

京都大学	博士（薬学）	氏名	西郡 寛太郎
論文題目	動脈硬化およびがんの病態評価のための放射性ハロゲン標識核医学分子イメージングプローブの開発に関する研究		
（論文内容の要旨） 核医学分子イメージング法は、病態に関与する分子（標的）と特異的に相互作用する放射性分子（核医学分子プローブ）を用いて、その体内挙動から病態での機能変化を捉え、それを可視化する、非侵襲的かつ高感度な臨床画像診断法である。この核医学分子イメージング領域において、放射性ハロゲン核種は、物理化学的、放射線物理学的特性の異なる多様な核種が存在して核医学診断・放射線治療へと広く展開可能な優れた特性を有すること、また、核医学イメージング分野で汎用されている放射性金属核種とは違って、放射性核種結合のためのキレート構造を必要とせず、母体化合物の特性を保持した状態で分子を合成できるため低分子量のペプチドや有機化合物の標識に有効な核種であることなどの理由から、その利用が注目されている。 一方、近年我が国では食の欧米化とそれに伴う肥満人口の増加および高齢化によって、動脈硬化症を背景疾患とした心疾患・脳血管疾患、および、種々のがんによる死亡率は上昇の一途を辿っており、動脈硬化症やがんの性状を対象とした非侵襲的な画像診断の重要性は益々高まっている。 そこで本研究では、動脈硬化プラークの主構成要素でありプラーク内蓄積量がプラークの不安定性と相関する酸化低密度リポタンパク質（OxLDL）、がん周囲に存在する脂肪細胞とがん細胞の代謝的な相互作用において重要な役割を担う脂肪細胞型脂肪酸結合タンパク質（FABP4）に着目して、これらを標的とする核医学分子イメージングは動脈硬化症、がんの病態評価、さらには、これらの因子を標的とする治療薬開発に有効な評価法を提供するものと考え、OxLDL、FABP4 を標的とした、放射性ハロゲン標識核医学分子イメージングプローブの開発を計画した。 第1章 酸化低密度リポタンパク質を標的とした核医学動脈硬化分子イメージングのための放射性ヨウ素標識ペプチドプローブの開発 OxLDL を標的とする核医学分子イメージングのために、OxLDL に高い親和性を有するタンパク質 Asp-hemolysin に着目し、OxLDL に結合する部位のアミノ酸配列に、標識核種として単光子放出断層撮影法（SPECT）に適した放射線物理学的性質を有する放射性ヨウ素（¹²³I）を導入したペプチド性核医学分子プローブ [¹²³I]AHP7 の開発を計画した。そこで、基礎実験には ¹²³I より半減期が長く取り扱いの容易な ¹²⁵I を用いることとし、[¹²⁵I]AHP7 および、陰性対照プローブとして [¹²⁵I]AHP7scramble（[¹²⁵I]AHP7sc）を合成し、OxLDL への結合性をインビトロ結合実験によって評価した。その結果、[¹²⁵I]AHP7 は LDL と比べ OxLDL に高い結合性を示し、その結合部位が OxLDL 中のリゾホスファチジルコリンであることが示			

された。そこで、動脈硬化モデル動物である **myocardial infarction-prone Watanabe heritable hyperlipidemic** ウサギ (WHHLMI ウサギ) と正常ウサギを用い、体内放射能分布実験を行った。その結果、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP7}$ の WHHLMI ウサギ大動脈への放射能集積は、正常ウサギ大動脈への集積、あるいは、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP7sc}$ の WHHLMI ウサギ大動脈への集積と比較して高い値を示した。さらに、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP7}$ の WHHLMI ウサギ大動脈への放射能集積は過剰量の非標識体同時投与により低下し、大動脈切片における放射能分布は隣接切片の **OxLDL** 免疫染色の分布と一致する傾向を示した。以上の結果から、 $[^{123}\text{I}]\text{AHP7}$ が動脈硬化の不安定化と関連する **OxLDL** を標的とした核医学動脈硬化分子イメージングプローブとなる可能性が示された。

第2章 脂肪細胞型脂肪酸結合タンパク質を標的とした核医学がん分子イメージングのための放射性フッ素標識トリアゾロピリミジン誘導体の開発

FABP4 を標的とする核医学分子イメージングのために、**FABP4** 選択的阻害剤であるトリアゾロピリミジン骨格を有する化合物を母体化合物として、これに陽電子放出断層撮影法 (PET) に適した放射線物理学的性質を有する放射性フッ素 (^{18}F) を導入した、 $[^{18}\text{F}]\text{FTAP1}$ を設計した。**1-Anilinonaphthalene-8-sulfonic acid** を **FABP4** 結合性蛍光リガンドとする阻害実験の結果、**FTAP1** は **FABP4** へ高い結合親和性を示した。また、 $[^{18}\text{F}]\text{FTAP1}$ の **FABP4** 発現細胞への取り込みを調べたところ、高い取り込みが認められた。そこで、担がんマウスを用いて $[^{18}\text{F}]\text{FTAP1}$ の体内放射能分布実験を行ったところ、腫瘍組織塊への放射能集積、および、イメージングの指標となる腫瘍対筋肉放射能集積比は経時的に上昇し、摘出腫瘍切片における放射能分布は、隣接切片の脂肪細胞存在領域に認められる **FABP4** 免疫染色の分布と一致する傾向を示した。さらに、担がんマウスに $[^{18}\text{F}]\text{FTAP1}$ を静脈内投与してインビボイメージング実験を行ったところ、腫瘍の描出が可能であった。以上の結果から、 $[^{18}\text{F}]\text{FTAP1}$ が脂肪細胞とがん細胞の代謝的な相互作用において重要な **FABP4** を標的とした核医学がん分子イメージングプローブとなる可能性が示された。

以上、本研究は、動脈硬化症とがんの病態に関与する因子を標的とした放射性ハロゲン標識核医学分子イメージングプローブの開発に基礎的な成果を収めたものであり、これらの知見は、動脈硬化症とがんの病態評価、新規治療薬開発に有益な情報を提供するものと考えられる。

(論文審査の結果の要旨)

核医学分子イメージング領域において、放射性ハロゲン核種は、物理化学的、放射線物理学的特性の異なる多様な核種が存在して核医学診断・放射線治療へと広く展開可能な優れた特性を有すること、また、核医学イメージング分野で汎用されている放射性金属核種とは違って、放射性核種結合のためのキレート構造を必要とせず、母体化合物の特性を保持した状態で分子を合成できるため、低分子量のペプチドや有機化合物の標識に有効な核種として注目されている。一方、最近の臨床医学領域では、高齢化などに伴い、動脈硬化症やがんの非侵襲的な機能画像診断法の開発が強く望まれている。そこで本研究では、動脈硬化プラークの主構成要素でありプラーク内蓄積量がプラークの不安定性と相関する酸化低密度リポタンパク質 (OxLDL)、がん周囲に存在する脂肪細胞とがん細胞の代謝的な相互作用において重要な役割を担う脂肪細胞型脂肪酸結合タンパク質 (FABP4) に着目して、これらの因子を標的とした、放射性ハロゲン標識核医学分子イメージングプローブの開発を計画したものである。

OxLDL を標的とする核医学分子イメージングプローブの開発に対しては、OxLDL に高い親和性を有するタンパク質 Asp-hemolysin に着目し、OxLDL に結合する部位のアミノ酸配列に、標識核種として単光子放出断層撮影法に適した放射線物理学的性質を有する放射性ヨウ素 (^{123}I) を導入したペプチド性核医学分子プローブ [^{123}I]AHP7 を設計、それを合成し、インビトロ、インビボで評価して、本化合物が動脈硬化の不安定化と関連する OxLDL を標的とした核医学動脈硬化分子イメージングプローブとなる可能性を見出した。

また、FABP4 を標的とする核医学分子イメージングのプローブの開発に対しては、FABP4 選択的阻害剤であるトリアゾロピリミジン骨格を有する化合物を母体化合物として、これに陽電子放出断層撮影法に適した放射線物理学的性質を有する放射性フッ素 (^{18}F) を導入した、 ^{18}F]FTAP1 を設計、それを合成し、インビトロ、インビボで評価した。さらに、担がんマウスに ^{18}F]FTAP1 を静脈内投与してインビボイメージングを行い、腫瘍の描出に成功した。これらの結果から、 ^{18}F]FTAP1 が FABP4 を標的とした核医学がん分子イメージングプローブとなる可能性を明らかにした。

以上、本研究は、動脈硬化症とがんの病態に関与する因子を標的とした放射性ハロゲン標識核医学分子イメージングプローブの開発に基礎的な成果を収めたものであり、これらの知見は、動脈硬化症とがんの病態評価、新規治療薬開発に有益な情報を提供するものと評価される。

よって、本論文は博士 (薬学) の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 26 年 2 月 28 日、論文内容とそれに関連した事項について諮問を行った結果、合格と認めた。論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、当分の間、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日：平成 年 月 日以降