

## 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

◎樺山一哉、兼田加珠子、白神宜史、渡部直史、豊嶋厚史、大江一弘、張子見、真鍋良幸、下山敦史、永田光知郎、笠松良崇、吉村崇、畑澤順、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、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。

本年度は昨年に引き続き、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と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、これらの標識体をご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。さらに本年度は学内に放射線科学基盤機構が発足したので、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すとともに、本拠点との連携により、さらなる $\alpha$ 線核医学治療の実現のための組織整備を行っていく。

## 研究業績リスト

### I 査読論文

Species difference of astatine-211 uptakes in the whole body distribution: preclinical study using treated At-solution

Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda-Nakashima, Yuwei Liu, Yoshifumi Shirakami, Atsushi Toyoshima, Mitsuaki Tatsumi, Ekū Shimosegawa, Mitsuhiro Fukuda, Atsushi Shinohara, Jun Hatazawa

The Journal of Nuclear Medicine, **59** (2018), May 1, no. supplement 1, 1269.

Enhancement of At-211 uptake in the thyroid gland- SPECT study in rats.

Yuwei Liu, Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda-Nakashima, Yoshifumi Shirakami, Atsushi Toyoshima, Mitsuaki Tatsumi, Ekū Shimosegawa, Mitsuhiro Fukuda, Atsushi Shinohara, Jun Hatazawa

The Journal of Nuclear Medicine, **59** (2018), May 1, no. supplement 1, 1129.

Application of astatine-210: Evaluation of astatine distribution and effect of pre-injected iodide in whole body of normal rats.

Hayato Ikeda, Yoshihiko Hayashi, Naruto Takahashi, Tadashi Watabe, Yasukazu Kanai, Atsushi Shinohara, Hiroki Kato, Hiroshi Watabe, Ekū Shimosegawa, Jun Hatazawa

Applied Radiation and Isotopes, **139** (2018), 251-255.

DOI: 10.1016/j.apradiso.2018.05.021

### II 国際会議等における発表

Purification of Astatine (At) by Dry Distillation under Oxidative Conditions

Atsushi Toyoshima, Zijian Zhang, Akimitsu Kanda, Takumi Ikeda, Soichiro Ichimura, Takashi Yoshimura, Atsushi Shinohara

Methods & Applications of Radioanalytical Chemistry (MARC XI)

April 8-13, 2018

Kailua-Kona, Hawaii, USA

Preparation of aqueous solution of  $^{211}\text{At}$ -sodium astatide ( $\text{Na}^{211}\text{At}$ ) in high radiochemical purity and its biological properties in rats

Yoshifumi Shirakami, Kazuko Kaneda-Nakashima, Tadashi Watabe, Yuwei Liu, Ekus  
Shimosegawa, Atsushi Shinohara, Jun Hatazawa

12th congress of the world federation of nuclear medicine and biology (WFNMB2018).

20–24 April, 2018

Melbourne, Australia

Enhancement of At-211 uptake in the thyroid gland: SPECT study in rats.

Yuwei Liu, Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda-Nakashima, Yoshifumi Shirakami, Ekus  
Shimosegawa, Mitsuhiro Fukuda, Atsushi Shinohara, Jun Hatazawa

Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine and Molecular imaging (SNMMI 2018).

June 23 - 26, 2018

Philadelphia, PA

Preparation of novel anticancer drugs using At-211

Kazuya Kabayama (Invited)

Naposa 2<sup>nd</sup> workshop

June 25, 2018

Naples, Italy

Preparation of novel anticancer drugs using At-211

Kazuya Kabayama (Oral)

The Fifth Asian Chemical Biology Conference (ACBC-5)

August 19–22, 2018

Xi' an, China

Anticancer drug development for targeted alpha therapy in Osaka University

Koichi Fukase (Invited)

2018 GRC-Osaka University Bilateral Symposium

October 4, 2018

Toyonaka, Japan

Production of <sup>191</sup>Pt from an iridium target

Honoka Obata, Katsuyuki Minegishi, Kotaro Nagatsu, Ming-Rong Zhang, Atsushi  
Toyoshima, Atsushi Shinohara

The Tenth China–Japan–Korea Symposium on Radiopharmaceutical Sciences

Nov. 2–4, 2018

Xiamen (Amoy), China

Development and future perspective of the targeted alpha therapy in Japan

Tadashi Watabe

European Journal of Nuclear Medicine 2018; 45:s137.

### Ⅲ 国内会議等における発表

Enhancement of At-211 uptake in the thyroid gland: SPECT study in rats

Yuwei Liu, Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda-Nakashima, Yoshifumi Shirakami, Atsushi Toyoshima, Mitsuaki Tatsumi, Ekū Shimosegawa, Mitsuhiro Fukuda, Atsushi Shinohara, Jun Hatazawa

日本分子イメージング学会第13回学会総会・学術集会.

2018年5月31日 - 6月1日

東京大学伊藤国際学術研究センター

難治性がん治療のための短寿命 RI 標識分子の合成と利用

樺山 一哉, 兼田 加珠子, 張 子見, 真鍋 良幸, 下山 敦史, 豊嶋 厚史, 篠原 厚, 深瀬 浩一

第12回バイオ関連化学シンポジウム (第33回生体機能関連化学シンポジウム, 第21回バイオテクノロジー部会シンポジウム)

2018年9月9 - 11日

大阪大学吹田キャンパス

短寿命 $\alpha$ 線核種の合理的規制のためのデータ取得による安全性検証と安全管理・教育方法の開発

篠原 厚, 吉村 崇, 豊嶋 厚史, 兼田 加珠子, 張 子見, 永田 光知郎, 渡部 直史, 大江 一弘, 畑澤 順, 山村 朝雄, 白崎 謙次, 菊永 英寿, 羽場 宏光, 鷺山 幸信

第62回放射化学討論会 (日本放射化学会年会)

2018年9月18 - 20日

京都大学吉田キャンパス

アルファ線核医学治療に向けたアスタチン乾式分離法の条件検討

豊嶋 厚史, 張 子見, 神田 晃充, 池田 卓海, 市村 聡一朗, 大江 一弘, 永田 光知郎, 吉村 崇, 篠原 厚

2018日本放射化学会年会・第62回放射化学討論会

2018年9月18 - 20日  
京都大学吉田キャンパス

アルファ線核医学治療に向けた At-211 標識アミノ酸誘導体の検討

張子見, 兼田加珠子, 豊嶋厚史, 深瀬浩一, 篠原厚

第62回放射化学討論会 (日本放射化学会年会)

平成30年9月18 - 20日  
京都大学吉田キャンパス

乾式分離法により得た At-211 溶液中での化学種の時間変化

池田卓海, 豊嶋厚史, 神田晃充, 市村聡一郎, 張子見, 吉村崇, 永田光知郎, 大江一弘, 篠原厚

2018日本放射化学会年会・第62回放射化学討論会

2018年9月18 - 20日  
京都大学吉田キャンパス

乾式分離過程で発生した気相中アスタチン化合物の熱クロマトグラフ測定

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

2018日本放射化学会年会・第62回放射化学討論会

2018年9月18 - 20日  
京都大学吉田キャンパス

アミノ酸トランスポーター-LAT1 を標的とする  $\alpha$  線がんミサイル療法の開発.

兼田加珠子, 張子見, 真鍋良幸, 下山敦史, 樺山一哉, 白神宣史, 金井好克, 畑澤順, 深瀬浩一, 篠原厚

第91回日本生化学会大会

2018年9月24 - 26日  
国立京都国際会館

がん細胞型アミノ酸トランスポーターを標的とした新規核医学治療薬の開発

兼田(中島)加珠子, 張子見, 真鍋良幸, 下山敦史, 樺山一哉, 金井好克, 深瀬浩二, 篠原厚

第77回日本癌学会学術総会

2018年9月27 - 29日  
大阪国際会議場, リーガロイヤルホテル大阪

Chemical properties of  $^{211}\text{At-NaAt}$  and its biological behaviors in small animals.  
Yoshifumi Shirakami, Victor Romanov, Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda, Yuwai Liu,  
Atsushi Shinohara, Ekū Shimosegawa, Jun Hatazawa

第 58 回 日本核医学会学術総会

2018 年 11 月 15 - 18 日

沖縄コンベンションセンター

治療用アルファ線核種 At-211 の乾式分離後の溶出条件の検討

大江 一弘、渡部 直史、白神 宜史、市村 聡一郎、池田 卓海、張 子見、永田 光知郎、豊  
嶋 厚史、吉村 崇、篠原 厚、畑澤 順

第 58 回 日本核医学会学術総会

2018 年 11 月 15 - 18 日

沖縄コンベンションセンター

Enhancement of At-211 uptake in the thyroid gland: SPECT study in rats.

Yuwei Liu, Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda-Nakashima, Yoshifumi Shirakami, Atsushi  
Toyoshima, Mitsuaki Tatsumi, Ekū Shimosegawa, Mitsuhiro Fukuda, Atsushi Shinohara,  
Jun Hatazawa

第 58 回 日本核医学会学術総会

2018 年 11 月 15 - 18 日

沖縄コンベンションセンター

動物実験における短寿命アルファ線核種の体内外の分布.

兼田 (中島) 加珠子, 篠原 厚, 吉村 崇, 豊嶋 厚史, 張 子見, 永田 光知郎, 渡部 直史,  
大江 一弘, 山村 朝雄, 白崎 謙次, 菊永 英寿, 羽場 宏光, 鷺山 幸信

日本放射線安全管理学会 第 17 回学術大会

2018 年 12 月 5 - 7 日

名古屋大学

短寿命アルファ線放出核種 At-211 の合理的規制に向けた飛散率測定.

豊嶋 厚史, 篠原 厚, 吉村 崇, 兼田 (中島) 加珠子, 張 子見, 永田 光知郎, 渡部 直史,  
大江 一弘, 山村 朝雄, 白崎 謙次, 菊永 英寿, 羽場 宏光, 鷺山 幸信

日本放射線安全管理学会 第 17 回学術大会

2018 年 12 月 5 - 7 日

名古屋大学

アスタチン ( $^{211}\text{At}$ ) の酸化還元反応と  $\alpha$  線治療薬の創薬研究

白神 宜史, 兼田 加珠子, 渡部 直史, Victor Romanov, 張 子見, 大江 一弘, Yuwei Liu,  
下瀬川 恵久, 篠原 厚, 畑澤 順

第 2 回日本核医学会分科会放射薬品科学研究会

2018 年 9 月 8 日

東京

#### IV 著書

該当なし

#### V 受賞と知的財産

尾幡 穂乃香, 峯岸 克行, 永津 弘太郎, 張, 豊嶋 厚史, 篠原 厚

第 2 回日本核医学会分科会放射薬品科学研究会 CJKSRS2018 トラベルグランド

$^{191}\text{Pt}$  製造法の開発

2018 年 9 月 8 日

張 子見, 兼田 加珠子, 豊嶋 厚史, 深瀬 浩一, 篠原 厚

2018 日本放射化学会年会・第 62 回放射化学討論会 若手賞

アルファ線核医学治療に向けた At-211 標識アミノ酸誘導体の検討

2018 年 9 月 20 日

Honoka Obata, Katsuyuki Minegishi, Kotaro Nagatsu, Ming-Rong Zhang, Atsushi

Toyoshima, Atsushi Shinohara

The 10th China-Japan-Korea Symposium on Radiopharmaceutical Sciences Young Investigator Award

Production of  $^{191}\text{Pt}$  from an iridium target

2018 年 11 月 4 日

兼田 (中島) 加珠子, 篠原 厚, 吉村 崇, 豊嶋 厚史, 張 子見, 永田 光知郎, 渡部 直史,  
大江 一弘, 山村 朝雄, 白崎 謙次, 菊永 英寿, 羽場 宏光, 鷺山 幸信

日本放射線安全管理学会第 17 回学術大会 優秀ポスター賞

動物実験における短寿命アルファ線核種の体内外の分布

2018 年 12 月 7 日

**VI その他研究業績、発表文献**

豊嶋 厚史, 篠原 厚

アスタチン (At) の核化学

Radioisotopes, **67** (2018), 461-469.

DOI: 10.3769/radioisotopes.67.461