

京都大学	博士（薬学）	氏名	飯國 慎平
論文題目	アミロイドーシスおよび固形腫瘍の診断・治療を目的とした多価放射性金属錯体の開発に関する研究		
<p>現在、金属錯体は様々な疾患の診断・治療に利用されている。金属錯体において、金属とそれに結合する非金属原子の割合は一对多であるため、一つの金属に対して複数の分子を結合させることができる。したがって、複数の同一機能性分子を含有する金属錯体を容易に作製することが可能であり、単一の機能性分子と比較して、その機能の増強効果が得られると考えられる。さらに、放射性金属を用いることにより、核医学画像診断のためのシグナル放出および内部照射の機能を錯体に付与することができる。そこで、本研究では、脳アミロイドアンギオパチー(CAA)におけるアミロイド凝集体または固形腫瘍の低酸素領域における炭酸脱水酵素-IX (CA-IX) に対して特異的親和性を有する低分子化合物を、機能性分子として2分子導入した2価放射性金属錯体を設計し、それぞれの疾患に対する診断および治療用放射性薬剤の開発を計画した。</p> <p>第1章 脳アミロイドアンギオパチーの早期診断を目的とした脳血管アミロイド標的2価^{99m}Tc錯体の開発</p> <p>CAAは、脳血管にアミロイドと呼ばれる線維状の異常タンパク質凝集体が沈着する病態で、脳内出血や脳血管性認知症の主要な原因となっている。現在、CAAは生体検査やCT・MRIにより診断されているが、それらの高い侵襲性や低い疾患特異性が問題となっている。そこで、非侵襲的かつ疾患特異的なCAA診断を可能とする、CAA標的放射性薬剤の開発を計画した。アルツハイマー病における老人斑は脳実質に、CAAは脳血管にそれぞれ沈着することから、脳移行性が低いアミロイド結合性化合物は、脳内において老人斑ではなく、CAA選択的に結合すると考え、脳移行性を抑制するために高い分子量を有する放射性金属錯体を設計した。即ち、アミロイド結合性が報告されているスチルベン誘導体(SB)およびベンゾチアゾール誘導体(BT)を、錯形成を利用することにより1または2分子導入した^{99m}Tc錯体([^{99m}Tc]SB1~2, [^{99m}Tc]BT1~2)を設計した。アミロイド凝集体を用いた競合阻害実験において、1錯体あたりに含まれるSBやBTの分子数の増加に伴い、SBおよびBTいずれにおいても、アミロイド凝集体に対する親和性の増強が認められ、2価金属錯体によるアミロイド凝集体に対する多価効果が実証された。また、正常マウス体内放射能分布実験を行ったところ、いずれの^{99m}Tc錯体も低い脳移行性を示した。さらに、最も高いアミロイド親和性および低い脳移行性を示した[^{99m}Tc]SB2は、脳内アミロイド過剰産生トランスジェニックマウスを用いた<i>ex vivo</i>オートラジオグラフィにおいて、体内分布実験の結果を反映してCAAのみを明瞭に描出し、老人斑は描出しなかった。以上の結果より、[^{99m}Tc]SB2はCAA診断用放射性薬剤となりえることが示された。</p> <p>第2章 固形腫瘍の画像診断・治療を目的とした炭酸脱水酵素-IX標的セラノスティクス用2価¹¹¹In/⁹⁰Y錯体の開発</p> <p>固形腫瘍における低酸素領域は化学療法や放射線治療に対する抵抗性を示し、腫瘍</p>			

の増殖・転移に深く関わると考えられている。近年、低酸素がん細胞が腫瘍の増殖や放射線治療に伴って、劇的にその絶対的局在を変えることが報告されている。そのため、低酸素領域を標的とした治療にはリアルタイムなイメージングが重要であり、その実現には治療と診断の融合、即ちセラノスティクス概念が有効であると考えられる。また、CA-IXは固形腫瘍の低酸素領域に高く特異的に発現していることが知られており、ウレイドスルホンアミド誘導体(US)がCA-IXに対する高い親和性を有することが報告されている。一方、錯形成を基盤とした分子設計において、配位させる金属を異なる機能を有する金属に置換することにより、錯体の基本構造を変更することなく、異なる機能を有する錯体を簡便に作製することができる。そこで、単光子放出断層撮像(SPECT)または内部放射線治療用として ^{111}In または ^{90}Y をそれぞれ配位させ、USを2分子導入した2価放射性金属錯体である $[\text{}^{111}\text{In}^{90}\text{Y}]\text{US}_2$ を設計した。CA-IX高発現(HT-29)および低発現(MDA-MB-231)腫瘍移植モデルマウスを用いた体内放射能分布実験において、 $[\text{}^{111}\text{In}]\text{US}_2$ はHT-29腫瘍に対して高く特異的に集積した。また、モデルマウスを用いたSPECTでは、 $[\text{}^{111}\text{In}]\text{US}_2$ を用いることにより、HT-29腫瘍を選択的かつ明瞭にイメージングすることに成功した。続いて、 $[\text{}^{90}\text{Y}]\text{US}_2$ をHT-29腫瘍移植モデルマウスに投与したところ、生理食塩水投与群と比較して、腫瘍成長が有意に遅延した。これらの結果より、 $[\text{}^{111}\text{In}]\text{US}_2$ および $[\text{}^{90}\text{Y}]\text{US}_2$ は、CA-IXを標的とした固形腫瘍の画像診断および治療を可能とすることが示され、がんのセラノスティクスに有用であることが示された。

以上、本研究はCAAにおける脳血管アミロイドおよび固形腫瘍の低酸素領域におけるCA-IXを標的とした画像診断・治療に有効な多価放射性金属錯体の開発に成果を収めたものであり、今後、様々な疾患に対する診断および治療用放射性薬剤の開発に有益な情報を提供するものと考えられる。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、標的分子に結合親和性を有するリガンドを複数含有する多価放射性金属錯体を利用して、脳アミロイドアンギオパチー(CAA)におけるアミロイド凝集体および固形腫瘍の低酸素領域における炭酸脱水酵素-IX (CA-IX)に対する診断および治療用放射性薬剤の開発を行った。

まず第1章では、CAAの早期診断を目的とした脳血管アミロイド標的2価^{99m}Tc錯体を開発した。CAAおよびアルツハイマー病における老人斑はいずれもβアミロイドペプチド凝集体を主成分とするが、老人斑は脳実質に、CAAは脳血管にそれぞれ沈着することから、低い脳移行性を示すβアミロイド結合性化合物は、脳内においてCAA選択的結合性を示すと考え、分子サイズの大きな放射性金属錯体を設計した。すなわち、βアミロイドリガンドであるスチルベン(SB)およびベンゾチアゾール誘導体(BT)を1または2分子導入した^{99m}Tc錯体([^{99m}Tc]SB1~2, [^{99m}Tc]BT1~2)を設計・合成した。アミロイド凝集体を用いた競合阻害実験において、1錯体あたりに含まれるSBやBTの分子数の増加に伴い、SBおよびBTいずれにおいても、アミロイド凝集体に対する親和性の増強が認められた。また、正常マウス体内放射能分布実験を行ったところ、いずれの^{99m}Tc錯体も低い脳移行性を示した。さらに、最も高いアミロイド親和性および低い脳移行性を示した[^{99m}Tc]SB2は、脳内アミロイド過剰産生トランスジェニックマウスを用いた*ex vivo*オートラジオグラフィにおいて、CAAを選択的に画像化し、CAA診断用放射性薬剤としての有用性が示された。

次に第2章では、固形腫瘍の画像診断・治療を目的としたCA-IX標的セラノスティクス用2価¹¹¹In/⁹⁰Y錯体の開発を行った。固形腫瘍における低酸素領域は化学療法や放射線治療に対する抵抗性を示し、腫瘍の増殖・転移に深く関わりと考えられており、この低酸素領域を標的とした治療にはリアルタイムなイメージングが重要である。その実現には治療と診断の融合、即ちセラノスティクスの概念が有効であると考えられることから本研究の着想に至った。一方、CA-IXは固形腫瘍の低酸素領域に特異的に高く発現していること、ウレイドスルホンアミド誘導体(US)がCA-IXに対する高い親和性を有することが報告されている。また金属錯体において、配位させる金属を異なる機能を有する金属に置換することにより、錯体の基本構造を変更することなく、異なる機能を有する錯体を作製することが可能となる。そこで、単光子放出断層撮像(SPECT)または内部放射線治療用として¹¹¹Inまたは⁹⁰Yをそれぞれ利用し、USを2分子導入した2価放射性金属錯体である[¹¹¹In/⁹⁰Y]US2を設計した。CA-IX高発現(HT-29)および低発現(MDA-MB-231)腫瘍移植モデルマウスを用いた体内放射能分布実験において、[¹¹¹In]US2はHT-29腫瘍に対して特異的集積を示した。また、モデルマウスを用いたSPECTでは、[¹¹¹In]US2を用いることにより、HT-29腫瘍を選択的かつ明瞭にイメージングすることに成功した。続いて、[⁹⁰Y]US2をHT-29腫瘍移植モデルマウスに投与したところ、生理食塩水投与群と比較して腫瘍成長が有意に遅延した。これらの結果より、[¹¹¹In]US2および[⁹⁰Y]US2は、CA-IXを標的としたがんのセラノスティクス用薬剤としての有用性が示された。

以上、申請者はCAAにおける脳血管アミロイドおよび固形腫瘍の低酸素領域におけるCA-IXを標的とした画像診断・治療に有効な多価放射性金属錯体の開発に成果を収めたものであり、今後、様々な疾患に対する診断および治療用放射性薬剤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られる。また、平成30年8月24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。

要旨公表可能日： 年 月 日以降