

Investigating the Therapeutic Potential of Non-Radioactive and Radioactive Copper Isotopes for Targeted Drug Delivery in Cancer Treatment

メアリー アルフォンス ジョージ ミカイル

<https://hdl.handle.net/2324/7363859>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (学術), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名	Mary Alfonse George Mikhail		
論 文 名	Investigating the Therapeutic Potential of Non-Radioactive and Radioactive Copper Isotopes for Targeted Drug Delivery in Cancer Treatment (がん治療における標的薬物送達のための非放射性および放射性銅同位体の治療可能性の調査)		
論文調査委員	主査 九州大学	教授 林 信哉	
	副査 九州大学	准教授 片山一成	
	〃 九州大学	准教授 橋爪健一	

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

がんの代表的治療法の一つである放射線療法では、従来から用いられている外部からの放射線照射に加えて、近年、放射性同位元素を用いた薬剤を体内に投入し患部へ導入することで効率的に治療を行なう内部照射法が用いられ始めている。また、診断の分野では、従前からの超音波エコーや X 線 CT だけでなく、放射性同位体を用いた CT や MRI 等の高精度診断法が行なわれている。このように放射線を用いた診断・治療法は不可欠なものとなっているが、一方で被ばく許容量以下での使用が必須であり、診断・治療の回数に制限がある。放射性同位元素を用いた診断・治療での被ばく量を最低限に抑えるために、診断および治療を一度に行う方法（セラノスティクス）が提案され実用化され始めている。しかしながら、現状では放射性同位元素として高価かつ製造量が少ないイットリウムやヨウ素の同位体が必要であり、医療費が非常に高額となることが問題となっている。

本研究では、セラノスティクス用放射性同位元素をより安価で多量に製造することを目的として、亜鉛から放射性銅 ($^{64,67}\text{Cu}$) を製造する過程での、特に $^{64,67}\text{Cu}$ の効果的な精製方法を検討した。また、 ^{64}Cu の抗がん効果を確認するための予備調査として、ナノ薬物送達システムポリイオン複合体 (PIC) に内包させた非放射性銅を数種類のがん細胞に作用させ、非放射性銅の標的がん治療効果を明らかにする実験的研究を行った。これらのことから以下の結果を得ている。

- (1) 加速器ベースの中性子技術を使用して、高純度の天然酸化亜鉛から $^{64,67}\text{Cu}$ を生成した後、シングルステップ陽イオン交換クロマトグラフィー技術を使用して $^{64,67}\text{Cu}$ を分離および抽出した。本アプローチにより、100 g の出発物質に対して約 5 時間という比較的短い操作時間枠内で、最初に生成された銅の 94.4 % という高い抽出効率で、不純物である ^{65}Zn ($T_{1/2} = 245$ 日) の含有量が十分に低い非常に純度の高い放射性銅サンプルが得られている。

- (2) 銅放射性同位体を患部に輸送するために適切な薬物送達システム (DDS) を検討している。比較的内径が大きながん細胞血管のみに薬剤を導入するために、粒径のコントロールが容易な DDS としてポリイオン複合体 (PIC) に着目している。PIC ミセル内への銅のカプセル化効率を評価するために、走査型電子顕微鏡(SEM-EDX)を使用しミセル内に非放射性銅が存在することを確認している。薄層クロマトグラフィー (TLC) を用いることで各条件における放射性銅のカプセル化効率を可視化している。放射性銅を DOTA でキレート化した場合にカプセル化効率が最も高くなることを明らかにしている。
- (3) 非放射性銅が内包された PIC ミセルの細胞への影響 (細胞毒性) を確かめることを目的として、正常細胞と三種類のがん培養細胞を用いた *in vitro* 実験を行っている。予備的実験として、銅を内包していない PIC ミセルのみを細胞に作用させた結果、いずれの細胞も増殖能に変化はなく PIC ミセル自体には細胞毒性が無いことを確認している。
- (4) 非放射性銅が内包された PIC ミセルを各種細胞に作用させた結果、正常細胞は細胞数に変化はなく影響を受けないが、口腔がん培養細胞である HSC-3 は Cu^{2+} に曝されることで細胞数が 62%程度減少し、一方で Hep-G2 および MCF-7 細胞は Cu^{2+} により細胞数が増加する場合があることが示されている。正常細胞は、Warburg 効果により細胞内の抗酸化物質により Cu^{2+} が細胞内で生成する活性酸素を消去できるが、代謝で酸素を多用しないがん細胞は抗酸化物質を保持しておらず、活性酸素の影響を受けやすいことが Cu^{2+} による細胞毒性のメカニズムであると結論付けている。
- (5) 銅のキレート剤である DOTA により細胞から銅を除去した場合の正常細胞およびがん細胞の変化を調べている。DOTA の導入により HSC-3 および Hep-G2 の細胞数はそれぞれ 90%および 63%減少したが、MCF-7 細胞の増殖は腫瘍微小環境における DOTA の不安定性により、約 2 倍に増加することを明らかにしている。

以上要するに、本論文は、クロマトグラフィーによる新規精製方法を用いて、亜鉛から生成した放射性銅の高効率抽出を達成し、放射性医薬品を安価で大量に製造できる可能性を示した。また、非放射性銅の細胞への添加もしくは細胞からの除去が細胞増殖に与える影響およびその際の非放射性銅の作用機序を明らかにし、将来の放射性銅によるがん治療の実現可能性を示した。これらの結果は、放射線化学および放射性医薬品学に寄与するところが多い。よって博士 (学術) の学位に値すると認める。