

京都大学	博士（薬学）	氏名	松岡 大航
論文題目	前立腺癌の画像診断を目的とした前立腺特異的膜抗原標的分子イメージングプローブの開発に関する研究		
<p>前立腺癌は世界中の男性において発症頻度が最も高い癌であり、その罹患数は増加の一途をたどっている。転移が認められた患者の予後は不良であるため、悪性度の高い癌の転移及び再発を防止し、治療方針の決定や治療の質の向上に資する新たな診断法の開発が強く望まれている。前立腺癌において、膜貫通型タンパク質である前立腺特異的膜抗原 (PSMA) の発現量が悪性度に相関して増加することが知られているため、PSMAを標的とした画像診断法の開発は、治療前には癌の悪性度の評価や転移巣の検出、治療後には癌再発の早期検出に有効であり、その後の治療方針の決定に寄与することが期待されている。また、根治的治療法の一つである外科的手術においては、癌病巣のみを標的化・可視化することで、局所的な治療に貢献する新たな診断法の開発にも繋がることを期待されている。そこで、治療前及び治療後においては、高感度かつ高精度に体外から非侵襲的に検出することが可能な核医学分子イメージング法、特に、汎用性に優れる単光子放出断層撮像法 (SPECT) の利用が望まれている。一方、手術中においては、簡便かつ安全な光イメージング法、特に、組織透過性に優れる近赤外蛍光イメージング法の利用が望まれている。</p> <p>所属研究室ではこれまで、非対称ウレア型化合物であるシステイン-グルタミン酸にスクシンイミジル基を導入することで、PSMAに対する親和性が向上することを見出した。さらに、このスクシンイミジル-システイン-グルタミン酸 (SCE) 骨格を基盤としたPSMAイメージングプローブの開発戦略が有望であることを明らかにしてきた。そこで本研究では、SCE骨格を基盤とした、SPECT及び近赤外蛍光イメージング法に適した、PSMAを標的とした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 SPECT用PSMAイメージングプローブとしてのSCE誘導体の開発</p> <p>SCE骨格に導入するSPECT用放射性核種として、臨床核医学画像診断に最も利用されているテクネチウム-99m (^{99m}Tc) を選択し、^{99m}Tc を導入するため、同一分子内に放射性金属核種導入部位と標的指向性部位を独立して併せ持つ二官能性キレート概念に基づいて、プローブの分子設計を試みた。すなわち、非標的臓器から速やかに排泄されることを目的として、分子サイズが小さく、高い水溶性を有しているアニオン性トリカルボニル錯体を介して^{99m}Tc をSCE骨格に導入した新規SCE誘導体 (^{99m}Tc-TSCE) を設計・合成した。^{99m}Tc-TSCEを用いて、PSMA陽性または陰性の2種類の前立腺癌細胞における結合実験を行った結果、^{99m}Tc-TSCEはPSMA陽性癌細胞に選択的に結合した。また、PSMA陽性癌細胞を移植したモデルマウスを用いて、体内放射能分布実験を行った結果、^{99m}Tc-TSCEは投与後早期より癌病巣へ集積し、この高い集積はPSMA阻害剤である2-PMPAの共投与により阻害された。</p>			

さらに、^{99m}Tc-TSCEを用いて前記の2種類の癌細胞を移植したモデルマウスでのSPECT撮像を行った結果、PSMA陽性癌病巣のみを明瞭かつ選択的に描出し、本化合物がSPECT用PSMAイメージングプローブとしての有効な性質を有することが示された。

第2章 近赤外蛍光イメージング用PSMAイメージングプローブとしてのSCE誘導体の開発

臨床で使用実績があり、高い安全性が報告されている近赤外蛍光色素としてIndocyanine greenが知られている。そこで、Indocyanine greenをはじめとする6種類のシアニン系近赤外蛍光色素を導入したSCE誘導体を設計・合成した。これらの化合物について、PSMA陽性癌細胞を用いた結合親和性の評価を行った結果、IRDye 800CWを導入した化合物(800CW-SCE)の親和性が最も高く、2-PMPAよりも約8倍高い親和性を示した。また、PSMA陽性または陰性癌細胞を用いた結合選択性の評価において、800CW-SCEはPSMA陽性癌細胞には結合したものの、PSMA陰性癌細胞には結合しなかったことから、PSMAに対する高い結合選択性が示された。さらに、800CW-SCEを用いて、前記の2種類の癌細胞を移植したモデルマウスでの生体蛍光イメージングを行った結果、PSMA陽性癌病巣のみを明瞭かつ選択的に描出した。また、癌病巣及びその他の臓器を摘出し、蛍光の体内分布を評価した結果、PSMA陽性癌病巣以外への目立った集積は認められなかった。以上の結果より、800CW-SCEは近赤外蛍光イメージング用PSMAイメージングプローブとしての有効な性質を有することが示された。

以上、本研究は、前立腺癌におけるPSMAを標的としたSPECT及び近赤外蛍光イメージング法に有効な分子イメージングプローブの開発に成果を収めたものであり、これらの知見は、前立腺癌の最適な治療方針の決定や癌病巣を標的化した局所治療法の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)

前立腺癌における前立腺特異的膜抗原 (PSMA) の発現量はその悪性度と強く相関することから、近年このPSMAを標的とした画像診断法の開発が注目されている。本研究では、非対称ウレア型化合物であるシステイン-グルタミン酸にスクシンイミジル基を導入することで、PSMAに対する親和性が向上することが知られている、スクシンイミジル-システイン-グルタミン酸 (SCE) 骨格を基盤とする、核医学SPECTイメージング法および近赤外蛍光イメージング法に適した、PSMA標的分子イメージングプローブの開発を計画した。

第1章では、SPECT用PSMAイメージングプローブとしてのSCE誘導体の開発を目的として、分子サイズが小さく、高い水溶性を有しているアニオン性トリカルボニル錯体を介して^{99m}TcをSCE骨格に導入した新規SCE誘導体 (^{99m}Tc-TSCE) を設計・合成し、その有用性を検討した。その結果、^{99m}Tc-TSCEはPSMA陽性癌細胞に選択的に結合し、PSMA陽性癌細胞を移植したモデルマウスにおいて、投与後早期より癌病巣へ集積し、PSMA阻害剤の共投与により顕著に阻害された。さらに、癌移植モデルウスでのSPECT撮像を行った結果、PSMA陽性癌病巣のみを明瞭かつ選択的に描出し、^{99m}Tc-TSCEがSPECT用PSMAイメージングプローブとしての有効な性質を有することが示された。

第2章では、近赤外蛍光イメージング用PSMAイメージングプローブとしてのSCE誘導体の開発を目的として、ICGをはじめとする6種類のシアニン系近赤外蛍光色素を導入したSCE誘導体を設計・合成した。これらの化合物について、PSMA陽性または陰性癌細胞を用いた結合親和性の評価を行った結果、IRDye 800CWを導入した化合物 (800CW-SCE) が最も高い選択的親和性を示した。さらに、800CW-SCEを用いて、生体蛍光イメージングを行った結果、PSMA陽性癌病巣のみを明瞭に描出した。以上の結果より、800CW-SCEは近赤外蛍光イメージング用PSMAイメージングプローブとしての有効な性質を有することが示された。

以上、本研究は、前立腺癌におけるPSMAを標的としたSPECTおよび近赤外蛍光イメージング法に有効な分子イメージングプローブの開発に成果を収めたものであり、これらの知見は、前立腺癌の最適な治療方針の決定や局所治療法の開発に有益な情報を提供するものと考えられる。

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30年2月20日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、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。