



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	EPRレドックスイメージングと他のイメージング技術の併用によるがん治療応答評価に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	加藤, 千博
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第16466号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95476
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuhiro_Kato_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨
Abstract of the dissertation

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：加藤 千博

Name

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

EPR レドックスイメージングと他のイメージング技術の併用による
がん治療応答評価に関する研究
(Studies on the evaluation of cancer treatment response
using combined EPR redox imaging and other imaging
techniques)

生体内のレドックス反応は様々な生物学的機能に寄与し、恒常性維持に重要な役割を果たす。ミトコンドリアを主な供給源とする活性酸素種（ROS）は、DNA 損傷や脂質過酸化を引き起こし、細胞死を誘導する。生体内では ROS を除去しレドックスバランスを維持するために、様々な抗酸化物質が生成されている。がん細胞は正常細胞と異なる代謝と高い増殖能力により、ROS 濃度が上昇している。したがって、ROS の誘導や抗酸化物質産生の抑制によって、がん細胞のレドックスバランスを破綻させるがん治療戦略が注目されている。以上より、腫瘍組織のレドックス状態を理解しモニタリングすることは、効果的ながん治療をする上で重要と考えられる。

レドックスが関連する病態の一つにフェロトーシスがある。フェロトーシスは鉄依存性細胞死であり、レドックスバランスの破綻と脂質過酸化を特徴とする。がん細胞は正常細胞よりも鉄を多く含むため、フェロトーシスの誘導は有望ながん治療戦略とされる。しかし、イメージング技術を用いたフェロトーシスの検出は困難である。

電子常磁性共鳴分光法（EPR）は不対電子を検出できる唯一の手法である。EPR イメージング（EPRI）では、不対電子を持つスピンプローブを動物に投与し、組織内のレドックス状態を評価することが可能である。レドックスイメージングにはニトロキシルプローブである 3-carbamoyl-PROXYL（3CP）が広く使用されてい

る。3CP は抗酸化物質によって還元されることで EPR 信号が時間とともに減少し、その信号の減少率すなわち 3CP の還元速度を測定することで、組織のレドックス状態が可視化される。

従来の EPRI 装置は大型で据え置き型であるため、限られた環境でしか使用できなかった。また、検出感度が低いことから腫瘍内の不均一なレドックス状態の描出が難しく、組織切片や陽電子放射断層撮影 (PET) などのイメージング技術との比較が困難であり、腫瘍微小環境の動態を詳細に把握できないという課題があった。そこで、この課題を克服するために小型で分解と組み立てが容易な、高い検出感度を持つ可搬型 EPRI 装置を使用した。本装置は任意の組織断面における 3CP の EPR 信号の還元速度定数を再マッピングし、組織断面の還元力の強弱を示すレドックスマップの描出が可能である。このことからレドックスマップと組織切片の免疫染色との比較ができる可能性がある。

がん治療において、放射線治療やフェロトーシス誘導による腫瘍のレドックス環境の変化を非侵襲的に検出できれば、治療抵抗性の評価やより効率的な治療方法の開発に役立つことが考えられる。そこで本博士論文では、この最新の可搬型 EPRI 装置による腫瘍のレドックスイメージングを組み込んだマルチモーダルイメージング法を確立し、これを用いて放射線治療前後の変化をモニタリングすること、およびレドックスに関連する病態の一つであるフェロトーシスの検出を行うことを目的とした。

第一章では、グルタチオン合成阻害剤 BSO または放射線治療前後の腫瘍内レドックス変化を同一個体内で検出し、レドックスマップを腫瘍組織切片と比較した。また、2-deoxy-2-[^{18}F] fluoro-D-glucose (^{18}F FDG) を用いたオートラジオグラフィ (ARG) による糖代謝情報を比較した。その結果、グルタチオン合成阻害剤 BSO 処理および X 線照射により、腫瘍内の 3CP 還元速度は有意に減少し、レドックスマップはほぼ同じ断面の組織切片と比較することができた。さらに EPRI と ARG の比較により、腫瘍内の高い還元力を持つ領域は糖代謝が亢進しているが、この相関は X 線照射後には消失することが明らかとなった。

第二章では、EPRI と腫瘍組織切片の免疫組織化学染色の比較によって腫瘍のフェロトーシス検出を行った。その結果、レドックスマップと腫瘍組織切片の 4-ヒドロキシノネナール (4-HNE) の免疫組織化学染色画像との比較から、腫瘍組織の還元力と脂質過酸化に負の相関があることが明らかになった。

以上より、腫瘍のレドックス状態や糖代謝、過酸化脂質を同時に評価することで、がん治療中の微小環境の変化を検出することができた。近年、PET-CT や PET-MRI など異なるイメージング法を組み合わせた装置が開発され、このようなマルチモーダルイメージングの重要性が増している。本装置は PET や ARG などの放射線同位元素 (RI) を使用する特殊施設に持ち込み稼働できるため、これらのイメージング法を組み合わせた新しいマルチモーダルイメージングの開発が期待される。