

Benefits of combined radioimmunotherapy and anti-angiogenic therapy in a liver metastasis model of human colon cancer cells

著者	Li Xiao-Feng
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成15年7月
page range	21-21
year	2003-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15768

学位授与番号	甲第1560号
学位授与年月日	平成15年3月25日
氏名	李 晓 峰
学位論文題目	Benefits of combined radioimmunotherapy and anti-angiogenic therapy in a liver metastasis model of human colon cancer cells (ヒト大腸癌細胞肝転移モデルにおける放射免疫療法と血管新生阻害療法の併用効果)
論文審査委員	主 査 教 授 松 井 修 副 査 教 授 三 輪 晃 一 教 授 磨 伊 正 義

内容の要旨及び審査の結果の要旨

放射線核種標識モノクローナル抗体を用いた放射免疫療法を、微小残存がん病巣に対する補助療法としての位置づける考えが大きくなっている。血管新生阻害に基づく治療は血管上皮細胞に作用することにより間接的に腫瘍組織の増殖抑制、転移抑制をもたらすのに対し、放射免疫療法は腫瘍細胞そのものをターゲットにすることにより直接的な殺細胞効果をもたらす。血管新生阻害により腫瘍径を限定することが可能であれば、放射能標識抗体による腫瘍内線量の改善を得ることができるであろう。本研究では、微小残存腫瘍に対する補助療法を模倣したヒト大腸癌細胞肝転移マウスモデルを用いてこの仮説を検討した。血管新生阻害として、移植1週後から vascular endothelial growth factor (VEGF)等に対する抑制作用を示す 2-methoxyestradiol (2-ME)を連日投与した。放射免疫療法として、7 MBq の I-131 標識 A7 抗大腸癌抗体を移植2週後に投与した。結果は、以下のように要約される。

1. 2-ME 単独治療、A7 放射免疫療法単独治療は、いずれも有意に肝転移巣の発育を抑制した。両者の併用により、抑制効果は有意に増強された。
2. 非特異的抗体 HPMS-1 による放射免疫療法と 2-ME 治療の併用は、A7 抗体のそれと比べ明らかに劣っており、治療の特異性が示された。
3. 2-ME 連日投与は骨髄毒性を示さず、かつ放射免疫療法の毒性を増強しなかった。
4. 2-ME 連日投与は抗体の腫瘍集積性を損なわないことが示された。
5. 転移巣重量が小さいほど、標識抗体の腫瘍集積が良好であることが示された。

以上より、血管新生阻害療法と放射免疫療法の併用は、放射免疫療法の毒性を増強することなしに、微小転移腫瘍に対する治療において同調的効果をもつことが、本研究で初めて示された。また、血管新生阻害療法が標識抗体の微小転移巣への集積性を損なうことがないことが示され、血管新生阻害療法と放射免疫療法の併用における標識抗体投与タイミングの自由性が確認された。したがって、究極的には、血管新生阻害により腫瘍を休眠状態に導き、さらに放射免疫療法による内照射を加えることにより休眠状態の腫瘍細胞集団を効果的に根治できるのではないかと考えられる。本研究結果により、がん治療の進歩が期待できる意味において、学位に値する価値ある研究と評価された。