



Title	Preclinical Evaluation of Radiation-Induced Toxicity in Targeted Alpha Therapy Using [211At] NaAt in Mice: A Revisit
Author(s)	劉, 雨薇
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/85343
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	劉 雨薇
論文題名 Title	Preclinical Evaluation of Radiation-Induced Toxicity in Targeted Alpha Therapy Using [^{211}At] NaAt in Mice: A Revisit (アルファ線核種アスタチン-211に関する毒性の検討)
論文内容の要旨 [目 的(Purpose)] Radioactive iodine (RAI) therapy is used for the treatment of patients with differentiated thyroid cancer. However, a percentage of patients show insufficient therapeutic effect or suffer from recurrence or metastases and become RAI-refractory during follow-up. For these patients, a more effective treatment is needed and ^{211}At , an alpha-emitter which has similar chemical properties to iodine and is used in targeted alpha therapy, is thought to be ideal. We recently reported the dose-dependent therapeutic effect of ^{211}At -NaAt in differentiated thyroid cancer xenograft models. However, radiation-induced toxicity has not been thoroughly evaluated using the ^{211}At -NaAt solution with ascorbic acid. In the present study, we aimed to evaluate the radiation-induced toxicity of different doses of ^{211}At -NaAt solution at different time points to estimate the time-dependent toxicity.	
[方法ならびに成績(Methods/Results)] Biodistribution of ^{211}At -NaAt was measured in normal ICR mice ($n = 12$), absorbed doses in the major organs were calculated. Groups of ICR mice ($n = 60$) were injected with 0.1 MBq or 1 MBq of ^{211}At -NaAt, using saline as the control group ($n = 30$). Body weight and food intake were followed up for 60 days. Blood cell counts and serum level of biochemical parameters were measured 3, 7, 15, 29, 60 days after injection. Histological analyses of the major organs with hematoxylin and eosin staining were performed. Biodistribution study revealed a high-absorbed dose in the thyroid gland, stomach, bladder, heart, lungs, spleen, kidneys, and testis. The 0.1 MBq group showed no abnormalities. The 1 MBq group showed decreased body weight and food intake. Histological analysis showed atrophy and fibrosis in the thyroid gland, a transient hypospermatogenesis in the testis on day 29 was found in one mouse. Hematological toxicity was mild and transient. The total cholesterol, albumin, and total protein increased with no signs of recovery, which was considered to be caused by hypothyroidism.	
[総 括(Conclusion)] High-dose administration of ^{211}At -NaAt showed transient toxicity in the white blood cells and testis without severe hematological or renal toxicity, suggesting its tolerable safety as targeted alpha-therapy for differentiated thyroid cancer in the 1MBq group.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 劉 雨薇	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 富山 恵幸
	副 査 大阪大学教授 福地 一樹
	副 査 大阪大学教授 小川 和彦
論文審査の結果の要旨	
甲状腺がんに対して、従来はヨウ素131内用療法を使用している。しかしながら、ヨウ素131に抵抗する患者がいるため、より治療効果が高い治療法は必要である。アルファ線内用療法はアルファ線による内部放射線治療であり、放射性核種を含んだ薬剤を病巣に選択的に取り込ませて放射線を照射するもので、大きな治療効果が期待されています。 アスタチン211はハロゲンの一員として、ヨウ素131と同様にNISを通じて細胞に取り込まれる上、アルファ線を放出するので、難治性甲状腺がんに対する新治療法である。先行研究では甲状腺がんモデルにおける、アスタチン211の有用性を検討したが、本研究はアスタチン211の毒性を検討した。 本研究は正常マウスにおける、アスタチン211の安全性を検証することで、アスタチン211の臨床使用の可能性を支持するものである。この成果は、アルファ線核種内用療法を臨床応用するための前臨床段階の基礎実験であり社会への貢献度は大きいと期待され、学位に値するものと認める。	