

# 論 文 要 旨

Combination Therapy with Lenvatinib and Radiation Significantly Inhibits Thyroid  
Cancer Growth by Uptake of Tyrosine Kinase Inhibitor  
(レンバチニブ併用放射線照射を用いたチロシンキナーゼ阻害剤の取り込み促  
進による甲状腺癌治療)

関西医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座  
(指導：岩井 大 教授)

鈴木 健 介

## 【はじめに】

分化型甲状腺癌（乳頭癌および濾胞癌）は一般に予後良好であるのに対し、高リスク群（進行癌）の予後は不良である。現在、切除不能進行甲状腺癌の治療として放射性ヨウ素（I-131）内用療法や分子標的薬（レンバチニブなど）が用いられるが、これら単独での治療効果には限界がある。頭頸部扁平上皮癌においては化学療法もしくは分子標的薬と放射線照射との併用療法が確立されている一方で、甲状腺癌においてはほとんど検討されていない。そこで我々は、本研究において甲状腺癌に対するレンバチニブと放射線照射との併用療法の抗腫瘍効果を *in vitro/in vivo* において検討し、難治性甲状腺癌の疾患予後を向上させ得る新たな治療法を開発した。

## 【研究方法】

甲状腺分化癌由来細胞株 2 種（K1、FTC-133）に対し、ガンマセル放射線照射器（<sup>137</sup>Cs）を用いた放射線外照射およびレンバチニブの投与をおこない、単独群、併用群における細胞増殖能を評価した。処理後の腫瘍細胞のアポトーシスおよび細胞周期につき、AnnexinV/7-AAD と Propidium iodide (PI) をそれぞれ指標としフローサイトメトリーを用いて解析をおこなった。腫瘍細胞の増殖能の評価として細胞増殖マーカー（Ki-67）を用いた蛍光抗体法で評価した。*in vivo* 実験では、同腫瘍細胞を皮下に移植した担癌マウスを作製し、コントロール群、レンバチニブ単独群、放射線外照射単独群、レンバチニブ+放射線外照射群の 4 群に分け、各群における腫瘍増殖抑制効果を経時的な腫瘍体積計測と摘出腫瘍の重量測定により評価し、比較検討した。摘出組織を用いた免疫組織化学（Ki-67）により、治療効果を病理組織学的に評価した。さらに、併用療法による相乗効果のメカニズムを検証するため、放射線照射の有無による細胞内レンバチニブ取り込みの差異について液体クロマトグラフィー質量分析法（liquid chromatography and mass spectrometry: LC-MS/MS）を用いて解析した。

## 【結果】

*in vitro* 実験において、K1, FTC-133 細胞株いずれにおいても放射線外照射やレンバチニブの単独療法で用量依存的に細胞増殖能の抑制効果を認めた。さらに、両者の併用により細胞増殖能は顕著に抑制された。レンバチニブや放射線照射単独ではアポトーシスの誘導は認めず、細胞周期に有意な変化を認めなかったが、両者を併用すると有意にアポトーシス細胞の増加と G2/M 期の細胞比率の上昇を認めた。同様にこの併用療法群において蛍光抗体法で腫瘍細胞での有意な Ki-67 の発現低下を認めた。*in vivo* 実験においても、レンバチニブと放射線外照射の併用療法で有意な腫瘍増殖抑制効果を認め、両者の併用による相乗効果が示唆された。摘出した腫瘍組織の免疫組織化学では併用療法群において *in vitro* の結果と同様に腫瘍細胞での Ki-67 の発現低下を認めた。LC-MS/MS 法を用いた解析では、放射線外照射 (3Gy) 処理後の細胞において、

細胞内レンバチニブ濃度の有意な上昇を認めた。

**【考察】**

甲状腺癌細胞株と甲状腺癌モデルマウスを用いた *in vitro/in vivo* 実験において、レンバチニブと放射線外照射の併用療法による高い抗腫瘍効果が示された。併用療法の相乗効果のメカニズムとして、アポトーシス誘導、G2/M 期における細胞周期の停止、および放射線照射によるレンバチニブの細胞内取り込み上昇等が複合的に寄与している可能性が示唆された。今後、I-131 あるいは外照射を用いた分子標的薬併用放射線療法が難治性甲状腺癌治療に繋がるものと期待される。