

Title	Noninvasive localized delivery of Herceptin to the mouse brain by MRI-guided focused ultrasound-induced blood-brain barrier disruption
Author(s)	木下, 学
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47395
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	木下 学 <small>きのした まなぶ</small>
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 20987 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	Noninvasive localized delivery of Herceptin to the mouse brain by MRI-guided focused ultrasound-induced blood-brain barrier disruption (MRI 下誘導集束超音波による血液脳関門開放を利用したマウス中枢神経系へのハーセプチンの非侵襲的局所投与)
論文審査委員	(主査) 教授 吉峰 俊樹 (副査) 教授 佐古田三郎 教授 中村 仁信

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

脳腫瘍の治療に際して血液脳関門の存在が薬剤の脳への移行を阻害し治療を複雑化しており、血液脳関門を超えて薬剤を到達させる手段の開発が求められている。その一方で超音波は様々な生体作用を及ぼすことができることが知られており、超音波造影剤と超音波の併用によって血管の透過性を亢進させ間質組織に血管内の薬物等を輸送できることが知られている。

本研究では、乳癌に対する抗体をベースとした化学療法剤である Herceptin を同手法を用いて MRI ガイド下に、限局して脳へ輸送することが可能であることの証明をマウスの実験系で試みた。

〔 方法ならびに成績 〕

超音波照射野を 0.69 MHz の PZT 素子による集束超音波にて構成し 1.5 ないし 3.0 T の MRI を照射野の同定ならびに血液脳関門の開放度モニタリングのために用いた。実験動物は超音波と MRI で構成された実験台に設置され、T1 強調画像を撮影した。T1 強調画像で照射野の解剖学的位置関係を確認し、照射標的を決定した。次に Herceptin (20 mg/kg) と超音波造影剤である OPTISON が経静脈的に投与され、超音波照射が行なわれた。超音波照射後、ガドリニウム MR 造影剤を投与し、T1 強調画像を撮影し、血液脳関門の開放度が画像上モニタリングされた。4 時間後実験動物より脳を採取し、Herceptin の組織内濃度、組織障害度が計測された。

超音波照射を行っていない組織中の Herceptin は 9 例中 8 例において検出できず、1 例においてのみ 1032 ng/g の Herceptin が検出されたのみであった。その一方、0.6 ないし 0.8 MPa 超音波照射を受けた個体においてはそれぞれ 1504±396 (n=4)、3257±1316 (n=9) ng/g の Herceptin が組織より検出された。0.8 MPa で照射された個体の方が有意に 0.6 MPa 照射群に比べ、Herceptin の組織内濃度が高かった。MRI でモニタリングされた血液脳関門の開放度と Herceptin の組織内濃度は正の相関を示した。HE ならびに TUNEL 染色による組織障害の評価では、0.6 MPa 照射群においてはわずかな赤血球の血管外漏出を認めるのみであったが、0.8 MPa へと音圧を上昇させると組

織障害度は強くなった。TUNEL 染色でも超音波照射野内においてアポトーシスを引き起こしている細胞集団を認めた。

[総 括]

これらの結果より MRI ガイド下の集束超音波照射によって限局した脳実質への Herceptin をはじめとした抗体の輸送が可能であることが証明された。本手法は今後の悪性脳腫瘍をはじめとする種々の中枢神経系病変に対する治療法として有効な手段となりうることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は MRI ガイド下集束超音波により血液脳関門の開放が可能であり、抗体ベースである化学療法剤 Herceptin を中枢神経系へ到達させる手段のひとつとなりうることの検証を試みた。超音波照射を行っていないネズミ脳組織中の Herceptin は9例中8例において検出できず、1例においてのみ 1032 ng/g の Herceptin が検出されたのみであった。その一方、0.6 ないし 0.8 MPa 超音波照射をうけた個体においてはそれぞれ 1504 ± 396 (n=4)、 3257 ± 1316 (n=9) ng/g の Herceptin が組織より検出され、MRI でモニタリングされた血液脳関門の開放度と Herceptin の組織内濃度は正の相関を示した。これらの結果より MRI ガイド下の集束超音波照射によって限局した脳実質への Herceptin をはじめとした抗体の輸送が可能であることが証明された。本手法は今後の悪性脳腫瘍をはじめとする種々の中枢神経系病変に対する治療法として有効な手段となりうることが示唆され、学位に値する研究と認める。