



Title	Iodine-131 Labeled Fibronectin : Potentil Abent for Imaging Atherosclerotic Lesion and Thrombus
Author(s)	上原, 章
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36899
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	うえ 上	はら 原	あきら 章
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	8 9 4 9	号
学位授与の日付	平成 2 年 2 月 2 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
学位論文題目	Iodine-131 Labeled Fibronectin : Potential Agent for Imaging Atherosclerotic Lesion and Thrombus (アイソトープ標識フィブロネクチンを用いた動脈硬化性病変評価 法の開発)		
論文審査委員	(主査) 教 授 鎌田 武信 (副査) 教 授 小塚 隆弘 教 授 井上 通敏		

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

フィブロネクチン (FN : fibronectin) は、分子量約44万の非常に粘着性の強い糖蛋白で、フィブリン、コラーゲン、血小板などと特異的に結合し、また、早期の粥状硬化性病変である fibrous plaque に多く分布するとされ、FNの動脈硬化性病変との関係が注目されている。本研究では、ヒト血漿FNを放射性同位元素 (RI : radioisotope, ^{131}I , ^{111}In) で標識する方法を新たに開発することにより、早期動脈硬化性病変におけるFNの由来を明らかにし、さらに、ガンマカメラで動脈硬化性病変を非侵襲的に体外計測することにより、血栓形成などの動脈硬化症の病態解明と血栓の局在診断に臨床応用することを目的とした。

(方法ならびに成績)

1) ヒト血漿FNのRI標識法 :

ヒト血漿FNの純度はHPLCにて検定し99.0% (Dimer96.7%, Monomer2.3%) であった。 ^{131}I 標識は、酸化剤である IODO-GENを用いて標識し、Sephadex-G50カラムによる gel ろ過により精製した。標識率は $82 \pm 10\%$ で、比放射能は $0.4 \sim 0.6 \text{ mCi/mg}$ であった。 ^{111}In 標識は、bifunctional chelating agent である bicyclic DTPA anhydrideを用いて行った。なお、標識の際に使用する溶媒中の金属 (特に Fe) はあらかじめイオン交換樹脂で除去した。DTPAとFNの混合モル比の検定により、至適混合モル比は10 : 1とした。非結合の ^{111}In は、cut off 分子量1万の Molcut unit による ultrafiltration で除去した。標識率は70~90%, 比放射能は $1 \sim 2 \text{ mCi/mg}$ であった。標識後のFNの生理活性は plasma clot を用いて確認した。

2) 血栓モデルの作製:

家兎(雄, 2.8kg前後)を麻酔後, 腹部大動脈までバルーンカテーテルを挿入し, 内膜を擦過する事により剥離した。Evans blue 静脈内投与により内膜の剥離を確認し, Mallory の fibrin 染色により同部分での fibrin 沈着を確認した。

3) R I 標識 F N の内膜剥離部への集積度の評価:

内膜剥離操作 2 時間後に耳静脈より ^{131}I 標識 F N ($120 \pm 60 \mu\text{Ci}$) を投与し, 経時的に採血し, 投与 24, 48, or 72 時間後 (各 $n=5$) に屠殺し大動脈を摘出した。非内膜剥離部 (以下 Control) および内膜剥離部 (以下 Lesion) の単位重量当りの放射能を測定し, 比較することにより集積度を評価した。一部の例では autoradiogram での optical density により評価した。 ^{131}I 標識 F N, ^{111}In 標識 F N の臓器分布測定も行った。内膜剥離部への R I 標識 F N の集積の特異性は, ^{131}I 標識 human serum albumin (HSA) を用いて確認した。体外計測はガンマカメラを用いて行い, R I 標識 F N 投与 24, 48 時間後に生体内分布を撮像した。コリメーターは, ^{131}I には高エネルギー用, ^{111}In には中エネルギー用を用いた。

家兎血中での ^{131}I 標識 F N の $T_{1/2}$ は 15.2 ± 2.8 時間であった。家兎腹部大動脈内膜剥離部分への ^{131}I 標識 F N の強い集積が認められ, 投与 24, 48, および 72 時間後の Control to Blood は 0.4 ± 0.1 , 0.5 ± 0.1 , 0.4 ± 0.1 であるが, Lesion to Blood は 3.7 ± 1.3 , 6.1 ± 2.9 , 7.1 ± 2.5 であり, また 48 時間後の autoradiogram でも明らかな差が示された (optical density ratio 10)。臓器別では肝臓に多く集積した。体外計測結果では, ^{131}I 標識 F N および ^{111}In 標識 F N の投与例では内膜剥離部分に一致して陽性像を得たが, 後者の方がより明瞭に抽出された。

(総括)

- 1) ヒト血漿 F N の無菌的な R I (^{131}I , ^{111}In) 標識法を開発し, 生体内投与可能な R I 標識 F N の作製を可能とした。
- 2) R I 標識 F N は家兎腹部大動脈内膜剥離部への強い集積を示し, 血漿 F N が早期動脈硬化性病変の形成に関与することを明らかにした。
- 3) R I 標識 F N 投与により, ガンマカメラで家兎腹部大動脈内膜剥離部を可視化でき, これにより体外的な血栓の局在診断や動脈硬化性病変の評価を可能とした。

論文の審査結果の要旨

本研究は, 近年注目を集めている高分子糖蛋白である血漿フィブロネクチンに無菌的に放射能同位元素を標識し, 生体内投与可能な R I 標識フィブロネクチンを作成した。これを用いて家兎の血栓性病変部への集積性を検討し, さらにシンチグラムによる体外計測を行うことにより, 初めて in vivo にて血漿フィブロネクチンの病変部への集積を体外的に計測することを可能とした。この研究は, 動脈硬化とフィブロネクチンの関係を解明する上で極めて重要であり, 博士論文に値するものであると考える。