

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07756

研究課題名(和文) 膵臓がんの早期精密診断を目的としたナノボディ型分子プローブの開発

研究課題名(英文) Development of nanobody molecular probes for early diagnosis of pancreatic cancers

研究代表者

淵上 剛志 (FUCHIGAMI, Takeshi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・准教授

研究者番号：30432206

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：画像診断による膵臓がんの早期診断方法の確立を目指し、高い特異性と優れた体内動態を兼ね備えたナノボディを基盤とした新規分子プローブの開発を目的とした。そこで、膵臓がんの初期段階より高発現するタンパク質への特異的なナノボディの作出を試み、分子プローブとしての展開を行った。ファージディスプレイ法にて標的抗原に特異的に結合するナノボディをスクリーニングし、それぞれの標的に対する特異的な数種のナノボディクローンを見出され、細胞結合評価によって標的への高い特異性を確認した。現在、これらナノボディライブラリーを用いて、核医学イメージングや光音響イメージングのための様々な分子プローブの開発を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵臓癌は日本人の全がんの中で最も予後が悪いことが明らかになっている。その原因として、高精度なリキッドバイオプシーのバイオマーカー、有効な早期画像診断法、効率的な膵臓癌の治療法が未だ十分に確立されていないことなどが挙げられる。そこで本研究では、膵臓がんの早期発見や、初期の膵臓がんにおける正確な質的診断を目指して、種々のナノボディを基盤技術とする膵臓癌の早期診断を可能とする分子プローブの開発を目標とした。

本課題にて、いくつかの有力な膵臓癌診断の標的と成り得るタンパク質を標的とした特異的なナノボディの開発に成功したため、今後は膵臓癌の早期診断から治療まで幅広い医療への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)： In this study, we aimed to develop molecular probes for nuclear medicine imaging and photoacoustic imaging of early pancreatic cancer. Nanobody-based imaging probes are expected to possess excellent specificity target protein and rapid pharmacokinetics in the living bodies.

At first, we screened phage libraries that encoded nanobodies and searched for target protein-specific nanobodies taken from camel B lymphocytes. We successfully identified target specific nanobodies for several proteins. Fluorescence microscope images indicated that nanobodies for target proteins. Our current ongoing studies are to develop imaging probes for nuclear medicine imaging and photoacoustic imaging based on these nanobody libraries.

研究分野：放射性薬品化学、生体分析化学

キーワード：ナノボディ PET 膵臓癌 分子イメージング

1. 研究開始当初の背景

わが国の膵臓がんの5年生存率は7%程度と、全てのがんの中で最も予後が悪い。その原因として、初期の膵臓がんには自覚症状がほとんどなく、発見が遅れることが挙げられる。今のところ膵臓がんの有力な診断法は確立されておらず、治療成績の満足度も極めて低い。従って、膵臓がんを早期に検出し、治療方針まで画策できる新規医療技術が望まれる。膵臓がんの簡便で非侵襲的な診断法として、血液検査における腫瘍マーカー、あるいは近年ではリキッドバイオプシー等の研究が盛んに行われるが、膵臓がんの特異的マーカーは未だに確立されていない¹。

一方、核医学イメージングや光音響イメージングは、生体内の標的分子を非侵襲的に画像化できる診断手法であり、適切な分子プローブを用いることにより、分子レベルで診断組織の状態を定量的かつ質的に評価できる。核医学イメージングは極めて微量な放射性薬剤を体内に投与して、標的蛋白に結合した放射性薬剤を体外から検出する診断法で、空間分解能は1-2 mm程度であるが、検出深度は無制限であり極めて感度の高い診断法である。一方、光音響イメージングは、生体に投与した近赤外蛍光分子や消光分子から発生した超音波を検出する空間分解能(50—500 μm)と優れた測定深度(5 cm)を兼ね備えた *in vivo* イメージング法であり、新しい深部画像診断法として期待されている²。

これまで主に開発されてきたイメージング剤は大きく分けて、① 低分子有機化合物、② ペプチド、③ 抗体薬剤に分類される。低分子薬剤の¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)は、すでに保険適用されているPET用の放射性医薬品で、糖代謝の盛んな組織に集積することから膵臓がんの画像診断に用いられている。しかし、正常組織への生理的な集積のため、膵臓がんの早期検出や悪性度や治療方針立案のための情報を得るには精度が不十分である。このため、新たな画像診断薬剤開発が望まれている。そこで、次世代がん診断薬として、ソマトスタチンを標的としたペプチド性放射性薬剤も膵臓がん診断に用いられているが、初期の膵臓がんを選択的に検出できるかは不明である。また、CA19.9やインテグリンを標的としたIgGを母体とした放射性薬剤は、長い血中半減期や、非特異的集積、体内被曝等の問題点を多く抱えており、診断での普及には大幅な改善が求められる³。

我々はこれまでに *survivin* などを標的としたがん診断を目的とした低分子プローブの開発を行ってきたが、その *in vivo* における特異性や正常組織に対するコントラストは不十分であった^{4,5}。ペプチド分子に関しては、膵臓がんなどの診断への応用を目的としたインテグリン、レグマインなどを標的とした分子プローブの開発を行い、がん組織への良好な集積を示したが、正常組織に対する特異性に改善の必要性が示された⁶。また、*survivin* に関しては新たな結合機序に基づくペプチド分子の開発を達成し、今後の分子プローブ開発への展開が期待されるが、さらなる改善が必要であることが示された⁷。

一方、ナノボディは、ラクダ抗体の抗原認識部位であり、通常のIgGよりも10倍以上分子サイズが小さく、以下のような分子プローブとしての優れた特徴を有する。

- (1) 非常に高い特異性
- (2) IgGよりも体内動態が早く、血中や非標的組織からの消失が早い。
- (3) ヒトのIgGとアミノ酸配列が酷似しているため、生体内での免疫原性が低い。
- (4) リコンビナント抗体を大量に調製できるため、大幅なコストダウンが図れる。

従って、ナノボディを基盤とした分子プローブを用いた膵臓癌の臨床での画像診断への展開が大いに期待されるが、いまだ臨床使用可能なナノボディ型の分子プローブは報告例がない⁸。

2. 研究の目的

上記背景の下、本研究では、PETおよび光音響イメージングを用いた膵臓がんの早期診断方法の確立を最終目標として、高い特異性と優れた体内動態を兼ね備えたラクダ抗体（ナノボディ）を基盤とした新規分子プローブの開発を目的とした。分子プローブの標的蛋白タンパク質として、膵臓がんの初期段階（PanIN III）より高発現し、予後不良に深く関与するタンパク質を選択した。すなわち、ADAM8、*survivin*、Glypican-1などのタンパク質に対する特異的なナノボディを作出し、分子プローブとして展開することを研究目的とした。

3. 研究の方法

ナノボディの作製は以下の手順で行った。すなわち、それぞれの抗原を免疫したラクダからB細胞を回収し、抗体認識部位（ナノボディ）のcDNAライブラリーを作製した。次に、これらのナノボディをファージ表面に提示し、ファージディスプレイ法にて特異的なナノボディをスクリーニングした。ナノボディの標的タンパク質への特異性は、ELISAにて評価した。

ADAM8に関しては、ナノボディ型イメージング剤との比較のため、ADAM8にて特異的に切断される配列を有し、ADAM8発現に応じて細胞内に取り込まれる⁶⁷Ga標識放射性ペプチドプローブ（⁶⁷Ga-ACP）も併せて設計、合成した。さらに、ADAM8陽性細胞のAsPC-1 cellsとADAM8陰性細胞のPANC-1細胞を用いた取り込み評価を行った。ADAM8阻害剤であるBK1361を細胞

に添加して 24 時間インキュベート後に ^{67}Ga 標識ペプチドの細胞内取り込み評価を併せて行った。

4. 研究成果

それぞれのタンパク質を抗原としてラクダに投与した後、抗原を免疫したラクダから B 細胞を回収し、抗体認識部位 (ナノボディ) の cDNA ライブラリーを作製した。次に、ファージディスプレイ法にて標的抗原に特異的に結合するナノボディをスクリーニングした。Glypican-1, ADAM8, survivin の 3 種の抗原に対しては、標的タンパク質に結合性を示すナノボディをコードしているファージの混合物がそれぞれ検出された。それらのファージは、タグである SUMO や BSA などの別のタンパク質への結合性は低く、標的への特異性が高いプールを検出できたことが確認された (図 1 A)。また、同様のスクリーニングを繰り返すことで、結合親和性や特異性の高い単一クローンの抽出を試みた。その結果、ラウンド 5 のスクリーニングを行った後に、ESILA にて結合性を評価したところ、glypican-1, ADAM8, および survivin へ結合性を示す単一のファージがそれぞれ 3、6、7 個検出された (図 1 B)。さらに図 1 A と同様に ELISA にて標的への結合性と特異性を評価したところ、ラウンド 1 に比べて結合性や特異性がさらに向上したクローンがそれぞれの抗原に関していくつか検出された (図 1 C)。

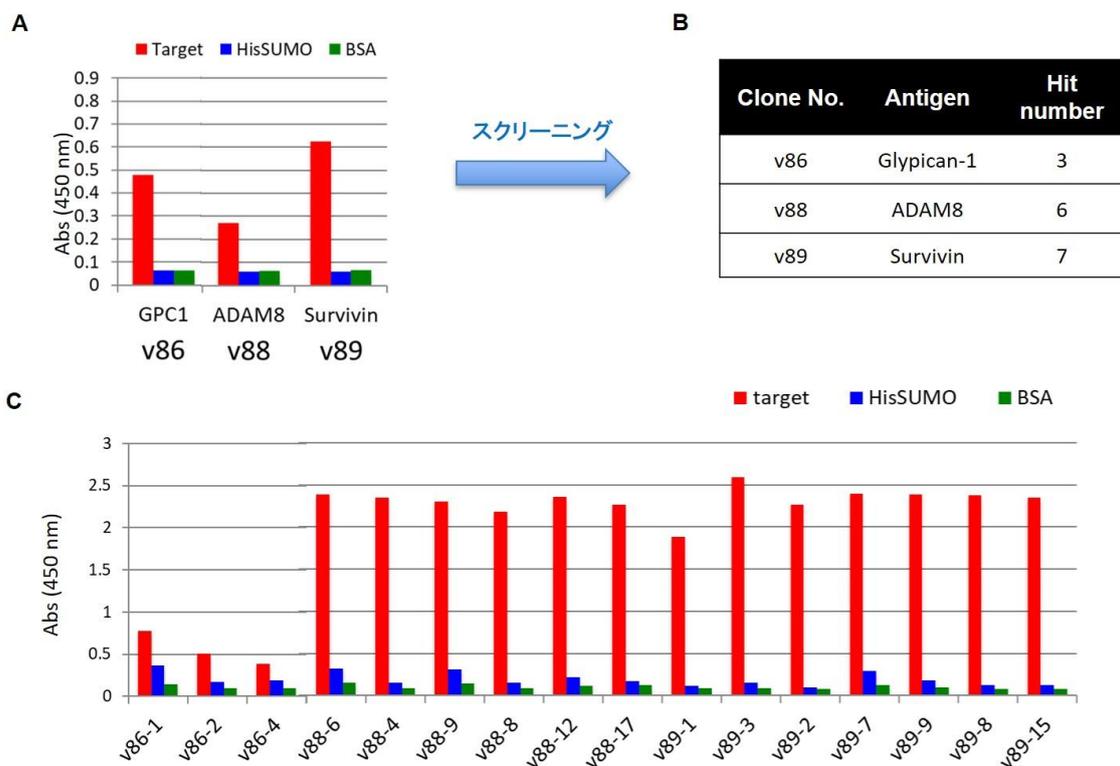


図 1 標的・特異的ナノボディのスクリーニング

- A; 1 ラウンドスクリーニングにおけるナノボディ混合物の ELISA による標的タンパク質への反応性評価 (赤; 標的タンパク質, 青; HisSUMO (タグ), 緑; BSA).
 B; 5 ラウンドスクリーニングにおけるヒットしたナノボディクローン数.
 C; 5 ラウンドスクリーニングにてヒットしたナノボディの ELISA による標的への反応性評価.

続いて、survivin へのナノボディに関しては、実際に細胞内の survivin への認識能を評価するため、survivin を強制発現させた (FLAG タグ付き) eHAP 細胞を用いて、ナノボディの蛍光染色実験を行った。その結果、3 つのクローン (v89-3, v89-7, v89-9) に関して、ナノボディの集積部位と survivin の存在部位が一致した (図 2 A)。さらに、survivin 発現レベルの低いコントロールの eHAP 細胞では、ナノボディの結合は、ほとんどバックグラウンドレベルであった (図 2 B)。従って、これらのナノボディは survivin を特異的に認識していることが確認された。ADAM8 を標的としたナノボディに関しても同様の結果が得られ、特異的なナノボディの作出に成功していることが示唆された。

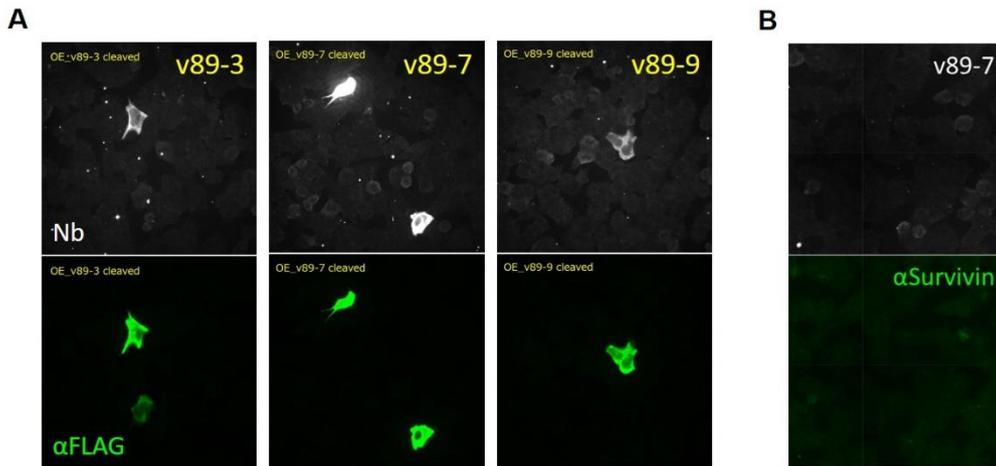


図2 Survivin 標的のナノボディの細胞を用いた蛍光染色実験

- A; FLAG-hSurvivin 強制発現 eHAP 細胞におけるナノボディの染色像 (白; ナノボディ, 緑; FLAG).
 B; eHAP 細胞におけるナノボディ染色像 (白; ナノボディ, 緑; survivin).

なお、Biacore による親和性評価を行ったところ、survivin および ADAM8 に対するナノボディは K_D 値が 10 nM 以下の高い親和性を有するナノボディのクローンが得られた。現在、NODAGA などを導入した ^{67}Ga 標識ナノボディの合成を検討しており、今後の展開が期待される。

ADAM8 に関しては、ナノボディイメージング剤との比較を行うため、別のアプローチより、ADAM8 が酵素である特性を生かした新たなペプチド性イメージング剤の分子設計を行った。すなわち、膜透過性を有するポリアルギニンからなるカチオン性ペプチドとその効果を打ち消すポリグルタミン酸を有するアニオン性ペプチドとを ADAM8 により切断されるペプチドリンカーで連結したペプチド(ADAM8-cleavable peptide, ACP)、コントロールとして切断されないアミノ酸配列を含むペプチドリンカーで連結したペプチド(non-cleavable peptide, NCP)をそれぞれ合成し、比較検討することでイメージング剤としての有用性を評価した。なお、いずれのイメージング剤も、実際の標識の際には、 ^{68}Ga に比べ半減期が長く取扱い容易な ^{67}Ga (半減期: 78 時間)を用いて標識合成を行なった結果、高い放射化学的収率で、 ^{67}Ga 標識体を得ることができた。続いて、これらの ^{67}Ga 標識体の標的タンパク質の発現量が異なったがん細胞を用いた取り込み評価を行った。その結果、 ^{67}Ga -ACP は、ADAM8 を高発現している AsPC-1 細胞への取り込みが、ADAM8 がほとんど発現していない PANC-1 細胞に対して、有意に高い集積を示した。さらに ^{67}Ga -ACP の AsPC-1 細胞への集積は、ADAM8 阻害剤による有意な結合阻害を示した。また、 ^{67}Ga -ACP と ^{67}Ga -NCP の AsPC-1 細胞への集積を比較すると、 ^{67}Ga -ACP の方が有意に高い取り込みを示した。さらに、ADAM8 阻害剤の BK1361 (10 μM)存在下では ^{67}Ga -ACP の AsPC-1 細胞への集積のみが有意に減少した (図3)。以上の結果より、 ^{67}Ga -ACP は、ADAM8 イメージング剤としての展開が期待される。現在、更なる詳細な検討を進めているところである。一方で、ナノボディ型の分子プローブはさらに親和性や特異性が向上することが期待されるため、今後はペプチドプローブと *in vivo* イメージング剤としての有用性に関する比較検討を行う。

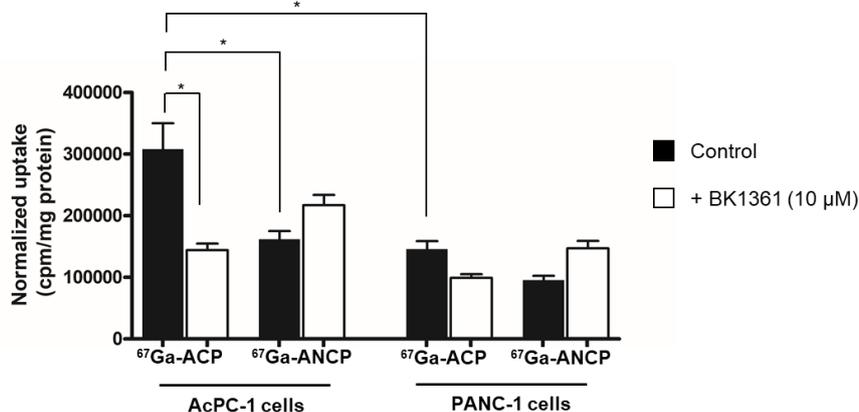


図3 ^{67}Ga -ACP および ^{67}Ga -ANCP の細胞内取り込み評価 (n=6).
 * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$

さらに将来的には、それぞれの標的に対するナノボディのスクリーニングと基礎検討により有用性が見出されたナノボディの単離が達成された後、下記の3つの課題に基づき、膵臓癌の早期診断・精密診断が可能な分子プローブとして展開していく。

- (1) 膵臓がんモデルマウスにおけるがん細胞を特異的に画像化できる分子プローブの開発。
- (2) 被ばくを最小限に抑えた分子プローブへの展開。
- (3) 核医学と超音響のイメージング法を組み合わせたより正確な診断技術の開拓。

<引用文献>

- [1] D. Viterbo, V. Gausman, T. Gonda, Diagnostic and therapeutic biomarkers in pancreaticobiliary malignancy, *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 8 (2016) 128-142.
- [2] S.-M. Park, A. Aalipour, O. Vermesh, J.H. Yu, S.S. Gambhir, Towards clinically translatable in vivo nanodiagnosics, *Nat Rev Mater*, 2 (2017) 17014.
- [3] C.G. England, R. Hernandez, S.B. Eddine, W. Cai, Molecular Imaging of Pancreatic Cancer with Antibodies, *Mol Pharm*, 13 (2016) 8-24.
- [4] T. Fuchigami, T. Mizoguchi, N. Ishikawa, M. Haratake, S. Yoshida, Y. Magata, M. Nakayama, Synthesis and evaluation of a radioiodinated 4,6-diaryl-3-cyano-2-pyridinone derivative as a survivin targeting SPECT probe for tumor imaging, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26 (2016) 999-1004.
- [5] N. Ishikawa, T. Fuchigami, T. Mizoguchi, S. Yoshida, M. Haratake, M. Nakayama, Synthesis and characterization of radioiodinated 3-phenethyl-2-indolinone derivatives for SPECT imaging of survivin in tumors, *Bioorg Med Chem*, 26 (2018) 3111-3116.
- [6] T. Fuchigami, K. Itagaki, N. Ishikawa, S. Yoshida, M. Nakayama, Synthesis and evaluation of radioactive/fluorescent peptide probes for imaging of legumain activity, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, (2019) 126629.
- [7] T. Fuchigami, N. Ishikawa, I. Nozaki, Y. Miyanari, S. Yoshida, M. Yamauchi, A. Soejima, M. Haratake, M. Nakayama, Discovery of inner centromere protein-derived small peptides for cancer imaging and treatment targeting survivin, *Cancer science*, 111 (2020) 1357-1366.
- [8] L. Berland, L. Kim, O. Abousaway, A. Mines, S. Mishra, L. Clark, P. Hofman, M. Rashidian, Nanobodies for Medical Imaging: About Ready for Prime Time?, *Biomolecules*, 11 (2021).
- [9] T. Fuchigami, R. Yamaguchi, S. Yoshida, M. Nakayama. Synthesis and evaluation of radiogallium labeled ADAM8-activatable cell penetrating peptides for diagnosis of pancreatic cancer. *J Labelled Comp Radiopharm*, 62 (S1) (2019) S448.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Fuchigami T, Ishikawa N, Nozaki I, Miyanari Y, Yoshida S, Yamauchi M, Soejima A, Haratake M, Nakayama M	4. 巻 111(4)
2. 論文標題 Discovery of inner centromere protein-derived small peptides for cancer imaging and treatment targeting survivin.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1357-1366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14330	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Fuchigami T, Itagaki K, Ishikawa N, Yoshida S, Nakayama M	4. 巻 29(19)
2. 論文標題 Synthesis and evaluation of radioactive/fluorescent peptide probes for imaging of legumain activity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem Lett	6. 最初と最後の頁 126629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2019.126629	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fuchigami T	4. 巻 139(12)
2. 論文標題 Development of molecular probes for live imaging of cancer and infectious diseases.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Yakugaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 1531-1538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.19-00158.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 El-Shaheny R, Fuchigami T, Yoshida S, Radwan MO, Nakayama M	4. 巻 150
2. 論文標題 Complementary HPLC, in silico toxicity, and molecular docking studies for investigation of the potential influences of gastric acidity and nitrite content on paracetamol safety.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microchem J	6. 最初と最後の頁 104107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.microc.2019.104107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Fuchigami T, Kawasaki M, Koyama R, Nakaie M, Nakagaki T, Sano S, Atarashi R, Yoshida S, Haratake M, Ono M, Nishida N, Nakayama M	4. 巻 5(12)
2. 論文標題 Development of radioiodinated benzofuran derivatives for in vivo imaging of prion deposits in the brain.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Infect Dis	6. 最初と最後の頁 2003-2013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsinfectdis.8b00184.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hori Eriko, Yoshida Sakura, Fuchigami Takeshi, Haratake Mamoru, Nakayama Morio	4. 巻 10
2. 論文標題 Cardiac myoglobin participates in the metabolic pathway of selenium in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Metallomics	6. 最初と最後の頁 614 ~ 622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8MT00011E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa Natsumi, Fuchigami Takeshi, Mizoguchi Tatsuya, Yoshida Sakura, Haratake Mamoru, Nakayama Morio	4. 巻 26
2. 論文標題 Synthesis and characterization of radioiodinated 3-phenethyl-2-indolinone derivatives for SPECT imaging of survivin in tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 3111 ~ 3116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2018.04.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fuchigami Takeshi, Fujimoto Noriko, Haradahira Terushi, Nojiri Yumiko, Okauchi Takashi, Maeda Jun, Sahara Tetsuya, Yamamoto Fumihiko, Nakayama Morio, Maeda Minoru, Mukai Takahiro	4. 巻 61
2. 論文標題 Synthesis and characterization of ¹¹ C-labeled benzyl amidine derivatives as PET radioligands for GluN2B subunit of the NMDA receptors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 1095 ~ 1105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jlcr.3691	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Sakura, Iwataka Miho, Fuchigami Takeshi, Haratake Mamoru, Nakayama Morio	4. 巻 269
2. 論文標題 In vitro assessment of bioavailability of selenium from a processed Japanese anchovy, Niboshi	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 436 ~ 441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.foodchem.2018.07.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miho Iwataka, Sakura Yoshida, Kaori Koga, Takeshi Fuchigami, Mamoru Haratake, Morio Nakayama	4. 巻 1
2. 論文標題 Separation of Selenium Species in Japanese Littleneck Clam 'Asari' (Ruditapes philippinarum) and In Vitro Assessment of Their Bioavailability	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 40 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fuchigami Takeshi, Fujimoto Noriko, Haradahira Terushi, Nojiri Yumiko, Okauchi Takashi, Maeda Jun, Suhara Tetsuya, Yamamoto Fumihiko, Nakayama Morio, Maeda Minoru, Mukai Takahiro	4. 巻 61
2. 論文標題 Synthesis and characterization of 11C-labeled benzyl amidine derivatives as PET radioligands for GluN2B subunit of the NMDA receptors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 1095 ~ 1105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jlcr.3691	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fuchigami Takeshi, Kawasaki Masao, Watanabe Hiroyuki, Nakagaki Takehiro, Nishi Kodai, Sano Kazunori, Atarashi Ryuichiro, Nakaie Mari, Yoshida Sakura, Ono Masahiro, Nishida Noriyuki, Nakayama Morio	4. 巻 90-91
2. 論文標題 Feasibility studies of radioiodinated pyridyl benzofuran derivatives as potential SPECT imaging agents for prion deposits in the brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 41 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nucmedbio.2020.09.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fuchigami Takeshi, Haywood Tom, Gowrishankar Gayatri, Anders David, Namavari Mohammad, Wardak Mirwais, Gambhir Sanjiv Sam	4. 巻 22
2. 論文標題 Synthesis and Characterization of 9-(4-[18F]Fluoro-3-(hydroxymethyl)butyl)-2-(phenylthio)-6-oxopurine as a Novel PET Agent for Mutant Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase Reporter Gene Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Imaging and Biology	6. 最初と最後の頁 1151 ~ 1160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11307-020-01517-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kurihara Misuzu, Kato Kagayaki, Sanbo Chiaki, Shigenobu Shuji, Ohkawa Yasuyuki, Fuchigami Takeshi, Miyanari Yusuke	4. 巻 78
2. 論文標題 Genomic Profiling by ALaP-Seq Reveals Transcriptional Regulation by PML Bodies through DNMT3A Exclusion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 493 ~ 505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2020.04.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計50件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Fuchigami T, Yamaguchi R, Yoshida S, Nakayama M
2. 発表標題 Synthesis and evaluation of radiogallium labeled ADAM8-activatable cell penetrating peptides for diagnosis of pancreatic cancer
3. 学会等名 The 23rd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (ISRS 2019) Beijing, China. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fuchigami T, Haywood T, Gowrishankar G, Anders D, Namavari M, Gambhir SS
2. 発表標題 Synthesis and characterization of 9-(4-fluoro-3-(hydroxymethyl)butyl)-2-(phenylthio)-6-oxopurine ([18F]FHBT) as a PET agent for HSV1-tk reporter gene imaging.
3. 学会等名 The 23rd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (ISRS 2019) Beijing, China. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 棚原 悠介, 淵上 剛志, 安藤 豪, Mya Myat Ngwe Tun, 早坂 大輔, 吉田 さくら, 中山 守雄
2. 発表標題 SFTSウイルス感染症のSPECTによる病態解析を目的とした111In標識抗体の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中家 真理, 淵上 剛志, 片山 史博, 中垣 岳大, 田口 謙, 石橋 大輔, 吉田 さくら, 西田 教行, 中山 守雄
2. 発表標題 脳内異常型プリオンタンパク質凝集体のin vivoイメージングを目的としたアリ ルクロモン誘導体の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田 さくら, 山本 明典, 堀 恵里子, 浦 東子, 淵上 剛志, 原武 衛, 中山 守雄
2. 発表標題 セレン代謝種と反応性を有する脳細胞膜画分由来タンパク質の探索
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾上 遼太郎, 淵上 剛志, 永石 龍, 小野 北斗, 西 弘大, 吉田 さくら, 原武 衛, 中山 守雄
2. 発表標題 葉酸代謝拮抗剤を母体化合物とする葉酸受容体生体イメージング剤の開発
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口 涼太, 淵上 剛志, 吉田 さくら, 中山 守雄
2. 発表標題 膵臓癌の診断のためのADAM8を標的とした酵素活性応答型放射性ガリウム標識ペプチドプローブの開発
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千賀 健司, 淵上 剛志, 福嶋 優, 井上 広海, 吉田 さくら, 大庭 誠, 中山 守雄
2. 発表標題 新規腫瘍イメージング剤としての放射性ガリウム標識 -ヘアピンペプチドの開発
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森 亮輔, 吉田 さくら, 林 里紗子, 淵上 剛志, 原武 衛, 中山 守雄
2. 発表標題 セレノトリスルフィドを介した神経細胞へのセレン輸送機構
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本 明典, 吉田 さくら, 淵上 剛志, 原武 衛, 中山 守雄
2. 発表標題 必須微量元素セレンの脳移行に関与するタンパク質の探索
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中家 真理, 淵上 剛志, 片山 史博, 中垣 岳大, 田口 謙, 石橋 大輔, 吉田 さくら, 西田 教行, 中山 守雄
2. 発表標題 脳内異常型プリオンタンパク質凝集体の特異的in vivoイメージングを目的としたアリアルクロモン誘導体の開発
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野崎 伊織, 淵上 剛志, 石川 夏海, 宮成 悠介, 山内 基弘, 池田 由美, 山下 莉瑠, 吉田 さくら, 中山 守雄
2. 発表標題 Survivinを標的としたBorealin由来ペプチドの合成とがん診断剤および治療薬としての基礎評価
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iori Nozaki, Takeshi Fuchigami, Natsumi Ishikawa, Yusuke Miyanari, Motohiro Yamauchi, Riru Yamashita, Yumi Ikeda, Sakura Yoshida, and Morio Nakayama
2. 発表標題 Development of Borealin derived peptides for survivin targeting cancer treatment
3. 学会等名 第56回ペプチド討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千賀 健司, 淵上 剛志, 福嶋 優, 井上 広海, 吉田 さくら, 中山 守雄
2. 発表標題 放射性ガリウム標識 -ヘアピンペプチドの合成と新規腫瘍イメージング剤としての評価
3. 学会等名 第17回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム (P P F 2 0 1 9)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryotaro Onoue, Takeshi Fuchigami, Tatsuya Nagaishi, Hokuto Ono, Kodai Nishi, Sakura Yoshida, Mamoru Haratake, Morio Nakayama
2. 発表標題 Development of Radiogallium-labeled Thieno Pyrimidine Derivatives an in vivo Imaging Agents Targeting Folate Receptors.
3. 学会等名 第29回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (SRM2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千賀健司, 淵上剛志, 福嶋優, 吉田さくら, 中山守雄
2. 発表標題 がんの細胞膜を標的としたペプチド性腫瘍イメージング剤の開発
3. 学会等名 日本分子イメージング学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田 さくら, 塩尻 恭平, 上原 涉, 淵上 剛志, 原武 衛, 中山守雄
2. 発表標題 両親媒性ヒドロキサム酸誘導体を用いたリポソーム膜上でのバナジウム錯体の合成
3. 学会等名 第28回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (SRM2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田 さくら, 丸山 洋子, 岩高 美帆, 淵上 剛志, 原武 衛, 中山 守雄
2. 発表標題 カツオ節由来セレンの分析
3. 学会等名 第4回日本セレン研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上原 渉, 吉田さくら, 淵上剛志, 原武 衛, 中山守雄
2. 発表標題 膜適合性セレンニルスルフィド誘導体を使ったナノベシクル型グルタチオンペルオキシダーゼ疑似体の創製
3. 学会等名 第4回日本セレン研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 淵上 剛志, 小野 北斗, 親泊 広大, 岩竹 真弓, 早坂 大輔, Akbari Masoud, 由井 克之, 西 弘大, 工藤 崇, 吉田さくら, 原武 衛, 中山 守雄
2. 発表標題 新規 ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Gaジェネレータシステムの開発と新興・再興感染症イメージングへの応用
3. 学会等名 第14回小動物インピボイメージング研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Fuchigami
2. 発表標題 Development of molecular probes and PET probe production techniques for in vivo imaging of emerging and re-emerging infectious diseases.
3. 学会等名 The 4th Japan-Taiwan Joint Symposium for Pharmaceutical sciences (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中家 真里, 淵上 剛志, 片山 史博, 中垣 岳大, 田口 謙, 石橋 大輔, 吉田 さくら, 西田 教行, 中山 守雄
2. 発表標題 脳内アミロイドのin vivoイメージングを目的とした新規アリアルクロモン誘導体の開発
3. 学会等名 第2回日本核医学会分科会・放射性薬品科学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩高 美帆, 吉田 さくら, 淵上 剛志, 原武 衛, 中山 守雄
2. 発表標題 アサリ由来セレン含有物質のin vitro栄養機能評価
3. 学会等名 フォーラム2018 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森 亮輔, 林 里紗子, 吉田 さくら, 原武 衛, 淵上 剛志, 中山 守雄
2. 発表標題 セレノトリスルフィド由来セレンの神経細胞への吸収および保持特性の検討
3. 学会等名 フォーラム2018 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Natsumi Ishikawa, Takeshi Fuchigami, Sakura Yoshida, Mamoru Haratake, Morio Nakayama
2. 発表標題 Synthesis and biological evaluation of small peptides for survivin targeting cancer treatment
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Fuchigami, Tatsuya Nagaishi, Hokuto Ono, Ryotaro Onoue, Kodai Nishi, Sakura Yoshida, Mamoru Haratake, Morio Nakayama
2. 発表標題 Development of radiogallium labeled folate and thieno pyrimidine derivative for PET imaging of folate receptor
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoe Nakayama, Takeshi Fuchigami, Natsumi Ishikawa, Yumi Ikeda, Sakura Yoshida, Morio Nakayama
2. 発表標題 Development of survivin-responsive fluorescent probes for cancer imaging
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sakura Yoshida, Eriko Hori, Sakiko Ura, Takeshi Fuchigami, Mamoru Haratake, Morio Nakayama
2. 発表標題 A comprehensive analysis of selenium-binding proteins using its reactive metabolic intermediate
3. 学会等名 The 7th International Selenium Conference (Se2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 .Miho Iwataka, Sakura Yoshida, Takeshi Fuchigami, Mamoru Haratake, Morio Nakayama
2. 発表標題 Separation and bioavailability of selenium in Asari shellfish
3. 学会等名 The 7th International Selenium Conference (Se2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryosuke Mori, Risako Hayashi, Sakura Yoshida, Takeshi Fuchigami, Mamoru Haratake, Morio Nakayama
2. 発表標題 A selenium transport function of selenotrisulfide into neuronal cells
3. 学会等名 The 7th International Selenium Conference (Se2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Fuchigami, Mari Nakaie, Fumihiro Katayama, Masao Kawasaki, Takehiro Nakagaki, Sakura Yoshida, Noriyuki Nishida, Morio Nakayama
2. 発表標題 Development of aryl chromone derivatives for in vivo imaging of cerebral prion deposits
3. 学会等名 Asian Pacific Prion Symposium 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田 さくら, 岩高 美帆, 淵上 剛志, 原武 衛, 中山 守雄
2. 発表標題 煮干カタクチイワシ中セレンの分析および培養細胞による利用効率の評価
3. 学会等名 第6回メタロミクス研究フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中家 真理, 淵上 剛志, 片山 史博, 中垣 岳大, 田口 謙, 石橋 大輔, 吉田 さくら, 西田 教行, 中山 守雄
2. 発表標題 新規アリアルクロモン誘導体の合成およびアミロイドイメージングプローブとしての評価
3. 学会等名 第58回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 千賀 健司, 淵上 剛志, 福嶋 優, 井上 広海, 吉田 さくら, 中山 守雄
2. 発表標題 放射性ガリウム標識 -ヘアピンペプチドの新規腫瘍イメージング剤としての合成と評価
3. 学会等名 第58回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口 涼太, 淵上 剛志, 吉田 さくら, 中山 守雄
2. 発表標題 膵臓癌の早期診断を目的としたADAM8 イメージング剤の開発
3. 学会等名 第58回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 夏海, 淵上 剛志, 吉田 さくら, 原武 衛, 中山 守雄
2. 発表標題 がん選択的な治療や診断への応用を目指した新規survivin標的ペプチド分子の開発
3. 学会等名 第35回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大園 侑花, 吉田 さくら, 淵上 剛志, 石原 淳, 中山 守雄
2. 発表標題 レチノイドおよび関連化合物のアミロイド 凝集体への結合親和性評価
3. 学会等名 第35回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山 智恵, 淵上 剛志, 石川 夏海, 池田 由美, 吉田 さくら, 中山 守雄
2. 発表標題 Survivin を標的とした生体イメージングを目的とした結合応答型蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第35回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田 さくら, 岩高 美帆, 古賀 香織, 淵上 剛志, 原武 衛, 中山 守雄
2. 発表標題 貝類由来セレンの培養細胞による保持挙動の検討
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千賀 健司, 淵上 剛志, 福嶋 優, 井上 広海, 吉田 さくら, 中山 守雄
2. 発表標題 がん細胞膜を標的としたカチオン性両親媒性ペプチドの合成と腫瘍イメージング剤としての評価
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野崎 伊織, 淵上 剛志, 石川 夏海, 山下 莉瑠, 池田 由美, 吉田 さくら, 中山 守雄
2. 発表標題 Survivin を標的とした Borealin 由来ペプチドの合成と抗腫瘍活性評価
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森 亮輔, 林 里紗子, 吉田 さくら, 淵上 剛志, 原武 衛, 中山 守雄
2. 発表標題 チオール基を介した細胞へのセレン取り込み
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iori Nozaki, Takeshi Fuchigami
2. 発表標題 Synthesis and biological evaluation of Borealín-derived peptides targeting survivin for cancer therapy and diagnosis
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeshi Fuchigami
2. 発表標題 Development of radiogallium-labeled cationic amphiphilic peptides for tumor imaging targeting the surface of cell membrane
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yusuke Tanahara, Takeshi Fuchigami, Mya Myat, Ngwe Tun, Daisuke Hayasaka, Sakura Yoshida, Morio Nakayama
2. 発表標題 Development of ¹¹¹ In-labeled anti SFTSV antibodies for pathological analysis of SFTS viral infection by SPECT
3. 学会等名 第15回日本分子イメージング学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 淵上 剛志
2. 発表標題 BSL-3病原体による感染症の病態の特徴を特異的に捉えるためのイメージング剤の開発戦略
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口 涼太, 小杉 司, 宮成 悠介, 田川 綾子, 吉田 さくら, 中山 守雄, 鳥羽 陽, 淵上剛志
2. 発表標題 ADAM8を標的とした放射性ガリウム標識ペプチドの合成と酵素活性応答型分子プローブとしての有用性評価
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 副島 歩実, 野崎 伊織, 石川 夏海, 宮成 悠介, 田川 綾子, 吉田 さくら, 中山 守雄, 鳥羽 陽, 淵上 剛志
2. 発表標題 がん選択的な治療や診断への応用を目指した survivinを標的とする架橋ペプチドの開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小杉 司, 山口 涼太, 棚原 悠介, 宮成 悠介, 田川 綾子, 足立 智彦, 吉田 さくら, 鳥羽 陽, 淵上 剛志
2. 発表標題 膵臓がんの早期画像診断を目的とした ^{111}In 標識抗ADAM8抗体の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松浦 朱里, 千賀 健司, 井上 広海, 福嶋 優, 山口 涼太, 吉田 さくら, 中山 守雄, 鳥羽 陽, 淵上 剛志
2. 発表標題 がん細胞膜を標的とした新規腫瘍イメージング剤の開発 : SVS-1を母体化合物とした放射性ガリウム標識ペプチドの合成と評価
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takeshi Fuchigami, Morio Nakayama, Yasuhiro Magata (他)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 1144
3. 書名 PET and SPECT of Neurobiological Systems	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 クロモン誘導体及びアミロイド関連疾患診断用組成物	発明者 淵上 剛志、中山 守雄、中家 真理、片山 史博	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/008168	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉田 さくら (YOSHIDA Sakura) (40736419)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・助教 (17301)	
研究分担者	中山 守雄 (NAKAYAMA Morio) (60164373)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授 (17301)	
研究分担者	宮成 悠介 (MIYANARI Yusuke) (60469608)	大学共同利用機関法人自然科学研究機構(新分野創成センター、アストロバイオロジーセンター、生命創成探究・生命創成探究センター・特任准教授) (82675)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------