

## 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

- 兼田加珠子、張子見、渡部直史、下山敦史、真鍋良幸、永田光知郎、笠松良崇、豊嶋厚史、白神宜史、樺山一哉、吉村崇、畑澤順、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、ラジオアイソトープ総合センター、核物理研究センター、医学系研究科の協力のもとに、加速器を用いた放射性核種の製造と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始めて実現可能な医理連携研究を推進するとともに、関連する研究教育を実施することを目的としている。本拠点は、多様な研究形態での学際的・融合領域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とともに知の創造につながることを期待できる。また、次年度に整備予定である大阪大学放射線科学基盤機構においては、国際的な標準治療拠点である医理連携研究センターの設立を目指している。

本年度は、次世代の核医学治療として $\alpha$ 線核種を用いた検討を行うため、 $^{211}\text{At}$ （アスタチン 211）の製造および化学分離、さらには細胞毒性評価と抗体等への標識実験とその評価を実施した。加えて、正常動物及びがん担持動物を用いた動態確認を行うと共に、治療効果の検討を開始した。

具体的には、 $^{211}\text{At}$ の製造は、吹田キャンパスの核物理研究センター（RCNP）に核医学用として新規に設置された F コースのビームラインを使用し、Bi（ビスマス）標的にヘリウム原子核ビームを照射後、精製を行った。精製法としては湿式分離法と乾式分離法が知られているが、我々は後者において高収率・高純度の  $^{211}\text{At}$  を分取することに成功し、以降は乾式分離法を採用している。 $^{211}\text{At}$ の生体分子複合化の検討として、抗体医薬として汎用されているリツキサンの同抗原を認識する抗 CD20 抗体を元にデカボランをリンカーとして、 $^{211}\text{At}$  標識抗 CD20 抗体を作成することに成功した。本標識抗体はヒトバーキットリンパ腫細胞株に対して、抗体特異的な細胞毒性を確認することができた。また、がん細胞型アミノ酸トランスポーターを分子標的として、各種アミノ酸誘導体への標識に成功し、ヒト膵がん細胞株を用いて *in vitro* での特異的な細胞内取り込みを確認した。現在、これらの標識体をがん担持動物に投与し、*in vivo* での  $^{211}\text{At}$  の効果を検討中である。同時に、 $^{211}\text{At}$  が核医学治療で用いられる放射性ヨウ素（ $\beta$ 線放出核種。半減期 8 日間）と性質が似ていることを利用し、高い細胞障害性と短い半減期（7.2 時間）を最大限に生かした臨床応用の可能性を医学系研究科と共に検証中である。

## 研究業績リスト

### I 査読論文

Quantitative pulmonary blood flow measurement using  $^{15}\text{O}$ -H<sub>2</sub>O PET with and without tissue fraction correction: a comparison study.

Matsunaga K, Yanagawa M, Otsuka T, Hirata H, Kijima T, Kumanogoh A, Tomiyama N, Shimosegawa E, Hatazawa J.

EJNMMI Res. **7**(2017), 102.

DOI: 10.1186/s13550-017-0350-8

Oxygen-15 labeled CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, and CO PET in small animals: evaluation using a 3D-mode microPET scanner and impact of reconstruction algorithms.

Horitsugi G, Watabe I, Kanai Y, Ikeda H, Kato H, Naka S, Ishibashi M, Matsunaga K, Isohashi K, Shimosegawa E, Hatazawa J.

EJNMMI Res. **7** (2017), 91.

DOI: 10.1186/s13550-017-0335-7

Assessment of Mediastinal Tumors Using SUV(max) and Volumetric Parameters on FDG-PET/CT.

Morita T, Tatsumi M, Ishibashi M, Isohashi K, Kato H, Honda O, Shimosegawa E, Tomiyama N, Hatazawa J.

Asia Ocean J Nucl Med Biol. **5** (2017), 22-29.

DOI: 10.22038/aojnmb.2016.7996

Whole-Body Distribution of Donepezil as an Acetylcholinesterase Inhibitor after Oral Administration in Normal Human Subjects: A  $^{11}\text{C}$ -donepezil PET Study.

Mochida I, Shimosegawa E, Kanai Y, Naka S, Matsunaga K, Isohashi K, Horitsugi G, Watabe I, Kato H, Hatazawa J.

Asia Ocean J Nucl Med Biol. **Winter 5** (2017), 3-9.

DOI: 10.22038/aojnmb.2016.7513

First demonstration of multi-color 3-D in vivo imaging using ultra-compact Compton camera.

Kishimoto A, Kataoka J, Taya T, Tagawa L, Mochizuki S, Ohsuka S, Nagao Y, Kurita K, Yamaguchi M, Kawachi N, Matsunaga K, Ikeda H, Shimosegawa E, Hatazawa J.

Sci Rep. **7** (2017), 2110.

DOI: 10.1038/s41598-017-02377-w

Practical calculation method to estimate the absolute boron concentration in tissues using (18)F-FBPA PET.

Watabe I, Hanaoka K, Naka S, Kanai Y, Ikeda H, Aoki M, Shimosegawa E, Kirihata M, Hatazawa J.

Ann Nucl Med. **31** (2017), 481-485.

DOI: 10.1007/s12149-017-1172-5

Quantitative evaluation of oxygen metabolism in the intratumoral hypoxia: (18)F-fluoromisonidazole and (15)O-labelled gases inhalation PET.

Watabe I, Kanai Y, Ikeda H, Horitsugi G, Matsunaga K, Kato H, Isohashi K, Abe K, Shimosegawa E, Hatazawa J.

EJNMMI Res. **7** (2017), 16.

DOI: 10.1186/s13550-017-0263-6

(18)F-FBPA as a tumor-specific probe of L-type amino acid transporter 1 (LAT1): a comparison study with (18)F-FDG and (11)C-Methionine PET.

Watabe I, Ikeda H, Nagamori S, Wiriyasermkul P, Tanaka Y, Naka S, Kanai Y, Hagiwara K, Aoki M, Shimosegawa E, Kanai Y, Hatazawa J.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. **44** (2017), 321-331.

DOI: 10.1007/s00259-016-3487-1

## II 国際会議等における発表

Radiochemical studies of astatine-211 for pharmaceutical uses at Osaka University  
(Poster)

A. Toyoshima, A. Kanda, T. Ikeda, Y. Kasamatsu, T. Yoshimura, and A. Shinohara

6th Asia-Pacific Symposium on Radiochemistry

September 17-22, 2017

Jeju Island, Korea

Extraction and thin-layer chromatography behavior of  $^{211}\text{At}$  obtained by dry distillation (Poster)

T. Ikeda, A. Toyoshima, A. Kanda, Y. Kasamatsu, T. Yoshimura, and A. Shinohara

6th Asia-Pacific Symposium on Radiochemistry

September 17–22, 2017

Jeju Island, Korea

Live cell imaging of fluorescence labeled ligands and antibodies (Oral)

Kazuya Kabayama

1<sup>st</sup> NapOsaka meeting

July 10, 2017

Università di Napoli Federico II, Napoli

Nuclear medicine for cancer theranostics

Jun Hatazawa

The 7th Yamada Workshop on RI Science Evolution 2018 (RISE18)

Icho-Kaikan Hall, Osaka University

March 16–17, 2018

Core for Medicine and Science Collaborative Research and Education at Osaka University

Koichi Fukase

The 7th Yamada Workshop on RI Science Evolution 2018 (RISE18)

Icho-Kaikan Hall, Osaka University

March 16–17, 2018

Medicine and science collaborative research for targeted alpha therapy in Osaka University.

Koichi Fukase

International workshop on the biological effects of radiation

March 19 - 21

Osaka University Nakanoshima Center

Production and isolation of  $^{211}\text{At}$  for targeted alpha therapy at Osaka University

Atsushi Toyoshima

International workshop on the biological effects of radiation

March 19 - 21

Osaka University Nakanoshima Center

Radiolabeling of small molecules with astatine( $^{211}\text{At}$ ) for theranostics

Yoshifumi Shirakami

International workshop on the biological effects of radiation

March 19 - 21

Osaka University Nakanoshima Center

Preparation of novel anticancer drugs using At-211

Kazuya Kabayama

International workshop on the biological effects of radiation

March 19 - 21

Osaka University Nakanoshima Center

Imaging of the targeted alpha therapy for the clinical application

Tadashi Watabe

International workshop on the biological effects of radiation

March 19 - 21

Osaka University Nakanoshima Center

### Ⅲ 国内会議等における発表

短寿命  $\alpha$  線核種を用いた新規抗がん薬開発の検討（口頭、ポスター）

兼田（中島）加珠子, 張子見, 池田卓海, 神田晃充, 市村聡一郎, 真鍋良幸, 下山敦史, 樺山一哉, 永田光知郎, 渡部直史, 豊嶋厚史, 金井好克, 吉村崇, 福田光宏, 深瀬浩一, 篠原厚.

2017 年度 生命科学系学会合同年次大会

平成 29 年 12 月 6 日-9 日

神戸ポートアイランド

短寿命  $\alpha$  線核種を利用したがん治療プローブの開発（口頭）

兼田加珠子, 張子見, 真鍋良幸, 下山敦史, 樺山一哉, 渡部直史, 豊嶋厚史, 畑澤順, 金井好克, 吉村崇, 深瀬浩一, 篠原厚.

第 132 回 日本薬理学会近畿部会

平成 29 年 11 月 24 日

千里ライフサイエンスセンター

短寿命  $\alpha$  線核種の新規抗がん薬への応用 (ポスター)

兼田 (中島) 加珠子, 張子見, 池田卓海, 神田晃充, 市村聡一郎, 真鍋良幸, 下山敦史, 樺山一哉,  
永田光知郎, 渡部直史, 豊嶋厚史, 金井好克, 畑澤順, 吉村崇, 福田光宏, 中野貴志, 深瀬浩一,  
篠原厚.

第 35 回 メディシナルケミストリーシンポジウム.

平成 29 年 10 月 25 日-27 日

名古屋大学 豊田講堂

Cytotoxicity evaluation using alpha-particle emitting radionuclides  $^{211}\text{At}$  conjugated antibody (Poster)

Kazuya Kabayama, Yoshiyuki Manabe, Atsushi Shimoyama, Akimitsu Kanda, Atsushi Shinohara, Koichi Fukase

10th International Symposium on Targeted Alpha Therapy (TAT-10)

May 30 - June 1, 2017

ISHIKAWA ONGAKUDO, Kanazawa

共焦点走査型レーザー顕微鏡を用いた生細胞イメージング解析 (招待講演)

樺山一哉

レーザー学会東京支部セミナー『第 19 回先進レーザー応用技術セミナー』

2017 年 11 月 17 日

東海大学 湘南キャンパス

短寿命  $\alpha$  線核種を利用した新規抗がん剤の創製 (ポスター)

樺山一哉, 兼田 (中島) 加珠子, 真鍋良幸, 下山敦史, 豊嶋厚史, 深瀬浩一, 篠原厚

日本化学会第 98 春季年会

2018 年 3 月 20 日-23 日

日本大学理工学部 船橋キャンパス

Development of a resin-supported bifunctional reagent to simplify labeling of  $^{211}\text{At}$

A. kanda, A. Toyoshima, T. Ikeda, T. Yoshimura, and A. Shinohara

10th International Symposium on Targeted Alpha Therapy (TAT-10)

May 30 - June 1, 2017

ISHIKAWA ONGAKUDO, Kanazawa

樹脂担持二官能性試薬を用いた簡便な  $^{211}\text{At}$  標識薬剤合成法の開発 (ポスター)

神田晃充, 豊嶋厚史, 池田卓海, 市村総一郎, 張子見, 吉村崇, 篠原厚

2017 日本放射化学会年会 第 61 回放射化学討論会

平成 29 年 9 月 6 日-8 日

筑波大学 筑波キャンパス

乾式分離法で得た  $^{211}\text{At}$  の薄層クロマトグラフィー並びに溶媒抽出挙動 (ポスター)

池田卓海, 豊嶋厚史, 神田晃充, 市村聡一郎, 近藤成美, 笠松良崇, 張子見, 吉村崇, 篠原厚

2017 日本放射化学会年会 第 61 回放射化学討論会

平成 29 年 9 月 6 日-8 日

筑波大学 筑波キャンパス

#### IV 著書

なし

#### V 受賞と知的財産

##### ■受賞

なし

##### ■知的財産

特許名称：アスタチンの製造法

発明者：豊嶋厚史、篠原厚、吉村崇、神田晃充

出願人：国立大学法人大阪大学

出願番号：特願 2017-235141

出願日：2017 年 12 月 26 日

特許名称：放射標識されたアリアル化合物の製造方法

発明者：白神宜史、池田隼人、金井泰和、下瀬川恵久、畑澤順

出願人：国立大学法人大阪大学

出願番号：特願 2017-151632

出願日：2017 年 8 月 4 日

特許名称：アスタチン溶液およびその製造方法

発明者：白神宜史、渡部直史、兼田加珠子、下瀬川恵久、篠原厚、畑澤順

出願人：国立大学法人大阪大学

出願番号：特願 2017-255109

出願日：2017 年 12 月 19 日