

氏名	MUAMMAR FAWWAZ
学位の種類	博士(創薬科学)
学位記番号	医薬保博甲466号
学位授与の日付	令和3年3月22日
学位授与の要件	課程博士(学位規程第4条第1項)
学位授与の題目	Development of radiolabeled probes for the prediction of therapeutic effects fo EGFRtyrosine kinase inhibitors. (EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の治療効果予測を目的とした放射標識プローブ開発研究)
論文審査委員	主査 小川 数馬 副査 大宮 寛久 副査 後藤(中川) 享子 副査 三代 憲司 副査 吉村 智之

學位論文要旨

Rociletinib (CO-1686) is one of the third-generation EGFR-TKIs, which is selective toward epidermal growth factor receptor (EGFR) L858R/T790M, and consequently radiolabeled CO-1686 is expected to work in monitoring EGFR L858R/T790M mutation. In this study, I aimed to provide a novel radiolabeled probe [¹²⁵I]ICO1686 and [⁷⁷Br]BrCO1686 to determine the EGFR L858R/T790M mutation for selection of sensitive patients to third generation EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs). The precursor was synthesized by tributylstannylation of nonradioactive ICO1686. Radioactive [¹²⁵I]ICO1686 and [⁷⁷Br]BrCO1686 were prepared by iododestannylation of a corresponding tributylstannyl precursor and *N*-chlorosuccinimide (NCS) with [¹²⁵I]NaI and [⁷⁷Br]Br, respectively. I evaluated biological potency of [¹²⁵I]ICO1686 and [⁷⁷Br]BrCO1686 as a molecular probe for detecting EGFR L858R/T790M using three human NSCLC cell lines: H1975 (dual mutation EGFR L858R/T790M), H3255 (EGFR L858R active mutant), and H441 (wild-type EGFR). ICO1686 and BrCO1686 exhibited high cytotoxicity toward H1975 (IC₅₀ 0.20 ± 0.05 μM and 0.18 ± 0.06 μM, respectively), which is comparable to that of CO-1686. In contrast, the cytotoxicity toward H441 was significantly lower than that toward H1975. In the in vitro cell uptake studies, the uptake of [¹²⁵I]ICO1686 and [⁷⁷Br]BrCO1686 in H1975 was 101.52 and 136.3% dose/mg, respectively, whereas the uptakes in H3255 and H441 were significantly lower than that of H1975. The uptake of [¹²⁵I]ICO1686 and [⁷⁷Br]BrCO1686 in H1975 were greatly reduced by treatment with excess CO-1686 as a blocking agent. In vivo biodistribution study exhibited that radioactivity accumulation in H1975 tumor (1.77 ± 0.43 and 4.51 ± 0.17% ID/g) were comparable to that of untargeted tumor H3255 and H441. Although, these radiotracers showed high in vitro specificity toward NSCLC cells with double mutation EGFR L858R/T790M compared to that in EGFR L858R and wild-type EGFR. However, the in vivo accumulation in the targeted tumor needs to be optimized by structural modification.

審査結果の要旨

上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤（TKIs）の奏効は、EGFR の遺伝子変異に大きく依存するため、投与前に生検を行い、遺伝子検査を行うことにより治療適合患者を決定し、治療を行っている。しかし、生検による検査は、がん組織全体を反映しているとは限らず、また、繰り返しの生検は患者への負担が大きい。一方、核医学診断は、イメージングにより分子の発現、状態を定量化することが可能であり、個別化医療に貢献できる。本研究では、核医学イメージングによる EGFR-TKIs のコンパニオン診断を目指し、放射標識 EGFR-TKIs を合成し、その有用性を評価した。第三世代の EGFR-TKI である rociletinib (CO-1686) をリード化合物として放射性ヨウ素、放射性臭素で標識した化合物の合成に成功した。3 種類のヒト肺がん細胞株を用い、化合物の細胞毒性、細胞への取込を評価した結果、CO-1686 が奏効する L858R/T790M 遺伝子変異を有する H1975 細胞株に対する高い細胞毒性と集積を示し、CO-1686 と同様の部位に結合することが示唆された。動物実験では期待した結果が得られず、今後の課題となったが、これら研究は、核医学診断用放射標識 EGFR-TKIs 開発に有用な知見を与えるため、本論文が博士（創薬科学）に値すると判断した。