

審査の結果の要旨

氏 名 阿部 篤生

本研究は、学位申請者が所属する研究室においてこれまで開発されたきた、がん組織特異的な酵素活性を検出可能な蛍光プローブに関する研究成果に基づき、より生体深部のがんの検出を可能にするために、酵素活性検出核医学プローブを開発することを目指したものである。ここでは、複数のがん種において活性の亢進が認められる γ -glutamyltranspeptidase (GGT) を標的とした SPECT プローブである gGlu-4¹²⁵I-FMA の開発を行った。本プローブは、GGT との酵素反応後に生成するアザキノンメチド中間体が高い求電子性を有するために、近傍のタンパク質のチオール基などと反応して共有結合を形成し、それによって酵素反応後の放射性核種を標的とするがん組織内に滞留させられると考えた。このメカニズムを「GGT による metabolic trapping」と呼ぶことにする。

このように設計した gGlu-4¹²⁵I-FMA を合成・放射性標識し、*in vitro* でのアッセイおよび GGT 高活性または低活性の細胞と GGT 阻害剤を用いた実験により、想定した通りに GGT による metabolic trapping が起こっていることが明らかとなった。

これらの結果を受けて、gGlu-4¹²⁵I-FMA を *in vivo* での SPECT/CT イメージングへと応用した。特に、臨床関連性の高いマウスモデルとして、腹膜播種モデルマウスのイメージングを実施した。GGT 高活性細胞を用いて作成した腹膜播種モデルマウスおよび腫瘍を持たない非担癌マウスに対して gGlu-4¹²⁵I-FMA を腹腔内投与して SPECT/CT イメージングを行ったところ、投与 24 時間後において、腹膜播種モデルマウスでは非担癌マウスと比較して腹腔内により多くのシグナルが残存していることが明らかになった。SPECT/CT 撮像後にマウスを解剖し、腸間膜のオートラジオグラフィー撮影や各臓器の放射能測定を行った結果と比較したところ、本プローブが腹膜播種巣を描出できていることが示唆された。このことから、gGlu-4¹²⁵I-FMA は生体深部の GGT 活性を描出できていると考えられ、がん核医学プローブとしての応用可能性が示された。

上記をまとめると、本研究では、がん特異的に活性が亢進しているアミノペプチダーゼを標的とした核医学プローブの開発を目指し、その概念実証として GGT を標的とした gGlu-4¹²⁵I-FMA を設計・合成して、担癌モデルマウスの *in vivo* でのイメージング実験までを行った。GGT といったがん特異的な酵素を標的とすることで、イメージングにおける background が低く抑えられたことは注目に値する。また、これまでに酵素活性を検出可能ながん核医学プローブの開発例は多くないため、シンプルな構造を有し、酵素の基質となる部分を変更するだけで様々な加水分解酵素を標的としたプローブ群の開発を実現できうる本プローブ設計法は、がん核医学におけるイメージング標的の拡張に有用な手段となりう

る。ゆえに、本研究はがん核医学分野においてインパクトのある研究であると言える。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。