

（様式6-A）（Form6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

GU WENCHAO 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Potential of three-step pretargeting radioimmunotherapy using biotinylated bevacizumab and succinylated streptavidin in triple-negative breast cancer xenograft
(ビオチン化ベバシズマブとスクシニル化ストレプトアビジンを利用した3段階プレターゲティング放射免疫療法のトリプルネガティブ乳がん移植モデルを用いた有用性検討)

雑誌名 Annals of Nuclear medicine 35, 514-522 (2021)

著者名全員 Wenchao Gu, Ryan Yudistiro, Hirofumi Hanaoka, Natsumi Katsumata, Yoshito Tsushima

論文の要旨及び判定理由

放射免疫療法（RIT）は有望ながん治療法と考えられるが、血液毒性が懸念される。一方、プレターゲティング法では、がんが集積する抗体を投与した後に、その抗体に対して結合する血液クリアランスの早い放射性核種（RI）標識化合物を投与する。このため、プレターゲティング法を利用した放射免疫療法（PRIT）では、血中のRI標識化合物の滞留を低減することで、血液毒性を減らすことができる。そこで本研究では、①ビオチン化抗体、②アビジン、③RI標識ストレプトアビジン（StAv）、を順次投与する3段階よりなるPRITの手法を確立することを目的として、抗体として抗VEGF抗体ベバシズマブ（BV）、モデル動物として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選択し、3段階よりなるPRITの有用性について検討した。

^{111}In 標識体を用いた体内分布実験において、 ^{111}In -BVの集積量は投与抗体量の増加に伴い減少し、今回用いた担がんモデルにおいては、 $100\ \mu\text{g}$ の抗体量で腫瘍内の標的分子が占有されることが分かった。副作用が懸念される腎集積を低減化する目的で、スクシニル化ありとなしの ^{111}In -StAvの体内動態を比較したところ、スクシニル化を行うことで、腎集積が有意に減少した。血中に滞留したビオチン化BVを除去するアビジンの最適用量について検討したところ、アビジンの投与量を増やすことにより血中の放射能は有意に低減した。以上の結果より、① $100\ \mu\text{g}$ のビオチン化ベバシズマブ、②10当量のアビジン、③スクシニル化 ^{111}In -StAvを投与するというプロトコルを選定し、担がんマウスの体内分布実験を行ったところ、血液からの速やかなクリアランス、腎臓への集積低減、腫瘍への高い集積性と滞留性を示した。最後に選定したプロトコルを用いて、スクシニル化 ^{90}Y -StAvによる、担がんマウス治療実験を行ったところ、未治療マウスに比較して有意な腫瘍増殖抑制効果を示した。

本研究は、アビジン-ビオチンシステムとスクシニル化ストレプトアビジンを用いた、3段階からなるPRITの手法を確立し、その有用性を明らかにしたものであり、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（令和3年6月23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）
肝胆膵外科学分野担任 調 憲 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）
腫瘍放射線学分野担任 大野 達也 印

参考論文

なし