

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

( 篠原 彩花 ) 印

(学位論文のタイトル)

**Rational evaluation of the therapeutic effect and dosimetry of auger electrons for radionuclide therapy in a cell culture model**

(細胞培養モデルを用いたオージェ電子内用放射線療法による治療効果および吸収線量の合理的評価)

(学位論文の要旨)

目的：

内用放射線療法とは、放射性核種 (RI) で標識した薬剤を用いるがん治療法であり、RIとして高エネルギーβ線放出核種が主に用いられている。しかしβ線は、LET (linear energy transfer) が低く、飛程が数mmと長いこと、腫瘍に対する治療効果が不十分な場合も多く、また正常組織に対する障害性も問題となる。一方、オージェ電子は、β線に比べLETが高く、飛程が数μmと短いことから、局所的に高密度な電離を生じ、腫瘍に選択的かつ高い治療効果を与えることが期待される。しかし、オージェ電子による治療効果は腫瘍のサイズや薬剤の腫瘍内分布に依存すると考えられ、様々な条件下における治療効果をin vivoモデルを用いて実験的に評価することは困難である。

そこで本研究では、オージェ電子放出核種 ( $^{125}\text{I}$ ) およびβ線放出核種 ( $^{131}\text{I}$ ) で標識した放射性薬剤「Metaiodobenzylguanidine (MIBG)」をモデル化合物として選択し、①均一な条件下での実験が容易である二次元および三次元細胞培養モデルにおける治療効果の比較および、②コンピュータシミュレーションを用いた吸収線量評価、の2つの検討を行い、オージェ電子の内用放射線療法における有用性を評価した。

方法：

腫瘍細胞には、ラット褐色細胞腫であるPC-12を用い、二次元および三次元細胞培養モデルにおける、 $^{125}\text{I}$ -MIBGの細胞への取り込み、および $^{125}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBGの治療効果を評価した。取り込み実験では、96-wellプレート ( $1.0 \times 10^5$  cells/well) に $^{125}\text{I}$ -MIBGを添加し、経時的なMIBGの細胞集積を求め、時間-集積曲線により観察期間における累積放射能を計算した。治療実験では、96-wellプレートに、様々な濃度 (0.10, 0.30, 1.0, 3.0, 10, 30 MBq/ml) の $^{125}\text{I}$ -MIBGもしくは $^{131}\text{I}$ -MIBGを添加し、37°Cで3日間培養し、MIBGを加えていないコントロール群に対する細胞生存率を求めた。

モンテカルロシミュレーションコードPHITS (Particle and Heavy Ion Transport code System) を用いて、二次元および三次元モデルにおける、 $^{125}\text{I}$ または $^{131}\text{I}$ による吸収線量 (Gy/(Bq/mL)) を計算した。三次元モデルにおいては、MIBGの均一分布およびMIBG濃度が表面から指数的に減衰する不均一分布を仮定して、線量分布を求めた。

## 結果および考察：

$^{125}\text{I}$ -MIBGの細胞集積は経時的に増加し、両培養モデルで6時間後にピークに達した。その後、三次元モデルでは二次元モデルに比べて緩やかな消失を示し、累積放射能はそれぞれ $1.59 \times 10^3$ ,  $2.58 \times 10^3$  % dose/mg proteinと、三次元モデルにおいて高値を示した。 $^{125}\text{I}$ -MIBGは三次元モデルに比べ二次元モデルにおいて高い治療効果を示し ( $p < 0.05$ )、二次元および三次元モデルにおける $\text{EC}_{50}$  (half-maximal effective concentration) は、それぞれ86.9および303.9 MBq/cellであった。累積放射能が高い三次元モデルの治療効果が低い要因としてMIBGの不均一分布が考えられる。 $^{131}\text{I}$ -MIBGでは二次元モデルに比べ、三次元モデルにおいて高い治療効果を示し ( $p < 0.05$ )、 $\text{EC}_{50}$ はそれぞれ49.4および30.2 MBq/cellであった。三次元モデルでは $^{125}\text{I}$ -MIBGの治療効果は $^{131}\text{I}$ -MIBGに比べ低かったが、二次元モデルにおいては $^{125}\text{I}$ -MIBGは $^{131}\text{I}$ -MIBGに匹敵する治療効果を示した。これらの結果は、 $\beta$ 線では、ある程度の大きさにおいてクロスファイア効果により治療効果が増強し、また不均一分布の影響が小さいのに対し、クロスファイア効果をほとんど示さないオージェ電子では、RIが取り込まれた細胞のみが殺傷されることを反映したものと考えられた。

PHITSを用いた二次元および三次元モデルにおける吸収線量の推定では、 $^{125}\text{I}$ はそれぞれ $1.89 \times 10^{-12}$ ,  $1.96 \times 10^{-12}$  Gy/(Bq/ml)と同程度の値を示した一方、 $^{131}\text{I}$ は $12.4 \times 10^{-12}$ ,  $23.6 \times 10^{-12}$  Gy/(Bq/ml)と三次元モデルにおいて顕著に高値を示し、治療実験の結果を支持する計算値が得られた。また、シミュレーションの結果においても三次元モデルにおけるMIBGの不均一分布が示唆された。

## 結論：

オージェ電子を用いた治療は、微小転移や播種のようなサイズの小さい腫瘍に高い有効性を示す可能性を明らかにした。また、優れたオージェ電子放出核種標識薬剤の創出には、腫瘍内の均一な分布を考慮する必要があると考えられる。さらに、コンピュータシミュレーションにより、放射線の線質、クロスファイア効果、RI分布、および腫瘍形状が吸収線量に及ぼす影響を明らかにした。