

本研究は放射免疫療法(Radioimmunotherapy, RIT)創薬の開発を最終的な目標として、担癌マウスをモデル系とした実験を二つのテーマで施行したものであり、下記の結果が得られている。RITとは放射性同位元素(RI)で標識した癌特異的抗体を用いた癌治療法であり、抗体に結合したRIからの放射線の細胞障害作用を利用する。また、本研究における癌特異的抗原としては、肝細胞癌および肺小細胞癌の細胞膜表面に特異的に発現が亢進しているROBO1を標的抗原とし、それに対する抗ROBO抗体を用いて研究を進めた。

1. RIT創薬における小動物用MicroPETを用いたRI標識抗体による腫瘍Imagingの有用性を確認することを目的としたテーマで実験を行った。

まず、ポジトロン核種 ^{64}Cu 標識抗ROBO1抗体による肝細胞癌担癌マウスのPET Imagingを施行した結果、マウスに移植されている肝細胞癌腫瘍への核種の集積が徐々に増強されていることをPET画像上認め、 ^{64}Cu 抗ROBO1抗体の腫瘍への集積が確認された。一方、PET画像より、核種の血中滞留性は高いことも示唆され、RIT時においては骨髄などへの長期的被曝が懸念される結果も得られた。

次に ^{64}Cu 標識抗ROBO1抗体の肝細胞癌担癌マウス中の体内動態を解剖法によって評価し、腫瘍、肝臓などにおける動態をPET Imagingおよび解剖法で比較したところ、両者より算出された腫瘍と肝臓への集積程度に概ね有意差を認めなかった。この結果より、RITにおける標識化抗体の集積程度の評価において、PET Imagingから得られる結果は体内動態解析の標準的な方法である解剖法と同等の結果が得られる可能性が示された。

続いて、 ^{111}In 標識抗ROBO1抗体の肝細胞癌担癌マウス中の体内動態解析を解剖法によって施行したところ、 ^{111}In 標識抗ROBO1抗体の解剖法による腫瘍への集積値は、 ^{64}Cu 標識抗ROBO1抗体を用いたPET Imagingから得られた集積程度と有意差がない結果が得られた。この結果より、 ^{111}In 標識化抗体の解剖法による体内動態解析がRIT時に用いられる β 線放出核種 ^{90}Y 標識化抗体の体内動態評価目的に標準的に施行されている実際において、 ^{64}Cu 標識化抗体のPET Imagingから得られる腫瘍への集積の定量データが、抗体のアフィニティ能評価やRIT時の腫瘍の被曝放射線量の算出にも適応出来る可能性が示唆された。

2. 肺小細胞癌に対するRIT創薬の開発を目的としてテーマで、肺小細胞癌担癌マウスをモデル系とした実験を行った。

最初に、 ^{64}Cu 標識抗ROBO1抗体による肺小細胞癌担癌マウスのPET Imagingを施行したところ、肝細胞癌担癌マウスに投与した際と同様に、肺小細胞癌腫瘍への核種の集積が徐々

に増強されていることを確認したが、核種の血中滞留性が高いことも示唆する結果も得られた。

PET Imaging によって、肺小細胞癌腫瘍への抗 ROBO1 抗体の集積が確認されたことより、RIT として、肺小細胞癌担癌マウスに ^{90}Y 標識抗 ROBO1 抗体 0.18m Ci を投与して、腫瘍体積の経時変化を確認したところ、Control 群の腫瘍はいずれも増大傾向を呈していたのに対し、RIT 群の腫瘍はいずれも著明な縮小を認めたことから、本研究の系における RIT による抗腫瘍効果の達成が確認された。一方、RIT 群には経過中に血球減少が観察され、PET Imaging で示された核種の血中の長期滞留によって生じた骨髄への被曝が原因と考えられた。更に、 ^{90}Y 標識抗 ROBO1 抗体の投与放射エネルギーを変化させて RIT を施行したところ、投与放射エネルギーを増加させるにつれ、抗腫瘍効果が上昇し、抗腫瘍効果の放射エネルギー依存性も確認された。

また、ROBO1 に affinity がない抗体である抗 gp64 抗体を用いて、PET Imaging および解剖法によって、RI 標識抗 ROBO1 抗体と RI 標識抗 gp64 抗体の腫瘍への集積程度を測定したところ、いずれも、RI 標識抗 ROBO1 抗体の方が集積は高かった。更に肺小細胞癌担癌マウスに ^{90}Y 標識抗 gp64 抗体を投与しても抗腫瘍効果が確認されたが、 ^{90}Y 標識抗 ROBO1 抗体による RIT がもたらす抗腫瘍効果の方が有意差をもって ^{90}Y 標識抗 gp64 抗体投与による抗腫瘍効果より高かったことから、ROBO1 抗原と抗 ROBO1 抗体の affinity 結合に基づく腫瘍への被曝による抗腫瘍効果の達成が確認された。

続いて、抗腫瘍効果の改善に向けて ^{90}Y 標識抗 ROBO1 抗体の再投与を一回目投与の 21 日後に施行したところ、追加投与によって、腫瘍の再縮小が達成されたため、マウス生存期間延長が可能となった。

最後に、細胞の糖代謝を評価するトレーサである ^{18}F -FDG を用いて、RIT 施行マウスの PET Imaging を施行し、その腫瘍への ^{18}F -FDG の集積程度から RIT の抗腫瘍効果を評価した。その結果、RIT 群は腫瘍体積の減少につれて ^{18}F -FDG の集積は減少していき、抗腫瘍効果を ^{18}F -FDG の集積程度でも確認することが可能となった。

以上、本論文では、RIT 創薬の開発を目的として、まず ^{64}Cu 標識抗 ROBO1 抗体を用いて、肝細胞癌担癌マウスの MicroPET による腫瘍/生体内分布イメージングを施行し、MicroPET Imaging による ^{64}Cu 標識化抗体の体内動態評価が RIT 創薬の開発において基盤的情報を与える可能性を示した。また、MicroPET Imaging によって、 ^{64}Cu 標識抗 ROBO1 抗体の肺小細胞癌細胞への集積を確認した後、 ^{90}Y 標識化抗 ROBO1 抗体を用いた RIT による肺小細胞癌細胞に対する抗腫瘍効果を達成し、 ^{90}Y 標識抗 ROBO1 抗体を用いた肺小細胞癌への RIT 創薬の可能性も示した。この二つの成果は、RIT 創薬に大きな貢献を与えるものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。