

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

## 論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	大出 雄大	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	田中 克典	教授	柳田 保子	教授
	審査員	越川 直彦	教授		
		中村 浩之	教授		
西山 伸宏		教授			

### 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「がん細胞内アクロレインとの化学反応を基盤とした  $\alpha$  線核医学治療の開発」と題し、がんで選択的に生じる代謝物との細胞内有機化学反応に基づく  $\alpha$  線核医学治療法の開発について述べたものである。全六章から構成され、日本語で書かれている。

第一章「序論」ではまず、 $\alpha$  線核医学治療法の現状が述べられている。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」重要性が述べられている。さらに、本論文の基礎となる知見として、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の発見と、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し、がん細胞内に滞留する現象が述べられている。

第二章「 $^{211}\text{At}$  標識フェニルアジド (ADIPA) によるがん治療の評価」では、 $\alpha$  線を放出する  $^{211}\text{At}$  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ている。単回静脈投与量はわずか 70 kBq であるが、腫瘍成長の顕著な抑制を達成している。また、18 時間後の解剖において腫瘍組織内に多量の  $^{211}\text{At}$  が検出され、長期の生存率向上と重篤な副作用の未発現も確認している。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、 $^{211}\text{At}$  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を証明している。

第三章「 $^{111}\text{In}$  及び  $^{90}\text{Y}$  標識フェニルアジドによるがんイメージング・治療の評価」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、 $^{111}\text{In}$  で標識した分子を合成している。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見出している。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ことを証明している。さらに、 $\gamma$  核種である  $^{111}\text{In}$  を  $\beta$  核種である  $^{90}\text{Y}$  に置換し治療実験を行うことで、0.5 MBq の単回投与でも副作用なく腫瘍増殖をほぼ完全に抑制できることを示している。このように、 $^{90}\text{Y}$  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を成立させ、有効な核医学治療を実現している。

第四章「 $^{211}\text{At}$  標識アジド分子によるがん治療の評価」では、既存の放射性治療分子の  $^{211}\text{At}$  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ている。

第五章「 $^{211}\text{At}$  標識糖鎖アルブミンによるがん治療の評価」では、糖鎖アルブミンを用いた核医学治療について検討している。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し、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糖鎖アルブミンに対して、 $^{211}\text{At}$  で効率的に標識することに成功している。さらに、標識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することにより、投与放射線量に依存した腫瘍成長抑制および生存率の延長を確認している。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  $\alpha$  線核医学治療法として有望であることを示している。

第六章「総括」では、本論文を総括している。

これを要するに本論文では、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。さらに新規なデリバリーシステムである糖鎖アルブミンに対する  $\alpha$  線標識とその治療効果を実証し、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た。これらの成果は、有機合成化学の分野からアンメットメディカルニーズを満たす概念を提唱したものであり、工学上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

注意: 「論文審査の要旨及び審査員」は、東京科学大学リサーチリポジトリ (T2R2) にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。