

自己評価報告書

平成23年 5月 8日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008年～2011年

課題番号：20591435

研究課題名（和文） Y-90 標識抗 CD20 抗体治療におけるリンパ球の放射性組織障害に関する検討

研究課題名（英文） Evaluation of radiotoxicity to lymphocytes after Yttrium-90-labelled monoclonal anti-CD20 antibody therapy.

研究代表者

渡邊 直人 (WATANABE NAOTO)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：40210926

研究分野：放射線医学・核医学

科研費の分科・細目：医歯薬学・放射線医学

キーワード：イットリウム90、標識抗体治療、リンパ球、放射性組織障害、小核試験

1. 研究計画の概要

腫瘍細胞に CD20 が発現している B 細胞リンパ腫に有効と考えられている Y（イットリウム）-90 標識抗 CD20 抗体（ゼバリン）が認可されている。Y-90 標識抗 CD20 抗体を用いて放射線内部照射治療した場合には、臨床的に白血球数減少などの重大な副作用が生じることがある。しかし、細胞自体にはどのような副作用としての放射線障害がでるのか、詳細は現在まで解明されていない。そこで、B 細胞リンパ腫に対する Y-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射線内部照射治療について、血液の中で最も放射線感受性が高いと考えられているリンパ球に対して、どの程度の放射性組織障害が出現するのか、小核試験を用いて基礎的に解明しようと考えた。遺伝子レベルの障害性が間接的に評価可能である小核試験を、我々独自に発展改良させた小核試験変法として用いて、治療患者リンパ球を単離、対象にして評価する。治療前後のリンパ球の小核細胞出現数を比較することで、治療後の放射性組織障害の程度を明らかにする。正常者リンパ球を外部照射して、小核細胞数と照射量の関係から求めた標準線より、治療におけるリンパ球自体の被曝線量を推定することが可能である。治療後の放射性組織障害の経時変化を追跡することで、影響が時間的にいつまでどの程度残存するかを明らかにすることが可能となる。

2. 研究の進捗状況

以前より我々は、アイソトープ治療に小核試験を用いて、リンパ球に対する放射性組織障害に関する検討を重ねて報告してきた。しか

し、小核試験は DNA の損傷を小核出現として間接的に検出する評価方法であり、DNA 損傷検出としては感度が低いと考えられるようになった。研究代表者の研究施設の移動により小核試験の細胞培養が困難になって、新しい評価法導入が必要となった。DNA 損傷検出の点ではより感度の高い手法であると考えられる γ -H2AX を用いる評価法を、新たな検討方法として確立を試みた。 γ -H2AX は DNA 損傷部位に集積することが知られており、同蛋白質に対する抗体で細胞の免疫染色を行うと、DNA 損傷部位が核内の点として染色され、光学顕微鏡で DNA 損傷の個数を数えることができる。方法：正常者（5名）より採血し正常リンパ球を遠心分離して、in vitro で段階的に X 線照射を行い（それぞれ 0.5Gy, 1Gy, 1.5Gy, 2Gy を外部照射）、リンパ球を特殊スライドガラス上にホルマリン固定する。固定したリンパ球には抗 γ -H2AX 抗体で反応させる。反応後、スライド上に固定してあるリンパ球を 2 次抗体で蛍光免疫染色し、光学顕微鏡下で DNA 損傷の個数を計測する。結果：DNA 損傷の個数と外部照射数量との間には正の相関がみられた。従って、本研究のリンパ球に対する放射性組織障害の基本的評価法として、我々の新しい評価方法が確立できたと考えられる。Y-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射線内部照射治療患者一例のみ検討した。治療後一日のみの採血しかできず、リンパ球の状態が悪く DNA 損傷は計測困難だった。

3. 現在までの達成度

③やや遅れている。

 γ -H2AX を用いる評価法は、リンパ球に対す

る放射性組織障害を評価する方法として、基礎的には現在までの研究結果から確立できたと考えられる。しかし、Y-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射線内部照射療患者の症例数は極めて少ないのが現状である。それが主な原因で、臨床的検討が困難なことより臨床検討の研究の進捗がやや遅れている。

4. 今後の研究の推進方策

基礎的検討では、今後はさらに正常者（正常リンパ球）を増やして検討することで、X 線被曝と DNA 損傷数の相関からリンパ球に対する放射性組織障害の標準相関直線を作成する予定である。臨床的検討では Y-90 標識抗 CD20 抗体を用いた放射線内部照射療患者は非常に少ないが今後はさらに患者で検討する計画予定である。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

道合万里子、高橋知子、谷口充、渡邊直人、利波久雄、絹谷清剛。アイソトープ治療におけるリンパ球の放射線組織障害評価に関する基礎的検討。日本核医学会総会。埼玉県さいたま市大宮ソニックシティ。平成 22 年 11 月 11 日