



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_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（獣医学）

氏名：加 藤 千 博

審査委員	主査 教授	森松 正美
	副査 教授	池中 良徳
	副査 教授	稲波 修
	副査 准教授	安井 博宣

学位論文題名

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)

生体内に存在する還元性物質である還元型グルタチオン（GSH）、アスコルビン酸（Asc）やシステイン（Cys）等に対して、酸化物質であるオキシダーゼやミトコンドリアの電子伝達系の副産物として生成する活性酸素種は互いに拮抗する関係であると考えられている。生体内で上記の物質が関与する酸化反応と還元反応のバランスのことをレドックスバランスという。多くの各種生活習慣病、老化、アルツハイマーやがんなどの疾患ではこのレドックスバランスが酸化反応側に傾いていることがモデル疾患動物を用いた研究で明らかにされており、これら疾患とレドックスバランスの異常には強い相関があると考えられている。一般的に組織のレドックスレベルは、ニトロオキシドラジカルをプローブとして実験動物に投与し、電子常磁性共鳴分光法(EPR)を原理としたイメージング (EPRI) 装置を用いて画像化することができる。しかし、一般的に市販の EPRI 装置は容易には移動不可能な大型磁石が必要であり、操作も複雑であることから、他の機能分析イメージング法と組み合わせて評価することが困難であった。このことが上記の疾病とレドックスバランスとの関連性の更なる解析を困難にしている一つの大きな理由であった。

本学位論文提出者の加藤千博氏は所属研究室に設置された容易に移動可能で、操作も簡便な可搬型 EPRI 装置を用いて、第一章では同一個体でレドックスと糖代謝能との関連を調べ、さらにその関係に及ぼす放射線の影響を評価した。さらに、放射線照射でその関連性がどのように変化するかを検討した。まず、加藤氏はヒト結腸がん由来 HCT116 異種移植腫瘍モデルに 3-carbamoyl-proxyl (2, 2, 5, 5, tetramethyl-1-pyrrolidiny1-N-oxy1) (3CP) を尾静脈より投与し、同一

の腫瘍組織で 24 時間の間隔を置いて二回の 3CP の還元速度の経時的イメージングから組織の酸化還元速度を示すレドックス画像の作成を行った。一回目と二回目の間に何も処置しない場合、両者のレドックス画像はほぼ同じで還元速度も同レベルであったが、一回目のレドックスイメージング取得後に 10 Gy の照射を行うと二回目では有意に還元速度が遅くなった。このことは腫瘍のレドックスバランスが放射線によって酸化反応が優位になったことを示している。さらに主要な還元物質の GSH、Asc ならびに Cys の定量や buthionine sulfoximine (BSO) の投与実験の結果から、還元型 GSH の濃度が放射線による還元力と相関していることが明らかとなった。また、 $[^{18}\text{F}]$ FDG による糖代謝を示すオートラジオグラフィ

(ARG) とレドックスイメージングとの比較によって、還元力は糖代謝と正の相関を持つことが示された。これは糖代謝によって抗酸化物質の生成が起き、還元力が上昇していると考えられる。さらに放射線によってその相関性が弱くなることを明らかにした。これは抗酸化物質産生の場所による不均一な放射線応答を反映している可能性を示している。

第二章では組織の還元物質の低下によって誘引した過酸化脂質が引き金となって起きたフェロトーシスでも還元力が低下し、EPRI で検出できる可能性があると考え、シスチン-グルタミン酸アンチトランスポーター阻害剤 imidazole ketone erastin (IKE) 投与による過酸化脂質増加でフェロトーシスを腫瘍に誘引した時のレドックスへの影響を評価した。結果は IKE 投与によって腫瘍の還元力が低下すること、一方で免疫組織化学では GPX4 の著しい低下を示すとともに過酸化脂質のマーカーの一つである 4-hydroxynonenal (4-HNE) の陽性細胞の有意な増加を起こすことが示された。この 4-HNE の陽性細胞出現率と還元力は逆相関することも明らかとなった。以上の結果は脂質過酸化変化もまたレドックス状態に強く影響することを示唆している。

今回、加藤氏は本研究において、可搬型 EPRI を用いて二回レドックス画像を取得する手法で、実験的治療操作がレドックスに及ぼす効果を同一個体で感度よく検出する新たな方法を確立し、更に $[^{18}\text{F}]$ FDG による ARG や免疫組織化学による組織像と比較検討することでレドックスに関与する物質との関連性評価も可能であることを示した。本研究は、将来の可搬型 EPR 装置を PET-CT や PET-MRI 等の設置施設に持ち込んで、EPRI と他のイメージング技術と組み合わせたマルチモーダルイメージングのための基礎技術研究として重要な意義があると認められる。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者加藤千博氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。