

令和元年6月10日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10269

研究課題名(和文)トリプルネガティブ乳癌に対する分子標的RI内用療法薬の開発

研究課題名(英文) Development of a radioimmunotherapy (RIT) agent for triple-negative breast cancer

研究代表者

勝又 奈津美 (Katsumata, Natsumi)

群馬大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：50588811

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではトリプルネガティブ乳癌(TNBC)に対する有効な分子標的薬剤として、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)に対する抗体ベバシズマブに治療用の放射性核種(RI)を結合したRI標識抗体によるがんの治療を試みた。ビオチン化抗体とその後のアビジン投与を用いることで、血中の放射能滞留を低減し、投与放射能を増やすことができ、その結果として担がんマウスに対して高い治療効果を得ることに成功した。以上の結果はアビジン投与を併用したY-90標識ベバシズマブ治療が、VEGF陽性のトリプルネガティブ乳癌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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

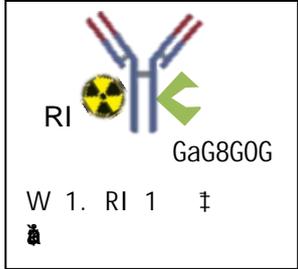
本研究は、有効な薬のないトリプルネガティブ乳癌に対する新たな治療薬開発の足掛かりとなるものである。担がんマウスを用いた検討において、十分な治療効果が得られたことから、臨床研究や臨床応用が期待される。また、本研究で用いたアビジン-ビオチンシステムを用いた血液クリアランスを促進する手法は、他の薬剤に対しても応用可能であると考えられ、学術的な意義も大きいものである。

研究成果の概要(英文)：The overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in varying types of solid tumor renders radioimmunotherapy (RIT) with the anti-VEGF antibody bevacizumab (BV) a promising treatment. To enhance RIT efficacy by increasing the radioactivity dose, we evaluated the ability of avidin to accelerate the blood clearance of yttrium-90 (90Y)-labeled biotinylated BV (90Y-Bt-BV) in a xenograft mouse model of triple-negative breast cancer (TNBC). The blood clearance enhancement effect of the avidin chase was demonstrated in the normal mouse studies. The avidin chase enabled an increase in the maximum tolerated dose in tumor-bearing mice and thereby improved the therapeutic effect. These results underscored the potential usefulness of 90Y-bevacizumab-RIT with the avidin chase for the treatment of VEGF-positive TNBC.

研究分野：放射線科学

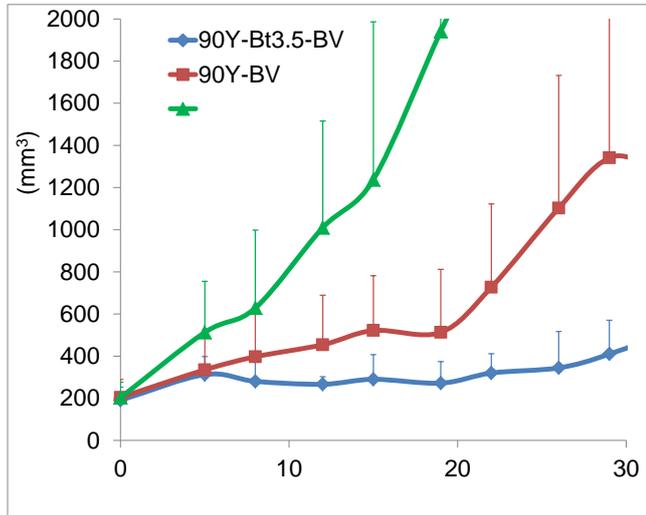
キーワード：RI内用療法 トリプルネガティブ乳癌 抗VEGF抗体 血液クリアランス アビジン

A>7D>7 >X XZ A>7 88
 >26 bbt
 363ZG@N\$b<Z)^@
 650p@<Xb{
 w@
 HER2 w#Z8
 \$BSubE#Z 2 X0
 3Z TNBC PM(\$b692) 08G#
 .cvì ZKR#G11Z.ccCw#
 \$b6CrZ
 M (58Z\$b%#bsN\$)4EY
 SM@(\$ RI)XG\ RI @
 I0@N RI B)zGyM\$(\$
 RI #< S(\$KZ ZC#
 bP -90& 90Y#KS CD20 # p0#X
 \$KZI+8Z8YK#bG\ TNBC b3&
 PKZ(\$ RI #0Y#
 0>26%\$
 Q 2< TNBC PM(\$ RI #.KZ RI 10#G\
 0ES6yD' VEGFPM#- p>
 c+@. M\$KZI @ TNBC H8Z v @b\$
 Y # 0MGKZ' TNBC b\$KZ @
 BS(ç RI 1#Z#KZ#
 0MGKZGbG\ 90Y 1#- TNBC 9&7M\
 #< RI #.KZ8YMK 2< RI
 130Kq TNBC (y4#+X 6
 0W r RI 1#b0f s 90Y 1,
 # TNBC (y4#0b 3 X0f
 1>262
 28Z# RI 1#0AV
 1 @M#- PKZ 90Y #/
 gBM G# #< SCN-Bn-DTPA#K
 rNcM%#Y#á TNBC (y4&
 Ó -111(111In)IKS#OM
 EKZ 111In 1#
 g+XOM#<#
 8G# > 5#OS
 u_ #M0#< } Q # PKZ
 # K #M á bZ #\ #
 # I0G\ fi #4@? 0M)Yr<Z
 #EKZ 90Y 1 8 #Z
 g b #30bV :
 & 1> @ -111& 111In1#S\#
 #y# MDA-MB-231 #0-
 80 KS 111In 1#- 111In-BV#<#*
 #+X6 #KS#0#
 #V 1 #KZ YM#X4M%# 3 X9
 #KS#- 111In-Bt-BV80K#<#
 #JKS 2 #KZ M#5q4M%#
 [111In-Bt-BV PK#b#Sb#X
 8#JKS 3 %cq41S#Z
 5#<- 111In-Bt-BV>#<#
 KZ8 111In-BV b#0#< +# #
 #KMF#b76#KS



2 bLWG@
 6SQI 3. 7MBq b ⁹⁰Y-BV \

7. 4MBq b ⁹⁰Y-Bt_{3.5}-BV+
 S\$BV D)Y g
 \$Z \$ <= @
 3QZ ^ +)Y @
 KS (W 4 p<0.01)g \$
 \$D\ ⁹⁰Y-Bt_{3.5}-BV+
 \$Z \$D Y \$
 \$M@I \$
 22| 29 %BZ ⁹⁰Y-Bt_{3.5}-BV+
 \$+ \$@ 1? \$
 BV (p<0.05) GbG\ Bt_{3.5}-BV
 \$C@
 G@b @) YZ
⁹⁰Y 1/ b\$ QI 0
 G@G@S
 Vb)Y@S
 \$ BMA@KZG@Mvb@



4.

⁹⁰Y 1\$- \$ @ VEGF 7gb @

3 >Z\$e ...

7\$10E

1 6

q Yudistiro R, Hanaoka H, Katsumata N, Yamaguchi A, Tsushima Y. Bevacizumab radiolimmunotherapy (RIT) with accelerated blood clearance using the avidin chase. Mol Pharm, 15, 2165-73 (2018). 1w

Q@

1 6

q Hanaoka H, Radiolimmunotherapy of triple negative breast cancer using ⁹⁰Y-DTPA-bevacizumab. 22 G@X@ ISRS 2017> , 2017 "

WF

0 6

WF

B)WF

0 6

N)WF

0 6

WJ

D.

K

4> 2@)°

(1)2(*

2(*

,<, 0

B-

W-

(HANAOKA, hirofumi)

d2@B

W@

4B

W@W@

B

TM5

2B

8 B> 50361390

(2)2* *

K

dB

BZ

|

% c

%

b +01 \ 2i

8Z

Mvb@Su

% b

x 2B Y

b 7.

-

-

\ b 0|3:.. _ ö YCvbçC@

2B Y

_ 6i M

Ob0 x 2i

c

2@

-

I rM