

令和元年5月16日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10277

研究課題名(和文) 生体内の細胞間コミュニケーション・イメージング用SPECT診断剤の創薬研究

研究課題名(英文) Drug discovery research for SPECT imaging of cell-cell communication in vivo

研究代表者

白神 宜史 (Shirakami, Yoshifumi)

大阪大学・医学系研究科・特任准教授(常勤)

研究者番号：00560400

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：線放出してがんを治療する新しい抗がん剤を見出すことに成功した。アスタチン-211(211At)と呼ばれる線放出核種をアミノ酸を始めとする低分子に標識する方法を発明した。これらの211At標識化合物を脳腫瘍、すい臓がんおよび甲状腺がんを移植したマウスに投与したところ、いずれの病巣も顕著に縮小し、かつ1回のみでの投与でその治療効果が2ヶ月間持続することがわかった。これらの211At標識化合物は、画像診断も可能なので、診断と治療が一緒にできるという特長もある。現在、薬物動態試験および毒性試験等の非臨床試験を開始したところである。2年以内に医師主導試験を開始すべく、準備中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今日のがん治療は著しく進歩しているが、未だに脳腫瘍やすい臓がんの5年生存率は極めて低く(10%未満)、既存のいかなる治療法によっても治療が困難ながんである。甲状腺がんのように5年生存率が高い場合でも(>90%)、まったく治療法のない難治性型の患者さんも一定数いる。我々の開発した新しいがん治療法、線核医学治療は、アスタチン-211を分子標的化合物に標識することにより、患部を線で狙い撃ちする(一気にたたく)新しいコンセプトを提供するものである。化学療法ではどんなに優れた薬剤でも耐性の発現や遺伝子変異が避けられない問題となるが、線核医学治療ではそれらの影響をほとんど無視できる点が有利である。

研究成果の概要(英文)：We have developed a few new drugs coupled with an alpha particle emitting radioactive nuclide, astatine-211(211At), which are useful for tumor treatment. Small molecules can be labelled with 211At by a boron-astatine electrophilic replacement reaction. Three patents were filed. Tumor lesions of mice xenografted with brain tumor, pancreatic tumor and thyroid cancer were significantly reduced after a single injection of amino acid analog labelled with 211At. 211At is convenient not only for treatment but also for imaging (=Radiotheranostics). Currently non-clinical studies including pharmacodynamics and toxicological studies are ongoing. We are expecting to conduct physician sponsored clinical studies in 2 years.

研究分野：核医学

キーワード：アルファ線 核医学治療 内容療法 アミノ酸 すい臓がん グリオーマ 甲状腺がん アスタチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)アスタチンの基礎的情報～生体内の細胞間コミュニケーションによる SPECT イメージング、更には核医学治療(内用療法)への展開を目指して研究に着手した。

着目したラジオアイソトープ(RI)、アスタチン(^{211}At)は、半減期 7.2 時間のアルファ線を放出するラジオアイソトープで、がんの内用療法(核医学治療)に有用と期待されている。また ^{211}At は 80keV 前後の X 線も同時に放出することから SECT イメージングも可能である。すなわち、ひとつの RI で画像診断と治療の両方が可能である。国内外の研究機関や企業で ^{211}At の基礎的な研究が行われている。アスタチンはハロゲン元素のひとつなので、ヨウ素と類似の化学挙動を示すほか、金属としての性質を示すことも知られているが、天然の安定同位体が存在しないため、未解明の部分も少なくない。

(2)医薬品開発～薬事承認された ^{211}At 標識薬剤はまだない。米国では ^{211}At 標識抗体の治療が開始されたが臨床段階にあるものはこの 1 件のみである。 ^{211}At の半減期は短いので、医薬品製造は短時間のうちに行う必要がある。しかし、先行文献でみられる方法は、有機溶媒や有害試薬を使用するものや、加熱反応を必要とするものが多く、操作が煩雑で、医薬品の製造方法としては必ずしも適切でない。

2. 研究の目的

(1)新しい ^{211}At 標識法の開発

以下の条件を満たす ^{211}At 標識薬剤の製造方法を開発する。

- 短時間製造(1 時間以内)
- 有機溶媒および有害試薬を使わない
- 簡便かつ単純な工程
- 高収率、高純度

(2) ^{211}At 標識薬剤の薬効研究

以下の 2 種類の薬剤候補化合物につき、細胞実験およびインビボ担癌動物実験により治療およびイメージング性能を検討する。

- ^{211}At -NaAt
- ^{211}At -アミノ酸

3. 研究の方法

(1) ^{211}At 薬剤の製造

^{211}At は AVF サイクロトロン(大阪大学核物理研究センター)を用い、 $^{209}\text{Bi}(\text{He}, 2n)^{211}\text{At}$ の核反応により製造する。 ^{209}Bi ターゲットは電熱炉で 850℃ に加熱し、乾式蒸留法により気化した ^{211}At を水に捕集した。この ^{211}At -水溶液に弱塩基性下でアスコルビン酸を添加し、 ^{211}At -NaAt 水溶液を調製した。また前述の ^{211}At -水溶液に弱塩基性下で 4-borono-アミノ酸および酸化剤を加えて 30 分間反応させ、アスコルビン酸で反応を停止させたのち簡易カラムで精製し ^{211}At -アミノ酸を得た。

(2) ^{211}At 標識薬剤の薬効研究

^{211}At -NaAt は K1-NIS 細胞液中で培養し、阻害剤の有無それぞれの場合につき ^{211}At の細胞内取り込み率を計測した。次に ^{211}At -NaAt を甲状腺がん移植マウスに投与し、投与日に SPECT イメージングを行い、その後 60 日間にわたり腫瘍サイズの推移を測定した。 ^{211}At -アミノ酸は、脳腫瘍細胞液中で培養し、阻害剤の有無それぞれの場合につき ^{211}At の細胞内取り込み率を計測した。次に ^{211}At -PA を脳腫瘍移植マウスに投与し、SPECT イメージングを行い、その後 60 日間にわたり腫瘍サイズの推移を測定した。

4. 研究成果

(1) ^{211}At -NaAt ~ ^{211}At 水溶液にアスコルビン酸を添加すると高濃度・高純度の astatide ion が調製できることがわかった(RCP>90%)。本技術で調製した ^{211}At -NaAt は、K1-NIS 細胞に NIS 特異的に取り込まれた。また標的臓器であるマウス甲状腺および甲状腺がんに従来技術(アスコルビン酸なし)より 3 倍以上多く取り込まれた。また甲状腺がんマウスに本剤を投与すると、腫瘍サイズが縮小し、その後約 2 ヶ月間にわたり増殖抑制効果が持続した。

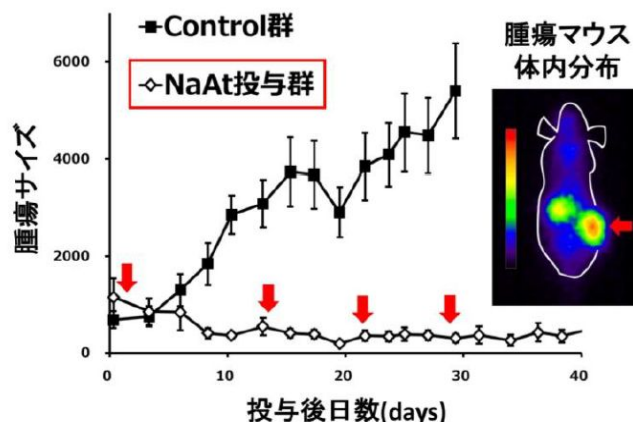


図 1. アスタチン製剤の投与による腫瘍縮小効果(左)と腫瘍モデルマウスにおける腫瘍への高集積画像(右)

(2)²¹¹At-アミノ酸～ポロノ基を置換基とするアミノ酸前駆体による²¹¹At-アミノ酸の標識収率は85-95%であった。芳香環に修飾されたポロノ基は²¹¹At標識用の置換基として優れていることが示された。特に、有機溶媒を一切使わずに水溶液中で反応できること、有害金属試薬を必要としないこと、室温間で1時間以内に反応が終了することなどが利点である。

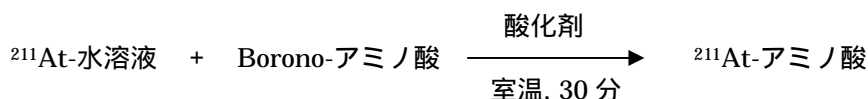


図 2. ²¹¹At 標識アミノ酸の合成反応式

本剤はがん特異的アミノ酸トランスポーターを經由して脳腫瘍細胞に特異的に取り込まれた。また本剤を腫瘍移植マウスに投与すると、投与日に SPECT イメージングにより腫瘍部位が描出され、その後 60 日間にわたり腫瘍の縮小と再増殖の抑制が認められた。

以上の結果より、²¹¹At 標識薬剤は優れたがん治療薬になりうると期待された。現在、医師主導治験および企業治験の実施に向けて、非臨床試験を実施中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

- 1) Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Liu Y, Shirakami Y, Ooe K, Toyoshima A, Shimosegawa E, Fukuda M, Shinohara A, Hatazawa J. Enhancement by the addition of ascorbic acid of astatine-211 uptake via the sodium iodide symporter in targeted alpha therapy of thyroid cancer. J Nucl Med. 2019 Feb 22. pii: jnumed.118. 222638. doi: 10.2967/jnumed.118. 222638 査読有

〔学会発表〕(計 10 件)

- 1) Shirakami Y. Radiolabeling of small molecules with astatine (²¹¹At) for theranostics. International Workshop on the Biological Effects of Radiation (BER 2018) 19-21 Mar 2018 (Osaka) Abs 1A23.
- 2) Shirakami Y, Kaneda K, Watabe T, Liu Y, Shimosegawa E, Shinohara A, Hatazawa J. Preparation of aqueous solution of ²¹¹At-sodium astatide (Na²¹¹At) in a high radiochemical purity and its biodistribution study in rats. World J Nucl Med 2018;17:5(Suppl. 1) 130p. Melbourne <http://www.wjnm.org> on Monday, April 19, 2018, IP: 133.1.59. 226.
- 3) Liu Y, Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, Toyoshima A, Tatsumi M, Shimosegawa E, Fukuda M, Shinohara A, Hatazawa J. Enhancement of At-211 uptake in the thyroid gland: SPECT study in rats. Jpn Soc Mol Imag 2018 (Tokyo)
- 4) 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. アスタチン(²¹¹At)の酸化還元反応とα線治療薬の創薬研究 第2回日本核医学会分科会放射薬品科学研究(東京)8Sep2018, Abs 2
- 5) Shirakami Y, Romanov V, Watabe T, Kaneda K, Liu Y, Shinohara A, Shimosegawa E, Hatazawa J. Chemical Properties of ²¹¹At-NaAt and its biological behaviors in small animals JSNM 2018; 58: S206 (宜野湾) M2B5B1
- 6) Yuwei Liu, 渡部直史, 兼田-中島加珠子, 白神宜史, 豊嶋厚史, 巽光朗, 下瀬川恵久, 福田光宏, 篠原厚, 畑澤順. Enhancement of At-211 uptake in the thyroid gland: SPECT study in rats JSNM 2018;58: S173 (宜野湾) M1B3A5
- 7) 大江一弘, 渡部直史, 白神宜史, 市村聡一郎, 池田卓海, Zi Zhang, 永田光知郎, 豊嶋厚史, 吉村崇, 篠原厚, 畑澤順. 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 (S207)M2B5B7 JSNM2018; 58: S207 (宜野湾)M2B5B7.
- 8) Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Liu Y, Shirakami Y, Toyoshima A, Tatsumi M, Shimosegawa E, Fukuda M, Shinohara A and Hatazawa J. Species difference of astatine-211 uptakes in the whole body distribution: preclinical study using treated At-solution. J Nucl Med 2018; 59:1269(abs) Jun2018 SNM, Philadelphia
- 9) Liu Y, Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, Toyoshima A, Tatsumi M, Shimosegawa E, Fukuda M, Shinohara A and Hatazawa J. Enhancement of At-211 uptake in the thyroid gland - SPECT study in rats. J Nucl Med 2018; 59:1269(abs) Jun2018 SNM, Philadelphia
- 10) Shirakami Y, Ikeda H, Hatazawa J. A new method for the preparation of astatine-211 (²¹¹At) and iodine-123 (¹²³I) labelled amino acid analogues of phenylalanine, ²¹¹At-Phe and ¹²³I-Phe, for radionuclide therapy and SPECT imaging applications. Eur J Nucl Med 2017;44: Suppl2: s536 -7.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計3件)

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、篠原厚、下瀬川恵久、畑澤順

権利者：大阪大学

種類：特許

番号：特願 2017-255109, PCT/JP2018/048442

出願年月日：2018/12/28

国内外の別：両方

名称：²¹¹At 標識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

権利者：大阪大学

種類：特許

番号：特願 2018-048562, PCT/JP2019/030006

出願年月日：2018/03/15

国内外の別：両方

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、渡部直史、兼田加珠子、池田隼人、金井泰和、下瀬川恵久、畑澤順

権利者：大阪大学

種類：特許

番号：特願 2017-151632, PCT/JP2018/030006

出願年月日：2017/08/04

国内外の別：両方

○取得状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ

産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム OPERA QiSS <https://www.rcnp.osaka-u.ac.jp/~QiSS/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：池田 隼人

ローマ字氏名：IKEDA, Hayato

所属研究機関名：東北大学

部局名：サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター

職名：助教

研究者番号(8桁)：30649083

研究分担者名：畑澤 順

ローマ字氏名：HATAZAWA, Jun

所属研究機関名：大阪大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：教授

研究者番号：70198745

(2)研究協力者 なし

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。