

腫瘍内への薬品浸透

Rupak K. Banerjee (米国, オハイオ州 Cincinnati, シンシナティ大学);

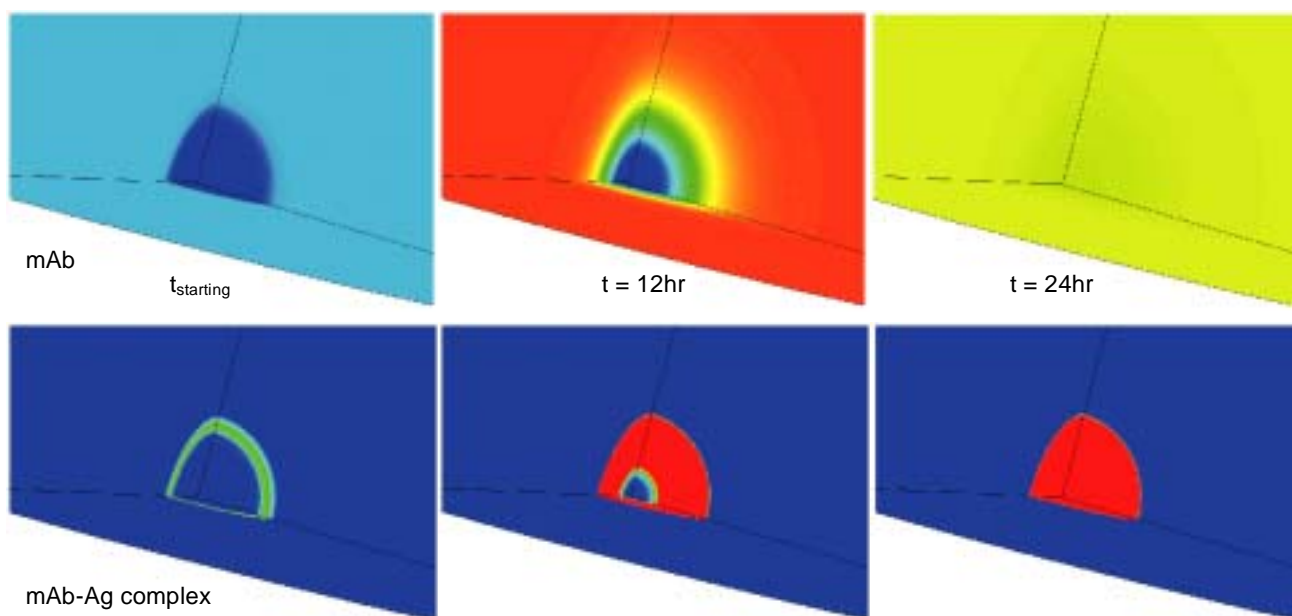
Cynthia Sung (米国, メリーランド州 Rockville, Human Genome Sciences, Inc.);

Peter M. Bungay, Robert L. Dedrick (米国, メリーランド州 Bethesda, 米国国立衛生研究所);

William W. van Osdol (米国, カリフォルニア州 Mountain View, ALZA Corporation)

正常な組織に埋もれた腫瘍に対して, 全身投与された薬品を送達する新技术を検討するための, 画像診断と治療を一体化した研究が実施されています. この抗体にもとづく単純な試験計画では, モノクローナル抗体 (mAb: monoclonal antibody) を放射性核種で標識します. 放射標識した mAb は患者の血流に注入されます. 血漿によって患部に運ばれた mAb は, 結節の間質部へと拡散し, 腫瘍の抗原 (Ag: antigen) を標的としてそれらと結合します. 過剰な mAb は腫瘍結節外に拡散し, 毛細リンパ管によって周囲の正常な組織から除かれます.

正常な組織領域に埋もれた球状の腫瘍結節を使用して, FIDAP でこのプロセスの 3 次元シミュレーションを実施しました. mAb, 腫瘍 Ag, および腫瘍領域内で mAb が Ag と結合して生成される mAb-Ag 複合体の非定常の濃度を追跡するために, 化学種輸送方程式を解きました. 化学種方程式のソースとシンクには, (腫瘍の内向きと外向きの両方向の) 拡散と(腫瘍内)反応が含まれています. 結果は, 正常組織における拡散勾配がどのように腫瘍内の mAb の浸透(分散と消費)に影響するかの説明に役立っています. FIDAP シミュレーションの



球状腫瘍へのモノクローナル抗体(mAb)の吸収(上)および腫瘍抗原(Ag)との結合(下). t_{starting} で, mAb は正常組織に浸透してから腫瘍内に入り, Ag と結合開始. 12 時間後, 正常組織の mAb レベルが最大に達し, 腫瘍内の結合がほぼ完了. 24 時間後, 正常組織と腫瘍の mAb レベルは低下, 腫瘍内の Ag との結合は完了.

目的の1つは、腫瘍結節のみに限定されていた以前のモデルで、どの程度近似が実現していたかを検証することにあります。以前のモデルは、腫瘍表面の境界条件にもとづいて腫瘍内のmAb浸透を過剰または過小に予測していました。FIDAPによる結果は、最高精度の浸透時間予測のためには正常組織と腫瘍組織の両方のmAb輸送を組み込んだシミュレーションが必要である、ということをはっきりと示しました。¹

さらに、FIDAPは腫瘍におけるmAb分布の時間的経過に沿ってmAbの拡散率と投与量の影響を調査するのに使用されました。計算はClauss and Jain² および Berk et al.³ で測定されたmAb拡散率の実験値を使用して行われました。Berk et al.³ はClauss and Jain²より約30倍大きい値を報告しています。小さな拡散率値を使用した場合、大きな拡散率値を使用した場合と比べて、mAbが腫瘍結節の中心に達して最大平均濃度にいたるまでに、相当長い時間が必要でした。また、小さい拡散率ではmAbピークレベルの低下がみられました。

大きなmAb拡散率を使用した測定の方が精度が高いとすると、これは画像診断と治療を行う上で重要な意味を持ちます。大きなmAb拡散率を使用すると、小さな拡散率の場合と比べて、初期には腫瘍部の濃度が高くなるかもしれませんが、腫瘍周辺の正常組織のmAb濃度も同様に高くなるので、患部の検出は難しくなります。また、後期には、腫瘍からのmAbの流出が速くなるので治療効果を弱めるかもしれません。さらに、拡散率を大きくすれば抗体の投与量を抑えられるかどうかという問題も出てきます。容量の大きな器官での吸収を考慮すると効果的に減らせる投与量には限界があるので、この可能性は慎重に検討する必要があります。今後も調査が必要ですが、明らかに、この研究は腫瘍の発見と治療のために抗体が吸収される状況を解明する新たな手がかりとなるでしょう。

参考文献:

1. R.K. Banerjee, C. Sung, P.M. Bungay, R.L. Dedrick and W.W. van Osdol, *Annals of Biomedical Engineering*, 30, p. 828-839, 2002.
2. M.A. Clauss and R.K. Jain, *Cancer Res.* 50, p. 3487-3492, 1990.
3. D.A. Berk, F. Yuan, M. Leunig and R.K. Jain, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94, p. 1785-1790, 1997.