

腫瘍血管新生に着目した核医学診断法と内用照射療法の開発

田村 淳

要旨

腫瘍の増殖には酸素や栄養素が必要であり、腫瘍はそれらを供給するために新たな血管を作り出すことで無限に成長している。近年、血管新生を阻害することにより腫瘍の増殖を抑える血管新生阻害療法が注目されている。本研究では、腫瘍血管新生に着目し、腫瘍診断用放射性薬剤による血管新生阻害剤を用いた治療効果判定の可能性の検討、さらに、一部の腫瘍や血管内皮細胞に多く発現している細胞接着分子であるインテグリンに着目した内用照射治療薬剤の開発を行った。

血管新生阻害剤として、サリドマイド、2-methoxyestradiol (2ME2)、SU5416、を使用した。本実験では、ポジトロン標識腫瘍診断用放射性薬剤の代わりに、長半減期核種で標識された 2-deoxy-D-[2,6-³H]-glucose(³H-DG)、[methyl-³H]-3'-fluoro-deoxythymidine(³H-FLT)、[S-methyl-¹⁴C]-L-methionine (¹⁴C-Met)を使用し、ヒト大腸癌細胞(LS180)、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)への増殖抑制効果及び放射性薬剤の細胞集積への影響を調べた。SU5416 は HUVEC の増殖を抑制し、2ME2 は LS180 及び HUVEC の増殖を抑制した。各放射性薬剤は細胞増殖抑制効果を反映した集積低下を示した。また、アポトーシス検出実験の結果、増殖抑制実験や細胞集積実験の結果を反映した血管新生阻害剤によるアポトーシス誘導効果を示した。さらに担癌マウスを用いて 2ME2 による FLT と FDG の腫瘍集積への影響を検討した結果、細胞集積実験と同様に、2ME2 投与早期から FLT の腫瘍集積低下が確認された。以上から、FLT での血管新生阻害剤の効果判定が最も有効であることが示された。

次に、新生血管や一部の腫瘍に過剰発現している $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに着目し、 $\alpha_v\beta_3$ が特異的に認識する環状アルギニン-グリシン-アスパラギン酸-D-フェニルアラニン-リジン(c(RGDfK))に、金属放射性核種の標識に適したキレート剤である 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraaceticacid(DOTA)を配位

した DOTA-c(RGDfK)を用いて、内用照射治療薬についての検討を行った。担癌マウスにおける ^{90}Y -DOTA-c(RGDfK) 及び ^{111}In -DOTA-c(RGDfK)の体内分布実験から、ともに腫瘍と腎臓に高く集積したが、DOTA-c(RGDfK)との同時投与では腫瘍における集積が顕著に阻害されたことから、本化合物が $\alpha_v\beta_3$ 特異的に結合していることが明らかになった。また、 ^{90}Y -DOTA-c(RGDfK)による内用照射治療として、担癌マウスに ^{90}Y -DOTA-c(RGDfK)を 2通りの方法(単回投与： $11.1\text{MBq} \times 1$ 、複数回投与： $11.1\text{MBq} \times 3$)で投与した結果、単回投与に比較して複数回投与による効果が高いことが確認された。さらに、 ^{90}Y -DOTA-c(RGDfK)の腎臓集積を抑制するために、 γ 線測定可能な ^{111}In -DOTA-c(RGDfK)を用いて、腎臓集積抑制剤である L-リジン、D-リジン、ペプチドトランスポーター阻害剤であるアミノレブリン酸、グリシルサルコシンを ^{111}In -DOTA-c(RGDfK)と同時投与したところ、腎臓をはじめとする正常臓器への集積が低下する傾向が確認できた。

以上より、腫瘍診断用放射性薬剤を用いた血管新生阻害剤の効果判定には FLT が最適であると結論づけた。また、インテグリンをターゲットとした内用照射治療が ^{90}Y -DOTA-c(RGDfK)で可能であり、加えて欠点であった腎臓への高集積を抑制できる可能性が示された。