

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

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が期待できる。

2022 年より阪大病院で始まった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) の医師主導治験も終盤に向かっている。また、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) 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。

・ ^{211}At 標識 FAP 阻害薬

がん間質細胞に高発現する FAP α (繊維芽細胞活性化タンパク) を標的とした標識薬の開発に成功し、本シーズは日臨床試験への移行を目指し、検証を進めている。本年度は化合物の開発および性能の検討を実施。論文発表を行なった。

・ 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。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 PCT 出願を行った。

・ At-211 標識抗体

DDS の手段として注目されている GPC1 抗体に ^{211}At の標識を行い、性能の評価を行なった。また、PET 薬剤としての性能の検討も行い、論文発表およびプレスリリースを行なった。

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2023/20231016_2

研究業績リスト

I 査読論文

- 1) 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, Atsushi Toyoshima, Jens Cardinale, Frederik L. Giesel, Noriyuki Tomiyama, Koichi Fukase.
Eur J Nucl Med Mol Imag 2023; **50**:849-858.
<https://doi.org/10.1007/s00259-022-06016-z>.
- 2) Fibroblast Activation Protein Inhibitor Theranostics Preclinical Considerations.
Kazuko Kaneda-Nakashima, Yoshifumi Shirakami, Yuichiro Kadonaga, Tadashi Watabe.
PET Clin 2023;**18**(3):397-408
<https://doi.org/10.1016/j.cpet.2023.02.005>
- 3) Evaluation of Astatine-211-Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI): Comparison of Different Linkers with Polyethylene Glycol and Piperazine.
Ayaka Aso, Hinako Nabetani, Yoshifumi Matsuura, Yuichiro Kadonaga, Yoshifumi Shirakami, Tadashi Watabe, Taku Yoshiya, Masayoshi Mochizuki, Kazuhiro Ooe, Atsuko Kawakami, Naoya Jinno, Atsushi Toyoshima, Hiromitsu Haba, Yang Wang, Jens Cardinale, Frederik Lars Giesel, Atsushi Shimoyama, Kazuko Kaneda-Nakashima, Koichi Fukase.
Int J Mol Sci 2023, **24**(10), 8701
<https://doi.org/10.3390/ijms24108701>
- 4) Inhibition of cancer-type amino acid transporter LAT1 suppresses B16-F10 melanoma metastasis in mouse models.
Shi Z, Kaneda-Nakashima K, Ohgaki R, Xu M, Okanishi H, Endou H, Nagamori S, Kanai Y.
Sci Rep. 2023 Aug 25;**13**(1):13943.
doi: 10.1038/s41598-023-41096-3.
- 5) Exploring a Nuclear-Selective Radioisotope Delivery System for Efficient Targeted Alpha Therapy.
Iizuka Y, Manabe Y, Ooe K, Toyoshima A, Yin X, Haba H, Kabayama K, Fukase K.
Int J Mol Sci. 2023 May 31;**24**(11):9593.

doi: 10.3390/ijms24119593.

- 6) Immuno-PET and Targeted α -Therapy Using Anti-Glypican-1 Antibody Labeled with ^{89}Zr or ^{211}At : A Theranostic Approach for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.

Watabe T, Kabayama K, Naka S, Yamamoto R, Kaneda K, Serada S, Ooe K, Toyoshima A, Wang Y, Haba H, Kurimoto K, Kobayashi T, Shimosegawa E, Tomiya N, Fukase K, Naka T.
J Nucl Med. 2023 Dec 1;64(12):1949–1955.

doi: 10.2967/jnumed.123.266313.

- 7) Diacetyl Strategy for Synthesis of NHAc Containing Glycans

K. Fukase, Y. Manabe, A. Shimoyama

Frontiers in Chemistry, 11 (2023), 1319883.

DOI:10.3389/fchem.2023.1319883

- 8) TLR4 agonist activity of Alcaligenes lipid a utilizes MyD88 and TRIF signaling pathways for efficient antigen presentation and T cell differentiation by dendritic cells

X. Sun, K. Hosomi, A. Shimoyama, K. Yoshii, H. Lan, Y. Wang, H. Yamaura, T. Nagatake, K. J. Ishii, S. Akira, H. Kiyono, K. Fukase, and J. Kunisawa

Int. Immunopharmacol., 117 (2023), 109852.

DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109852.

- 9) Endotoxin-Free Stx2B-C-CPE Vaccine and Its Optimized Adjuvant Regimen for Preventing Food Poisoning

K. Hosomi, A. Shimoyama, A. Hinenoya, N. Hatanaka, T. Noguchi, H. Ebina, Y. Tojima, M. Furuta, M. Kondoh, H. Kiyono, S. Yamasaki, K. Fukase, J. Kunisawa

Front. Biosci. (Landmark Ed), 28(2023), 15.

DOI: 10.31083/j.fbl2801015.

II 国際会議等における発表

- 1) Extended single-dose toxicity study of [^{211}At]PSMA5 in mice for the FIH clinical trial of targeted alpha therapy for refractory prostate cancer: interim results.

Tadashi Watabe, Kazuo Kaneda, Yuichiro Kadonaga, Kazuhiro Ooe, Thosapol Sampunta, Hiromitsu Haba, Atsushi Toyoshima, Frederik L. Giesel, Koichi Fukase, Noriyuki Tomiyama, Yoshifumi Shirakami.

Soc Nucl Med 23-27 (Chicago), J Nucl Med 2023, 64 (suppl 1) P109.

23-27, Jun 2023.

McCormick Place, Chicago, US

2) Development of targeted alpha-particle therapy in Osaka University.

Koichi Fukase (Invite)

52. The First SZBL International Symposium on Cancer Chemical Biology and Drug Discovery, 14, Aug 2023.

The Institute of Cancer Research, Shenzhen Bay Laboratory, Shenzhen, China

3) Development of ^{211}At -radiopharmaceuticals for Targeted Alpha Therapy in Cancer.

Koichi Fukase (Invite)

Asian Chemical Biology Conference 2023, 21-23, Aug 2023.

ICC Jeju, Jeju, Republic of Korea

4) Preclinical toxicity study of [^{211}At]PSMA5 in mice and for the FIH clinical trial of targeted alpha therapy against refractory prostate cancer. (OP-772)

T. Watabe, K. Kaneda-Nakashima, Y. Kadonaga, K. Ooe, T. Sampunta, X. Yin, H. Haba, Y. Kon, A. Toyoshima, J. Cardinale, F. L. Giesel, K. Fukase, N. Tomiyama, Y. Shirakami.
EANM2023, Eur J Nucl Med Mol Imag, 2023, 50, Suppl 1, S345.

Sep 9-13, 2023

Austria Center Vienna, Austria.

5) Development of ^{211}At -targeted alpha therapy for cancer at Osaka University.

Koichi Fukase (Invite)

13th International Symposium on Bioorganic Chemistry (ISBOC-13), 18-20, Dec 2023.

Nanyang Technological University, 21 Nanyang Link 637371, Singapore

Ⅲ 国内会議等における発表

1) 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

日本化学会 第103春季年会、

2023年3月22-25日

東京理科大学野田キャンパス、千葉

- 2) Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda, Atsushi Toyoshima, Koichi Fukase.
Targeted alpha therapy using [^{211}At]PSMA5 against refractory prostate cancer:
preclinical studies for the clinical trial.
第 82 回日本癌学会学術総会 (IS10-6) 口演
2023 年 9 月 21 日 (木) -23 日 (土)
パシフィコ横浜, 神奈川
- 3) 兼田 (中島) 加珠子, 王谷 英達, 渡部 直史, 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 82 回日本癌学会学術総会 (P-3337) ポスター
2023 年 9 月 21 日 (木) -23 日 (土)
パシフィコ横浜, 神奈川
- 4) 前立腺がんの α 線核医学治療: ^{225}Ac 及び ^{211}At 標識 PSMA 誘導体の比較検討.
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.
大洗・アルファ合同研究会 (招待講演)
2023 年 9 月 28-29 日
東北大学東京オフィス, 東京
- 5) 前立腺がんの標的 α 線治療を目的とする [^{211}At]PSMA5 の製法と品質確立.
白神宜史, 渡部直史, 兼田 (中島) 加珠子, 仲定宏, 角永悠一郎, 大江一弘, 羽場 宏光, Xiaojie Yin, 神野直哉, 豊嶋厚史, 深瀬浩一.
第 63 回日本核医学会学術総会 (2-M033-05) 口演
2023 年 11 月 16-18 日
グランフロント大阪
- 6) 医師主導治験に向けた臨床スケールにおける [^{211}At]PSMA-5 注射液の製造検討.
仲定宏, 白神宜史, 神野直哉, 堺俊博, 大江一弘, 栗本健太, 今教禎, Xiaojie Yin, 羽場宏光,
豊嶋厚史, 渡部直史.
第 63 回日本核医学会学術総会 (2-M033-06) 口演
2023 年 11 月 16-18 日
グランフロント大阪

- 7) [^{211}At]PSMA5 の非臨床試験 : First-in-human 医師主 導治験開始に向けて.
渡部直史, 兼田加珠子, 角永悠一郎, 大江一弘, 羽場宏光, 豊嶋厚史, Jens Cardinale, Frederik L. Giesel, 深瀬浩一, 富山憲幸, 白神宜史.
第 63 回日本核医学会学術総会 (1-M023-06) 口演
2023 年 11 月 16-18 日
グランフロント大阪
- 8) [^{211}At]PSMA5 の薬物動態試験ならびにヒト吸収線量の推定.
渡部直史, 佐藤達彦, 兼田加珠子, 角永悠一郎, 大江一弘, 羽場宏光, 豊嶋厚史, Frederik L. Giesel, 深瀬浩一, 富山憲幸, 白神宜史.
第 63 回日本核医学会学術総会 (3-M037-03) 口演
2023 年 11 月 16-18 日
グランフロント大阪
- 9) [^{211}At]標識 PSMA 誘導体 : ファーマコフォアの構造最適化.
白神宜史, 兼田加珠子, 渡部直史, 仲定宏, 角永悠一郎, 大江一弘, 羽場宏光 6, Xiaojie Yin, 神野直哉, 今教禎, 豊嶋厚史, 深瀬浩一.
第 6 回日本核医学会分科会放射性薬品科学研究会 (口演)
2023 年 9 月 9 日
千葉大学弥生会館、千葉
- 10) 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 39 回有機合成化学セミナー
2023 年 9 月 20-22 日
淡路夢舞台国際会議場、兵庫
- 11) アジュバント開発と評価
下山敦史
AMED SCARDA 革新的アジュバント・ワクチンキャリアの開発と技術支援ならびにデータベースの構築 : 第 1 回 班会議
2023 年 10 月 18-19 日
ホテル伊豆急、静岡
- 12) 難治性がんに対するアルファ線核医学治療薬の開発.

深瀬 浩一, 渡部直史.

ACTJapan フォーラム アカデミア臨床開発 Update～最新モダリティを駆使したがんへの挑戦～
(招待講演)

2023 年 11 月 30 日

LINK J ライフサイエンスハブウエスト、大阪

13) 寄生・共生菌リピド A の化学合成とワクチンアジュバント開発への展開

下山敦史

第 28 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会、

2023 年 12 月 1-2 日

ウインクあいち、名古屋

IV 著書

1) 量子ビーム科学の基礎と応用、第 3 章 アスタチンを用いたアルファ線核医学治療

白神宜史, 渡部直史, 中野貴志

一般社団法人日本原子力産業協会、原子力システム研究懇話会 編著

原子力システム研究懇話会発行、東京、2023

2) Bacterial Glycolipid Lipid As and Their Potential as Adjuvants, Carbohydrate - Based Therapeutics, R. Adamo (Editor), L. Lay (Editor)

A. Shimoyama, K. Fukase

Wiley, 2023 年 9 月発行, Chapter 4, 111-130.

3) Chemical Synthesis and Immunological Functions of Bacterial Lipid A for Vaccine Adjuvant Development and Bacterial-Host Chemical Ecology Research, New Tide of Natural Product Chemistry, H. Ishikawa (Editor), H. Takayama (Editor)

A. Shimoyama

Springer, 2023 年 7 月発行, Chapter 5, 77-100.

4) Chemical Synthesis and Immunomodulatory Functions of Bacterial Lipid As, Glycolipid, Methods in Molecular Biology, K. Kabayama (Editor), Jin-ichi Inokuchi (Editor)

A. Shimoyama, K. Fukase

Springer, 2023 年 1 月発行, 2613, 33-53.

V 受賞と知的財産

■受賞

1) 受賞者：下山敦史

賞の名称：第 28 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会奨励賞・最優秀賞

業績：寄生・共生菌リピド A の化学合成とワクチンアジュバント開発への展開

日にち：2023. 12. 02

2) 受賞者：下山敦史

賞の名称：第 37 回日本化学会 若い世代の特別講演証

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

日にち：2023. 03. 23

■知的財産

1) 特許名称：アスタチン溶液の製造方法

発明者：仲定宏, 渡部直史, 白神宜史, 大江一弘

出願人：大阪大学

出願番号：特願 2023-187204

出願日：2023 年 10 月 31 日

2) 特許名称「放射標識されたアリール化合物の製造方法」

発明者：白神 宜史, 畑澤 順, 下瀬川 恵久, 金井 泰和, 池田 隼人, 渡部 直史, 兼田 加珠子

特許権者：国立大学法人大阪大学

出願番号：特願：2019-534611 特許第 7232527 号

出願日：平成 30 年 8 月 3 日 登録日：令和 5 年 2 月 22 日

3) 特許名称「アスタチン溶液及びその製造方法」

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

特許権者：国立大学法人大阪大学

出願番号：特願：2019-562501 特許第 7237366 号

出願日：平成 30 年 12 月 28 日 登録日：令和 5 年 3 月 3 日

4) 特許名称「アスタチン溶液及びその製造方法」

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：16/958147 特許：117684683（アメリカ）

登録日：2023 年 6 月 27 日

5) 特許名称「放射標識されたアリール化合物の製造方法」

発明者：白神 宜史，畑澤 順，下瀬川 恵久，金井 泰和，池田 隼人，渡部 直史，兼田 加珠子

出願人：国立大学法人大阪大学

出願番号：16/636236 特許：11731917（アメリカ）

登録日：2023 年 8 月 22 日

6) 特許名称：Method for producing radiolabeled aryl compound by electrolytic oxidation

発明者：Y. Shirakami, Y. Kadonaga, K. Kaneda, T. Watabe, K. Fukase, A. Shimoyama, A. Aso, T. Yoshiya

出願人：大阪大学

出願番号：W02023162946

出願日：2023. 8. 31

7) 特許名称：Method for producing radiolabeled aryl compound by electrolytic oxidation

発明者：K. Fukase, A. Toyoshima, A. Shinohara, Y. Shirakami, K. Kaneda, A. Shimoyama, Y. Kadonaga

出願人：大阪大学

出願番号：W02023171617

出願日：2023. 9. 14

8) 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

国際出願番号 PCT/JP2023/034114

出願人：国立大学法人大阪大学

出願日：令和 5 年 9 月 20 日

9) 特許名称「 ^{211}At 標識化アミノ酸誘導体を含む医薬組成物及びその製造方法」

発明者：深瀬 浩一，篠原 厚，金井 好克，樺山 一哉，兼田 加珠子，張 子見，畑澤 順，白神 宜史，下山 敦史，真鍋 良幸

特願：2020-505728 特許第 7368854 号

特許権者：国立大学法人大阪大学

出願日：平成 31 年 2 月 20 日 登録日：令和 5 年 10 月 17 日

VI その他研究業績、発表文献

アスタチン化ナトリウム ($^{211}\text{At-NaAt}$) の医師主導治験：日本発・世界初の医薬品開発を目指して。
白神宜史。

第 27 回核医学治験企業懇談会（招待講演）

2023 年 6 月 1 日

Online