

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 渡邊 郁剛

主査 教授 三輪 聡一
審査担当者 副査 教授 久下 裕司
副査 教授 趙 松吉
副査 教授 石川 正純

学位論文題名

分子イメージングを用いた糖尿病治療薬の体内動態解析及び薬効評価に関する研究

申請者は、論文の前半では、GLP-1 を糖鎖修飾することにより、肝臓への放射能集積が低下し、血漿中 TCA 不溶画分の放射能濃度が上昇することを示し、論文の後半では、^{99m}Tc 標識アネキシン A5 が 1 型糖尿病モデルマウスの膵ラ氏島に高く集積することを示すとともに、分子イメージングを用いることにより、創薬研究及び個別化治療に有用な情報を提供できると報告した。

論文の前半の質疑応答として、ペプチドの放射標識に ¹²³I 及び ¹²⁵I を用いた理由を問われ、半減期を考慮し、in vivo イメージングに ¹²³I を用い、組織摘出法に ¹²⁵I を代用したと回答した。また、糖鎖修飾 GLP-1 の選択について問われ、薬効及び入手し易さを考慮し、本修飾体を選択したと回答した。また、肝臓における GLP-1 の結合様式について質問があり、特異的結合（GLP-1 受容体）及び非特異的結合があると回答した。また、GLP-1 の排泄機序について問われ、腎排泄を介した尿排泄が主であると回答した。

論文の後半の質疑応答として、膵β細胞のアポトーシスの in vivo イメージングの実現可能性について問われ、マウスでは ^{99m}Tc 標識アネキシン A5 以外のアポトーシスプローブを用いる必要があり、1 型糖尿病患者ではアポトーシスの頻度が少ないことが懸念点であると回答した。また、マウス膵臓を摘出する時点についての指摘があり、今後の検討課題であると回答した。

本論文の前半は *Annals of Nuclear Medicine* 誌にて高く評価され、後半は *Journal of Nuclear medicine* 誌にて査読中であるが、1 型糖尿病の診断及び治療に寄与することが期待される。

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。