

## 論文審査の結果の要旨

放射標識を用いた診断用薬の開発と臨床への応用

### Simplified Synthesis and Clinical Application of New Diagnostic Radiopharmaceuticals

論文提出者 加納大輔 (Kano, Daisuke)

がん病巣の機能情報を得る代表的なものには、放射性同位元素 (RI) から放出される  $\gamma$  線をイメージングする Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) や Positron Emission Tomography (PET) が知られている。SPECT や PET は、放射性同位元素を用いて合成された薬剤を体内に投与し、生体臓器の活動、生化学過程の解明、および治療状況の把握を目的とした機能診断技術である。SPECT や PET は放射線 ( $\gamma$  線) の高い物質透過性を利用したもので、放射標識された薬剤を体内に投与し、そこから放出される放射線を検出して機能画像として診断が行われている。これらはサイクロトロンを用いて作成された短半減期核種を用いて合成された放射性薬剤を体内に投与し、薬剤からの放射線を検出することにより、脳や心臓をはじめとして、多くの生体臓器の活動、生化学過程の解明、悪性腫瘍の診断や治療状況を組織レベルでの把握を非侵襲的に行う診断技術である。

分子イメージングの分野では、標識化合物自体は腫瘍に集積することやイメージングが有益であるとわかっているにもかかわらず、衛生的に安定的に化合物を

得ることが難しく、臨床応用した成果がわかっていないのが実情であった。

本研究では、核酸医薬品における放射標識化技術の応用を目的として、RI 標識低分子二本鎖 RNA (small interfering RNA : siRNA) の開発とイメージングの基礎的検討を行なった。合成した標識化合物の特定 mRNA への取り込みと診断用標識薬としての可能性を探索した。

siRNA のための新たな単一光子放出体標識法を開発し、SPECT カメラを用いて  $^{99m}\text{Tc}$  標識 siRNA の生体内輸送について評価を行なった。siRNA に代表される核酸医薬品は次世代医薬品として注目を集めている一方、生体内における易分解性等の問題点が指摘されていた。本研究での成果は、作製した標識 siRNA が、トランスフェクション試薬との結合体としても、裸の標識 siRNA としても安定であり、標的遺伝子が過剰発現している特定の領域に送達できることを示唆した。

次に、臨床応用が進んでいる細胞膜代謝を反映する  $[^{11}\text{C}]$ -Choline の合成や検査法を改良するとともに組織分布と診断能に関する臨床研究を行なった。

$[^{11}\text{C}]$ -Choline の血液クリアランスは急速で、腫瘍集積は静脈内急速投与後 3-5 分で最大となる。その後、初期の強い集積はほぼ一定となるので、バックグラウンドと較べて 30 分以上高いアクティビティー比のままであることができ、短い検査時間での十分な検討が可能となった。全身検索での結腸直腸がんにおける  $[^{11}\text{C}]$ -Choline PET の利点を診断上に見出した。病期診断においても 2- $[^{18}\text{F}]$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) の集積がわかりづらい下腹部において  $[^{11}\text{C}]$ -Choline PET を用いる有用性を示した。

FDG-PET では、トレーサー投与後に FDG が腫瘍組織への集積がピークカウントに達するまで患者は 60 分以上待たなければならない。しかし、本研究で用いた  $[^{11}\text{C}]$ -Choline の血液クリアランスは非常に早く、腫瘍組織

への集積は投与後 3-5 分で最大となる。その後、初期の強い集積はほぼ一定となるので、バックグラウンドと較べて 30 分以上高いアクティビティー比のままでき、短い検査時間での十分な検討を可能とした。 $^{11}\text{C}$ -Choline の更なる利点は受診者の被ばく量が少ないことで、およそ 2.5mSv/370MBq で、FDG-PET の 7mSv/370MBq とは対照的であった。

また CT との組み合わせは診断精度を上げることを示した。このことを踏まえ、続けて行なった子宮がん患者に対する  $^{11}\text{C}$ -Choline PET/CT の検討では、MRI と組み合わせることによって病期診断精度の治療反応評価法に適していると結論付けた。

その結果、 $^{11}\text{C}$ -Choline PET/CT (以下、Choline-PET) と Magnetic Resonance Imaging (MRI) 組み合わせは子宮がん患者の病期診断精度を上げることを見出し、 $^{11}\text{C}$ -Choline の画像診断薬としての有用性を認めた。

これらの成果は、がんの個別化医療に重要な情報を提供し、がんの機能診断や治療評価の進展に基礎的知見を与え、放射線医療領域の薬剤師としての研究および薬物治療に大きく貢献し、功績を挙げたものと考えられた。審査会における質疑応答、最終論文の作成も満足できる内容で終了し、下記の 3 者は、本論文が博士の学位に相当するものを認めることで一致した。

平成 29 年 2 月 28 日

主査 明治薬科大学 教授

加賀谷 肇 印

副査 明治薬科大学 教授

庄司 優 印

副査 明治薬科大学 教授

兔川 忠靖 印