



Title	[^{64}Cu]Cu+錯体を母体としたレドックスイメージング薬剤の開発に関する基礎的検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	多田, 哲朗
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第16060号
Issue Date	2024-06-28
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92758
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Tada_Tetsuro_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（医理工学） 氏 名 多田 哲朗

	主査	教授	久下	裕司
審査担当者	副査	教授	合川	正幸
	副査	助教	水野	雄貴

学 位 論 文 題 名

[⁶⁴Cu]Cu⁺錯体を母体としたレドックスイメージング薬剤の開発に関する基礎的検討
(Fundamental studies on the development of redox imaging agents
based on [⁶⁴Cu]Cu⁺ complexes)

活性酸素種(Reactive Oxygen Species; ROS)は、酸素に由来する高い反応性を持つ酸化剤の総称である。ROS は、がんの増殖や浸潤、転移、がん治療の効果とも密接に関係している。これらの観点から、腫瘍組織内の ROS の非侵襲的、定量的にイメージングできるプローブの開発が求められている。申請者は、金属 RI 錯体を ROS の PET イメージングに利用できれば簡便な合成が可能になり実用上有用であると考え、金属 RI 錯体の酸化による崩壊を利用した新規 ROS イメージングプローブを考案した。すなわち、Cu^I とは安定な錯体を形成するが、Cu^{II} とは安定な錯体を形成しない配位子 (L) を用いた金属錯体による ROS の PET イメージングの可能性について基礎的に検討した。

本論文の第 1 章では、Cu^I 選択性が異なる 2 種のキレート (BCA; bicinchoninic acid disodium salt, BCS; bathocuproinedisulfonic acid disodium salt) を用いて [⁶⁴Cu]Cu^I 錯体を合成し、ROS との反応性、フェロトーシスを誘導したがん細胞に対する取り込み、及び生体内での安定性を評価した。第 2 章では、第 1 章で用いた錯体の問題点の克服、すなわち細胞取り込みの増加を狙い脂溶性の高いカチオン錯体である [Cu^I(BC; bathocuproine)₂]⁺ を用いて第 1 章と同様の試験を行った。第 3 章では、安定性の向上のため、生体内安定性の高い [⁶⁴Cu][Cu^I(dpp; diphosphine)₂]⁺ 錯体を用いて ROS との反応性を検討した。これらの実験により、申請者の提案する仮説による ROS の PET イメージングの可能性を示すとともに、そのドラッグデザインに要求されるファクターとして、標識錯体 ROS 選択性、細胞膜透過性、生体内安定性が重要であること、それぞれの評価指標として、錯体の酸化還元電位、電荷、かさ高さが重要であることを示唆した。

審査に当たり、まず副査の合川正幸教授から今後の応用を目指す上で具体的な配位子の候補について質問があった。申請者は、リンと硫黄を配位部位とする四座配位子が候補であると回答した。また、今回のコンセプトは他の RI にも利用可能であるかとの質問に対し、申請者は鉄のアイソトープを用いることで可能であると回答した。次に、水野雄貴助教から、Cu⁺ 選択的な配位子はどのような構造を持っているのかについて質問があり、申請者は、フェナントロリンやフォスフィン配位子が知られていると回答した。また、フェロトーシス誘導を行った細胞において

$[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}^{\text{I}}(\text{BC})_2]^+$ の取り込みが上昇しなかった理由について質問があり、申請者はフェロトーシス誘導による細胞膜の損傷により $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{BC})_2]^+$ が透過可能な細胞膜の割合が減少した可能性がある」と回答した。最後に、主査の久下裕司教授より、 $[^{64}\text{Cu}][\text{Cu}^{\text{I}}(\text{BCS})_2]^3$ の細胞取り込み機序について質問があり、申請者はエンドサイトーシスによって取り込まれている可能性について説明した。さらに、細胞膜上の銅トランスポーターによる取り込みの可能性についての質問があり、申請者はその関与の可能性について回答した。最後に、錯体の酸化還元電位、電荷、かさ高さの制御方法について質問があり、申請者は、配位子骨格の官能基による修飾によって制御できる可能性があることを説明した。

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十分な資格を有するものと判定した。