

氏 名	中 本 裕 士
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2209 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	A novel immunoscintigraphy technique using metabolizable linker with angiotensin II treatment. (代謝性リンカーとアンギオテンシンIIを用いた新しい免疫シンチグラフィ)

論文調査委員 (主 査) 教 授 平 岡 眞 寛 教 授 小 川 修 教 授 小 西 淳 二

論 文 内 容 の 要 旨

放射性同位元素 (RI) 標識モノクローナル抗体を用いた免疫シンチグラフィは腫瘍特異的な画像診断法として期待されているが、正常臓器における放射能の滞留のため、投与後早期の画像化が困難である。血中からのクリアランスが早い Fab 分画を用いると早期のイメージングが可能となるが、腎への非特異的集積が問題となる。これに対し近年開発された代謝性リンカー (3'-iodohippuryl N-ε-maleoyl-L-lysine 略して HML) を用いてヨード標識された Fab は、腎尿細管の冊子膜縁で代謝を受け、生じたメタヨード馬尿酸はそのまま尿中に排泄されるので、腎への非特異的な集積を減少させると報告されている。一方、血管収縮を引き起こすアンギオテンシン II を用いると投与薬剤の腫瘍集積を増加させることが可能である。本研究ではリンカー HML を用いてヨード標識を行った Fab とアンギオテンシン II を利用することで、RI 標識抗体投与後早期の免疫シンチグラフィを可能にする方法を検討した。

(方法) 腫瘍モデルは KT 005 ヒト骨肉腫細胞をマウスの左臀部に 5×10^6 個を皮下注入して作成した。特異抗体 OST 7 はパパイン分解して Fab 分画の形で用いた。HML の前駆体である sHML をアルキルスズ・ヨウ素との交換反応を用いて I-125 で標識したのち Fab と結合させ、比放射能 0.7 MBq/mg、免疫活性 67.5% のヨード標識抗体 (^{125}I -HML-Fab) を得た。対照としてクロラミン T 法によるヨード標識を行い、比放射能 60.8 MBq/mg、免疫活性 61.7% のヨード標識抗体 (^{125}I -CT-Fab) を得た。担癌マウス背部皮下にマイクロオスモティックポンプを留置してアンギオテンシン II あるいは生理食塩水を 4 時間投与したのちヨード標識 Fab を静脈内投与し、1, 3, 24 時間後に屠殺して各臓器及び腫瘍の放射能を測定、至適条件で画像化を試みた。

(結果) ^{125}I -HML-Fab 投与群の3時間後の腎集積はアンギオテンシン II 投与群、非投与群でそれぞれ 2.53%, 3.01% であり、 ^{125}I -CT-Fab 投与群での腎集積 (それぞれ 11.45%, 12.91%) に比し著明に低値であった。一方、 ^{125}I -HML-Fab 投与群の3時間後の腫瘍集積はアンギオテンシン II 投与群で 16.29%, 非投与群で 9.03% とアンギオテンシン投与群で有意に高値であった。また3時間後の腫瘍・血液比、腫瘍・腎臓比もアンギオテンシン II を投与した群では 3.18, 6.67 と非投与群 (それぞれ 1.76, 3.06) に比べ投与後早期に高値を示し、いずれの臓器に対しても非投与群と比し高い腫瘍・正常臓器比 (3.18 ~ 34.88) が得られた。体内分布のデータに基づき、最も高い腫瘍・正常臓器比が得られた3時間後において、HML を用い I-131 で標識した Fab (比放射能 38.2 MBq/mg) を 7.7 MBq 投与して得られたシンチグラフィではバックグラウンドの低い明瞭な腫瘍の描出が可能であった。

(結論) 新しいリンカー HML とアンギオテンシン II の併用により RI 標識抗体投与後早期の免疫シンチグラフィが可能であることが示された。この薬理学的免疫シンチグラフィは診断において有用であるのみならず、腫瘍集積を増大させ、腎集積を減少させることができる点で、放射性免疫療法における効果増強、副作用の低減にも有用と考えられた。

論文審査の結果の要旨

放射性同位元素 (RI) 標識モノクローナル抗体を用いた免疫シンチグラフィは腫瘍特異的な画像診断法として期待されているが、正常臓器における放射能の滞留のため、投与後早期の画像化が困難である。本研究では新しい代謝性リンカー 3'-iodohippuryl *N*- ϵ -maleoyl-L-lysine (HML) を用いてヨード標識を行った Fab フラグメントとアンギオテンシン II の昇圧作用を利用することで、RI 標識対抗投与後早期の免疫シンチグラフィを可能とする方法を検討した。腫瘍モデルは KT 005 ヒト骨肉腫細胞、モノクローナル抗体は OST 7 の Fab を用いた。持続皮下注にてアンギオテンシン II 投与の前処置を施した担癌マウスに、HML を用いてヨード標識を行った Fab を静脈内投与したところ、3 時間後の腫瘍集積はアンギオテンシン II 非投与群の約 1.8 倍に増大、腎集積は HML を用いずにヨード標識を行った群の約 1/5 に低下した。これにより腎臓を含めたいずれの臓器に対しても高い腫瘍・正常臓器比 (3.18 ~ 34.88) が得られた。体内分布の検討によりもっとも高い腫瘍・正常臓器比が得られた 3 時間後においてシンチグラフィを行った結果、腫瘍の明瞭な描出が可能であった。

以上の研究は、RI 標識抗体の腫瘍集積性を高め、同時に正常臓器への集積を低減することに貢献し、免疫シンチグラフィ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られる。

なお、本学位授与申請者は、平成 12 年 1 月 21 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。