



Title	2-nitroimidazole系低酸素イメージング剤の腫瘍内低酸素領域への集積メカニズムに関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	正木, 悠紀子
Description	配架番号 : 1695
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7036号
Issue Date	2017-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/68368
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yukiko_Masaki_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 正木 悠紀子

主査 准教授 志賀 哲
審査担当者 副査 教授 秋田 弘俊
副査 教授 白土 博樹

学 位 論 文 題 名

2-nitroimidazole 系低酸素イメージング剤の腫瘍内低酸素領域への集積メカニズムに関する研究

(Studies on the accumulation mechanism of 2-nitroimidazole-based hypoxia imaging probes)

低酸素イメージングは腫瘍の悪性度鑑別および放射線治療部位の決定・効果予測等に有効であるが、代表的な低酸素イメージング剤である FMISO および pimonidazole 等の 2-nitroimidazole 系化合物は、低酸素領域への集積メカニズムの詳細が未だ明らかとなっていない。そこで、近年新たなイメージング法として開発された IMS (質量分析技術を用いて組織切片内における分子の分布を直接可視化する手法) を利用して、従来の核医学イメージング法と融合することにより、腫瘍内低酸素領域における 2-nitroimidazole 系化合物の低酸素領域への集積メカニズム解明を実施した結果について発表した。発表において、腫瘍内 FMISO の大半が、高分子に共有結合せず低分子として存在すること、FMISO 還元代謝物のグルタチオン抱合体が腫瘍内低酸素領域への集積に関与すること、FMISO 以外の 2-nitroimidazole 系イメージング剤である pimonidazole も FMISO 同様グルタチオン抱合体として腫瘍内低酸素領域に集積すること、グルタチオン抱合体は低酸素培養細胞中における FMISO の主要代謝物であること、グルタチオン抱合体生成量は FMISO 集積量と関連することを明らかにしたと発表した。その結果、FMISO および pimonidazole 等の 2-nitroimidazole 系イメージング剤の細胞内集積は、低酸素状態に加えて、グルタチオン抱合体形成能にも影響を受ける可能性が示唆される考察した。2-nitroimidazole 系イメージング剤は、低酸素環境下において還元代謝を受けた後、グルタチオン抱合体を形成することで腫瘍細胞に集積することを明らかとしたとの内容であった。

審査にあたり、まず副査の白土 教授から pimonidazole 免疫組織染色により低酸素領域を定義していることの妥当性について質問があった。申請者は、pimonidazole も FMISO 同様グルタチオン抱合体を形成することを発表内で示したが、免疫組織染色の過程で実施する洗浄操作によりグルタチオン抱合体が流出することを確認しており、免疫組織染色により評価されるのは生体内高分子に共有結合した pimonidazole のみであることから、低酸素領域と定義して問題ないと考えられることを回答した。また FMISO 投与後 4 時間で検討した理由、IMS 測定に際する凍結組織切片作製時に注意すべき点、今後の研究展開等について質問があり、質問者は概ね良好に回答した。次に副査の秋田 教授からは FMISO の集積は低酸素であるだけでなくグルタチオン抱合能が十分高いことが必要になるのではないかの質問があった。申請者は、グルタチオン抱合体形成能が低い細胞種においては生体内高分子への共有結合が代償的に亢進している結果を示し、基本的に FMISO の集積は低酸素を反映していると考えられると回答した。ただし今回の結果からグルタチオン抱合能が通常と顕著に異なる場合には FMISO 集積が影響を受ける可能性があることから注意が必要であり、グルタチオン抱合能を別途評価することができれば、FMISO の診断精度をさらに向上させることが可能であると考えられると回答した。またグルタチオン抱合体形成の生理学的意義等についても質問があり、申請者は概ね良好に回答した。最後に主査の志賀 准教授から IMS の今後の活用法や課題点について質問があり、申請者は、未知代謝物の分析に有効なイメージング法であることが今回の発表内で示されたことから、組織内局所における代謝物の分布情報を

取得することで毒性の原因となる代謝物を同定することや FMISO 以外のメタボリックトラッピングにより標的組織に集積するイメージング剤の集積メカニズム解析等に活用できると考えられる、*ex vivo* のイメージング法であるので他の *in vivo* イメージング法と相補的に組み合わせることでより有用であると考えられると回答した。またグルタチオン抱合を受ける抗がん剤により治療を受けている場合に FMISO 集積が影響を受ける可能性についても質問があり、申請者は概ね良好に回答した。

この論文は、2-nitroimidazole 系低酸素イメージング剤の集積メカニズムを解明した点において高く評価され、今後の FMISO を用いた PET による低酸素診断の精度向上に有用であると期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。