

( 続紙 1 )

京都大学	博士 (薬学)	氏名	原 田 直 弥
論文題目	前立腺がんの核医学画像診断を目的とした放射性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)			
<p>前立腺がんの死者数は年々増加しており、その診断、特に転移巣の診断に有効な方法が強く望まれている。前立腺特異的膜抗原 (PSMA) は前立腺がんにおける発現の亢進、発現量と悪性度の相関が報告されており、前立腺がんの診断や治療の標的分子として注目されている。そこで本研究では、非侵襲的に体外から標的分子の発現を評価できる核医学診断法に着目し、PSMAに選択的結合性を有する前立腺がんの核医学診断用放射性分子イメージングプローブの開発を計画した。</p>			
<p>第1章 前立腺がん核医学分子イメージングを目的としたPSMA結合性単光子放出断層撮影用プローブとしての放射性ヨウ素標識非対称ウレア型化合物に関する基礎的検討</p>			
<p>PSMAを標的とした核医学分子イメージングプローブには、核医学イメージングに適した放射性核種により標識され、PSMAへ特異的で高い親和性を示すことが基本的に希求される。そこで、PSMA阻害活性が報告されているシステインとグルタミン酸を縮合させた非対称ウレア型化合物 (Cys-CO-Glu) を母体として、チオール基との反応により室温下で容易に反応が進行するマレイミドを有する<math>m</math>-<math>^{123}\text{I}</math>iodohippuryl <math>N^{\epsilon}</math>-maleoyl-L-Lys (<math>^{123}\text{I}</math>HML) とその誘導体を結合させた種々の非対称ウレア型化合物を設計・合成した。</p>			
<p>PSMA陽性ヒト前立腺がん細胞 (LNCaP) を用いてPSMAへの親和性の評価を行い、<math>^{123}\text{I}</math>IGLCEがPSMAに対する高い親和性を有することを認めた。さらに、IGLCE分子中のベンゼン環およびスクシンイミドを除去した誘導体では親和性の低下が認められ、その他の誘導体では親和性の低下は認められなかった。この結果よりベンゼン環とスクシンイミドが高親和性に寄与することが示唆された。</p>			
<p>既報のPSMAのX線結晶構造データを基にPSMAとIGLCEのドッキングシミュレーションを行い、構造活性相関研究の結果を検証した。その結果、ファーマコフォア (S1'ポケット) へのCys-CO-Glu骨格の配向、S1'ポケット近傍に存在するトンネル状の空洞 (S1ポケット) へのベンゼン環の配向、そしてスクシンイミドとArg536、Tyr549との相互作用が示唆され、構造活性相関研究の妥当性が示された。</p>			
<p>第2章 PSMAを標的とした単光子放出断層撮影用前立腺がん核医学分子イメージングプローブとしての<math>^{123}\text{I}</math>標識非対称ウレア型化合物の開発</p>			
<p>第1章でPSMAに高い親和性を示した<math>^{123}\text{I}</math>IGLCEのインビボイメージングにおける有効性を評価するために、LNCaPとPSMA陰性ヒト前立腺がん細胞 (PC-3) を移植したモデルマウスを用いて、その生体内分布を評価した。その結果、<math>^{123}\text{I}</math>IGLCEはLNCaPに高い集積を示したが、PC-3には集積を示さなかった。また、LNCaPへの</p>			

集積はPSMAの阻害薬2-PMPAを同時投与することで有意に阻害され、 $^{123}\text{I}$ IGLCEがインビボでPSMA特異的に集積することが示された。さらに、モデルマウスに $^{123}\text{I}$ IGLCEを投与して単光子断層撮像（SPECT）を行ったところ、明瞭にLNCaPをイメージすることに成功した。

一方、 $^{123}\text{I}$ IGLCEのSPECTによるイメージングにおいてLNCaPへの腫瘍集積率は比較的低いことも認められた。これは、他の類縁化合物との比較から、 $^{123}\text{I}$ IGLCEが投与後肝臓に高く取り込まれて循環血液中から速やかに消失したことが原因と推測された。したがって、 $^{123}\text{I}$ IGLCEのPSMA標的プローブとしての有効性を高めるには、親水性を改善して肝臓への取り込みを低減する必要があると考えられた。

### 第3章 PSMAを標的としたポジトロン断層撮像法用前立腺がん核医学分子イメージングプローブとしての $^{18}\text{F}$ 標識非対称ウレア化合物の開発

第1章、第2章の知見に基づき、 $^{123}\text{I}$ IGLCEよりも有効なPSMA標的プローブを開発するためには、IGLCEと同等以上の親和性と、IGLCEよりも高い親水性を有する放射性分子イメージングプローブを設計することが有効と考えられた。

そこで、第1章で高い親和性を示した構造を選択し、親水性の改善を図るために、構造活性相関研究により親和性に対する寄与が小さいと考えられたヨウ素原子を、同じハロゲンでも高い極性を有するフッ素原子に置き換えることを考え、ポジトロン断層撮像法（PET）用の核種 $^{18}\text{F}$ で標識した4種の誘導体を合成した。その中で、特に $^{18}\text{F}$ FSU-880はインビトロにおいてPSMAに対する高い親和性とIGLCEよりも高い親水性を示した。また、PC-3とLNCaPを移植したモデルマウスにおいて $^{18}\text{F}$ FSU-880の肝臓への取り込みが $^{123}\text{I}$ IGLCEよりも低く、腫瘍への集積が高いこと、その腫瘍への集積は2-PMPA同時投与によって有意に阻害されることを見出した。さらに $^{18}\text{F}$ FSU-880は、モデルマウスのPET撮像において、LNCaPを選択的かつ明瞭に描出することを認めた。これらの結果より、 $^{18}\text{F}$ FSU-880がPSMAを標的としたPETプローブとして有効であることが示された。

以上、本研究はPSMAを標的とした前立腺がん診断用の放射性プローブ開発に成果を収めたものであり、本研究は前立腺がんの臨床診断において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)

前立腺がんの死者数は年々増加しており、その診断、特に転移巣の診断に有効な方法が強く望まれている。そこで本研究では、前立腺特異的膜抗原 (PSMA) は前立腺がんにおける発現の亢進、発現量と悪性度の相関、および、非侵襲的に体外から標的分子の発現を評価できる核医学診断法とに着目し、PSMAに選択的結合性を有する前立腺がんの核医学診断用放射性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。

PSMAを標的とした核医学分子イメージングプローブには、核医学イメージングに適した放射性核種により標識され、PSMAへ特異的で高い親和性を示すことが基本的に希求されることから、著者は、PSMA阻害活性が報告されているシステインとグルタミン酸を縮合させた非対称ウレア型化合物 (Cys-CO-Glu) を母体として、チオール基との反応により室温下で容易に反応が進行するマレイミドを有する  $m$ -[ $^{123}\text{I}$ ]iodohippuryl  $N^{\epsilon}$ -maleoyl-L-Lys ([ $^{123}\text{I}$ ]HML) とその誘導体を結合させた種々の非対称ウレア型化合物 [ $^{123}\text{I}$ ]IGLCEを設計・合成した。そして、得られたIGLCEはPSMAに対する高い親和性を示すこと、その構造活性相関研究から、PSMAへの親和性には分子中のベンゼン環とスクシンイミドが寄与することを見出した。さらに、マウスを用いた体内分布実験から [ $^{123}\text{I}$ ]IGLCEは前立腺がんPSMAに結合して集積することを見出すとともに、SPECTによるイメージングにおいて前立腺がん部位を明瞭にイメージすることに成功した。

しかし、 [ $^{123}\text{I}$ ]IGLCEは前立腺がん部位への集積率は比較的低いことから、著者はさらにより有効なイメージングプローブの開発を求めて、親水性を改善して肝臓への取り込みを低減し、腫瘍への集積を高めることを考えて、IGLCEを基本構造として、構造活性相関研究により親和性に対する寄与が小さいと考えられたヨウ素原子を、同じハロゲンでも高い極性を有するフッ素原子 $^{18}\text{F}$ に置き換えたIGLCE誘導体を合成し、それらのPSMA親和性、体内動態を検討した。その結果、誘導体 [ $^{18}\text{F}$ ]FSU-880がPSMAに対する高い親和性、IGLCEよりも高い親水性、担癌マウスでの肝臓への低い取り込み、腫瘍への高く特異的な集積を示すことを見出した。さらに、マウスでのPET撮像において、 [ $^{123}\text{I}$ ]IGLCEよりもさらに明瞭な前立腺腫瘍のイメージングに成功した。

以上、本研究はPSMAを標的とした前立腺がん診断用の放射性プローブ開発に成果を収めたものであり、本研究は前立腺がんの臨床診断において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。