

붕소중성자 포획치료를 위한 붕소페닐알라닌의 ^{131}I 표지화합물 제조와
체내동태

Radioiodination of ^{131}I -boronophenylalanine and its Biodistribution
for BNCT

우광선, 임상무, 최태현, 최창운, 정위섭, 임수정, 이수진
원자력병원 싸이클로트론 응용연구실

요약

붕소화합물중 붕소페닐알라닌은 흑색종이나 신경교종과 같은 악성종양의 붕소중성자포획치
료에 사용되고 있으나, 체내에서의 섭취정도를 조직을 채취, 전처리하여 유도결합프라즈마
원자방출 분광법을 시행하거나 즉발감마선 중성자방사화분석법(PGNAA)으로 측정하여야 하
므로 번거롭고 제약이 따른다. 붕소페닐알라닌에 ^{131}I , ^{123}I 등을 표지하여 세포내 섭취와 각종
종양세포를 이식한 동물모델의 체내 동태를 손쉽게 확인하였다.

Abstract

BPA has been used for BNCT of malignant glioma or melanoma. To see the
biodistribution of BPA, ICP-AES or PGNAA are used. We labeled BPA with ^{125}I , ^{123}I
and ^{131}I for in vivo quantitation of BPA in BNCT, and tumor imaging with gamma
camera. ^{125}I -BPA accumulated in tumor, and tumor to background ratio was 1.76 in
24hours after injection. ^{125}I -BPA was excreted via biliary system and kidney.

서론

붕소중성자포획치료(Boron Neutron Capture Therapy)는 종래의 저 LET 방사선 치료법이
뇌암에는 큰 효과가 없는 것으로 판명되어, 중성자선 등을 이용한 고LET의 방사선 치료법
의 요구에 의해 시작되었다¹⁻²⁾. 그 원리는 ^{10}B 은 중성자 흡수 단면적이 매우 크고, 알파 등
의 원자핵은 전리작용이 매우 강하면서 비정기 세포 반지름 정도이기 때문에 중성자 흡수반
응이 일어난 세포만을 죽게 만드는 것을 이용하는 것이다³⁾. 종양친화성 붕소화합물을 환자
에게 주사한 후 암조직에 열중성자선을 조사하면 이때 발생하는 알파 및 Li 입자와 같은 중
입자에 의한 고LET의 선택적 암 방사선 치료를 할 수 있다^{2,4)}.

페닐알라닌은 아미노 산중에서 소수성이 강한 방향족으로 단백질 구성 물질이다. 페닐알라
닌의 붕소 유도체인 붕소페닐알라닌은 단백질 대사가 활발한 흑색종, 신경교종등의 종양세
포로의 높은 집적이 보고 되었다^{5, 6, 7)}. 이러한 붕소페닐알라닌을 붕소중성자포획치료용으로
미국에서 1994년 9월부터 미국 FDA 공인 하에 뇌암과 피부암에 대해서 붕소페닐알라닌과

열외 중서자를 이용하여 치료를 시행하고 있다. 주된 대상은 악성 뇌신경교종과 피부암인 흑색종이고, 그밖에 간암, 폐암등에서의 가능성도 연구중이다.

이러한 연구시에 붕소페닐알라닌의 세포내 섭취 및 종양세포와 정상장기의 분포를 측정하는데 있어, 간접적인 방법인 유도결합프라즈마 원자방출 분광법이나, 자기공명장치, 즉발감마선 중성자방사화분석(PGNAA)등을 사용하는 방법들이 사용되고 있으나, 본 연구는 붕소페닐알라닌에 방사성동위원소인 ^{131}I , ^{125}I , ^{123}I 등을 표지하여, 방사능을 측정하는 것만으로 붕소페닐알라닌의 세포내 섭취와 장기분포를 손쉽게 알 수 있게 하고자 하였다. 또한 ^{123}I -붕소페닐알라닌의 감마카메라를 이용한 종양 영상화합물로서의 가능성을 검토하였다.

방법

1. 붕소페닐알라닌의 ^{131}I 표지

붕소페닐알라닌 5mg을 $50\mu\text{l}$ 의 트리플루오로아세트 산으로 녹였다. 0.2몰 포타시움버퍼 1ml을 넣고 쓰듬하이드록사이드를 이용하여 pH를 7-8로 맞추었다. 반응용기에 이오도비드(pharmacia Co.) 1개와 녹인 붕소페닐알라닌 $200\mu\text{l}$ 를 넣었다. 포타시움아이오다이드(Na^{127}I) $15\mu\text{g}/5\mu\text{l}$ 를 첨가한다. Na^{131}I 약 $2\text{mCi}/20\mu\text{l}$ 를 넣는다. 교반하면서 실온에서 30분간 반응시켰다.

반응이 끝난후 표지수율은 고성능 액체크로마토그래피를 $\text{C}18\mu\text{Bondapak}$ 컬럼을 사용하여, 전개용매는 증류수:에틸알코올:아세트 산(87.5:10:2.5)을 제조하여 $1\text{ml}/\text{min}$ 로 용출하였다.

2. ^{131}I -붕소페닐알라닌의 신경교종 이식백서에서의 장기분포

Fisher rat에 9L golima 배양세포를 1×10^7 개를 우측 대퇴부와, 두개골에 구멍을 내어 좌측 뇌에 주사하여 이식하고, 14일 후, ^{131}I -붕소페닐알라닌을 $100\mu\text{Ci}$ 를 꼬리정맥에 주사 후 30분, 1시간, 24시간에 장기 및 종양을 적출하였다. 적출한 장기들을 감마카운터로 방사능을 측정하여 단위 조직당의 방사능을 측정하였다.

결과

1. 붕소페닐알라닌의 ^{131}I 표지

고성능 액체크로마토그래피를 수행한 결과, 방사능 검출기에서 유리 ^{131}I 은 약 3분경에 ^{131}I -붕소페닐알라닌의 피크는 약 17분경에 검출되었고, 피크곡선의 면적을 계산하여 표지수율이 80-90%인 것을 확인하였다. 17분경의 피크를 분리 수거하여 동물실험에 사용하였다.

2. ^{131}I -붕소페닐알라닌의 신경교종 이식백서에서의 장기분포

꼬리 정맥에 주사한 후 24시간이 경과된 뒤, 뇌에 이식한 신경교종으로의 섭취가 최대로 되는 것을 확인하였다. ^{131}I -붕소페닐알라닌이 주로 담도 및 신장을 통하여 배설되었다. 탈요드 반응으로 위장 갑상선등에 방사능이 집적된 것으로 보인다.

결론

본 실험에서 수행한 붕소페닐알라닌에 방사성동위원소인 ^{131}I 표지하는 조건이 80-90%의 높은 수율로 이루어졌다. 표지된 ^{131}I -붕소페닐알라닌의 체내 동태를 확인하기 위한 동물모델 실험에서 짧은 시간인 30분과 1시간에서는 신장으로 배출되는 것을 확인하였고, 24시간이 경과되어야 단위 조직당 방사능을 비교하였을 때 신경교종으로 가장 많이 섭취되는 것을 확인하였다. 붕소중성자 포획치료(BNCT)에서는 붕소페닐알라닌을 프럭토스와 결합하여 투여하므로, 붕소페닐알라닌의 체내거동을 감마카메라로 관찰하기 위하여는 ^{131}I -붕소페닐알라닌의 프럭토스 복합체의 체내거동을 관찰하고, 조직 및 혈액의 붕소농도측정과 비교하여야 할 것이다.

Table 1. Biodistribution of ^{131}I -Boronophenylalanine in Tumor Bearing Rats(mean \pm SD)

Tissue	30 min	1 hr	24 hr
Blood	1.084 \pm 0.469	1.258 \pm 0.066	0.437 \pm 0.044
Liver	0.743 \pm 0.308	0.916 \pm 0.093	0.303 \pm 0.050
Lung	0.854 \pm 0.367	1.018 \pm 0.052	0.338 \pm 0.032
Spleen	0.632 \pm 0.322	0.690 \pm 0.313	0.244 \pm 0.021
Kidney	1.597 \pm 0.900	1.132 \pm 0.413	0.397 \pm 0.066
Stomach	1.293 \pm 0.449	2.313 \pm 0.315	0.209 \pm 0.040
Muscle	0.435 \pm 0.219	0.513 \pm 0.028	0.164 \pm 0.013
Femur	0.359 \pm 0.170	0.421 \pm 0.055	0.132 \pm 0.011
Brain tumor	0.969 \pm 0.423	1.351 \pm 0.246	0.740 \pm 0.290
Thyroid	0.224 \pm 0.056	0.558 \pm 0.041	0.596 \pm 0.059

Four animals were used each time point

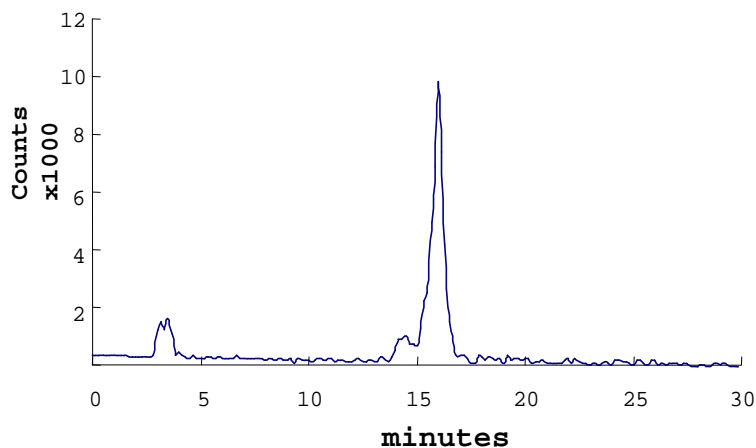


Fig 1. HPLC radiochromatogram of ^{131}I -BPA

참고문헌

1. G. Morris, J. Coderre, P. Micca, C. Fisher, J. Capala, J. Hopewell. Central nervous system tolerance to boron neutron capture therapy with p-boronophenylalanine. *Br. J. Cancer* 76: 1623-1629, 1997
2. D. Smith, S. Chandra, J. Coderre, G. Morrison. Ion microscopy imaging of ^{10}B from p-boronophenylalanine in a brain tumor model for boron neutron capture therapy. *Cancer Research* 56: 4302-4306, 1996
3. J. Coderre, T. Button, P. Micca, C. Fisher, M. Nawrocky, H. Liu. Neutron capture therapy of the 9L gliosarcoma using the p-boronophenylalanine-fructose complex. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 30: 643-652, 1994
4. J. Capala, M. Makar, J. Coderre. Accumulation of boron in malignant and normal cells incubated in vitro with boronophenylalanine, mercaptoborane or boric acid. *Radiation Research* 146: 554-560, 1996
5. Y. Setiawan, G. Halliday, A. Harding, D. Moore, B. Allen. Effect of L-10B-p-boronophenylalanine-fructose and the boron neutron capture reaction on mouse brain dopaminergic neurons. *Cancer Research* 55: 874-877, 1995
6. R. Kubota, S. Yamada, K. Ishiwata, M. Tada, T. Ido, K. Kubota. Cellular accumulation of ^{18}F -labelled boronophenylalanine depending on DNA synthesis and melanin incorporation: a double-tracer microautoradiographic study of B16 melanomas in vivo. *Br. J. Cancer* 67: 701-705, 1993
7. J. Coderre, J. Glass, R. Fairchild, U. Roy, S. Cohen, I. Fand. Selective targeting of boronophenylalanine to melanoma in BALB/c mice for neutron capture therapy. *Cancer Research* 47: 6377-6383, 1987