

医理連携による進行がん治療のための国際医療拠点形成事業

豊嶋厚史、白神宜史、兼田加珠子、寺本高啓、角永悠一郎、加藤弘樹、渡部直史、大江一弘、樺山一哉、真鍋良幸、下山敦史、永田光知郎、吉村崇、福田光宏、中野貴志、下瀬川恵久、金井好克、深瀬浩一、篠原厚

医理連携教育研究拠点

本拠点では、理学研究科、医学系研究科、核物理研究センター、放射線科学基盤機構の連携のもとに、加速器を用いた放射性核種の製造とそれを用いた医療応用について共同研究を実施している。核物理学、核化学、生体分子化学、核医学を融合することにより初めて実現可能な医理連携研究を推進するとともに、関連する教育を実施することを目的としている。多様な学際融合研究を推進することにより基礎研究の成果を基盤にした臨床応用を実現することを目指しており、新規イノベーションの創出につながることを期待できる。

本年は昨年に引き続き、 α 線放出核種を用いた次世代核医学治療法の開発を進めるため、 ^{211}At （アスタチン 211）の製造および化学分離を行い、これを用いた標識薬剤の合成法検討ならびにその細胞毒性評価を実施した。加えて、正常動物やがん担持動物を用いた動態確認を行うと共に、治療効果の検討を進めた。さらに、医師主導治験を目指して、研究開発を進めている。具体的には、以下のとおりである。

- ・ アスタチン化ナトリウム ($^{211}\text{At}-\text{NaAt}$) はヨウ素と同じく、分化型甲状腺がんを発現しているナトリウムヨウ素共輸送体 (NIS) を介して、がん細胞に取り込まれる。これまで、動物実験において $[^{211}\text{At}]-\text{NaAt}$ 薬剤の甲状腺がんへの集積や著明な腫瘍増大抑制効果を観測し、最初の候補薬剤として $[^{211}\text{At}]-\text{NaAt}$ 薬剤を選定した。本年度は、吹田 RI センターに構築した信頼性基準体制下において、 $[^{211}\text{At}]-\text{NaAt}$ 薬剤の非臨床安全性試験（雌雄マウス，単回静注，用量 5MBq~50MBq/kg，2 週間）及び薬物動態試験（静注，投与量 0.1MBq/匹，経過時間 10 分~24 時間）を実施した。以上の試験結果に基づき PMDA（医薬品医療機器総合機構）と対面助言を行い、臨床試験の計画（対象患者，初回投与量）につき合意を得た。
- ・ がん細胞型アミノ酸トランスポーター-LAT1 を分子標的とした核医学治療薬として、各種アミノ酸誘導体への標識に成功した。ヒト膵がん細胞株を用いて *in vitro* での特異的な細胞内取込み及び細胞障害性を確認し、さらにがん担持動物に投与して *in vivo* での ^{211}At による抗腫瘍効果を確認した。

研究業績リスト

I 査読論文

α - Emitting cancer therapy using ^{211}At - AAMT targeting LAT1

K. Kaneda - Nakashima, Z. Zhang, Y. Manabe, A. Shimoyama, K. Kabayama, T. Watabe, Y. Kanai, K. Ooe, A. Toyoshima, Y. Shirakami, T. Yoshimura, M. Fukuda, J. Hatazawa, T. Nakano, K. Fukase, A. Shinohara

Cancer Science, (2020), 1-9.

DOI: 10.1111/cas.14761

Targeted alpha therapy using astatine (^{211}At)-labeled phenylalanine: A preclinical study in glioma bearing mice.

T. Watabe, K. Kaneda-Nakashima, Y. Shirakami, Y. Liu, K. Ooe, T. Teramoto, A. Toyoshima, E. Shimosegawa, T. Nakano, Y. Kanai, A. Shinohara, J. Hatazawa

Oncotarget, **11** (2020), 1388-1398.

DOI: 10.18632/oncotarget.27552

Preclinical Evaluation of Radiation-Induced Toxicity in Targeted Alpha Therapy Using [^{211}At] NaAt in Mice: A Revisit.

Y. Liu, Y. T. Watabe, K. Kaneda-Nakashima, K. Ooe, Y. Shirakami, A. Toyoshima, E. Shimosegawa, T. Nakano, A. Shinohara, J. Hatazawa

Translational Oncology **13** (2020), 100757.

DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100757

Evidence of Direct Dissolution of CO_2 into the Ionic Liquid [C_4min] [NTf_2] during Their Initial Interaction

Takahiro Teramoto, Hiroshi Ohoyama

The Journal of Physical Chemistry B, **124** (2020), 8331.

DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c05172>

Development of high - resolution YAP(Ce) X - ray camera for the imaging of astatine - ^{211}At (^{211}At) in small animals

Kouhei Nakanishi, Seiichi Yamamoto, Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda - Nakashima, Yoshifumi Shirakami, Kazuhiro Ooe, Atsushi Toyoshima, Atsushi Shinohara, Takahiro Teramoto, Jun,

Hatazawa, Kei Kamada, Akira Yoshikawa

Medical Physics, 47 (2020), 5739.

DOI: 10.1002/mp.14455

Performance demonstration of a hybrid Compton camera with an active pinhole for wide-band X-ray and gamma-ray imaging

Akihisa Omata, Jun Kataoka, Kazuya Fujieda, Shogo Sato, Eri Kuriyama, Hiroki Kato, Atsushi Toyoshima, Takahiro Teramoto, Kazuhiro Ooe, Yuwei Liu, Keiko Matsunaga, Takashi Kamiya, Tadashi Watabe, Ekus Shimosegawa, Jun Hatazawa

Scientific Reports, 10 (2020) 14064

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71019-5>

Rate Constants for Reactions of HCCO and HCCCO Radicals with O₂ over the Temperature Range 243–423 K

Takahiro Teramoto, Nobuaki Washida, Takashi Imamura, Satoshi Inomata

The Journal of Physical Chemistry A, 124 (2020), 4006 - 4014.

DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.0c01322>

Total Syntheses of C60- and C100-Dolichols

K. Hirao, R. Ono, Y. Manabe, S. Masui, H. Atomi, K. Fukase

The Journal of Organic Chemistry, 85 (2020), 11549–11559.

DOI: doi.org/10.1021/acs.joc.0c01327

Concise and Reliable Syntheses of Glycodendrimers via Self-Activating Click Chemistry: A Robust Strategy for Mimicking Multivalent Glycan-Pathogen Interactions.

K. Farabi, Y. Manabe, H. Ichikawa, S. Miyake, M. Tsutsui, K. Kabayama, T. Yamaji, K. Tanaka, SC. Hung, K. Fukase

The Journal of Organic Chemistry, 85 (2020), 16014–16023.

DOI: doi.org/10.1021/acs.joc.0c01547

Immunological Evaluation of Co-Assembling a Lipidated Peptide Antigen and Lipophilic Adjuvants: Self-Adjuvanting Anti-Breast-Cancer Vaccine Candidates.

T. Aiga, Y. Manabe, K. Ito, TC. Chang, K. Kabayama, S. Ohshima, Y. Kametani, A. Miura, H. Furukawa, H. Inaba, K. Matsuura, K. Fukase

Angewandte Chemie International Edition, 59 (2020), 17705–17711.

DOI: doi.org/10.1002/anie.202007999

Temporal analysis of localization and trafficking of glycolipids.

K. Arai, Y. Kanie, O. Kanie, K. Fukase, K. Kabayama

Biochemical and Biophysical Research Communications, **532** (2020), 19–24.

DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.06.083

Deficiency of sphingomyelin synthase 2 prolongs survival by the inhibition of lymphoma infiltration through ICAM-1 reduction.

M. Taniguchi, Y. Ueda, M. Matsushita, S. Nagaya, C. Hashizume, K. Arai, K. Kabayama, K. Fukase, K. Watanabe, L.O. Wardhani, K. Hayashi, T. Okazaki

The FASEB Journal, **34** (2020), 3838–3854.

DOI: 10.1096/fj.201901783RR

Efficient synthesis of antigenic trisaccharides containing N-acetylglucosamine: protection of NHAc as NAc₂

M. Tsutsui, J. Sianturi, S. Masui, K. Tokunaga, Y. Manabe, K. Fukase

European Journal of Organic Chemistry, (2020), 1802–1810.

DOI: doi.org/10.1002/ejoc.201901809

Structural basis for Glycan-receptor binding by mumps virus hemagglutinin-neuraminidase.

R.E. Forgione, C.C. Carluccio, M. Kubota, Y. Manabe, K. Fukase, A. Molinaro, T. Hashiguchi, R. Marchetti, A. Silipo

Scientific Reports, **10** (2020), 1589.

DOI: doi.org/10.1038/s41598-020-58559-6

短寿命放射性核種の合理的な安全規制のためのガイドライン等作成に向けた検討状況

吉村崇

RADIOISOTOPES, **69**(2020), 233–242.

DOI : doi.org/10.3769/radioisotopes.69.233

Transfer rates of ²²⁵Ac to exhaust air, surface, and waste water under chemical operations

T. Yamamura, K. Shirasaki, H. Kikunaga, K. Nagata, Z. Zhang, K. Washiyama, A. Toyoshima, T. Yoshimura, A. Shinohara

Radiation Safety Management, **19**(2020), 35–48.

DOI : doi.org/10.12950/rsm.191219

Synthesis, Structures, and Photoluminescent Properties of Tricyanonitridorhenium(V) Complexes with Bipyridine-type Ligands

K. Nagata, N. Otsuji, S. Akagi, S. Fujii, N. Kitamura, T. Yoshimura, Inorganic Chemistry, **59**(2020), 5497–5508.

DOI : doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c00125

Solvent Extraction of Zr and Hf from HCl by Aliquat 336 using a Flow-Type Extraction Apparatus Toward Online Chemical Studies of Element 104, Rutherfordium

Y. Kasamatsu, N. Kondo, K. Nakamura, Y. Kuboki, H. Ninomiya, Y. Shigekawa, E. Watanabe, Y. Yasuda, K. Toyomura, M. Nagase, T. Yokokita, Y. Komori, H. Haba, T. Yoshimura, H. Itabashi, A. Shinohara

SOLVENT EXTRACTION AND ION EXCHANGE, **38**(2020), 318–327.

DOI : doi.org/10.1080/07366299.2020.1726075

Dispersal Rate of Radon-219 from Aqueous Radium-223 Solution Containing Sodium Chloride/Citrate

K. Nagata, K. Shirasaki, A. Toyoshima, K. Ooe, T. Yamamura, A. Shinohara, T. Yoshimura Radiation Safety Management, **19**(2020), 1–9.

DOI : doi.org/10.12950/rsm.190328

II 国際会議等における発表

X-ray Photoelectron Angular Distributions from Organic Molecules by Femtosecond Soft X-ray Free Electron Lasers at PAL-XFEL

Shinichirou Minemoto, Takahiro Teramoto, Takuya Majima, Tomoya Mizuno, Je Hoi Mun; Akira Yagishita

the 22nd International Conference on Ultrafast Phenomena (UP2020)

2020年11月16日 – 20日

オンライン開催

Developments of Targeted Alpha Therapy in Osaka University

Atsushi Toyoshima

Joint Symposium between Indonesia and Japan on Nuclear Applications

2020年11月11日-12日

オンライン開催

Ⅲ 国内会議等における発表

アジュバント-抗原複合体の創製を目指した高次機能化リポドAの開発

山中優介, 下山敦史, 深瀬浩一

第14回バイオ関連化学シンポジウム

2020年9月7日-8日

オンライン開催

核医学治療を志向した α 線核種標識抗体の創製と機能評価

山本竜駒, 樺山一哉, 兼田加珠子, 世良田聡, 仲哲治, 篠原厚, 深瀬浩一

第14回バイオ関連化学シンポジウム

2020年9月7日-8日

オンライン開催

アスタチン-211 標識金ナノ粒子の合成と腫瘍増殖抑制効果の評価

黄栩昊, 加藤弘樹, 角永悠一郎, 下山敦史, 樺山一哉, 大江一弘, 豊嶋厚史, 篠原厚, 深瀬浩一

日本放射化学会第64回討論会

2020年9月9日-11日

オンライン開催

がん細胞型アミノ酸トランスポータを標的としたAt-211 標識核医学治療薬の検討

兼田加珠子, 白神宜史, 大江一弘, 寺本高啓, 渡部直史, 下山敦史, 真鍋良幸, 樺山一哉, 豊嶋厚史, 深瀬浩一, 篠原厚

日本放射化学会第64回討論会

2020年9月9日-11日

大阪大学(オンライン開催)

核医学利用に向けたアスタチン化ナトリウム, $[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$ の高純度調製

白神宜史, 大江一弘, 兼田加珠子, 寺本高啓, 渡部直史, 豊嶋厚史, 篠原厚, 畑澤順

日本放射化学会第64回討論会

2021年9月9日-11日

大阪大学(オンライン)

超原子価芳香族アスタチン化合物の合成経路検討

神田 晃充, 永田 光知郎, 豊嶋 厚史, 篠原 厚, 吉村 崇

日本放射化学会第 64 回討論会 (2020)

2020 年 9 月 9 日-11 日

オンライン開催

電解反応を用いた ^{211}At 標識化法の開発

中川創太, 角永悠一郎, 豊嶋厚史, 大江一弘, 神田晃充, 永田光知郎, 寺本高啓, 床井健運, 吉村崇, 篠原厚

日本放射化学会第 64 回討論会

2021 年 9 月 9 日-11 日

大阪大学(オンライン)

質量分析を用いたアスタチンの化学形同定法の開発

床井健運, 豊嶋厚史, 寺本高啓, 篠原厚

日本放射化学会第 64 回討論会

2021 年 9 月 9 日-11 日

大阪大学(オンライン)

ホスホン酸ピリジンアームを持つ新規大環状配位子が配位した放射性金属錯体の合成

馬場 一彰, 永田 光知郎, 矢島 辰雄, 吉村 崇

日本放射化学会第 64 回討論会 (2020)

2020 年 9 月 9 日-11 日

オンライン開催

自己免疫疾患発症機構の解明を目指したリポド A-糖鎖抗原複合体の合成と機能

松浦良史, 下山敦史, 深瀬浩一

第 62 回天然有機化合物討論会

2020 年 9 月 22 日-24 日

オンライン開催

ピコリン酸アームを有する九座配位子を用いたランタノイド錯体の合成と構造

永田 光知郎, 神田 晃充, 矢島 辰雄, 吉村 崇

錯体化学会 第 70 回討論会

2020年9月28日-30日

オンライン開催

Development of targeted alpha therapy with 225-actinium

Yoshifumi Shirakami, Atsushi Toyoshima, Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda, Kojiro Nagata,
Takashi Yoshimura, Atsushi Shinohara, Frederik Giesel, Jun Hatazawa

GIMRT Joint International Symposium on Radiation Effects in Materials and Actinide Science:
GIMRT-REMAS2020

2020年9月30日-10月3日

東北大学金属材料研究所（オンライン）

α 線核種標識抗体の創製と機能評価

東茉由, 樺山一哉, 角永悠一郎, 後藤浩太郎, 月村亘, 松田昭生, 水野真盛, 深瀬浩一

第10回CSJ化学フェスタ2020

2020年10月20日-22日

オンライン開催

セルフアジュバントワクチンの創製を目指した高次機能化リポドAの開発

山中優介, 下山敦史, 深瀬浩一

第10回CSJ化学フェスタ2020

2020年10月20日-22日

オンライン開催

セルフアジュバント戦略による乳がんペプチドワクチンの合成と機能評価

伊藤啓太, 真鍋良幸, 相賀拓, 樺山一哉, 大島志乃, 亀谷美恵, 古川寛人, 稲葉央, 松浦和則, 深瀬浩一

第10回CSJ化学フェスタ2020

2020年10月20日-22日

オンライン開催

Siglecとの相互作用解明を目指した重水素標識シアル酸含有N-グリカンの合成研究

白川明日香, 真鍋良幸, 出村健太, 増井誠二, 深瀬浩一

第10回CSJ化学フェスタ2020

2020年10月20日-22日

オンライン開催

腸管免疫組織共生菌リポドAライブラリーの合成とTLR4-MD2受容体機能制御

山浦遼生, 下山敦史, 溝手啓介, 深瀬浩一

第10回CSJ化学フェスタ2020

2020年10月20日-22日

オンライン開催

IMMUNOLOGICAL EVALUATION OF CONJUGATE/CO-ASSEMBLY OF PEPTIDE ANTIGEN AND ADJUVANT AS SELF-ADJUVANTING ANTI-BREAST CANCER VACCINE CANDIDATES

Keita Ito, Yoshiyuki Manabe, Taku Aiga, Tsung-Che Chang, Kazuya Kabayama, Shino Ohshima, Yoshie Kametani, Hiroto Furukawa, Hiroshi Inaba, Kazunori Matsuura, Koichi Fukase

第57回ペプチド討論会

2020年11月9日-11日

オンライン開催

還元剤による $[^{211}\text{At}]\text{NaAt}$ の調製とイオン対逆相HPLC分析

白神宜史, 兼田加珠子, 渡部直史, 大江一弘, 劉雨薇, 寺本高啓, 豊嶋厚史, 篠原厚, 中野貴志, 下瀬川恵久, 畑澤順

第60回日本核医学会総会学術集会

2020年11月12日-14日

神戸国際会議場 (ハイブリッド開催)

IV 著書

なし

V 受賞と知的財産

黄栩昊, 加藤弘樹, 角永悠一郎, 下山敦史, 樺山一哉, 大江一弘, 豊嶋厚史, 篠原厚, 深瀬浩一

日本放射化学会第64回討論会(2020)若手優秀発表賞

アスタチン-211標識金ナノ粒子の合成と腫瘍増殖抑制効果の評価

2020年9月11日

神田晃充, 永田光知郎, 豊嶋厚史, 篠原厚, 吉村崇

日本放射化学会第 64 回討論会 (2020) 若手優秀発表賞

超原子価芳香族アスタチン化合物の合成経路検討

2020 年 9 月 11 日

豊嶋厚史, 永田光知郎, 大江一弘, 張子見, 池田卓海, 市村聡一郎, 尾幡穂乃香, 吉村崇, 篠原厚

日本放射線安全管理学会最優秀論文賞・大崎賞

Dispersal rates of astatine-211 from aqueous solutions and chloroform

2020 年 12 月 9 日

金ナノ粒子含有医薬

加藤弘樹、深瀬浩一、樺山一哉、下山敦史、角永悠一郎、豊嶋厚史、篠原厚、金田安史、西川智之

大阪大学

特願 2020-86250

2020 年 5 月 15 日

VI その他研究業績, 発表文献

軟 X 線顕微分光法による細胞内の元素定量分布の可視化

寺本高啓, 太田俊明

分光研究 **69** (2020) 129.

短寿命アルファ線放出核種の合理的な安全規制のための研究

吉村崇

臨床放射線, **65** (2020), 985-990.

DOI : doi.org/10.18888/rp.0000001354