的に高い集積を示しました。本研究をさらに発展させることにより、BNCT の治療効果向上につながることを期待されます。

本研究成果は、2022 年 12 月 13 日にアメリカ化学会が出版する国際化学誌『*Journal of Medicinal Chemistry*』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

BNCTは、2020年に世界に先駆けて日本で承認された最先端のがん治療法です。ホウ素 (^{10}B) をがんに集積させて中性子線を照射し、ホウ素の分裂により放出される放射線によりがんを殺傷する治療法であるため、ホウ素をがんに運ぶ薬剤が非常に重要です。

現在使われている薬剤であるBPA (※3) はアミノ酸と似た構造をしており腫瘍に集積しますが、腫瘍によっては集積が不十分となり効果が乏しくなることが問題となっています。より多くの患者に効果的な治療を提供するために、BPAとは異なった機序によりがんに集積する薬剤の開発が望まれています。

【研究成果の概要】

既存の薬剤であるBPAとは異なった機序によりがんにホウ素を多く集めること、事前のPET診断によりホウ素薬剤の体内の動きを正確に予測することを目的として、がんへ運んでくれるRGDペプチド (※4) とホウ素を12個集めたクラスターとPET診断のための元素を同一分子内にもつ新しい薬剤の開発に成功しました (図1)。また、ホウ素クラスター部位は、放射性ヨウ素を結合させることができることが分かっていたため、 ^{67}Ga 1とあわせて ^{125}I 2の作製も行い評価しました。RGDペプチドの標的分子である $\alpha_v\beta_3$ インテグリンが発現しているヒトグリオブラストーマ (※5) 細胞U87-MGへの両薬剤 (^{67}Ga 1と ^{125}I 2) の取り込みを調べたところ (図2)、両化合物は、経時的に同程度の高い取り込みを示しました。また、U87-MG細胞を移植したマウスへの両化合物の体内での分布を調べたところ、がん組織への集積が高く、他の非標的組織への集積が低いといった類似した体内分布のパターンを示しました。このことは、マウスの体内でもがんへ運ぶRGDペプチドがしっかりと機能していること、両薬剤の体内での安定性が高いことを示しています (薬剤が体内で分解すると体内分布のパターンが大きく変化することが予想できるため)。一方、 ^{125}I 2の方ががん組織を含む多くの組織における集積が少し高い結果となりました (図3)。これは、ヨウ素が結合している部位が、血液中のアルブミンと結合する機能を持ち、血液からの消失が遅くなったことが原因であると考えられます。このことも新しい発見であり、今後の薬剤設計に活用できる知見です。

【今後の展開】

本薬剤は、既存薬であるBPAと異なった機序によりがんに集まるため、BPAとの併用により、BPAだけでは残存してしまい再発の原因となるようながん細胞を殺傷することで、治療効果の向上が期待されます。また、本研究コンセプトのような同一構造化合物によるPETコンパニオン診断 (※6) 情報を利用した精密な治療計画を行うことにより、それぞれの患者により最適なBNCT治療の供給へつながると考えられます。現在、構造を最適化した更なる薬剤開発など、実用化を目指した研究を進めています。

本研究は、日本学術振興会 科研費 (21H02867)、ノバルティス科学振興財団の支援を受けて実施されました。

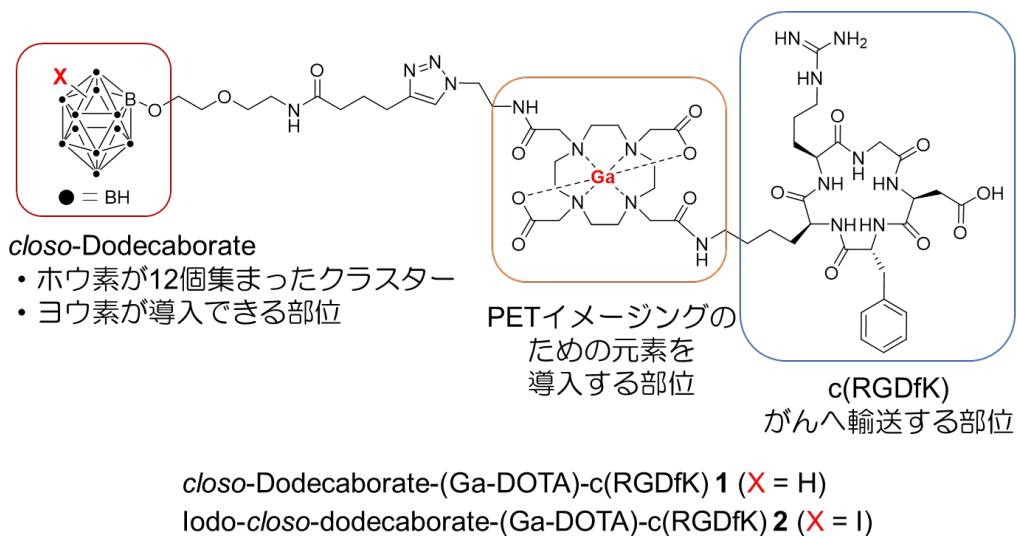


図 1 : 開発に成功した薬剤の構造式

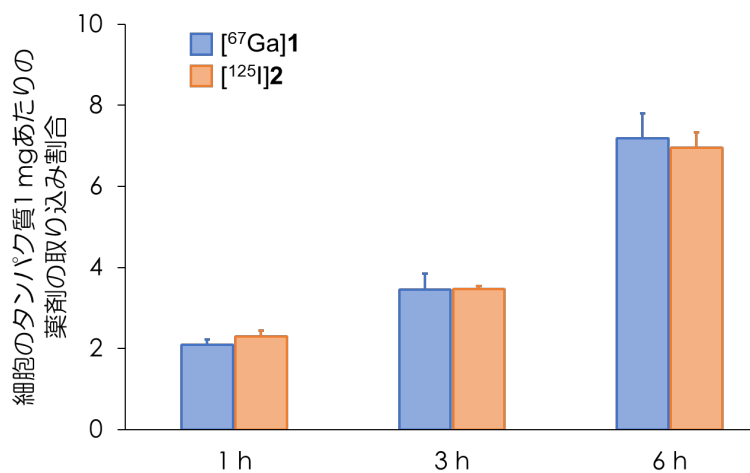


図 2 : [⁶⁷Ga]1 および [¹²⁵I]2 の細胞取り込み実験

[⁶⁷Ga]1 および [¹²⁵I]2 は時間経過と共にがん細胞に高く取り込まれました。

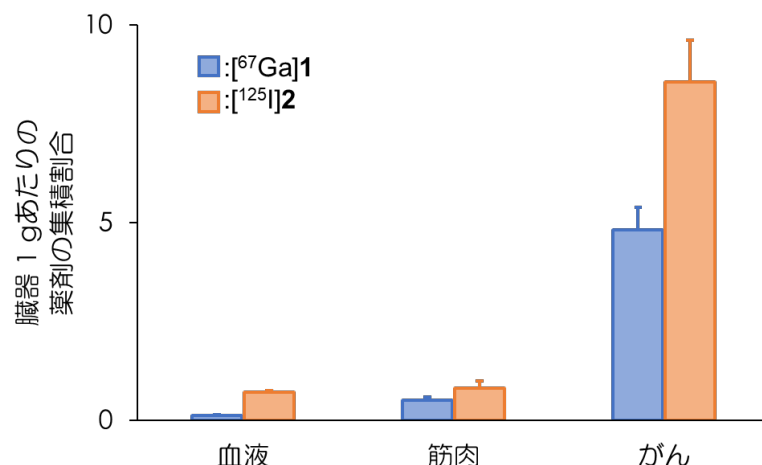


図3： [⁶⁷Ga]1 および [¹²⁵I]2 の担がんマウスへの体内放射能分布（静脈内投与4時間後）
 [⁶⁷Ga]1 および [¹²⁵I]2 はがんへの高い集積，そして，その他の非標的組織において低い集積を示しました。

【掲載論文】

雑誌名： *Journal of Medicinal Chemistry*

論文名： RGD Peptide-Conjugated Dodecaborate with the Ga-DOTA Complex: A Preliminary Study for the Development of Theranostic Agents for Boron Neutron Capture Therapy and Its Companion Diagnostics (Ga-DOTA 錯体含有 RGD ペプチド結合ドデカボレート：ホウ素中性子捕捉療とそのコンパニオン診断を目的とした診断治療薬剤の開発のための予備的研究)

著者名： Kenji Mishiro, Sayaka Imai, Yuki Ematsu, Katsumi Hirose, Takeshi Fuchigami, Masayuki Munekane, Seigo Kinuya, Kazuma Ogawa

(三代憲司¹, 今井さやか², 江末裕樹², 廣瀬勝己³, 淵上剛志², 宗兼将之², 絹谷清剛², 小川数馬^{1,2})

¹ 金沢大学新学術創成研究機構

² 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

³ 南東北 BNCT 研究センター

掲載日時：2022年12月13日オンライン版に掲載

DOI：10.1021/acs.jmedchem.2c01586

【用語解説】

※ 1 : PET

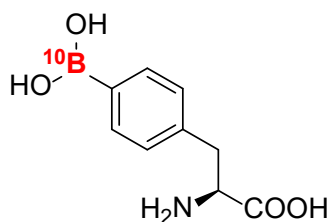
Positron emission tomography（陽電子放出断層撮影）の略。PETは放射性医薬品を用いた画像診断法の一つで、主にがんの診断に用いられている。感度、定量性が高い。

※ 2 : BNCT

Boron Neutron Capture Therapy（ホウ素中性子捕捉療法）の略。がんを集積したホウ素原子 ^{10}B に熱中性子線を照射すると、核反応によりエネルギーの高い放射線（ α 線と ^7Li 原子核）に分裂する。これらは放射線の飛ぶ距離が短いため、他の正常な細胞に影響が少なく、がん細胞を選択的に殺傷することができる。

※ 3 : BPA

4-Borono-L-phenylalanine の略。アミノ酸であるフェニルアラニンにホウ素を結合させた化合物。アミノ酸と認識されてがんに取り込まれる。日本では 2020 年 3 月に切除不能な局所進行、又は局所再発の頭頸部がんに対して承認されている。



※ 4 : RGD ペプチド

アルギニン-グリシン-アスパラギン酸配列を含むペプチド。がんを発現する $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに結合するため、結合させた化合物をがんへ輸送することができる。

※ 5 : グリオブラストーマ

神経膠芽腫（悪性度の高い脳腫瘍）。

※ 6 : コンパニオン診断

治療薬剤の効果や副作用について、治療前にあらかじめ行う診断。

【本件に関するお問い合わせ先】

■ 研究内容に関すること

金沢大学 新学術創成研究機構 教授

小川 数馬 (おがわ かずま)

TEL : 076-234-4460

E-mail : kogawa@p.kanazawa-u.ac.jp

■ 広報担当

金沢大学研究推進課研究推進総務係

(新学術創成研究機構 事務担当)

TEL : 076-264-6186

E-mail : rinfi@adm.kanazawa-u.ac.jp