

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、豊嶋厚史、樺山一哉、白神宜史、寺本高啓、角永悠一郎、加藤弘樹、渡部直史、大江一弘、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、小川哲生

医理核連携教育研究プロジェクト

本プロジェクトでは、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学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、関連する教育の推進を目的としている。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。

2022年より阪大病院において甲状腺がんの治療薬としてのアスタチン化ナトリウム (Na^{211}At) の医師主導治験が開始された。また、昨年引き続き、 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) 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、 Na^{211}At に続く新規薬剤の研究開発を進めている。具体的には、以下のとおりである。

・ ^{211}At 標識 PSMA リガンド

前立腺がんに発現する前立腺特異的膜抗原 (PSMA; Prostate Specific Membrane Antigen) を標的とした標識薬の開発に成功し、その有効性を確認した。本シーズは 2022-2026 年度日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究 (シーズ F 代表: 渡部直史) に採択され、非臨床試験 (毒性試験・薬物動態試験) を進めている。

・ At-211 標識大型中性アミノ酸誘導体

芳香環にボロノ基を修飾した大型中性アミノ酸誘導体は、芳香族求電子置換反応により容易に ^{211}At で標識されることがわかった。この反応は、水溶液中でヨウ化物イオン (触媒) の存在下で効率よく進む。本法を利用し、がん細胞に高発現するがん細胞型アミノ酸トランスポーター-LAT1 を標的とした標識薬を開発。有効性を確認し特許申請を行った。

・ At-211 標識金ナノ粒子

ナノ粒子は、DDS の手段として非常に注目されている。金ナノ粒子に At の標識を行った場合、そのナノ粒子の安定性が非常に高い ($^{211}\text{At-AuNP}$)。さらに、ポリエチレングリコール (PEG) を修飾した金ナノ粒子 (AuNP-S-mPEG) は生体内での拡散性が良好である。我々は、 $^{211}\text{At-AuNP-S-mPEG}$ を腫瘍内に局所または静脈内投与することによって、抗腫瘍効果を得られることを明らかにし、論文として報告した。

研究業績リスト

I 査読論文

- 1) Mathematical Model for Evaluation of Tumor Response in Targeted Radionuclide Therapy with ^{211}At Using Implanted Mouse Tumor.
Yoshiharu Yonekura, Hiroshi Toki, Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda-Nakashima, Yoshifumi Shirakami, Kazuhiro Ooe, Atsushi Toyoshima, Hiroo Nakajima, Noriyuki Tomiyama, Masako Bando.
Int J Mol Sci 2022; 23:15966.
DOI: 10.3390/ijms232415966
- 2) Effect to Therapy of Sodium-Iodine Symporter Expression by Alpha-Ray Therapeutic Agent via Sodium/Iodine Symporter.
Kazuko Kaneda-Nakashima, Yoshifumi Shirakami, Tadashi Watabe, Kazuhiro Ooe, Takashi Yoshimura, Atsushi Toyoshima, Yang Wang, Hiromitsu Haba, Koichi Fukase.
Int J Mol Sci 2022; 23:15966.
DOI: 10.3390/ijms232415509
- 3) Comparison of the Therapeutic Effects of ^{211}At NaAt and ^{131}I NaI in an NIS-Expressing Thyroid Cancer Mouse Model.
Tadashi Watabe, Yuwei Liu, Kazuko Kaneda-Nakashima, Tatsuhiko Sato, Yoshifumi Shirakami, Kazuhiro Ooe, Atsushi Toyoshima, Ekus Shimosegawa, Yang Wang, Hiromitsu Haba, Takashi Nakano, Atsushi Shinohara, Jun Hatazawa.
Int J Mol Sci 2022; 23:9434.
DOI: 10.3390/ijms23169434
- 4) Targeted α -therapy using astatine ^{211}At -labeled PSMA1, 5, and 6: a preclinical evaluation as a novel compound.
Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda-Nakashima, Yoshifumi Shirakami, Yuichiro Kadonaga, Kazuhiro Ooe, Yang Wang, Hiromitsu Haba, Asushi Toyoshima, Jens Cardinale, Frederik L. Giesel, Noriyuki Tomiyama, Koichi Fukase.
Eur J Nucl Med Mol Imag 2022
DOI: 10.1007/s00259-022-06016-z.
- 5) Substrate Study for Dihydroxyboryl Astatine Substitution Reaction with Fibroblast

Activation Protein Inhibitor (FAPI).

Ayaka Aso, Kazuko Kaneda-Nakashima, Hinako Nabetani, Yuichiro Kadonaga, Yoshifumi Shirakami, Tadashi Watabe, Taku Yoshiya, Masayoshi Mochizuki, Yuki Koshino, Kazuhiro Ooe, Atsuko Kawakami, Naoya Jinno, Atsushi Toyoshima, Hiromitsu Haba, Yang Wang, Jens Cardinale, Frederik L. Giesel, Atsushi Shimoyama, Koichi Fukase.
Chem Lett 2022; 51: 1091–1094.
DOI: 10.1246/cl.220391

6) Fast Heavy-Ion-Induced Anion-Molecule Reactions on the Methanol Droplet Surface.

Takuya Majima, Yuki Mizunami, Takahiro Teramoto, Hidetsugu Tsuchida, Manabu Saito.
The Journal of Physical Chemistry A **126** (2022), 8988–8996
DOI: 10.1021/acs.jpca.2c06387

7) Revealing ultrafast vibronic dynamics of tetracene molecules with sub-8 fs UV impulsive Raman spectroscopy.

Takahiro Teramoto, Jun Liu, Juan Du, Takayoshi Kobayashi.
Physical Chemistry Chemical Physics **24** (2022), 27783–27792
DOI: 10.1039/d2cp03572c

8) Ultrafast Excited State Dynamics of Forward and Reverse trans-cis Photoisomerization of Red-Light-Absorbing Indigo Derivatives.

Yu Kihara, Shuntaro Tani, Yamato Higashi, Takahiro Teramoto, Yutaka Nagasawa.
The Journal of Physical Chemistry B **126** (2022) 3539–3550
DOI: 10.1021/acs.jpcc.2c00248

9) Basic studies toward ultrafast soft x-ray photoelectron diffraction; its application to probing local structure in iodobenzene molecules.

T. Teramoto, S. Minemoto, T. Majima, T. Mizuno, J. H. Mun, A. Yagishita, P. Decleva, S. Tsuru.
Structural Dynamics **9** (2022) 024303–024303
DOI: 10.1063/4.0000141

10) Astatine-211-Labeled Gold Nanoparticles for Targeted Alpha-Particle Therapy via Intravenous Injection.

X. Huang, K. Kaneda-Nakashima, Y. Kadonaga, K. Kabayama, A. Shimoyama, K. Ooe, H. Kato,

A. Toyoshima, A. Shinohara, H. Haba, Y. Wang and K. Fukase.

Pharmaceutics, 14 (2022), 2705.

DOI: 10.3390/pharmaceutics14122705.

11) Development of Adjuvants Based on Parasitic and Symbiotic Bacterial Lipid A

A. Shimoyama.

TIGG, 34 (2022), E101–E105.

DOI: 10.4052/tigg.2223.2E.

12) Limonoids with anti-inflammatory activity: A review.

E. Hilmayanti, Nurlelaseri, U. Supratman, K. Kabayama, A. Shimoyama, K. Fukase.

Phytochemistry, 204 (2022), 113469.

DOI: 10.1016/j.phytochem.2022.113469.

13) Ultrafast X-ray photoelectron diffraction from free molecules: Simulations of diffraction profiles from transient intermediates in the elimination reaction of C₂H₄I₂.

S. Minemoto, J.H. Mun, T. Teramoto, A. Yagishita, S. Tsuru.

Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena **258** (2022) 147221

DOI: 10.1016/j.elspec.2022.147221

【PRC での成果】

14) Multi-modal 3D imaging of radionuclides using multiple hybrid Compton cameras.

Akihisa Omata, Miho Masubuchi, Nanase Koshikawa, Jun Kataoka, Hiroki Kato, Atsushi Toyoshima, Takahiro Teramoto, Kazuhiro Ooe, Yuwei Liu, Keiko Matsunaga, Takashi Kamiya, Tadashi Watabe, Ekus Shimosegawa, Jun Hatazawa.

Scientific Reports **12** (2022) 2546.

DOI: 10.1038/s41598-022-06401-6

【PRC での成果】

15) Revisiting Glycosylations Using Glycosyl Fluoride by BF₃·Et₂O: Activation of Disarmed Glycosyl Fluorides with High Catalytic Turnover.

Y. Manabe, T. Matsumoto, Y. Ikinaga, Y. Tsutsui, S. Sasaya, Y. Kadonaga, A. Konishi, M. Yasuda, T. Uto, C. Dai, K. Yano, A. Shimoyama, A. Matsuda, K. Fukase.

Organic Letters, 24 (2022), 6–10.

DOI: 10.1021/acs.orglett.1c03233.

【PRC での成果】

II 国際会議等における発表

- 1) Synthesis and preclinical evaluation of PSMA ligands labeled with astatine-211.
Yoshifumi Shirakami, Tadashi Watabe, Yuichiro Kadonaga, Kazuo Kaneda, Kazuhiro Ooe, Yang Wang, Hiromitsu Haba, Atsushi Toyoshima, Koichi Fukase,
J Nucl Med 2022, 63 (supplement 2) 4014 11-14 June 2022.
Vancouver Jun 11-14

- 2) Targeted alpha therapy using astatine (^{211}At)-labeled PSMA5: a preclinical evaluation as a new novel compound.
Tadashi Watabe, Kazuo Kaneda, Yoshifumi Shirakami, Yuichiro Kadonaga, Kazuhiro Ooe, Yang Wang, Hiromitsu Haba, Atsushi Toyoshima, Koichi Fukase.
J Nucl Med 2022, 63 (supplement 2) 4022. 11-14 June 2022.
Vancouver Jun 11-14

- 3) Manufacturing of [^{211}At]NaAt for the first-in-human clinical trial of targeted alpha therapy for differentiated thyroid cancer at Osaka University Hospital.
Kazuhiro Ooe, Sadahiro Naka, Yoshifumi Shirakami, Ekū Shimosegawa, Hiroki Kato, Mitsuaki Tatsumi, Hiromitsu Haba, Atsushi Toyoshima, Tadashi Watabe.
J Nucl Med 2022, 63 (supplement 2) 4014. 11-14 June 2022.
Vancouver Jun 11-14

- 4) Synthesis and Preclinical Evaluation of ^{225}Ac -PSMA-617 for Targeted Alpha Therapy in Mice with Prostate Cancer. アクチニウム (^{225}Ac) 標識 PSMA-617 による前立腺がんマウス治療研究.
白神宜史, 渡部直史, 兼田加珠子, 角永悠一郎, 大江一弘, 豊嶋厚史, 永田光知郎, 吉村崇, 塚田和明, 白崎謙次, 菊永英寿, J Cardinale, F Giesel, 神野直哉, 深瀬浩一.
IMR-Oarai & Oarai-Alpha Workshop (online) 大洗アルファ合同研究会
2022 年 9 月 28 日~30 日 オンライン

- 5) Revealing the ultrafast dynamics in tetracene molecules with sub-10fs UV pulse laser
TERAMOTO, Takahiro, LIU, Jun, DU, Juan, KOBAYASHI, Takayoshi.
37th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics.
2022 年 6 月 1 日-3 日 オンライン

6) Toward the investigation of wave packet dynamics in He nanodroplets by velocity map imaging.

KUMA, Susumu, TERAMOTO, Takahiro, AZUMA, Toshiyuki.

37th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics.

2022年6月1日-3日 オンライン

7) Chemical synthesis of *Alcaligenes faecalis* monophosphoryl lipid As and their immunological functions.

D. Kenneth, H. Yamaura, A. Shimoyama, and K. Fukase,

30th International Carbohydrate Symposium (ICS2022)

2022年7月10日 - 14日 Online

III 国内会議等における発表

1) *Campylobacter jejuni* 由来リポド A 群の化学合成とその機能解析 藤江駿成、中川翔、松浦良史、下山敦史、深瀬浩一

日本化学会第 102 春季年会

2022年3月23~26日 オンライン

【PRC での成果】

2) Synthesis and function of gut-associated lymphoid-tissue-resident *Alcaligenes faecalis* lipooligosaccharide partial structures.

Tomoya Uto, Atsushi Shimoyama, Haruki Yamaura, Koji Hosomi, Jun Kunisawa, Koichi Fukase

日本化学会第 102 春季年会

2022年3月23~26日 オンライン

【PRC での成果】

3) Regulation of Bacterial Lipid A-Induced Innate Immune Activation by Endogenous Amphiphilic Molecules.

Tran Duc Khiem, Atsushi Shimoyama, Takushi Ichinoo, Joan G Caldentey, Koichi Fukase

日本化学会第 102 春季年会

2022年3月23~26日 オンライン

【PRC での成果】

- 4) 新規アルファ線核医学治療薬剤開発を目指した ^{211}At -FAPI の合成と評価
麻生彩佳、兼田加珠子、下山敦史、角永悠一郎、白神宜史、渡部直史、豊嶋厚史、羽場宏光、王洋、篠原 厚、深瀬浩一
日本化学会第 102 春季年会
2022 年 3 月 23~26 日 オンライン
【PRC での成果】
- 5) 線維芽細胞活性化タンパク質を標的としたセラノスティクス Theranostics targeting fibroblast activation protein.
Tadashi Watabe, Yuwei Liu, Kazuko Kaneda-Nakashima, Yoshifumi Shirakami, Sadahiro Naka, Kazuhiro Ooe, Atsushi Toyoshima, Kojiro Nagata, Frederik Giesel
第 16 回日本分子イメージング学会総会・学術集会.
2022 年 5 月 26-27 日 京都国際会議場
- 6) 細菌特有糖に着目したコアオリゴ糖部分構造の化学合成と機能評価
松田 彩那, 宇戸 智哉, 下山 敦史, 深瀬 浩一.
日本ケミカルバイオロジー学会第 16 回年会
2022 年 5 月 30 日-6 月 1 日 富山国際会議場
- 7) 難治性甲状腺がんに対するアスタチンを用いた医師主導治験.
渡部直史、仲定宏、大江一弘、豊嶋厚史、王洋、羽場宏光、白神宜史.
第 59 回アイソトープ・放射線研究発表会
2022 年 7 月 6 日~8 日 オンライン
- 8) ヘリウムナノ液滴に捕捉された分子の量子波束の観測:運動量画像観測装置の開発
安達大貴, 大澤萌香, 奥村拓馬, 松本淳, 寺本高啓, 久間晋, 歸家令果, 東俊行
原子衝突学会第 47 回年会
2022 年 9 月 8 日-9 日 宮崎大学
- 9) Preparation of ^{211}At -PSMA for TAT of prostate cancer.
Yoshifumi Shirakami, Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda-Nakashima, Yuichiro Kadonaga, Kazuhiro Ooe, Yang Wang, Hiromitsu Haba, Atsushi Toyoshima, Koichi Fukase.
第 62 回日本核医学会学術総会
2022 年 9 月 9 日-11 日 京都国際会議場

- 10) アスタチン化合物の表面増強ラマン分光
寺本 高啓, 中川創太, 加納英明, WANG Yang, 羽場 宏光, 豊嶋 厚史
日本放射化学会第 66 回討論会
2022 年 9 月 15 日-18 日 東京大学
- 11) Targeted alpha therapy using ^{211}At -labeled PSMA5: a preclinical evaluation.
Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda-Nakashima, Yoshifumi Shirakami, Yuichiro Kadonaga, Kazuhiro Ooe, Yang Wang, Hiromitsu Haba, Atsushi Toyoshima, Koichi Fukase.
第 62 回日本核医学会学術総会
2022 年 9 月 9 日-11 日 京都国際会議場
- 12) Manufacturing of [^{211}At]NaAt for clinical trial of alpha therapy for thyroid cancer.
Kazuhiro Ooe, Sadahiro Naka, Yoshifumi Shirakami, Ekus Shimosegawa, Hiroki Kato, Mitsuaki Tatsumi, Yang Wang, Hiromitsu Haba, Atsushi Toyoshima, Tadashi Watabe.
第 62 回日本核医学会学術総会
2022 年 9 月 9 日-11 日 京都国際会議場
- 13) ^{211}At 標識 PSMA 誘導体による前立腺がん α 線核医学治療.
白神 宜史, 角永 悠一郎, 渡部 直史, 兼田 加珠子, 神野 直哉, 大江 一弘, 羽場 宏光, 豊嶋 厚史, 深瀬 浩一.
第 5 回日本核医学会分科会 放射性薬品科学研究会 第 21 回放射性医薬品・画像診断薬研究会放射性薬品科学研究会
2022 年 9 月 19 日 福井にぎわい交流施設 ハピリンホール
- 14) 紫外サブ 10fs パルスレーザーを用いたテトラセン分子の励起状態ダイナミクスの解明
寺本 高啓, Jun Liu, Juan Du, 小林 孝嘉
第 16 回分子科学討論会
2022 年 9 月 19 日-22 日 慶応義塾大学
- 15) 弱毒性アジュバントの創製を志向した共生菌・酢酸菌由来リポド A の合成と機能評価
山浦 遼生, 下山 敦史, 細見 晃司, 國澤 純, 深瀬 浩一.
第 41 回日本糖質学会年会
2022 年 9 月 29 日~10 月 1 日 大阪大学
- 16) 低侵襲治療を目指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, 白神 宜史, 真鍋 良幸, 下山 敦史, 樺山 一哉, 金井 好克, 豊嶋 厚史, 篠原 厚, 深瀬 浩一.

第 81 回日本癌学会学術総会

2022 年 9 月 29 日~10 月 1 日 パシフィコ横浜

17) 蛍光標識 TLR4 リガンドの合成研究

田中 大暉、Davie Kenneth、下山 敦史、深瀬 浩一.

第 12 回 CSJ 化学フェスタ

2022 年 10 月 18~20 日 タワーホール船堀

18) 軟 X 線顕微鏡による糸状性シアノバクテリアの元素分布の定量的可視化

寺本 高啓.

第 95 回日本生化学会大会

2022 年 11 月 9 日-11 日 名古屋国際会議場

19) 細菌特有糖に着目したコアオリゴ糖部分構造の化学合成と機能評価

松田 彩那、宇戸 智哉、下山 敦史、深瀬 浩一.

第 27 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会

2022 年 11 月 25, 26 日 広島大学病院

20) 複合糖質の化学合成が拓く細菌 - 宿主間ケミカルエコロジー

下山 敦史.

第 14 回 ABC-InFO

2022 年 12 月 22 日 オンライン

IV 著書

特になし

V 受賞と知的財産

<受賞>

受賞者：兼田 加珠子

賞の名称：放射線安全管理学会 令和 3 年度 技術賞

業績：Dispersion of alpha-nuclides during Animal Experiments

日にち：2022年11月25日

受賞者：下山 敦史

賞の名称：第41回有機合成化学奨励賞

業績：複合糖質の化学合成が拓く細菌-宿主間ケミカルエコロジー

日にち：2022年12月

受賞者：下山 敦史

賞の名称：大阪大学賞 若手教員部門

業績：リピドAの化学合成が拓く細菌-宿主間ケミカルエコロジーの研究

日にち：2022年11月

<知的財産>

特許名称：電解酸化反応による放射標識アリール化合物の製造方法

発明者：深瀬 浩一，豊嶋 厚史，篠原 厚，白神 宜史，兼田 加珠子，下山 敦史，角永 悠一郎

出願人：国立大学法人大阪大学

出願番号：特願 2022-035169

出願日：2022年3月8日

【PRCでの成果】

特許名称：放射標識されたチロシン誘導体およびその用途

発明者：兼田 加珠子，白神 宜史，角永 悠一郎，豊嶋 厚史，深瀬 浩一，長田 宏

出願人：国立大学法人大阪大学

出願番号：特願 2022-150608

出願日：2022年9月22日

特許名称：甲状腺がんの核医学治療薬

発明者：渡部 直史，白神 宜史

出願人：大阪大学

出願番号：特願 2022-202483

出願日：2022年12月19日

VI その他研究業績、発表文献

白神 宜史

がんの創薬研究：PET 画像診断から α 線核医学治療へ
ギルソン社ピペットマン生誕 50 周年記念研究フォーラムにて講演
2022 年 6 月 14 日～16 日 オンライン