

氏 名	マルセロ エンリケ マメデ レヴェル Marcelo Henrique Mamede Lewer
学位の種類	博士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2681 号
学位授与の日付	平成 16 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	Radiolabeling of Avidin with Very High Specific Activity for Internal Radiation Therapy of Intraperitoneally Disseminated Tumors (腹腔内播種腫瘍の内照射療法に向けたアビジンの高比放射能標識法に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教授 今村正之 教授 乾 賢一 教授 平岡真寛

論 文 内 容 の 要 旨

腹膜播種は癌細胞が腹膜に沿って播種性に散布され、そこで腫瘍を形成する病態で、腹膜原発腫瘍や消化管・婦人科悪性腫瘍などの進行した状態で見られる。腹膜播種に対する特異的な治療法はなく、化学療法などの既存の治療法では制御することが困難で、播種腫瘍に対して選択的に治療薬剤を運搬する手法の開発が望まれている。もし、播種腫瘍に放射性医薬品を特異的に集積させ、さらにそれを腫瘍細胞内に内在化させることができれば、腹膜播種に対する有効な治療法となりうる。本研究では、腹腔内播種腫瘍に対する効果的な内照射療法の開発のために、アビジン・デンドリマー複合体を合成し、この複合体に、オージェー電子および内部転換電子を放出するインジウム-111 (^{111}In) を非常に高い比放射能で標識、この標識体の癌細胞との反応性、腹腔内播種腫瘍への集積性、およびその治療効果を検討した。

(方法) 合成ポリアミンであるデンドリマーは、その表面に多くのアミノ基を有し、そこに多くのキレートと結合可能である。第 4 世代のデンドリマー (generation 4 dendrimer; G4) をビオチン (bt) 化し、G4 1 分子あたり 52 個のキレート (1B4M) を結合させて、 ^{111}In で標識した (bt-G4- ^{111}In)。bt-G4- ^{111}In をアビジン (Av) と反応させて Av-G4- ^{111}In 複合体を作成し、(1) インビトロでの癌細胞との反応性、(2) インビボでの体内分布・腫瘍集積性、(3) 治療効果を検討した。

(1) Av-G4- ^{111}In をヒト卵巣癌培養細胞 SHIN-3 とインビトロで反応させ、癌細胞に結合した標識体が時間とともに細胞内に入っていく様子 (内在化) を経時的に検討した。

(2) Av-G4- ^{111}In を腹腔内播種を有するヌードマウスに腹腔内投与し、投与 2 時間後、10 時間後、24 時間後の体内分布を検討した。複合体のキレート部位を飽和することの体内分布への影響も検討した。

(3) 腹腔内播種を有するマウスに、大量の (9.25 または 18.5 MBq) の Av-G4- ^{111}In を 1 週間おきに 2 回、腹腔内投与し、その後、悪性腹水が出現するまでの経過を観察した。

(結果) G4 1 分子に 52 個のキレートと結合させることにより、37 GBq/mg という高い比放射能での標識が可能であった (計算上は 37 GBq/ μg の比放射能での標識が可能)。

(1) Av-G4- ^{111}In は SHIN-3 細胞と結合後、経時的に細胞内に移行し、24 時間で 75% の放射能が内在化した。(2) 腹腔内投与された Av-G4- ^{111}In は腹腔内播種腫瘍に高い集積性を示し (2 時間後で 128.2% ID/g, 24 時間後で 111.41% ID/g) 高い腫瘍-正常組織集積比が得られた。複合体のキレート部位を非放射性のインジウムで飽和してやることにより、正常組織への集積性が低下したが、腫瘍への集積も同時に低下した。(3) 大量の Av-G4- ^{111}In の投与により、投与量依存性の治療効果 (悪性腹水出現遅延効果) が得られた。

(結論) G4-Av 複合体は、 ^{111}In で非常に高い比放射能で標識可能で、標識体は癌細胞内に効率よく移行した。腹腔内播種腫瘍への集積性も高く、投与量依存性の治療効果が見られた。G4-Av 複合体は、オージェー電子や内部転換電子を放出する金属核種を用いた腹腔内播種腫瘍の内照射療法に適していることが示された。

論文審査の結果の要旨

現在、腹膜播種に対する特異的な治療法はなく、播種腫瘍に対して選択的に治療薬剤を運搬する手法の開発が望まれている。本申請者は、腹腔内播種腫瘍に対する効果的な内照射療法の開発に向け、非常に高い比放射能で放射性標識可能なアビジン・デンドリマー複合体を合成、この標識体の癌細胞との反応性、播種腫瘍への集積性、およびその治療効果を検討した。合成ポリアミンのデンドリマーは、その表面に多くのアミノ基を有し、多くのキレートと結合可能である。第4世代のデンドリマー（G4）をビオチン（bt）化し、G4 1分子あたり52個のキレートを結合させ、インジウム-111(¹¹¹In)で標識した後、アビジン（Av）と反応させてAv-G4-¹¹¹In複合体を作成した。G4を用いることにより、37GBq/mgという高い比放射能でのインジウム標識が可能となった。Av-G4-¹¹¹Inは癌細胞と結合後、効率よく内在化した。また、腹腔内投与されたAv-G4-¹¹¹Inは播種腫瘍に高い集積性を示し、さらに大量のAv-G4-¹¹¹Inを投与することにより、投与量依存性の治療効果が得られた。非常に高い比放射能で¹¹¹In標識可能なG4-Av複合体は、腹腔内播種腫瘍の内照射療法に適していることが示された。

以上の研究は、腹膜播種に対する新たな標的治療の開発に貢献し、核医学的手法の治療応用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15年12月5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。