




## 学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第479号	氏名	ISHII ISHIKAWA RYOICH
審査委員会委員	主査氏名	石井 圭亮 	
	副査氏名	白尾 国昭 	
	副査氏名	石井 圭亮 	
<p>(論文題目) Molecular interactions between anticancer drugs and iodinated contrast media: An in vitro spectroscopic study (抗癌剤とヨード造影剤との分子間相互作用：インビトロにおける分光学的研究)</p> <p>(要旨)</p> <p>【目的】担癌患者の治療方法の一つとして選択的動注化学療法がある。同療法では抗癌剤に混合したヨード造影剤の病巣への移行を、抗癌剤の分布とみなしているが、実際に両者の分布が一致していることを証明した研究はない。今回申請者らは、フーリエ変換赤外分光分析法 (FT-IR) と紫外・可視分光分析法 (UV-Vis) を用いて、種々の抗癌剤とヨード造影剤間の分子間相互作用を調べることにより両者間の分布の一致の有無について明らかにした。</p> <p>【試料と方法】ヨード造影剤は iopamidol (IPM) を、抗癌剤は mitomycin C (MTI)、epirubicin hydrochloride (EPI)、cisplatin (CDDP)、5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan hydrochloride (CPT11)、gemcitabine hydrochloride (dFdC)、carboplatin (CBDCA)、oxaliplatin (10HP)、docetaxel trihydrate (TXT)、paclitaxel hydrochloride (TAX) の10種を使用した。 FT-IR法では、抗癌剤単独、IPM単独、抗癌剤+IPM、MTIとEPIとの混合物+IPMのスペクトルを測定し、理論スペクトル(試料単独で測定し合わせたもの)と実測スペクトル(混合物を測定したもの)とを比較した。 UV-Vis測定では、抗癌剤とIPMを純水で溶解し、モル比の異なる混合液を複数作製し、スペクトルを測定した。 FT-IR法は共有結合を持つ原子間の振動に相当する波長で吸収され、UV-Vis法は分子動力学と形状に依存しており、FT-IRとUV-Visスペクトル分析にて変化が確認されれば、分子間相互作用があると推定した。</p> <p>【結果】FT-IR法ではMTI、EPI、CDDP、dFdC、CBDCA、10HP、TXT、TAXの8剤でIPMとの分子間相互作用が認められたが、5-FUとCPT11では認められなかった。UV-Vis法では抗癌剤と造影剤との分子間相互作用は認められなかった。</p> <p>【考察】今回調べた10種の抗癌剤のうち8剤、並びに、MTI+EPIの混合物においてはヨード造影剤との分子間相互作用が見られ、選択的動注化学療法後にCTや透視下で存在するヨード造影剤の分布・停滞は混合した抗癌剤のそれを反映していると示唆された。 FT-IR法では水が介在すると分析が困難となるため、固体の状態での測定した。また、UV-Vis法では今回の条件下では分子間相互作用が見られなかったが、存在は否定できない。今後は動物を用いたより臨床に近い条件(水溶液、温度、pH、モル比など)下で実験を行うことが必要であろうと考えている。</p> <p>本研究は抗癌剤とヨード造影剤の混合液を動注した場合、両者の分布が一致しているかを分子間相互作用の有無で明らかにしたものであり、これらの発表内容を審査委員で合議し、本論文は学位論文(医学博士)に値すると判断した。</p>			

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 ISHII ISHIKAWA RYOICHI

## 論 文 題 目

Molecular interactions between anticancer drugs and iodinated contrast media: An in vitro spectroscopic study

(抗癌剤とヨード造影剤との分子間相互作用：インビトロにおける分光学的研究)

## 要 旨

【目的】切除不能の進行癌に対して、通常全身化学療法や放射線照射が行われるが、その治療成績は十分とは言えない。選択的動注化学療法は、病変を栄養している動脈に直接抗癌剤を注入し、全身化学療法に比し高濃度の抗癌剤を病変に到達させることで、副作用の軽減に加え、病変の局所制御を向上させる治療法である。選択的動注化学療法においては、抗癌剤とヨード造影剤とを混合し、X線透視装置やCTにて確認されるヨード造影剤の分布を、抗癌剤の分布とみなしているが、実際に両者の分布が一致することを証明した研究はない。赤外線は共有結合を持つ原子間の振動に相当する波長で吸収されるが、水素結合などの分子間相互作用によりその振動が変化すると、吸収される波長も変わるため、フーリエ変換赤外分光分析法 (FT-IR) によって得られるスペクトルは変化する。また、紫外・可視分光分析法 (UV-Vis) スペクトルは分子動力学と形状に依存しており、そのスペクトルの変化の有無により、分子間相互作用の有無を確認することが可能である。今回我々は、FT-IR と UV-Vis を用いて、種々の抗癌剤とヨード造影剤間の分子間相互作用の有無について検討を行った。

【方法】ヨード造影剤は iopamidol、抗癌剤は mitomycin C、epirubicin hydrochloride、cisplatin、

5-fluorouracil、irinotecan hydrochloride、gemcitabine hydrochloride、carboplatin、oxaliplatin、docetaxel trihydrate、paclitaxel hydrochloride を使用した。FT-IR では、抗癌剤単独、iopamidol 単独、mitomycin C、epirubicin hydrochloride と iopamidol の混合物から予測される理論的スペクトルを基に、実際測定した iopamidol と種々の抗癌剤混合物のスペクトルとを比較した。

一方、UV-Vis 測定では、iopamidol と抗癌剤を純水で溶解し、モル比の異なる混合液を複数作製し、スペクトルを測定した。

【結果】FT-IR では mitomycin C、epirubicin hydrochloride、cisplatin、gemcitabine hydrochloride、carboplatin、oxaliplatin、docetaxel trihydrate、paclitaxel hydrochloride の抗癌剤単独、ならびに mitomycin C と epirubicin hydrochloride との抗癌剤混合物において、iopamidol との相互作用が確認された。UV-Vis では抗癌剤と iopamidol との分子間相互作用は検出できなかった。

【考察】FT-IR において、水素結合は電気陰性原子(N,O)と電気陰性原子と結合している水素原子(N-H, O-H) との間で形成(N-H...O、O-H...N)される。UV-Vis は芳香環同士とのスタッキングである。後者は濃度が希薄の条件下や水素結合が形成されたことによって構造が変化したため、電化移動相互作用を認めなかった可能性が高く、臨床的に使用する濃度では電化移動相互作用が存在するものと思われる。今回対象とした種々の抗癌剤単独と mitomycin C、epirubicin hydrochloride との抗癌剤混合物において、FT-IR 上、ヨード造影剤との分子間相互作用が認められた結果から、選択的動注化学療法時における X 線透視装置や CT にて確認されるヨード造影剤の分布・停滞は、混合した抗癌剤分布に一致していることが示唆された。

本研究の限界として、一つは、対象としたヨード造影剤は iopamidol のみであり、混合した抗癌剤も 10 種類に限られていた。他のヨード造影剤や抗癌剤では違う結果になる可能性も考慮される。二つめは、FT-IR は水が介在すると分析が困難となるため、今回臨床で用いる液体同士での混合ではなく、固体の状態での測定を行った。さらに、体内環境に近い条件(水溶液、温度、pH、モル比など)下で、動物実験による測定を行うことも今後必要であると思われる。

【結語】FT-IR において、一部の抗癌剤とヨード造影剤との分子間相互作用が確認された。今回の研究結果から、選択的動注化学療法において、X 線透視装置や CT にて確認されるヨード造影剤の分布・停滞は抗癌剤の分布・停滞を反映しているものと考えられた。