

氏 名 佐 藤 則 子

学位(専攻分野) 博士 (医学)

学位記番号 医 博 第 2186 号

学位授与の日付 平成 12 年 3 月 23 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

研究科・専攻 医学研究科内科系専攻

学位論文題目 Intratumoral distribution of radiolabeled antibody and radio-immunotherapy in experimental liver metastases model of nude mouse.
(マウス実験的肝転移モデルにおける標識抗体の腫瘍内分布と放射免疫療法)

論文調査委員 (主査) 教授 平岡 眞寛 教授 小野 公二 教授 小西 淳二

論 文 内 容 の 要 旨

放射免疫療法は、癌特異的抗体を細胞障害性を有する放射性同位元素 (RI) で標識して担癌患者に投与することにより、腫瘍特異的な内照射療法を行うことができ、悪性リンパ腫などの放射線感受性が高く標識抗体が到達しやすい血液悪性腫瘍に対しては、その有用性が数々報告されている。しかし、より頻度の高い固形癌は、放射線感受性が血液悪性腫瘍に比べて低く、また、腫瘍内へ抗体が浸透しにくいいため、特に腫瘍が大きくなると放射免疫療法でよい治療効果が得られていない。小さな病巣は、抗体の腫瘍集積や腫瘍内への浸透性が大きい腫瘍に比べてよいと考えられ、近年、大きな原発巣よりも、小さな転移病巣が放射免疫療法の対象とされつつある。そこで、ヌードマウスに転移性肝腫瘍を作製して、RI 標識抗 CEA モノクローナル抗体の生体内分布および腫瘍内分布と、ヨード (I) - 131 標識抗 CEA 抗体による治療効果を検討した。

1) 投与抗体の生体内分布および腫瘍内分布の検討: CEA を発現しているヒト大腸癌細胞株 LS 174 T, 300 万個を、ヌードマウスの脾臓に注入し、経門脈的に肝転移を作製した。癌細胞の脾臓内投与 3 週間後、I-125 もしくはインジウム (In) - 111 標識抗 CEA 抗体 F 33-104 を静脈内投与し、腫瘍の大きさおよび投与抗体量が、標識抗体の生体内分布、腫瘍内分布に及ぼす影響を検討した。I-125 標識抗体は肝転移巣に高い集積を示し (抗体投与後 24 時間で 24% ID/g, 96 時間で 27% ID/g), 腫瘍-脾臓比 9.8 以上, 腫瘍-血液比 2.1 以上であったが、直径 1 mm 以上の腫瘍への集積は不均一で腫瘍内への浸透性が低かった。一方、直径 0.5 mm 以下の微小肝転移では、腫瘍内に均一に抗体が分布した。投与抗体量を増加すると腫瘍への浸透性は改善したが、腫瘍への特異的な集積が減少し、腫瘍-正常組織比が低下した。In-111 標識抗体は、I-125 標識抗体よりもさらに高い腫瘍集積を示し、それは時間と共に上昇した (抗体投与後 24 時間で 52% ID/g, 96 時間で 92% ID/g)。

2) 治療効果の検討: ヒト大腸癌細胞株の脾臓内投与 1 週間後の直径 1 mm 以下の微小肝転移を対象とし、3 群のマウスに、5.55, 9.25, もしくは、11.1 MBq の I-131 標識抗 CEA 抗体を静脈内投与し、3 週間後に屠殺して腫瘍の大きさを比較検討した。対照群では、全例で大量～中等量の肝転移が認められたのに対し、I-131 標識抗 CEA 抗体投与群では用量依存性の治療効果が認められ、5.55 MBq では 8 匹中 5 匹で、9.25 もしくは 11.1 MBq では 8 匹すべてにおいて、肉眼的に腫瘍を認めなかった。

3) 考察・結論: 本研究で用いた実験的肝転移巣への抗体の集積性は高く、直径 0.5 mm 以下の微小肝転移では腫瘍内に均一に抗体が分布し、肝転移巣が放射免疫療法の良い対象となることが明らかとなった。直径 1 mm 以下の微小転移巣は I-131 を用いて治療可能であった。より大きな腫瘍では、抗体の腫瘍内への浸透が不十分で、有効飛程が約 1 mm の I-131 は治療に適さないと考えられ、より高エネルギーの飛程の長い RI を使う必要がある。今回の検討で、In-111 標識抗体は、非常に高い転移巣への集積性を示したことから、In と同様の挙動をとる高エネルギーベータ線核種のイットリウム (Y) - 90 などが有効と考えられる。

論文審査の結果の要旨

悪性腫瘍の肝転移に対する放射免疫療法を確立するために、大腸癌のマウス実験的肝転移モデルを用いて、抗CEA抗体の腫瘍集積、腫瘍内分布に与える投与抗体量、転移結節の大きさの影響を検討し、さらに、微小肝転移に対するヨード (I) - 131 標識抗体の治療効果を検討した。I-125 標識抗体は肝転移巣に高い集積を示し、直径 0.5 mm 以下の腫瘍では内部に均一に分布したが、直径 1 mm 以上の腫瘍への集積は不均一であった。投与抗体量を増加すると、腫瘍浸透性は改善したが、腫瘍集積が減少し腫瘍-正常組織比が低下した。In-111 標識抗体の腫瘍集積は I-125 標識抗体よりもさらに高く、時間と共に上昇した。直径 1 mm 以下の微小肝転移に対して、I-131 標識抗体は用量依存性の治療効果を示し、微小転移巣は I-131 標識抗体を用いた放射免疫療法の良い適応と思われた。一方、より大きな腫瘍では、抗体の腫瘍浸透性が悪く、有効飛程が約 1 mm の I-131 では治療効果が不十分と考えられる。In-111 標識抗体が非常に高い転移巣への集積性を示したことから、同様の挙動をとる高エネルギーベータ線核種のイットリウム (Y) - 90 が有望と考えられる。

以上の研究は、転移性悪性腫瘍における標識抗体の腫瘍集積性および治療効果の解明に貢献し、放射免疫療法の臨床応用の確立に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 11 年 12 月 24 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。