別紙様式第１０

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲	第　　号	氏　名	賀 智勇 (Zhi-yong HE)
審査委員		主査氏名	東 美菜子
		副査氏名	七島 篤志
		副査氏名	西野 光一郎

[論文題名]

Click chemistry for fluorescence imaging *via* combination of a BODIPY-based 'turn-on' probe and a norbornene glucosamine

クリックケミストリーにより実現する蛍光イメージング： ON/OFF 制御可能な BODIPY プローブと修飾型グルコサミンの組み合わせ

[要　旨]

現在の内視鏡検査では、がん病変を見落しなく容易に識別できる技術は、臨床の場で切望されている。また、がんの外科的切除においては非侵襲的にその場で腫瘍を肉眼的に判別できることを目的とした診断薬が求められている。

本研究では、クリック反応という新しい化学反応を利用することにより、がん細胞を可視化することに成功した。「クリック反応」とはアルキン基とアジド基を含む二つの化合物をカップリングするもので、保護や精製の必要がなく、細胞内で効率的かつ特異的に反応し生体応用にも適する優れた手法であり、2022年のノーベル化学賞の対象となっている。

本研究では、深部がんを識別する近赤外NIR蛍光分子の開発を行った。蛍光分子の特筆すべき点は、反応前に無蛍光であるプローブ分子が、クリック反応後に強い蛍光を発することであり、反応前後での蛍光のOFF/ONが可能である。また、新規糖誘導体の合成を行った。この糖誘導体は、異常亢進した糖代謝のがん病巣への高い集積性を有する。これは、がんの糖代謝経路を利用するPET検査と同じ原理である。

蛍光プローブ分子及び糖誘導体を用いて、がん細胞において細胞内で効率的なクリック反応することでがん細胞が蛍光を発光することを確認できた。さらにがんモデルマウスを用いて検討した。糖誘導体を投与してから分子プローブを注射し、小動物用蛍光イメージング装置で観察した。その結果、蛍光を観察し、乳がん腫瘍の可視化に成功した。組織染色により、がん細胞を確認した。糖誘導体を注射していないマウス（コントロール）は蛍光を観察できなかった。また、腫瘍及び臓器を摘出して蛍光イメージングした結果、腫瘍は強く蛍光を発する一方、他の組織は殆ど蛍光を発していないことが明らかになった。さらに細胞毒性試験では、２つの化合物の毒性は極めて低いことがわかった。

蛍光分子技術を駆使して、正確かつ迅速に高感度ながん可視化を実現し、これまでの臨床における諸問題を解決することが期待される。

以上のような内容であり、学位論文に値すると判断した。

別紙様式第１１

最終試験結果の要旨

博士課程　甲	第　　号	氏　　名	賀智勇 (Zhi-yong HE)
審　査　委　員		主　査　氏　名	東　美菜子
		副　査　氏　名	七島萬志
		副　査　氏　名	西野光一郎

[要　旨]

申請論文の内容及び関連領域について口頭で試問した結果、
学位を授与するに値する学力を有するものと認定した。