

京都大学	博士（薬科学）	氏名	中島一磨
論文題目	がんのセラノスティクスに資する3官能性放射性薬剤の開発に関する研究		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>近年、個別化医療の発展を目的として、疾患の診断と治療を一連の医療行為とみなすセラノスティクスが高い関心を集めている。特に核医学の分野では、がんの診断・治療用放射性薬剤を用いるラジオセラノスティクスが注目されている。現在、「標的認識ユニット」と「放射線放出ユニット」から構成される2官能性放射性薬剤が汎用されているが、十分な治療効果を得るには腫瘍への放射能集積の更なる向上が望まれている。本研究では、従来の2つのユニットに新たに「体内動態制御ユニット」を加えた3官能性放射性薬剤の設計概念を基盤とした、多様なモダリティに対する新規薬剤の開発を計画した。</p> <p>第1章 アルブミン結合性を有する3官能性放射性薬剤の分子設計基盤の構築  第1節 前立腺特異的膜抗原を標的とした3官能性放射性薬剤の開発</p> <p>低分子リガンドは良好な標的親和性を有する化学構造の報告が多く、放射性薬剤の標的認識ユニットとして盛んに応用されてきた。また近年、血中アルブミンとの相互作用により薬剤の血中滞留性を増加させることで、腫瘍集積の向上を実現可能なアルブミンバインダー(ALB)の利用が注目を集めている。そこで、金属配位子DOTAを基盤骨格に、クリック反応が進行するADIBO構造および体内動態制御ユニットとしてALBを導入することで、金属RIおよびALBを簡便にリガンドに導入可能な新規3官能性キレート化合物ADIBO-DOTA-ALB (ADA)を設計した。本研究では、金属RIのモデルとして<sup>111</sup>Inを、低分子アジドリガンドのモデルとして前立腺特異的膜抗原(PSMA)標的リガンドを選択した。ADAを用いてリガンドの修飾を行ったところ、<sup>111</sup>InおよびALBを同時に高効率で導入することに成功した。また合成した薬剤は、PSMAが高発現したLN CaP腫瘍を移植したモデルマウスにおいて、ALBの導入による腫瘍集積の向上が認められ、単光子放出断層撮像(SPECT)で腫瘍を明瞭に描出した。これらの結果より、ADAが低分子リガンドを用いた3官能性放射性薬剤の開発に有用であることが示された。</p> <p>第2節 グルカゴン様ペプチド-1受容体を標的とした3官能性放射性薬剤の開発</p> <p>化学合成の技術の進歩に伴い、高い標的親和性を示すペプチドなどの中分子リガンドが放射性薬剤に利用されるようになった。そこで前節で有用性を示したADAについて、中分子リガンドへの応用性を検討した。モデルリガンドとして、グルカゴン様ペプチド-1受容体(GLP-1R)を標的とする中分子ペプチド(分子量: 4.2 kDa)を選択した。ADAを用いてリガンドの修飾を行った結果、温和な条件下において<sup>111</sup>InおよびALBを迅速に導入することに成功した。また合成した薬剤は、GLP-1Rが高発現したINS-1腫瘍を移植したモデルマウスにおいて、高い腫瘍集積を示し、SPECTでは腫瘍を明瞭に描出した。これらの結果より、ADAが低分子リガンドのみならず、中分子リガンドを用いた3官能性放射性薬剤の開発にも応用可能であることが示された。</p>			

## 第2章 腫瘍集積向上を目的とした3官能性放射性抗体薬剤の開発

モノクローナル抗体(mAb)をはじめとする高分子リガンドは、極めて高い標的特異性と安定性を有するため、mAbをRIのキャリアとする放射性抗体薬剤(RIC)が開発されてきた。しかしながらmAbは血中滞留性を示すため、腫瘍と血液における放射能濃度比の改善が課題となっている。前章のALBは薬剤の分子量を増大させることで体内動態を改善するため、高分子リガンドに対しては効果が期待されない。そこで、腫瘍細胞内における放射能滞留性の向上を目的として、DOTAを基盤骨格に、チオール基と反応するマレイミド基および正電荷により細胞内滞留性の向上が期待されるポリエチレンイミン(PEI)構造を導入した、新規3官能性キレート化合物Maleimide-DOTA-PEI (MDI)を設計した。ヒト上皮成長因子受容体2型(HER2)標的のトラスツズマブをモデル抗体として選択し、ジエチレントリアミン(PEI2)を導入したMDI2を用いて合成したRICは、HER2が高発現したSK-OV-3細胞に対して PEIの導入により高い細胞内滞留性を示した。またSK-OV-3腫瘍移植モデルマウスにおいて、合成したRICはPEIの導入による腫瘍集積の増加傾向が認められ、SPECTで腫瘍を明瞭に描出した。これらの結果より、MDI2が抗体を基盤とする3官能性放射性薬剤の開発に有用であることが示された。

以上、本研究は低分子から高分子まで多様なモダリティを用いたセラノスティクスに対して有用な3官能性放射性薬剤の開発に成果を収めたものであり、これらの知見は今後のラジオセラノスティクス薬剤の開発研究の発展に貢献すると考えられる。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

近年、個別化医療の発展を目的として、疾患の診断と治療を一連の医療行為とみなすセラノスティクスが高い関心を集めている。特に核医学の分野では、がんの診断・治療用放射性薬剤を用いるラジオセラノスティクスが注目されている。本研究では、3官能性放射性薬剤の設計概念を基盤とした、多様なモダリティに対する新規薬剤の開発を計画した。第1章では、アルブミン結合性を有する3官能性放射性薬剤の分子設計基盤の構築を目的として、第1節の前立腺特異的膜抗原を標的とした3官能性放射性薬剤の開発を行った。金属配位子DOTAに、クリック反応のためのADIBO構造および体内動態制御ユニットとしてALBを導入することで、金属RIおよびALBを簡便にリガンドに導入可能な新規3官能性キレート化合物ADAを設計した。金属RIのモデルとして $^{111}\text{In}$ を、低分子アジドリガンドのモデルとしてPSMA標的リガンドを選択した。ADAを用いてリガンドの修飾を行ったところ、 $^{111}\text{In}$ およびALBを同時に高効率で導入することに成功した。また合成した薬剤は、PSMAが高発現したLNCaP腫瘍を移植したモデルマウスにおいて、ALBの導入による腫瘍集積の向上が認められ、SPECTで腫瘍を明瞭に描出した。これらの結果より、ADAが低分子リガンドを用いた3官能性放射性薬剤の開発に有用であることが示された。次に第2節として、グルカゴン様ペプチド-1受容体を標的とした3官能性放射性薬剤の開発を行った。モデルリガンドとして、GLP-1Rを標的とする中分子ペプチドを選択した。ADAを用いてリガンドの修飾を行った結果、温和な条件下において $^{111}\text{In}$ およびALBを迅速に導入することに成功した。また合成した薬剤は、GLP-1Rが高発現したINS-1腫瘍を移植したモデルマウスにおいて、高い腫瘍集積を示し、SPECTでは腫瘍を明瞭に描出した。これらの結果より、ADAが低分子リガンドのみならず、中分子リガンドを用いた3官能性放射性薬剤の開発にも応用可能であることが示された。第2章として、腫瘍集積向上を目的とした3官能性放射性抗体薬剤の開発を行った。腫瘍細胞内における放射能滞留性の向上を目的として、DOTAを基盤骨格に、チオール基と反応するマレイミド基および正電荷により細胞内滞留性の向上が期待されるPEI構造を導入した、新規3官能性キレート化合物MDIを設計した。HER2標的のトラスツズマブをモデル抗体として選択し、PEI2を導入したMDI2を用いて合成したRICは、HER2が高発現したSK-OV-3細胞に対してPEIの導入により高い細胞内滞留性を示した。またSK-OV-3腫瘍移植モデルマウスにおいて、合成したRICはPEIの導入による腫瘍集積の増加傾向が認められ、SPECTで腫瘍を明瞭に描出した。これらの結果より、MDI2が抗体を基盤とする3官能性放射性薬剤の開発に有用であることが示された。

以上、本研究は低分子から高分子まで多様なモダリティを用いたセラノスティクスに対して有用な3官能性放射性薬剤の開発に成果を収めたものであり、これらの知見は今後のラジオセラノスティクス薬剤の開発研究の発展に貢献すると考えられる。

よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和6年2月16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