

様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

RYAN YUDISTIRO 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 Bevacizumab radioimmunotherapy (RIT) with accelerated blood clearance using the avidin chase
(アビジン投与による血液クリアランス促進効果を利用したベバシズマブ放射免疫療法)

雑誌名 Molecular Pharmaceutics (in press)

著者名全員 Ryan Yudistiro, Hirofumi Hanaoka, Natsumi Katsumata, Aiko Yamaguchi,
Yoshito Tsushima

論文の要旨及び判定理由

多くの固形がんにおいて血管内皮増殖因子 (VEGF) が過剰発現していることから、抗VEGF抗体であるベバシズマブを用いた放射免疫療法 (RIT) は有望ながん治療法と考えられる。しかしながらベバシズマブは血液クリアランスが非常に遅いことが知られており、血中放射能による高い血液毒性が、ベバシズマブを用いたRITの大きな障壁となっている。そこで本研究では、治療用の放射性核種 (RI) であるイットリウム-90 (^{90}Y) 標識ベバシズマブRITにおけるアビジン投与の効果を検証する目的で、RI標識ビオチン化ベバシズマブを作製し、アビジンの投与により血液クリアランスの促進効果が得られるか、また血液クリアランスを促進することで副作用 (血液毒性) を低減させることが可能であるか、さらには治療効果が増強するかどうかを、VEGF陽性のトリプルネガティブ乳がん細胞株移植マウスを用いて検討した。

^{111}In 標識ビオチン化ベバシズマブ ($^{111}\text{In-Bt-BV}$) を健常マウスに投与し、経時的な体内分布を検討したところ、ビオチンが抗体一分子あたり平均3.5個結合した $^{111}\text{In-Bt}_{3.5}\text{-BV}$ において、ビオチンが結合していない $^{111}\text{In-BV}$ とほぼ同様の体内分布を示し、アビジンの投与により血中の放射能が有意に減少した ($p < 0.01$)。そこで $^{111}\text{In-Bt}_{3.5}\text{-BV}$ 投与24時間後にアビジン1当量を投与した場合と $^{111}\text{In-BV}$ のみを投与した場合の、担がんマウスにおける体内分布を比較したところ、腫瘍集積性は同等であったのに対し、血中放射能はアビジン投与により有意に減少した。 $^{90}\text{Y-BV}$ と $^{90}\text{Y-Bt}_{3.5}\text{-BV}$ +アビジンの、担がんマウスにおける最大投与放射能を比較したところ、 $^{90}\text{Y-BV}$ では3.7MBqであったのに対し $^{90}\text{Y-Bt}_{3.5}\text{-BV}$ では7.4MBqと2倍の放射能を投与することが可能であった。そこで3.7MBqの $^{90}\text{Y-BV}$ と7.4MBqの $^{90}\text{Y-Bt}_{3.5}\text{-BV}$ +アビジンを用いた治療実験を行ったところ、両者とも未治療マウスに比較して有意な治療効果を示した ($p < 0.01$)。両RITの治療効果を比較すると、治療22日目から29日目において $^{90}\text{Y-Bt}_{3.5}\text{-BV}$ +アビジン群の腫瘍サイズが有意に小さかった ($p < 0.05$)。

以上のように、アビジンの投与は、ビオチン化ベバシズマブの腫瘍集積性に影響を与えることなく、血液クリアランスを促進した。また ^{90}Y 標識ベバシズマブの投与放射能を増やすことが可能となり、治療効果の増強に成功した。以上の結果はアビジン投与を併用した ^{90}Y 標識ベバシズマブRITが、VEGF陽性腫瘍の治療に対する大きな可能性を有していることを示すものである。

本研究は、 ^{90}Y 標識抗体RITにおけるアビジン投与の有用性を検討した初めての研究であり、アビジン投与により、ビオチン化ベバシズマブの血液クリアランスが促進され、RITにおける投与放射能を増やすことで治療効果を増強可能であることを明らかにしたことから、博士 (医学) の学位に値するものと判定した。

（平成 30 年 6 月 25 日）

審査委員

主査

群馬大学教授（医学系研究科）
臨床薬理学分野担任

山本 康次郎 印

副査

群馬大学教授（医学系研究科）
放射線・重粒子線治療学分野担任

中野 隆史 印

副査

群馬大学教授（生体調節研究所）
応用生理学分野担任

鯉淵 典之 印

参考論文

なし