（別紙様式２）

第９回　北陸銀行若手研究者助成金　研究実績報告書

氏名	所属・職名	助成金額
佐藤　拓輝	がん進展制御研究所・特任助教	７３０，０００円

研究課題名	特殊環状ペプチドをツールとする肺がん微小環境イメージング活用診断
研究の概要	〔研究開始当初の背景，研究の目的，研究の方法等について記入〕 生体内において、肝細胞増殖因子 (Hepatocyte growth factor: HGF)は、間質細胞や免疫系細胞から活性のない前駆体型として分泌され、全身の組織中・血中に広く分布する。一方、腫瘍組織では、プロテアーゼによって局所的に活性化され、がん細胞膜上に発現する受容体 MET に結合し、生理機能を発揮する。肺がんにおける HGF-MET シグナルの過剰な活性化は、転移性や薬剤耐性等の形質発現に深く関与することが複数のグループから報告されている。 本研究は、活性型 HGF に特異的に結合・阻害する特殊環状ペプチドを、陽電子放射断層撮影法 (PET)の分子プローブとして応用し、肺がんの腫瘍特性を決定するがん微小環境を、低侵襲的に検出する新規診断技術の確立を目指すものである。 特に本課題では、培養細胞を用いたプローブの活性評価、ならびにヒト HGF 遺伝子を導入したノックイン免疫不全マウスを用いたペプチドの体内動態評価および活性型 HGF の PET イメージングを実施した。
研究の成果	HGF 結合性ペプチドを PET プローブとするためには、放射性同位元素を標識するためのキレータを付加する必要がある。そこで、本課題では①キレータ修飾されたペプチドの活性評価、②プローブ化したペプチドの血中安定性試験、③実験動物を用いた *in vivo* イメージングの順で、プローブとしての機能評価を実施した。 ① プローブ化したペプチドの活性評価 ヒト中皮腫細胞株 EHMES-1 細胞の MET のリン酸化阻害活性を指標に、キレータを修飾したペプチドの活性評価を行った。キレータ修飾によるペプチドの活性低下は認められず、非修飾ペプチドと比較して、ほぼ同等の活性を保持していた。 ② プローブの代謝安定性試験 ヒト HGF ノックイン免疫不全マウスの血漿を用いて、*ex vivo* における血中安定性試験を実施した。その結果、反応後 15 分までは 90%以上、90 分までに約 70%のペプチドが分解されずに残存していた。 ③ ヒト化モデルにおける *in vivo* イメージング ヒト肺がん細胞株 PC-9 と、同細胞に HGF を強制発現させた細胞をヒト HGF ノックイン免疫不全マウスに担がんし、プローブ化したペプチドを用いて PET イメージングを実施した。その結果、HGF を発現するがん細胞からなる腫瘍組織の方により高く良好な集積が認められた。
研究成果発表状況	論文発表 ・投稿論文準備中 学会・シンポジウム発表 ・Sato H et al. “*PET imaging system reflecting activation status of HGF/Met signaling with macro-cyclic peptides”* The 1st NanoLSI International Symposium

経費の執行状況	費　目	事　項 （主な使用事項を記載）	執行額（円） （費目毎総額を記入）
	物品費	実験用試薬（FBS）、実験用消耗品（Trans well Insert）外	７３０，０００
	旅費		0
	人件費・謝金		0
	その他		0