HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	The development of radiolabeled multimeric RGD peptides for radiotheranostic applications
Author(s)	Suebboonprathueng, Thanakrit
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第17135号
Issue Date	2026-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k17135
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100754
Type	doctoral thesis
File Information	Thanakrit_Suebboonprathueng_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医理工学）　氏 名　スエブブンプラトウアン タナクリット

	主査	教授	久下　裕司
審査担当者	副査	准教授	高尾　聖心
	副査	助教	水野　雄貴

学 位 論 文 題 名

The development of radiolabeled multimeric RGD peptides for radiotheranostic applications
(ラジオセラノスティクスへの応用を目的とした放射標識多量体 RGD ペプチドの開発)

本学位論文において、申請者はがんの核医学診断・治療(ラジオセラノスティクス)への応用を目指して、integrin αvβ3 を認識する放射性標識リガンドの開発研究を実施した。

RGD ペプチドは、多くのがん細胞で発現が亢進する integrin αvβ3 に対して高い結合親和性と選択性を有するため、RGD ペプチドを放射性同位元素（RI）で標識することで、がんの核医学診断や核医学治療が可能となる。RGD ペプチドを分子内に複数有する多量体 RGD ペプチドは、より優れた腫瘍集積性と滞留性を示すため、特に核医学治療において有用な薬剤設計である一方、腎臓への非特異的な集積も増加することが知られている。申請者は、多量体 RGD ペプチドと RI 標識部位の間に、腎冊子縁膜上の酵素で特異的に切断される代謝性リンカーを導入することで、RI 標識多量体 RGD ペプチドの腎集積低減が達成できると考え、いくつかの候補化合物を設計・合成し、その有用性を実験的に検証した。また、代謝性リンカー以外の薬剤設計として、エチレングリコール鎖の導入による腎集積低減の可能性についても評価を行った。

本論文の第 1 章では、天然アミノ酸で構成された代謝性リンカーを導入した 2 つの ^{125}I 標識 4 価 RGD (^{125}I-GK-(RGD)$_4$ と ^{125}I-GD-(RGD)$_4$) を設計・合成し、その腫瘍集積及び腎集積を評価した。その結果、代謝性リンカーの導入により腎集積の低減に成功した一方、腫瘍滞留性が大きく損なわれた。この腫瘍滞留性低下の機序を調べたところ、^{125}I 標識 RGD ペプチドが内在化された後にリソソームへと移行され、そこで代謝性リンカーが開裂したことが原因であることを見出した。そこで第 2 章では、代謝性リンカーの一部を非天然アミノ酸に変更した化合物を設計・合成し、同様の評価を行った。その結果、一定程度の腫瘍滞留性の改善は見られたものの、代謝性リンカーを持たない化合物と比較すると、その腫瘍滞留性は大幅に低下していた。第 3 章では、エチレングリコール鎖を導入した ^{125}I 標識 RGD ペプチドを設計・合成し、腫瘍および腎臓への集積性について評価した。その結果、エチレングリコールの導入により腫瘍集積性と滞留性を損なわずに腎臓への集積を低減することに成功し、本設計が RI 標識 RGD ペプチドの効果的な核医学治療の実現に有効であることを明らかにした。

審査にあたり、まず副査の高尾聖心准教授から、代謝性リンカーを用いた薬剤設計からエチレングリコール鎖を用いた薬剤設計へと、大幅に方針転換した背景について質問があった。申請者は、リソソームにおける代謝性リンカーの開裂が腫瘍滞留性低下の原因であり、代謝性リンカーの一部を非天然アミノ酸に変更してもこの開裂を防ぐことができなかった結果を踏まえ、エチレングリコールを用いた薬剤設計への方針転換を決めたと回答した。また、^{125}I-EG12-(RGD)$_4$ が ^{125}I-(RGD)$_4$ に比べて高い腫瘍/腎臓比を達成したが、この数値は核医学治療実験を行ううえで十分であるか質問があった。申請者は、^{211}At-EG12-(RGD)$_4$ が ^{125}I-EG12-(RGD)$_4$ と同様の体内分布を示す前提の元で計算した、腫瘍と腎臓における吸収線量の結果を示し、腎臓における吸収線量は低下したものの、これが十分であるかについては今後実験的に検証する必要があると回答した。

次に、水野雄貴助教から、in vitro における細胞取り込み実験の結果と、in vivo における腫瘍集積の結果に大きな乖離が見られた点について、どのような in vitro 実験であれば、in vivo の結果をより正確に反映できるか質問があった。申請者は、リソソーム酵素活性の違いが乖離の原因であると思われるため、この点を踏まえた実験系の確立が重要であると回答した。また、先行研究において、EG4 と EG12 をリンカーとして持つ化合物の間で腎集積が大きく異なっていた原因について質問があった。申請者は、エチレングリコール鎖の長さの違いがメガリンやキュビリンに対する親和性に影響を与えたのではないかと回答した。

最後に、久下裕司教授から、^{125}I-EG12-(RGD)$_4$ の腫瘍滞留性が損なわれなかった理由について質問があった。申請者は、^{125}I-EG12-(RGD)$_4$ はリソソームに移行した後も、代謝を受けず未変化体で存在していたことが理由として考えられると回答した。また、内在化しないリガンドを用いた場合、代謝性リンカーを導入しても腫瘍滞留性が損なわれることがないか、質問があった。申請者は、内在化しないリガンドを用いた場合は腫瘍滞留性が損なわれることはないと予想されるが、現時点では内在化しないリガンドの具体的な候補化合物について、明確な知見を持ち合わせていないと回答した。

以上、申請者は各質問に対し、自験例と過去の報告、知見を引用し概ね適切に回答した。

この論文は、その内容の一部を発表した国内外の学会等においても高く評価されており、新しい診断・治療法の開発に有用な新知見を付与するものと期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医理工学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。