

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03510

研究課題名(和文) 超選択的デリバリー短寿命 線を用いた胃癌腹膜播種内照射療法の実験的検討

研究課題名(英文) Analysis of the treatment for gastric cancer peritoneal metastasis using hyper-selective short lived alpha-emitting radio isotope

研究代表者

野村 幸世 (Nomura, Sachiyo)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：70301819

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：マウスの胃癌腹膜播種モデルに対して、この胃癌で高発現していることがわかっているFGFR4に対する抗体と、超短寿命 線放出核種であるAt-211を結合したものを投与し、その治療効果を検討した。腹腔内投与と経静脈投与とを行い、その集積、治療効果を比較した。FGFR4-At-211は腹膜播種を有する腹膜に集積が認められた。経静脈投与よりも腹腔内投与の方が早期に腹膜播種に集積した。At-211の半減期7.2時間を考えると腹腔内投与の方が治療に有利であると思われた。治療10日後の観察により、At-211投与群で、明らかにコントロールと比し、治療効果が確認され、また、生存曲線にて延命効果が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌の腹膜播種は有効な治療法がなく、腸閉塞をきたし、癌患者のQOLを著しく悪化させる。昨今、登場した免疫チェックポイント阻害剤も効きにくい。腹腔内には腸管が存在するため、放射線外照射もできない。この腹膜播種に対する有効な治療法として、短寿命 線放出核種であるAt-211と癌に集積させるための抗体とを結合させた治療法を考案し、その有効性を確かめることができた。線は細胞数個のレベルしか飛ばず、他臓器の障害や周囲の人の被曝は少なく、また、DNAの二重鎖切断により細胞周期によらない効果が期待できる。新たな腹膜播種治療として、開発の意味があることを確信した。

研究成果の概要(英文)：Mouse gastric cancer peritoneal dissemination model was used. This cell line is over expressing FGFR4, and we conjugated FGFR4 and At-211, and administered to the mice FGFR4-At-211 intra-venously and intra-peritoneally. The FGFR4-At-211 accumulated to the peritoneal metastasis. The FGFR4-At-211 administered intra-peritoneally accumulated to the peritoneal metastasis more rapidly than intravenously. The rapid accumulation by intra-peritoneal administration is better, as the half life of At-211 is 7.2 hours. Scarify 10 days after treatment revealed the therapeutic effect of FGFR4-At-211. Intra-peritoneal administration showed better therapeutic effect than intra-venous administration. The survival curve also showed the best survival elongation in the intra-peritoneal treatment group, followed by the intra-venous treatment group. The antibody conjugated At-211 intraperitoneal treatment can be a therapeutic choice for peritoneal dissemination of cancer.

研究分野：消化器外科学

キーワード：腹膜播種 内照射 胃癌 At-211 放射性同位元素

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

癌の腹膜播種は治癒することは珍しく、有効な治療法も少ない。生命を脅かすとともに、腸閉塞を惹起し、患者の QOL を著しく悪化させる病態である。腹膜播種を起こす代表的な癌といえば、胃癌である。報告者らは免疫コンピテントな C57/BL6 マウスに移植可能なマウス胃癌細胞株 YTN を樹立した。このマウス胃癌細胞による胃癌腹膜播種モデルマウスを使用し、超選択的短寿命  $\alpha$  線による腹膜播種の内照射による治療効果を検討することとした。

腹膜播種に対する短寿命  $\alpha$  線による治療は、免疫コンピテントなマウスでは未だ試されたことはない。

### 2. 研究の目的

ほん研究の目的は、

- (1) YTN 細胞で高発現をしている FGFR-4 と短寿命  $\alpha$  線放出核種 At-211 を結合して投与することによる YTN 細胞腹膜播種に対する治療効果を検討する。
- (2) FGFR-4-At-211 の効果的な投与経路を検討することにある。

### 3. 研究の方法

(1) YTN16 細胞の腹腔内投与による C57BL/6 マウス胃癌腹膜播種モデルを作成した。腹膜播種作成 3 週間後に FGFR-4-At-211 を経静脈投与、腹腔内投与した。また、Free の At-211 を経口投与、経静脈投与、腹腔内投与した。投与後、4.5 時間、16 時間、23 時間後に sacrifice し、各種臓器を取り出し、一定の重さ当たりの放射活性を  $\gamma$  カウンターにて測定し、腹膜播種への集積を見た。

(2) 治療 10 日後にマウスを sacrifice し、腹膜播種の治療効果を肉眼的、顕微鏡的に観察した。

(3) 無治療マウス群、FGFR-4-At-211 経静脈投与群、FGFR-4-At-211 腹腔内投与群にて、その生存曲線を比較した。

### 4. 研究成果

#### (1) At-211 の腹膜への集積

At-211 投与後の腹膜への集積を  $\gamma$  カウンターにて計測した結果を右図に示す。

投与後 16 時間では、FGFR-4 と結合させた At-211 が腹膜により多く集積しているが、投与後 4.5 時間では、フリーの At-211 よりも FGFR-4 と結合させたものが腹膜により多く集積している結果は認められず、抗原抗体反応が起きるのにはある程度の時間が必要であることがわかった。

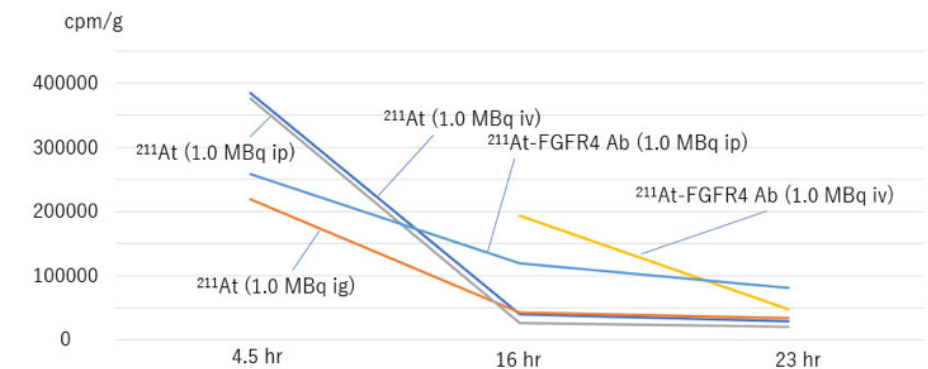
実際の At-211 の  $\alpha$  線放射効果はグラフの積分値、つまり下方面積が関与すると思われる、半減期が 7.2 時間と短い At-211 は、より早期に腹膜播種に集積する必要があると思われる。

より長時間の集積という意味では、腹腔内投与の方が経静脈投与に優っているものと思われる。

#### (2) FGFR4-At-211 の腹膜播種治療効果

無治療、Free の At-211 の腹腔内投与、FGFR4-At-211 の腹腔内投与、FGFR4-At-211 の経静脈投与の 4 群を作り、治療後 10 日目にマウスを sacrifice し、腹膜播種を観察した。代表的なマクロの写真を示す。

腹膜播種は、肉眼的には腹膜に存在する細かい粒子として認識できる。これは、ヒトの胃癌腹膜



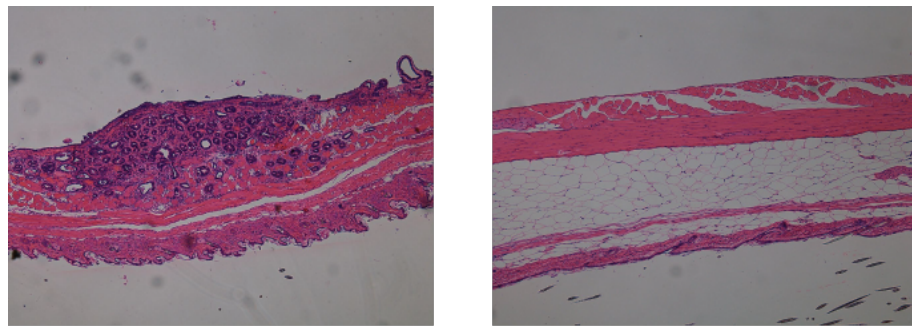
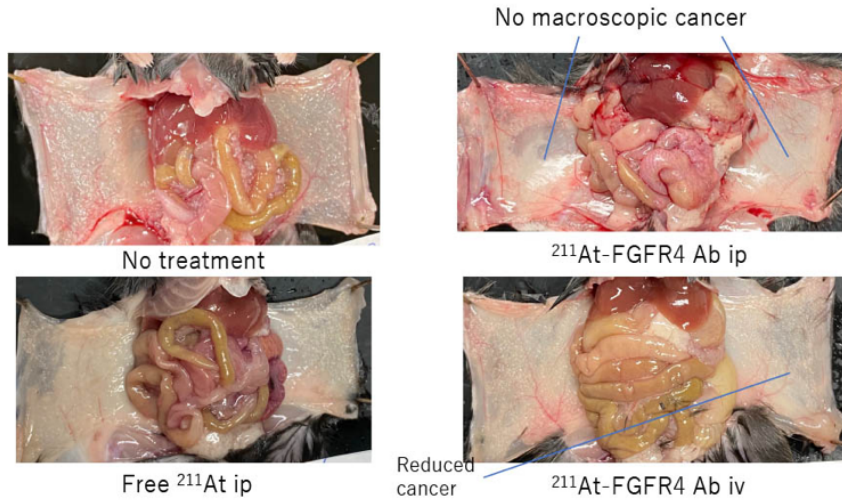
A mouse for  $^{211}\text{At-FGFR4 Ab}$  (1.0 MBq iv) treatment and sacrificing 4.5 hr later died for anesthesia. The average weight of peritoneum is 0.55 g. The number of mouse of each group and time point is one.

播種と同様である。右図に示すごとく、FGFR-4-At-211 を腹腔投与したマウスの腹膜はスムーズで、光を反射しており、腹膜播種が消失していることが観察された。

FGFR-4-At-211 を経静脈投与したマウスでは、Free の At-211 を投与したマウスと比べては、腹膜播種粒子が減少していることが観察された。また、Free の At-211 を腹腔内投与したマウスで

も、無治療マウスと比較すると、腹膜播種粒子が減少していることが観察された。

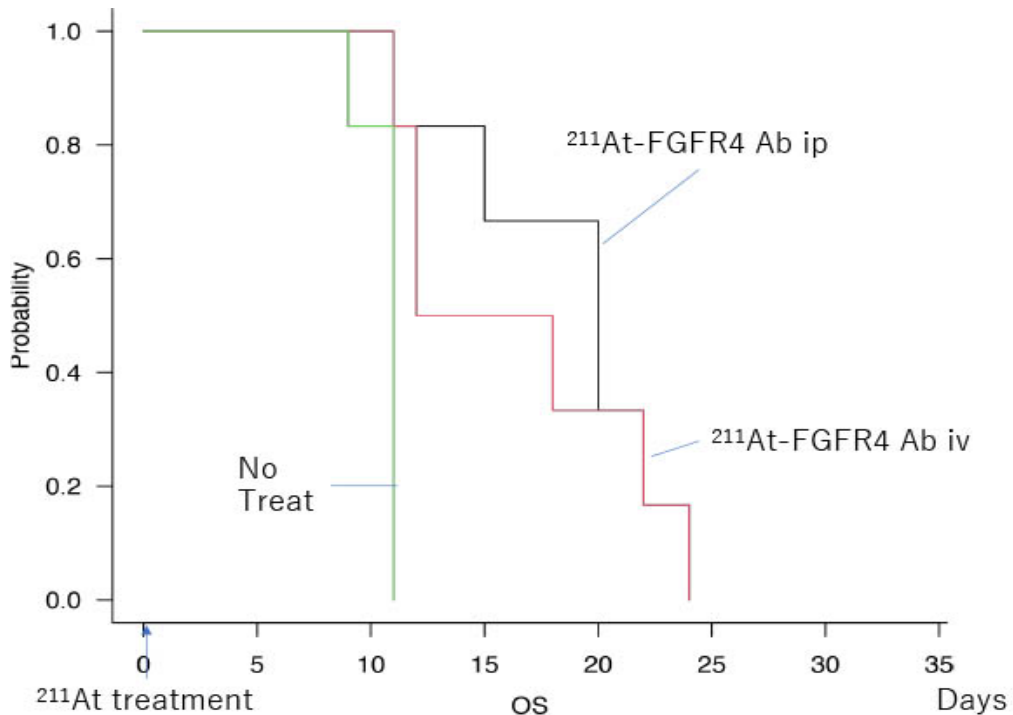
ミクロでもその違いは観察され、右下の図に示すごとく、無治療マウスでは、腹膜に深く浸潤する腫瘍が認められたが、治療効果がある FGFR-4-At-211 腹腔内投与マウスでは認められなかった。



No treatment

211At-FGFR4 Ab ip.

(3) 最後に、無治療群、FGFR4-At-211 腹腔内投与群、FGFR-4-At-211 経静脈投与群にて中期実験を行い、生存曲線を得た。



図に示すごとく、FGFR4-At-211 は腹腔内投与で経静脈投与よりも治療効果が高かったが、腹腔内投与も、経静脈投与も、無治療群と比較すると、生存期間の延長が認められた。

まとめ

FGFR4-At-211 による腹膜播種治療は、腹膜播種の減少、生存期間の延長に寄与し、有用な治療法であると考えられた。しかし、1回の投与で腫瘍の完全消失は難しく、繰り返しの投与、もしくは、更なる投与早期の腹膜播種への At-211 の集積を図る方法が必要と考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 32件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Imura Ryota, Ozeki Atsuko Nakanishi, Shida Nanako, Kobayashi Mika, Ida Hiroyuki, Wada Youichiro, Akimitsu Nobuyoshi, Kumakura Yoshitaka	4. 巻 106-107
2. 論文標題 Radiolabeling of PSMA-617 with 89Zr: A novel use of DMSO to improve radiochemical yield and preliminary small-animal PET results	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 21 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nucmedbio.2021.12.003	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 Imura Ryota, Ozeki Atsuko Nakanishi, Shida Nanako, Kobayashi Mika, Ida Hiroyuki, Wada Youichiro, Akimitsu Nobuyoshi, Kumakura Yoshitaka	4. 巻 106-107
2. 論文標題 Radiolabeling of PSMA-617 with 89Zr: A novel use of DMSO to improve radiochemical yield and preliminary small-animal PET results	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 21 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nucmedbio.2021.12.003	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 Sigvard Anne Korning, Nielsen Mette Edegaard, Gjedde Albert, Bojesen Kirsten Borup, Fugle Dan, Tangmose Karen, Kumakura Yoshitaka, Helte Kim, Ebdrup Bjern H., Jensen Lars Thorbjern, Rostrup Egill, Glenthej Birte Yding	4. 巻 91
2. 論文標題 Dopaminergic Activity in Antipsychotic-Naive Patients Assessed With Positron Emission Tomography Before and After Partial Dopamine D2 Receptor Agonist Treatment: Association With Psychotic Symptoms and Treatment Response	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 236 ~ 245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2021.08.023	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 Kumakura Yoshitaka, Shimizu Yuji, Hariu Masatsugu, Ichikawa Ken-ichi, Yoshida Norihito, Suzuki Masato, Oji Satoru, Narukawa Shinya, Yoshimasu Haruo, Nomura Kyoichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Dynamic planar scintigraphy for the rapid kinetic measurement of myocardial 123I-MIBG turnover can identify Lewy body disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EJNMMI Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13550-021-00864-w	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 Yamatsugu Kenzo, Katoh Hiroto, Yamashita Takefumi, Takahashi Kazuki, Aki Sho, Tatsumi Toshifumi, Kaneko Yudai, Kawamura Takeshi, Miura Mai, Ishii Masazumi, Ohkubo Kei, Osawa Tsuyoshi, Kodama Tatsuhiko, Ishikawa Shumpei, Kanai Motomu, Sugiyama Akira	4. 巻 192
2. 論文標題 Antibody mimetic drug conjugate manufactured by high-yield Escherichia coli expression and non-covalent binding system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Protein Expression and Purification	6. 最初と最後の頁 106043 ~ 106043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pep.2021.106043	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 Takahashi Kazuki, Sugiyama Akira, Ohkubo Kei, Tatsumi Toshifumi, Kodama Tatsuhiko, Yamatsugu Kenzo, Kanai Motomu	4. 巻 32
2. 論文標題 Axially-substituted silicon phthalocyanine payloads for antibody-drug conjugates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1098-1103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1503-6425	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 Okamoto Asami, Aikou Susumu, Iwata Ryohei, Oya Shuichiro, Kawasaki Koichiro, Okumura Yasuhiro, Yagi Koichi, Yamashita Hiroharu, Nomura Sachiyo, Seto Yasuyuki	4. 巻 52
2. 論文標題 The type of gastrectomy affects skeletal muscle loss and the long-term outcomes of elderly patients with gastric cancer: a retrospective study using computed tomography images	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 812 ~ 821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-021-02414-2	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 Minegishi Kentaro, Dobashi Yoh, Tsubochi Hiroyoshi, Hagiwara Koichi, Ishibashi Yuko, Nomura Sachiyo, Nakamura Ritsuko, Ohmoto Yasukazu, Endo Shunsuke	4. 巻 Volume 14
2. 論文標題 TFF-1 Functions to Suppress Multiple Phenotypes Associated with Lung Cancer Progression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 OncoTargets and Therapy	6. 最初と最後の頁 4761 ~ 4777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/OTT.S322697	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 Kawase Kazumi, Nomura Kyoko, Nomura Sachiyo, Akashi-Tanaka Sadako, Ogawa Tomoko, Shibasaki Ikuko, Shimada Mitsuo, Taguchi Tomoaki, Takeshita Emiko, Tomizawa Yasuko, Hanazaki Kazuhiro, Hanashi Tomoko, Yamauchi Hideko, Yamashita Hiroko, Nakamura Seigo	4. 巻 51
2. 論文標題 How pregnancy and childbirth affect the working conditions and careers of women surgeons in Japan: findings of a nationwide survey conducted by the Japan Surgical Society	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 309 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-020-02129-w	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 Shiomi Shinichiro, Toriumi Tetsuro, Yagi Koichi, Asaoka Raito, Okumura Yasuhiro, Wakamatsu Kotaro, Aikou Susumu, Yamashita Hiroharu, Nomura Sachiyo, Seto Yasuyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Trunk fat volume can be a predictor of postoperative complications after gastrectomy: a retrospective cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12893-021-01221-3	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 Vercauteren Drubbel Alizee, Pirard Sheleya, Kin Simon, Dassy Benjamin, Lefort Anne, Libert Frederick, Nomura Sachiyo, Beck Benjamin	4. 巻 28
2. 論文標題 Reactivation of the Hedgehog pathway in esophageal progenitors turns on an embryonic-like program to initiate columnar metaplasia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 1411 ~ 1427.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2021.03.019	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 該当する

1. 著者名 Rimbara Emiko, Suzuki Masato, Matsui Hidenori, Nakamura Masahiko, Morimoto Misako, Sasakawa Chihiro, Masuda Hiroki, Nomura Sachiyo, Osaki Takako, Nagata Noriyo, Shibayama Keigo, Tokunaga Kengo	4. 巻 118
2. 論文標題 Isolation and characterization of Helicobacter suis from human stomach	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2026337118	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 藤井博史, 大貫和信, 羽場宏光, 吉本光喜, 安永正浩, 高島大輝	4. 巻 14
2. 論文標題 生物医学研究施設におけるアルファ線放出核種の放射能測定	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Society for Molecular Imaging (JSMI) Report	6. 最初と最後の頁 3-11
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 羽場宏光	4. 巻 3
2. 論文標題 理研におけるAt-211の製造分離状況と将来計画	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 放射線科学フロンティア ~ 孟宗竹 ~	6. 最初と最後の頁 9
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 H. Takashima, Y. Koga, K. S. Manabe, Onuki, R. Tsumura, T. Anzai, N. Iwata, Y. Wang, T. Yokokita, Y. Komori, D. Mori, H. Haba, H. Fujii, Y. Matsumura, and M. Yasunaga	4. 巻 54
2. 論文標題 Influence of antibody stabilization with sodium ascorbate on radioimmunotherapy with an 211Atconjugated anti-tissue factor antibody	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RIKEN Accel. Prog. Rep.	6. 最初と最後の頁 S32
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 S. Maruyama, K. Aoi, Y. Nagai, K. Washiyama, A. Yokoyama, I. Nishinaka, Y. Wang, and H. Haba	4. 巻 54
2. 論文標題 Solvent extraction and speciation of astatine species via thin layer chromatography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RIKEN Accel. Prog. Rep.	6. 最初と最後の頁 153
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 Takashima Hiroki, Koga Yoshikatsu, Manabe Shino, Ohnuki Kazunobu, Tsumura Ryo, Anzai Takahiro, Iwata Nozomi, Wang Yang, Yokokita Takuya, Komori Yukiko, Mori Daiki, Usuda Sachiko, Haba Hiromitsu, Fujii Hirofumi, Matsumura Yasuhiro, Yasunaga Masahiro	4. 巻 112
2. 論文標題 Radioimmunotherapy with an 211At labeled anti-tissue factor antibody protected by sodium ascorbate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1975 ~ 1986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14857	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 Manabe Shino, Takashima Hiroki, Ohnuki Kazunobu, Koga Yoshikatsu, Tsumura Ryo, Iwata Nozomi, Wang Yang, Yokokita Takuya, Komori Yukiko, Usuda Sachiko, Mori Daiki, Haba Hiromitsu, Fujii Hirofumi, Yasunaga Masahiro, Matsumura Yasuhiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Stabilization of an 211At-Labeled Antibody with Sodium Ascorbate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 14887 ~ 14895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.1c00684	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 Y. Wang, N. Sato, Y. Komori, T. Yokokita, D. Mori, S. Usuda, and H. Haba	4. 巻 53
2. 論文標題 Present status of 211At production at the RIKEN AVF cyclotron	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RIKEN Accel. Prog. Rep.	6. 最初と最後の頁 192
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 K. Aoi, K. Kawasaki, S. Maruyama, M. Higashi, K. Washiyama, A. Yokoyama, I. Nishinaka, D. Mori, Y. Wang, and H. Haba	4. 巻 53
2. 論文標題 Decontamination of Po in the 211Rn/211At generator system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RIKEN Accel. Prog. Rep.	6. 最初と最後の頁 193
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 羽場宏光	4. 巻 35
2. 論文標題 理研における核医学治療用ラジオアイソトープの製造	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 114-120
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 藤井博史, 大貫和信, 羽場宏光, 吉本光喜, 安永正浩, 高島大輝	4. 巻 14
2. 論文標題 生物医学研究施設におけるアルファ線放出核種の放射能測定	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 apanese Society for Molecular Imaging (JSMI) Report	6. 最初と最後の頁 3-11
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 Banan Babak, Beckstead Jacob A., Dunavant Lauren E., Sohn Yoojin, Adcock Jamie M., Nomura Sachiyo, Abumrad Naji, Goldenring James R., Fingleton Barbara	4. 巻 37
2. 論文標題 Development of a novel murine model of lymphatic metastasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical & Experimental Metastasis	6. 最初と最後の頁 247 ~ 255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10585-020-10025-3	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 該当する

1. 著者名 Kumagai Shogo, Togashi Yosuke, Sakai Chika, Kawazoe Akihito, Kawazu Masahito, Ueno Toshihide, Sato Eiichi, Kuwata Takeshi, Kinoshita Takahiro, Yamamoto Masami, Nomura Sachiyo, Tsukamoto Tetsuya, Mano Hiroyuki, Shitara Kohei, Nishikawa Hiroyoshi	4. 巻 53
2. 論文標題 An Oncogenic Alteration Creates a Microenvironment that Promotes Tumor Progression by Conferring a Metabolic Advantage to Regulatory T Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 187 ~ 203.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2020.06.016	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 Fujimori Daisuke, Kinoshita Jun, Yamaguchi Takahisa, Nakamura Yusuke, Gunjigake Katsuya, Ohama Takashi, Sato Koichi, Yamamoto Masami, Tsukamoto Tetsuya, Nomura Sachiyo, Ohta Tetsuo, Fushida Sachio	4. 巻 20
2. 論文標題 Established fibrous peritoneal metastasis in an immunocompetent mouse model similar to clinical immune microenvironment of gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-07477-x	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 Nagaoka Koji, Shirai Masataka, Taniguchi Kiyomi, Hosoi Akihiro, Sun Changbo, Kobayashi Yukari, Maejima Kazuhiro, Fujita Masashi, Nakagawa Hidewaki, Nomura Sachiyo, Kakimi Kazuhiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Deep immunophenotyping at the single-cell level identifies a combination of anti-IL-17 and checkpoint blockade as an effective treatment in a preclinical model of data-guided personalized immunotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e001358 ~ e001358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2020-001358	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 Rimbara Emiko, Suzuki Masato, Matsui Hidenori, Nakamura Masahiko, Morimoto Misako, Sasakawa Chihiro, Masuda Hiroki, Nomura Sachiyo, Osaki Takako, Nagata Noriyo, Shibayama Keigo, Tokunaga Kengo	4. 巻 118
2. 論文標題 Isolation and characterization of Helicobacter suis from human stomach	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2026337118	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 Fujiki Katsumasa, Kanayama Yousuke, Yano Shinya, Sato Nozomi, Yokokita Takuya, Ahmadi Peni, Watanabe Yasuyoshi, Haba Hiromitsu, Tanaka Katsunori	4. 巻 10
2. 論文標題 211At-labeled immunoconjugate via a one-pot three-component double click strategy: practical access to -emission cancer radiotherapeutics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 1936 ~ 1944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8sc04747b	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 K. Fujiki, Y. Kanayama, S. Yano, N. Sato, T. Yokokita, P. Ahmadi, Y. Watanabe, H. Haba, and K. Tanaka	4. 巻 52
2. 論文標題 Practical synthesis of 211At-labeled immunoconjugate by double click method for $\alpha$ -emission cancer radiotherapeutics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RIKEN Accel. Prog. Rep	6. 最初と最後の頁 22
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 Y. Kanayama, K. Sakamoto, E. Ebisui, Y. Wang, T. Yokokita, Y. Komori, D. Mori, H. Haba, Y. Watanabe	4. 巻 52
2. 論文標題 Development of 211At-labeled antibody for targeted alpha therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RIKEN Accel. Prog. Rep	6. 最初と最後の頁 188
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 H. Ikeda, H. Kikunaga, Y. Komori, T. Yokokita, D. Mori, H. Haba, H. Watabe	4. 巻 52
2. 論文標題 Column chromatography of astatine using weak base anion exchange resin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RIKEN Accel. Prog. Rep.	6. 最初と最後の頁 203
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 Y. Shin, K. Kawasaki, K. Aoi, K. Washiyama, A. Yokoyama, I. Nishinaka, S. Yanou, H. Haba	4. 巻 52
2. 論文標題 Speciation analysis of oxidation states of astatine extracted into ethanol-water solutions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RIKEN Accel. Prog. Rep.	6. 最初と最後の頁 204
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40件（うち招待講演 14件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 井村 亮太、 尾関 温子、 志田 菜奈子、 小林 美佳、 井田 博之、 和田 洋一郎、 秋光 信佳、 熊倉 嘉貴
2. 発表標題 89Zr-PSMA-617の合成および小動物PETイメージング
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshifumi Tatsumi, Kenzo Yamatsugu, Yohei Shimizu, Akira Sugiyama, Songji Zhao, Ken-ichi Nishijima, Naoyuki Ukon, Noboru Oriuchi, Kazuhiro Takahashi, Kohshin Washiyama, Tatsuhiko Kodama, Motomu Kanai
2. 発表標題 Targeted delivery of 211-At with low immunogenic mutant streptavidin-biotin pre-targeting therapy
3. 学会等名 AIMECS 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshifumi Tatsumi, Kenzo Yamatsugu, Akira Sugiyama, Songji Zhao, Miho Aoki, Ken-ichi Nishijima, Naoyuki Ukon, Saki Shimoyama, Chengbo Tan, Fengying Gao, Taiki Joho, Noboru Oriuchi, Kazuhiro Takahashi, Motomu Kanai, Tatsuhiko Kodama, Kohshin Washiyama
2. 発表標題 Targeted delivery of 211At with low immunogenic mutant streptavidin-biotin pre-targeting system
3. 学会等名 PacifiChem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 和希 山次 健三, 加藤 洋人, 山下 雄史, 安藝 翔, 巽 俊文, 金子雄 大, 三浦 麻衣, 石井 正純, 大久保 敬, 大澤 毅, 児玉 龍彦, 石川俊平, 金井 求, 杉山 暁
2. 発表標題 改変ストレプトアビジン イミノビオチン薬物送達システムを用いた近赤外治療法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高島大輝, 眞鍋史乃, 大貫和信, 古賀宣勝, 津村遼, 安西高廣, Wang Yang, Yin Xiaojie, 南部明弘, 佐藤望, 白田祥子, 羽場宏光, 藤井博史, 松村保広, 安永正浩
2. 発表標題 アルファ線放出核種アスタチン-211結合抗組織因子抗体の前臨床試験
3. 学会等名 第37回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 理研RIビームファクトリーにおけるRI製造供給
3. 学会等名 第58回アイソトープ・放射線研究発表(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 RIBF施設紹介
3. 学会等名 新学術領域研究(研究領域提案型)『学術研究支援基盤形成』短寿命RI供給プラットフォーム成果報告会 兼 RI利用研究会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Haba
2. 発表標題 Production and applications of radioisotopes at RIKEN RI Beam Factory
3. 学会等名 International Discussion Meeting on Future of Accelerator Applications and Radiotracers Research (FAAARR2021)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Haba
2. 発表標題 Production of radioisotopes for application studies at RIKEN RI Beam Factory
3. 学会等名 Snowmass '21 Workshop on High Power Cyclotrons/FFAs (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 床井健運, 豊嶋厚史, 大江一弘, 角永悠一郎, 寺本高啓, 中川創太, 吉村崇, 笠松良崇, 羽場宏光, 王洋, 篠原厚
2. 発表標題 Atが形成するハロゲン結合の解離エネルギー測定に向けたAtIの生成条件と揮発性の分析
3. 学会等名 日本放射化学会第65回討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井雄太, 青井景都, 丸山俊平, 西中一郎, 鷲山幸信, 羽場宏光, 横山明彦
2. 発表標題 核医学用アスタチン抽出に利用できるイオン液体の研究
3. 学会等名 日本放射化学会第65回討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中川創太, 豊嶋厚史, 角永悠一郎, 大江一弘, 寺本高啓, 床井健運, 神田晃充, 吉村崇, 永田光知郎, 笠松良崇, 羽場宏光, 王洋, 篠原厚
2. 発表標題 電解酸化反応を用いた分子標的薬への <sup>211</sup> At標識化法の開発
3. 学会等名 日本放射化学会第65回討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黄栩昊, 加藤弘樹, 角永悠一郎, 下山敦史, 樺山一哉, 片山大輔, 大江一弘, 豊嶋厚史, 羽場宏光, 王洋, 篠原厚, 深瀬浩一
2. 発表標題 新規アルファ線ブラキセラピー開発に向けたAt-211標識金ナノ粒子の合成と機能評価
3. 学会等名 日本放射化学会第65回討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺本高啓, 大江一弘, 王洋, 羽場宏光, 豊嶋厚史
2. 発表標題 アスタチン化合物の分光・可視化にむけた新規手法の提案
3. 学会等名 日本放射化学会第65回討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Takashima, Yoshikatsu Koga, Shino Manabe, Kazunobu Ohnuki, Ryo Tsumura, Takahiro Anzai, Yang Wang, Xiaojie Yin, Akihiro Nambu, Nozomi Sato, Sachiko Usuda, Hiromitsu Haba, Hirofumi Fujii, Yasuhiro Matsumura, and Masahiro Yasunaga
2. 発表標題 Antitumor effect of astatine-211-labeled anti-tissue factor antibody stabilized with sodium ascorbate
3. 学会等名 第80回日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Haba
2. 発表標題 Production and Applications of Radioisotopes at RIKEN RI Beam Factory Search for New Elements through Diagnosis and Therapy of Cancer
3. 学会等名 RIKEN-KFU (Kazan Federal University) 3rd Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 大島康宏, 鈴木博元, 花岡宏史, 佐々木一郎, 渡辺茂樹, 羽場宏光, 荒野泰, 対馬義人, 石岡典子
2. 発表標題 LAT1を標的とした新規 線標的アイソトープ治療薬: 2-[211At]astato- -methyl-L-phenylalanine の非臨床評価
3. 学会等名 QST高崎サイエンスフェスタ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 麻生彩佳, 兼田加珠子, 下山敦史, 角永悠一郎, 白神直史, 渡部直史, 豊嶋厚史, 羽場宏光, 王洋, 篠原厚, 深瀬浩一
2. 発表標題 新規アルファ線核医学治療薬開発を目指した211At-FAPIの合成と評価
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 中川創太, 角永悠一郎, 大江一弘, 寺本高啓, 床井健運, 神田晃充, 笠松良崇, 永田光知郎, 羽場宏光, 王洋, 吉村崇, 豊嶋厚史, 篠原厚
2. 発表標題 電解酸化反応を利用したアミノ酸へのアスタチン標識法の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 床井健運, 豊嶋厚史, 大江一弘, 角永悠一郎, 寺本高啓, 中川創太, 今田彩香, 吉村崇, 笠松良崇, 羽場宏光, 王洋, 篠原厚
2. 発表標題 アスタチンのハロゲン結合エネルギー測定に向けた条件検討
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 短寿命RIの製造・分離
3. 学会等名 QiSSシンポジウム
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 杜婉壺、増田寛喜、瀬戸泰之、森屋恭爾、野村幸世
2. 発表標題 X試薬による胃がん細胞株YTN16の増殖抑制作用
3. 学会等名 第80回日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野村幸世、長岡浩二、白井政孝、谷口紀代美、瀬戸泰之、垣見和宏
2. 発表標題 C57Bl/6マウス可移植胃癌細胞を用いた癌微小環境における浸潤細胞Single-cell RNAシーケンスから同定されたIL-17阻害免疫療法
3. 学会等名 JDDW2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青井景都、新裕貴、川崎康平、丸山峻平、鷲山幸信、西中一郎、羽場宏光、森大輝、Yang Wang、横山明彦
2. 発表標題 211Rn /211At ジェネレータシステムに必要な207Po除去の条件の最適化
3. 学会等名 日本放射化学会第64 回討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸山峻平, 川崎康平, 青井景都, 東美里, 西中一朗, 鷲山幸信, 羽場宏光, 森大輝, 横山明彦,
2. 発表標題 薄層クロマトグラフィーを利用したアスタチン化学種同定による溶媒抽出の最適化
3. 学会等名 日本放射化学会第64 回討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 ラジオアイソトープの製造と応用 ~新元素の探索からがん治療まで~,
3. 学会等名 第17回日本加速器学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 H. Haba
2. 発表標題 Production and Applications of Radioisotopes at RIKEN RI Beam Factory - Search for New Elements through Diagnosis and Therapy of Cancer
3. 学会等名 Symposium on Nuclear Data (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 原子の仕組みとラジオアイソトープの応用 ~新元素の探索からがんの治療まで~,
3. 学会等名 令和2年度 (2020年度) 八王子市生涯学習センター主催市民自由講座 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 理研におけるAt-211の製造分離状況と将来計画
3. 学会等名 放射線科学基盤機構シンポジウム“核医学セラノスティクス：基盤技術から臨床応用まで/Theranostics from radioisotope production technology to clinical application (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Haba
2. 発表標題 Production and Applications of Radioisotopes at RIKEN RI Beam Factory -Search for New Elements through Diagnosis and Therapy of Cancer-
3. 学会等名 The 10th International Conference on Isotopes (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 理研におけるラジオアイソトープの製造と応用～新元素の探索からがんの診断・治療まで～
3. 学会等名 第75回放射線計測研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 ラジオアイソトープの製造と応用 - 新元素の探索からがんの診断・治療まで -
3. 学会等名 2019年度日本アイソトープ協会シンポジウム「PET・イメージング研究の最前線～ライフサイエンスと理工学の融合～」 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Haba
2. 発表標題 RI production - Chemistry of new elements to diagnosis and treatment of cancer -
3. 学会等名 Tsukuba Conference 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Haba
2. 発表標題 Production and Applications of Radioisotopes at RIKEN RI Beam Factory
3. 学会等名 SHE Science Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高島大輝, 古賀宣勝, 大貫和信, 眞鍋史乃, 津村遼, 安西高廣, 岩田望, Wang Yang, 横北卓也, 小森有希子, 森大輝, 羽場宏光, 藤井博史, 松村保広
2. 発表標題 アルファ線放出核種アスタチン-211を用いた放射免疫療法の開発
3. 学会等名 第5回AMEDがん若手研究者ワークショップ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 羽場宏光
2. 発表標題 多光子ガンマ線放出核種の製造
3. 学会等名 「多光子ガンマ線時間/空間相関型断層撮像法の研究」ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花岡宏史, 大島康宏, 鈴木博元, 佐々木一郎, 渡辺茂樹, 羽場宏光, 荒野泰, 石岡典子, 対馬義人
2. 発表標題 At-211標識 メチル-フェニルアラニンを用いた内用放射線療法
3. 学会等名 日本核医学会第61回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Wang, N. Sato, Y. Komori, T. Yokokita, D. Mori, S. Usuda, H. Haba
2. 発表標題 Production of At-211 at RIKEN
3. 学会等名 日本放射化学会第63回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青井景都, 新裕貴, 川崎康平, 東美里, 鷲山幸信, 西中一郎, 羽場宏光, 森大輝, Yang Wang, 横山明彦
2. 発表標題 Rn-211/At-211ジェネレータシステムに必要な207Po 除去法の検討
3. 学会等名 日本放射化学会第63 回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井博史, 大貫和信, 高島大輝, 古賀宣勝, 津村遼, 松村保広, 羽場宏光, Wang Yang, Kaustab Ghosh, 小森有希子, 横北卓也, 森大輝, 眞鍋史乃
2. 発表標題 医療施設での 線放出核種211Atの測定系の構築
3. 学会等名 日本分子イメージング学会第14回総会・学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	和田 洋一郎  (Wada Yoichirou)  (10322033)	東京大学・アイソトープ総合センター・教授   (12601)	
研究分担者	秋光 信佳  (Akimitsu Nobuyoshi)  (40294962)	東京大学・アイソトープ総合センター・教授   (12601)	
研究分担者	杉山 暁  (Sugiyama Akira)  (40562715)	東京大学・アイソトープ総合センター・助教   (12601)	
研究分担者	羽場 宏光  (Haba Hiromitsu)  (60360624)	国立研究開発法人理化学研究所・仁科加速器科学研究センター・室長   (82401)	
研究分担者	熊倉 嘉貴  (Kumakura Yoshitaka)  (90517773)	埼玉医科大学・医学部・教授   (32409)	

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
---------	---------