

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、樺山一哉、白神宜史、兼田加珠子、角永悠一郎、渡部直史、大江一弘、真鍋良幸、下山敦史、永田光知郎、笠松良崇、吉村崇、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との連携のもとに、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 α 線核種を用いた核医学治療の検討を行うため、 ^{211}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薬剤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。さらに医師主導治験を目指して、研究開発や組織整備を進めている。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 ($^{211}\text{At-NaAt}$) 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。これまで担がんマウス（ヒト分化型甲状腺がん K1-NIS モデル）を用いた検討において、 $^{211}\text{At-NaAt}$ の腫瘍への特異的な高集積、用量依存性の腫瘍増殖抑制効果ならびに生存率の改善を確認することができた。今後、非臨床試験を進め、阪大病院において医師主導治験を実施する計画である。
- ・ 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り込みを確認し、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観測することができた。
- ・ 本拠点や放射線科学基盤機構を中心として、 α 線核医学治療の実現に向けて、大規模照射製造設備、非臨床試験の実施施設整備、学内外産学連携体制の整備を進めている。また、世界に先駆けて ^{211}At 標識薬剤を難治性がんの革新的治療法として確立する事を目指しており、大学発となるベンチャー企業の創出を進めている。

研究業績リスト

I 査読論文

Activities of the Consortium for Medicine, Chemistry, and Physics at Osaka University

Kazuya Kabayama, Kazuko Kaneda, Atsushi Shinohara, Yoshifumi Shirakami, Tadashi Watabe, Zijian Zhang, Atsushi Toyoshima, Takashi Yoshimura, Yoshiyuki Manabe, Atsushi Shimoyama, Koichi Fukase

J. Med. Imaging. Rad. Sci. **50** (2019) S112.

DOI: 10.1016/j.jmir.2019.11.126

Synthesis of Cage-Shaped Aluminum Aryloxides: Efficient Lewis Acid Catalyst for Stereoselective Glycosylation Driven by Flexible Shift of Four- to Five-Coordination

Daiki Tanaka, Yuichiro Kadonaga, Yoshiyuki Manabe, Koichi Fukase, Shota Sasaya, Hikaru Maruyama, Sota Nishimura, Mayu Yanagihara, Akihito Konishi, Makoto Yasuda

J. Am. Chem. Soc. **141** (2019), 17466–17471.

DOI: 10.1021/jacs.9b08875

Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: ⁶⁴Cu- and ²²⁵Ac-labelled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models

Tadashi Watabe, Yuwei Liu, Kazuko Kaneda-Nakashima, Yoshifumi Shirakami, Thomas Lindner, Kazuhiro Ooe, Atsushi Toyoshima, Kojiro Nagata, Ekus Shimosegawa, Uwe Haberkorn, Clemens Kratochwil, Atsushi Shinohara, Frederik Giesel, Jun Hatazawa

J. Nucl. Med. (2019) First published October 4.

DOI: 10.2967/jnumed.119.233122

Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in a rat model of cerebral hypoperfusion

Hiroki Kato, Yasukazu Kanai, Tadashi Watabe, Hayato Ikeda, Genki Horitsugi, Jun Hatazawa

Brain Res. **1719** (2019) 208–216.

DOI: 10.1016/j.brainres.2019.05.032

Synthesis, structures, redox properties, and theoretical calculations of thiohalide capped octahedral hexanuclear technetium(III) clusters

Takashi Yoshimura, Kojiro Nagata, Ayumi Matsuda, Toshiki Omote, Yasushi Kino, Tsutomu Takayama, Tsutomu Sekine, Atsushi Shinohara
Dalton Trans. **48** (2019), 14085–14095.

Dispersal rates of astatine-211 from aqueous solutions and chloroform
Atsushi Toyoshima, Kojiro Nagata, Kazuhiro Ooe, Zijian Zhang, Takumi Ikeda, Soichiro Ichimura, Honoka Obata, Takashi Yoshimura, Atsushi Shinohara
Radiat. Safety Management, **18** (2019), 16–22.

DOI: 10.12950/rsm.190423

Quantitative measurement of ^{219}Rn radioactivity in exhaled breath from patients with bone metastasis of castration-resistant prostate cancer treated with $^{223}\text{RaCl}_2$

Kazuhiro Ooe, Tadashi Watabe, Takashi Kamiya, Takashi Yoshimura, Makoto Hosono, Atsushi Shinohara, Jun Hatazawa
EJNMMI Phys. **6** (2019), 13–1–11.

DOI: 10.1186/s40658-019-0249-8

Preserved Cerebral Oxygen Metabolism in Astrocytic Dysfunction: A Combination Study of (15)O-Gas PET with (14)C-Acetate Autoradiography.

Carla Mari Macaïsa, Tadashi Watabe, Yuwei Liu, Victor Romanov, Yasukazu Kanai, Genki Horitsugi, Hiroki Kato, Ekū Shimosegawa, Jun Hatazawa
Brain Sci. **9** (2019), 101–1–10.

DOI: 10.3390/brainsci9050101

Radiotheranostics coupled between an At-211-Labeled RGD peptide and the corresponding radioiodine-labeled RGD peptide

Kazuma Ogawa, Takuya Takeda, Kenji Mishiro, Atsushi Toyoshima, Kazuhiro Shiba, Takashi Yoshimura, Atsushi Shinohara, Seigo Kinuya, Akira Odani
ACS Omega, **43** (2019), 4584–4591.

DOI: 10.1021/acsomega.8b03679

Enhancement of astatine-211 uptake via the sodium iodide symporter by the addition of ascorbic acid in targeted alpha therapy of thyroid cancer

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

J. Nucl. Med. **60** (2019), 1301–1307.

DOI: 10.2967/jnumed.118.222638

Quantifying the Severity of Parkinson Disease by Use of Dopaminergic
Neuroimaging.

Hiroto Takahashi, Yoshiyuki Watanabe, Hisashi Tanaka, Hideki Mochizuki, Hiroki
Kato, Jun Hatazawa, Noriyuki Tomiyama

Am. J. Roentgenology, **213** (2019), 163–168.

DOI: 10.2214/AJR.18.20655

Synthesis and Photoluminescence of Tetracyanonitridorhenium(V) Complexes
with Five-Membered N-Heteroaromatic Ligands and Photoluminescence-Intensity
Change

Moe Seike, Kojiro Nagata, Hayato Ikeda, Akitaka Ito, Eri Sakuda, Noboru Kitamura,
Atsushi Shinohara, Takashi Yoshimura

ACS Omega, **4**, (2019), 21251–21259.

DOI: 10.1021/acsomega.9b02749

Radiotheranostics Coupled between an At-211-Labeled RGD Peptide and the
Corresponding Radioiodine-Labeled RGD Peptide

Kazuma Ogawa, Takuya Takeda, Kenji Mishiro, Atsushi Toyoshima, Kazuhiro Shiba,
Takashi Yoshimura, Atsushi Shinohara, Seigo Kinuya, Akira Odani

ACS Omega, **4**, (2019), 4584–4591.

DOI: 10.1021/acsomega.8b03679

II 国際会議等における発表

Targeted alpha therapy using astatine (^{211}At) labelled phenylalanine:
preclinical study in glioma xenograft mice

Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda-Nakashima, Yuwei Liu, Yoshifumi Shirakami,
Kazuhiro Ooe, Atsushi Toyoshima, Ekū Shimosegawa, Tadashi Nakano, Atsushi
Shinohara, Jun Hatazawa European Association Nuclear Medicine (EANM) congress

2019

Oct 12–16, 2019, s287 (OP–760)

Barcelona, Spain

Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: [^{64}Cu] and [^{225}Ac] labelled FAPI–04 in pancreatic cancer xenograft mice

Tadashi Watabe, Yoshifumi Shirakami, Kazuko Kaneda–Nakashima, Yuwei Liu, Thomas Lindner, Kazuhiro Ooe, Atsushi Toyoshima, Sadahiro Naka, Eku Shimosegawa, Uwe Haberkorn, Frederik Giesel, Jun Hatazawa

European Association Nuclear Medicine (EANM) congress 2019

Oct 12–16, 2019, s168(OP–438)

Barcelona, Spain

Dissolution of dry distilled At–211 with non–toxic aqueous solutions

Kazuhiro Ooe, Tadashi Watabe, Yoshifumi Shirakami, Soichiro Ichimura, Honoka Obata, Takumi Ikeda, ZiJian Zhang, Kojiro Nagata, Atsushi Toyoshima, Takashi Yoshimura, Atsushi Shinohara, Jun Hatazawa

Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) 2019 Annual Meeting

June 22–25, 2019

Anaheim, USA

Enhancement of astatine (^{211}At) uptake via the sodium iodide symporter by the addition of ascorbic acid in targeted alpha therapy of thyroid cancer

Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda–Nakashima, Yuwei Liu, Yoshifumi Shirakami, Kazuhiro Ooe, Atsushi Toyoshima, Eku Shimosegawa, Mitsuhiro Fukuda, Atsushi Shinohara, Jun Hatazawa

Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) 2019 Annual Meeting

June 22–25, 2019, 60:suppl abs355

Anaheim, USA

Increased Uptake of At–211 in Thyroid Gland by the preparation with ascorbic acid for targeted alpha therapy of thyroid cancer

Kazuhiro Ooe, Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda–Nakashima, Yuwei Liu, Yoshifumi Shirakami, Atsushi Toyoshima, Eku Shimosegawa, Mitsuhiro Fukuda, Atsushi Shinohara, Jun Hatazawa

The 11th International Symposium on Targeted–Alpha–Therapy (TAT11)

Apr1–3, 2019. J Med Imag Radiat Sci;2019 50: s8.

Ottawa, Canada

Targeted Alpha Therapy using Astatine (At-211) for the Clinical Application

Tadashi Watabe

The 29th Symposium on Role of Metals in Biological Reactions, Biology and Medicine (SRM2019)

June 1, 2019.

Osaka University, Toyonaka

Targeted Alpha Therapy using Astatine-211 for Thyroid Cancer.

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

The 6th Rising Nuclear Medicine Professional Challenge (AOCNMB 2019)

May 9-12, 2019,

Shanghai, China

Targeted alpha therapy project using 211At in Osaka University

Koichi Fukase

Interdisciplinary approach of applying cutting-edge technologies at the frontier of cancer research

March 27, 2019

Osaka University Nakanoshima Center, Osaka, Japan

Targeted alpha therapy using astatine (At-211) for the clinical application

Tadashi Watabe

Interdisciplinary approach of applying cutting-edge technologies at the frontier of cancer research

March 27, 2019

Osaka University Nakanoshima Center, Osaka, Japan

Metabolism of astrocyte in the patients of multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET,

Kato H, Okuno T, Nakatsuji Y, Hatazawa J

Brain & Brain PET 2019, July 4-7, 2019, Yokohama Japan

Ⅲ 国内会議等における発表

難治性甲状腺がんに対する新規アルファ線治療薬アスタチン- 医師主導治験による POC 取得に向けて -

渡部直史

ACT Japan フォーラム

2019 年 12 月 16 日

大阪大学、吹田

大阪大学におけるアルファ線核医学治療薬開発の現状

渡部直史

第 3 回 Qiss シンポジウム

2019 年 12 月 7 日

千里ライフサイエンスホール、大阪

短寿命アルファ核種等の安全規制のガイドライン

吉村崇

日本放射線安全管理学会第 18 回学術大会（第 2 回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同大会）

2019 年 12 月 4 日～7 日

樹脂担持試薬による At-211 標識法開発

神田晃充、豊嶋厚史、市村総一郎、吉村崇、篠原厚

第 3 回放射性薬品科学研究会／第 19 回放射性医薬品・画像診断薬研究会

2019 年 11 月 30 日、岡山大学マスカットキューブ、岡山

ラジウム標的薬剤開発を目指したアルカリ土類金属錯体の合成と安全性評価

永田光知郎、矢島辰雄、吉村崇

第 3 回放射性薬品科学研究会／第 19 回放射性医薬品・画像診断薬研究会

2019 年 11 月 30 日、岡山大学マスカットキューブ、岡山

白神宜史、渡部直史、Yuwei Liu、兼田加珠子、永田光知郎、豊嶋厚史、下瀬川恵久、篠原厚、畑澤順、Frederik Giesel がん間質を標的とする α 線治療薬 255Ac-FAPI-04 の研究 第 3 回放射性薬品科学研究会／第 19 回放射性医薬品・画像診断薬研究会 Nov 30, 2019 (岡山) B-5

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

第 59 回日本核医学会学術総会

2019 年 11 月 1-3 日

松山市総合コミュニティセンター、松山

Targeted alpha therapy of thyroid cancer: evaluation of [At-211]NaAt treatment in the xenograft model.

Watabe I, Kaneda K, Liu Y, Shirakami Y, Ooe K, Toyoshima A, Shimosegawa E, Fukuda M, Shinohara A, Hatazawa

第 59 回日本核医学会学術総会

2019 年 11 月 1-3 日

松山市総合コミュニティセンター、松山

Theranostics targeting LAT1

渡部直史

第 55 回日本医学放射線学会 秋期大会 (JRS2019 秋期大会)

2019 年 10 月 19 日、

ウインク愛知、名古屋

Ra-223 及び Rn-219 の飛散率の測定と短寿命アルファ線放出核種等の安全規制に関するガイドライン等作成

吉村崇

2019 年度大洗アルファ合同研究会

2019 年 10 月 4 日

東北大学、仙台

がん細胞型アミノ酸トランスポーターを標的とした短寿命アルファ線核医学治療薬の開発

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

特別シンポジウム「第 6 回 がん研究における女性研究者」第 78 回日本癌学会学術総会

2019 年 9 月 26-28 日

国立京都国際会館、京都

気相 At 化合物の吸着温度の精確測定に向けた熱クロマトグラフ法の開発

市村聡一郎、尾幡穂乃香、中川創太、寺本高啓、大江一弘、永田光知郎、豊嶋厚史、吉村崇、篠原厚

日本放射化学会第 63 回討論会 (2019)

2019 年 9 月 24-26 日

いわき産業創造館

アスタチン-211 標識金ナノ粒子の安定性評価

角永悠一郎、黄栩昊、張子見、兼田加珠子、大江一弘、寺本高啓、下山敦史、樺山一哉、豊嶋厚史、篠原厚、深瀬浩一

日本放射化学会第 63 回討論会 (2019)

2019 年 9 月 24-26 日

いわき産業創造館

水溶液中におけるボロノ基-アスタチン交換反応の特異性の解明

尾幡穂乃香、白神宜史、兼田加珠子、大江一弘、永田光知郎、寺本高啓、市村聡一郎、中川創太、吉村崇、豊嶋厚史、篠原厚

日本放射化学会第 63 回討論会 (2019)

2019 年 9 月 24-26 日

いわき産業創造館

塩化ラジウム-223 水溶液から飛散する核種の同定及び定量

永田光知郎、白崎謙次、豊嶋厚史、大江一弘、山村朝雄、篠原厚、吉村崇

日本放射化学会第 63 回討論会 (2019)

2019 年 9 月 24-26 日

いわき産業創造館

水溶液中におけるアスタチンの溶存状態と大気への飛散

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

日本放射化学会第 63 回討論会 (2019)

2019 年 9 月 24-26 日

いわき産業創造館

HF/HNO₃ 水溶液中における Nb、Ta、Pa の陰イオン交換実験～Db フッ化物錯体の推定に向けて～

安達サディア、末木啓介、豊嶋厚史、塚田和明、羽場宏光、小森有希子、横北卓也、森大輝

日本放射化学会第 63 回討論会 (2019)

2019 年 9 月 24-26 日

いわき産業創造館

3 価陽イオン状態におけるランタノイド・アクチノイドの錯形成能の差異とイオン半径の推定

柏原歩那、塚田和明、豊嶋厚史、山崎信哉、田中万也、藤田睦、末木啓介

日本放射化学会第 63 回討論会 (2019)

2019 年 9 月 24-26 日

いわき産業創造館

トリアミノシクロヘキササン骨格を有する三脚型キレートランタノイド錯体の合成

石田陽太、永田光知郎、吉村崇

錯体化学会第 69 回討論会

2019 年 9 月 21-23 日

名古屋大学

ラリアート型クラウンキレーターによる放射性アルカリ土類金属錯体の合成

永田光知郎、矢島辰雄、吉村崇

錯体化学会第 69 回討論会

2019 年 9 月 21-23 日

名古屋大学

イオン液体界面における二酸化炭素の溶解過程について

永井哲郎、藤本和士、寺本高啓、大山浩

第 13 回分子科学討論会 2019

2019 年 9 月 17-20 日

名古屋大学

アルファ線核医学治療薬の国内開発における戦略と課題

白神宜史

PET サマーセミナー2019

2019 年 8 月 23-25 日

コラッセ福島

Enhancement of astatine-211 uptake via the sodium iodide symporter by the addition of ascorbic acid in targeted alpha therapy of thyroid cancer

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

第 14 回日本分子イメージング学会総会・学術集会

2019 年 5 月 23-24 日

北海道立道民活動センター かでる 2.7、北海道

放射線の種類弁別可能なイメージング装置開発と α 線分布計測への応用

山本誠一、渡部直史、兼田加珠子、白神宣史、大江一弘、篠原厚、豊嶋厚史、畑澤順

第 14 回日本分子イメージング学会総会・学術集会

2019 年 5 月 23-24 日

北海道立道民活動センター かでる 2.7、北海道

中分子戦略と複合化による生物機能中分子の創製-生命科学における分子化学のプレゼンス-

深瀬浩一

日本化学会第 99 春季年会

2019 年 3 月 16 日

甲南大学岡本キャンパス

短寿命 α 線核種を利用した癌治療プローブの開発.

兼田加珠子、張子見、白神宣史、渡部直史、下山敦史、真鍋良幸、樺山一哉、豊嶋厚史、吉村崇、福田光宏、金井好克、畑澤順、中野貴志、深瀬浩一、篠原厚

第 92 回日本薬理学会年会

2019 年 3 月 14-16 日

大阪国際会議場、大阪

I-123 イオマゼニル SPECT と血行力学的脳虚血リスク

加藤弘樹

第 12 回 関西脳核医学研究会

2019 年 3 月 2 日

大阪第一ホテル

多発性硬化症の脳における 1-C-11 酢酸代謝

加藤, 奥野, 中辻, 畑澤

第 59 回核医学会学術総会

2019 年 11 月 1-3 日

松山市総合コミュニティーセンター

IV 著書

(和文総説)

【特集】Theranostics による個別化医療の未来

万能治療の可能性 : LAT1 をターゲットとした theranostics

臨床放射線 64 : 1521-1526, 2019

(学友会誌原稿執筆)

「放射線科学基盤機構における人材育成から国際展開について」

吉村崇

錯体化合物辞典、朝倉書店、分担執筆

V 受賞と知的財産

渡部直史

第 6 回日本核医学会リターニーニ奨励賞

2019 年 11 月 3 日

渡部直史

AOCNMB2019 “6th Rising Nuclear Medicine Professional Challenge” Gold award (1st prize)

受賞研究 : Targeted Alpha Therapy using Astatine-211 for Thyroid Cancer

2019 年 5 月 10 日

渡部直史

AOCNMB2019 “6th Rising Nuclear Medicine Professional Challenge” Gold award (1st prize)

Targeted Alpha Therapy using Astatine-211 for Thyroid Cancer

2019 年 5 月 10 日

VI その他研究業績、発表文献

大学等放射線施設協議会による女性の放射線業務従事者の被ばく管理に関するアンケート

吉村崇

大学等放射線施設協議会

2019年9月6日

東京

高次生体機能分子としての中分子複合糖質の創製

深瀬浩一

セミナー“化学千一夜”「あすの化学への夢を語ろう」

2019年6月21-22日

神戸ポートアイランド

発光スイッチングするレニウム・テクネチウム錯体

吉村崇

長崎大学化学・物質工学セミナー、

2019年6月5日

長崎大学

複合化戦略による生物機能中分子の創製

深瀬浩一

新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製」第8回成果報告会、

2019年5月31日-6月1日

京都大学桂キャンパス船井哲良記念講堂

阪大における放射線安全管理と規制に関する研究

吉村崇

東北大学金属材料研究所放射線教育訓練

2019年4月17日

東北大学、仙台

結合生成・解離を利用して発光スイッチングする金属錯体

吉村崇

第 28 回神奈川大学平塚シンポジウム —化学のための最先端光科学—

2019 年 3 月 9 日

神奈川大学、平塚

大阪大学放射線科学基盤機構の紹介

吉村崇

—放射線安全管理研修会・アイソトープ利用研究会—

2019 年 2 月 1 日

北海道大学、札幌