



Title	Research and Development of ^{211}At -Labeled Gold Nanoparticle Conjugated Antibody for Targeted-Alpha Therapy and In Vitro Anti-Inflammatory Study of Limonoids Isolated from Chisocheton Plants
Author(s)	Hilmayanti, Erina
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/98716
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 : OUCA

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

The University of Osaka

Abstract of Thesis

Name (Erina Hilmayanti)	
Title	<p>Research and Development of ^{211}At-Labeled Gold Nanoparticle Conjugated Antibody for Targeted-Alpha Therapy and <i>In Vitro</i> Anti-Inflammatory Study of Limonoids Isolated from <i>Chisocheton</i> Plants (211At標識金ナノ粒子結合抗体を用いたα線核医学治療薬の開発研究 およびチソケトン植物から単離されたリモノイドの抗炎症作用に関する研究)</p>
<p>Abstract of Thesis</p> <p>(Topic 1)</p> <p>Targeted alpha therapy (TAT) is a promising approach for cancer treatment, utilizing the exceptional properties of alpha-particles, ionizing radiation consisting of two protons and two neutrons that are emitted during radioactive decay also called alpha-decay. It has characteristics including high linear energy transfer in a limited path length. To enhance the efficacy of the alpha-particles, we developed a targeted alpha molecule comprising astatine-211(^{211}At), 5 nm gold nanoparticles (AuNPs), and an anti-EpCAM antibody (α-EpCAM) that target Epithelial Cell Adhesion Molecule (EpCAM), a transmembrane glycoprotein prevalent in cancer stem cell membranes, to improve the radiotherapy effect. In this study, the antibody-conjugated AuNPs named AuNPs@α-EpCAM and its reduced counterpart, AuNPs@Red α-EpCAM, exhibited remarkable internalization in human pancreatic cancer cell line PANC-1 cells. After labeling, [^{211}At]AuNPs@α-EpCAM and [^{211}At]AuNPs@Red α-EpCAM significantly induced double-strand breaks and effectively inhibited PANC-1 cell growth. In the <i>in vivo</i> study, the accumulation of [^{211}At]AuNPs@α-EpCAM in the tumor tissue reached approximately 4.8% (%ID) 24 hours after intravenous injection. Furthermore, the ^{211}At labeled antibody conjugated gold nanoparticles demonstrated a significant antitumor activity that significantly suppressed tumor growth in a pancreatic cancer model via intravenous administration. This study highlights the promising therapeutic potential of ^{211}At-labeled antibody-conjugated nanoparticles, specifically targeting the EpCAM protein, for targeted treatment of pancreatic cancer.</p> <p>Keywords: Astatine-211(^{211}At), anti-EpCAM antibody, gold nanoparticles; targeted alpha-particle therapy, PANC-1</p> <p>(Topic 2)</p> <p><i>Chisocheton</i> plants from the family Meliaceae have traditionally been used to treat several diseases; however, scientific evidence is limited. The most abundant chemical constituents of this plant are limonoids, which are known for their various biological activities including anti-inflammatory effects. However, the anti-inflammatory effects and underlying mechanisms of action of the constituents of <i>Chisocheton</i> plants have not yet been fully explored. In this study, we evaluated the anti-inflammatory activity of 17 limonoid compounds from the <i>Chisocheton</i> plant primarily by measuring their inhibitory effects on the production of pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18), and monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated THP-1 cells using an ELISA method. Compounds 3, 5, 9, and 14-17 exhibited significant activity inhibiting the evaluated pro-inflammatory markers, with IC_{50} values less than 20 μM and a high selectivity index (SI) range. Compounds 3, 5, 9, and 15 significantly suppressed the expression of phosphorylated-p38 MAPK in LPS-stimulated THP-1 cells. These findings support using limonoids from <i>Chisocheton</i> plants as promising candidates for anti-inflammatory therapies.</p> <p>Keywords: limonoid; <i>Chisocheton</i>; anti-inflammatory; Meliaceae</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名 (Erina Hilmayanti)		
論文審査担当者	(職)	氏名
	主査 教授	深瀬 浩一
	副査 教授	兼田(中島) 加珠子
	副査 教授	樺山 一哉
	副査 教授	島本 啓子

論文審査の結果の要旨

Erina Hilmayanti 氏の博士論文研究「Research and Development of ^{211}At -Labeled Gold Nanoparticle Conjugated Antibody for Targeted-Alpha Therapy and In Vitro Anti-Inflammatory Study of Limonoids Isolated from Chisocheton Plants (^{211}At 標識金ナノ粒子結合抗体を用いた α 線核医学治療薬の開発研究およびチソケトン植物から単離されたリモノイドの抗炎症作用に関する研究)」について、論文審査を実施した。

α 線核医学治療 (TAT) は、新しいがん治療として注目されている。 α 線の短い飛程により、周囲の正常細胞に対するダメージを最小限に抑えつつ、その高い運動エネルギーにより標的のがん細胞に対して強力な治療効果を発揮する。Astatine-211 (^{211}At) は、ビスマス-209 (^{209}Bi) に α 粒子を照射することにより生成され、加速器を用いて安定的に製造される。半減期は 7.2 時間であり、 ^{211}At 医薬の製造は速やかに行う必要があるが、投与後の放射能の消失は早い。大阪大学では、 ^{211}At の高い抗腫瘍効果を確認しており、 ^{211}At 創薬研究が進行中である。

TATにおいては、がん細胞への選択性的なデリバリーならびに取り込みが鍵を握る。所属研究室では、 ^{211}At と金が高い親和性を有することに着目し、高効率ならびに速やかな金ナノ粒子の ^{211}At 標識法が開発され、 ^{211}At を吸着させた金ナノ粒子が腫瘍への局所投与ならびに静脈投与と EPR 効果を利用したがんへのデリバリーで強力な抗がん効果を示すことが見出されていた。Erina 氏は、より積極的にがん細胞にデリバリーするために、上皮細胞接着分子 (EpCAM) を標的とする抗体に着目した。EpCAM は大腸癌・肝細胞癌・前立腺癌をはじめとする上皮系腫瘍の癌幹細胞で高度に発現している分子である。Erina 氏は、5 nm の金ナノ粒子 (AuNPs) に抗 EpCAM 抗体と AuNPs@ α -EpCAM、抗体を還元して半抗体とした化合物を金ナノ粒子に導入した AuNPs@Red α -EpCAM を合成した。これらはヒト膵臓腺癌由来細胞株 PANC-1において、顕著な細胞内在化を示した。 ^{211}At 標識化は迅速かつ効率的に行われ、得られた [^{211}At]AuNPs@ α -EpCAM および [^{211}At]AuNPs@Red α -EpCAM は、DNA 二重鎖切断を著しく誘発し、PANC-1 細胞の成長を効果的に抑制した。マウスを用いた体内分布研究では、静脈注射後 24 時間で腫瘍組織への [^{211}At]AuNPs@ α -EpCAM の蓄積が約 4.8% (%ID) に達した。さらに、 [^{211}At]AuNPs@ α -EpCAM は、静脈投与により膵臓癌モデルマウスにおいて腫瘍の成長を有意に抑制する顕著な抗腫瘍活性を示した。 [^{211}At]AuNPs@Red α -EpCAM も同様の効果を示した。以上のように、Erina 氏は抗体を導入した金ナノ粒子の α 線核医学治療における有効性を示した。また α 線照射による特徴的な細胞死の形態も見出した。

一方、Chisocheton 植物由来の 17 種類のリモノイド化合物の抗炎症活性を評価した。LPS で刺激した THP-1 細胞において、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、MCP-1 などの炎症性サイトカインの產生抑制作用を調べ、抗炎症作用を示す複数の化合物を見出した。これらは、Chisocheton 植物由来のリモノイドが抗炎症療法の有望な候補であることを示唆するものである。

以上のように Erina 氏は ^{211}At 標識金ナノ粒子結合抗体を用いた TAT 研究および Chisocheton 植物由来リモノイドの抗炎症作用に関する研究に優れた成果をあげた。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。