

(様式4)

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

Yusri Dwi Heryanto 印

(学位論文のタイトル)

Applying near-infrared photoimmunotherapy to B-cell lymphoma: comparative evaluation with radioimmunotherapy in tumor xenografts

(近赤外光を用いた光免疫療法の B 細胞性リンパ腫治療における役割：担がんマウスを用いた放射免疫療法との比較検討)

(学位論文の要旨)

【背景】

B細胞性リンパ腫は再発を繰り返すことから、より効果的な治療法の開発研究が盛んに行われてきた。その中の一つとして、治療用の放射性同位元素 (RI) で標識した抗体を体内に投与し、がんを集積した RI からの放射線により細胞を殺傷する放射免疫療法 (RIT) がある。RIT は低悪性度 B 細胞性リンパ腫の治療薬として臨床使用されており、高い治療効果を示している。しかし再発例も多く、また RIT は中、高悪性度の B 細胞性リンパ腫は治療適応外であることから、さらなる治療法の開発が期待されている。

一方、抗体に結合した光増感剤を体内に投与してがんを運搬し、光増感剤が集積したがんに対して外部より光を照射することで、光増感剤が結合したがん細胞のみを選択的に殺傷する「光免疫療法 (photoimmunotherapy: PIT)」が、新たながん治療法として、近年注目されている。マウスを用いた実験において PIT は多くのがんに対して高い治療効果を示しており、高悪性度であるバーキットリンパ腫に対する治療効果も報告されている。

【目的】

本研究では、低悪性度および高悪性度の B 細胞性リンパ腫を移植した担がんマウスに対する PIT の治療効果を RIT と比較検討することで、PIT の B 細胞性リンパ腫治療における役割と RIT との違いについて明らかにすることを目的とした。

【方法】

B 細胞性リンパ腫細胞株として低悪性度である RPMI1788 細胞および高悪性度である Ramos 細胞を用い、担がんマウスを作製した。光増感剤 IR700 を抗 CD20 抗体 (NuB2) に結合し、光増感剤-抗体複合体 IR700-NuB2 を得た。また NuB2 を治療用の RI であるイットリウム

-90(⁹⁰Y)で標識することで⁹⁰Y-NuB2を得た。In vitroのPIT実験として、培養細胞に対してIR700-NuB2を添加し、近赤外光を照射した。また両担がんマウスに対してIR700-NuB2を投与し、体内分布および腫瘍集積性を検討した。治療実験としては、100 μ gまたは500 μ gのIR700-NuB2を投与し、近赤外光照射を行ったPIT100およびPIT500群、および150 μ Ciの⁹⁰Y-NuB2を投与したRIT群の腫瘍増殖を未治療群と比較検討した。またIR700-NuB2の腫瘍内分布を検討する目的で腫瘍を摘出し、蛍光顕微鏡による観察を行った。

【結果】

In vitroのPIT実験において、Ramos細胞の方がRPMI1788細胞よりも治療効果が高かった。担がんマウスにおけるIR700-NuB2の腫瘍集積性はRamosとRPMI1788で同様であったが、Ramos腫瘍とRPMI1788腫瘍で治療効果に大きな相違が認められ、PIT、RITともに低悪性度であるRPMI1788腫瘍に対する治療効果が高かった。PITとRITを比較すると、Ramos腫瘍ではPIT500群の治療効果が最も高かったのに対して、RPMI1788ではRIT群の治療効果が最も高かった。PITのIR700-NuB2投与量を比較すると、両腫瘍において500 μ g投与群の方が高い治療効果を示した。腫瘍内の分布を比較すると500 μ g投与群の方が腫瘍内より均一に分布していた。

【考察】

低悪性度および高悪性度B細胞性リンパ腫において、PITは治療効果を示したが、低悪性度であるRPMI1788腫瘍に対する治療効果の方が高かった。RPMI1788細胞の方が細胞増殖が遅いため、わずかに生き残ったがん細胞の再増大までに時間がかかったことが大きな要因と考えられる。IR700-NuB2の投与量を増やしたほうが高い治療効果を示したが、投与量を増やすことによって抗体の腫瘍集積量が増加した点、また腫瘍内により均一に分布した点が考えられる。PITにおいては抗体が結合した細胞のみが殺傷されるため、より均一に抗体を分布させることが重要であると考えられる。低悪性度のRPMI1788腫瘍ではRITの方が高い治療効果を示したが、RITの場合は抗体が集積していないがん細胞に対しても殺傷効果を示すことから、より多くのがん細胞を殺傷したためと考えられる。一方で、細胞を殺傷するまでにある程度の放射線が細胞に照射される必要があり、増殖の早い高悪性度のRamos腫瘍では十分な線量があたる前に増殖していつてしまうため治療効果が不十分であったと予想される。

以上のようにPITは低悪性度および高悪性度B細胞性リンパ腫に対して高い治療効果を示し、特に高悪性度においてはRITよりも治療効果が高かった。以上より、PITはB細胞性リンパ腫の治療法として有用であることが明らかとなった。一方で、PITとRITはそれぞれに治療上の長所を有しているため、相補的な治療法と考えられる。