

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	がん細胞内アクロレインとの化学反応を基盤とした 線核医学治療の開発
Title(English)	
著者(和文)	大出雄大
Author(English)	Yudai Ode
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第356号, 授与年月日:2025年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田中 克典,越川 直彦,中村 浩之,西山 伸宏,柳田 保子
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第356号, Conferred date:2025/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

論文要約

大出 雄大

放射性同位体 (RI) を有する治療用分子を投与し、標的がん細胞へ輸送して近傍から放射線を照射する核医学治療は、多様な固形がんに応用できる有望な治療法である。一方で、RI は常に放射線を放出する性質をもつため、体内での滞在時間や分布量に応じて正常組織も含む各領域の被曝量が決定し、治療効果と副作用の両面に直結する。そのため、核医学治療の高い治療効果と低副作用を両立させるには、投与分子が「速やかにがん組織へ到達し、高いがん選択性を示し、がん組織に十分に滞留する」ことが求められる。

著者の研究室では、がん細胞内で高濃度かつ選択的に産生されるアクロレインに注目し、フェニルアジド分子ががん細胞に取り込まれる際に、アクロレインとの[3+2]付加環化反応を経て生成するジアゾ化合物がタンパク質と共有結合を形成する現象を見いだした。この反応は患者由来のがん検体でも確認され、臨床性能試験での有用性も示されている。そこで本研究では、この細胞内有機化学反応を核医学治療に応用し、RI 標識フェニルアジドを用いて内在性アクロレインと選択的に反応させることで、RI を腫瘍細胞内に長時間固定化できる新規治療戦略を構築した。

まず第 2 章では、 α 線を放出する ^{211}At で標識したフェニルアジドを合成し、ヒト肺がん細胞株 A549 を異種移植したマウスモデルに投与して治療効果を評価した。単回静脈投与量はわずか 70 kBq であったにもかかわらず、腫瘍成長の顕著な抑制が認められた。また、18 時間後の解剖において腫瘍組織内に多量の ^{211}At が検出され、長期生存率向上と重篤な副作用の未発現も確認された。一方、アジド基やアクロレインを欠いたコントロール群や、 ^{211}At 単独投与群では治療効果が確認されず、アジド-アクロレイン反応によるがん選択的固定化が本治療の要因であることが示唆された。

次に第 3 章では、汎用性向上を目的として、金属性 RI と結合可能なキレート基を有するフェニルアジドを開発し、 ^{111}In で標識した分子を合成した。同様のマウスモデルに投与し SPECT で経時的な動態を追跡したところ、72 時間後でも投与量の 53% が腫瘍組織にとどまる高い滞留性を示した。これはアジド-アクロレイン反応を介する細胞内固定化によるものであると考えられる。その後、 γ 核種である ^{111}In を β 核種である ^{90}Y に置換し治療実験を行ったところ、0.5 MBq の単回投与でも腫瘍増殖をほぼ完全に抑制し、副作用も認められなかった。すなわち、 ^{90}Y 標識フェニルアジドでも内在性アクロレインを利用したがん細胞選択的固定化が成立し、有効な核医学治療を示した。

さらに第 4 章では、既存の放射性治療分子の ^{211}At プローブにアジド基を導入することで、アクロレインとの選択的反応を付与し、がん細胞選択性と滞留性を同時に高める新規分子の合成に成功した。著者の研究室では、あらゆるがん細胞でアクロレインが一定以上の濃度で発生している事実を確認しており、RI 標識フェニルアジドは幅広いがんの核医学治療に応用可能であると考えられる。

一方、第 5 章では、著者の研究室が独自に開発した糖鎖アルブミンを用いた核医学治療について検討した。この糖鎖アルブミンは既に、細胞表面のパターンを見分けることで特定の遺伝子変異がんを標的でき、マウスモデルにおいても迅速な集積と高い滞留性を示すことが明らかとなっている。そこで、 ^{211}At で標識した糖鎖アルブミンを特定の遺伝子変異がんのマウスモデルに投与したところ、投与放射エネルギーに依存した腫瘍成長抑制および生存率の延長が見られた。急激な体重減少や皮膚障害などの副作用は観察されず、特定の遺伝子変異がんの α 線核医学治療法として有望であることが示された。

以上より、本研究は大きく二つの戦略を提示した。第一に、がん細胞内の内在性アクロレインを標的とするアジド-アクロレイン反応を用いることで、RI 標識フェニルアジドをがん細胞へ強固に固定化し、幅広い RI に対して有効な治療およびイメージング技術を構築した。第二に、糖鎖アルブミンの細胞表面パターン認識能を活用することで、高い腫瘍選択性と腫瘍滞留性を持つ担体を ^{211}At と組み合わせ、特定の遺伝子変異がんを精密に標的する α 線核医学治療法を確立した。これらの成果は、これまで治療困難とされてきたがん種に対する新たな核医学治療の可能性を示し、アンメットメディカルニーズを満たす手段へとつながると考えられる。