

令和 6 年 10 月 7 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03626

研究課題名（和文）がん幹細胞をターゲットとした 線放出核種を用いた革新的な白血病治療法の開発

研究課題名（英文）Development of an innovative leukemia therapy using alpha-particle-emitting nuclides targeting cancer stem cells

研究代表者

趙 松吉（ZHAO, Songji）

福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授

研究者番号：80374239

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：急性骨髄性白血病（AML）の長期生存率は未だ5割に届かない。その主な原因は骨髄中の微小環境（ニッチ）に留まる白血病幹細胞（LSC）が治療抵抗性を獲得するためである。LSCはCD82抗原を高発現している。線は組織内飛程が短く、LETが大きく、DNAの2本鎖を同時に切断する特徴を有するため、不逆的な殺細胞効果を有する。アスタチン-211（<sup>211</sup>At）は、理想的な半減期を有するため、有効な治療が期待されている。本研究では、CD82抗原を標的とした抗体を線放出核種<sup>211</sup>Atで標識した抗体薬を作製し、白血病幹細胞の根絶を目指した新規核医学的治療法・放射免疫療法を開発することを目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

既存の治療のみでは治療抵抗性・再発AMLの治療は困難な状況下で、白血病幹細胞の根絶を目指す治療法の開発は前例のない研究であり、<sup>211</sup>At標識抗CD82抗体によるCD82抗原を標的とした治療法の開発は独自性が高い。線は従来の線と比較してLETが非常に高く、細胞内のDNAの2本鎖を同時に切断する特徴を有するため、細胞周期（冬眠状態）、酸素状態（低酸素）及び遺伝子変異にかかわらず、不逆的な強い殺細胞効果を発揮する。さらに飛程が非常に短いため、<sup>211</sup>At標識抗CD82抗体を白血病幹細胞に集中させることにより、正常造血幹細胞への副作用を回避しながら高い治療効果が期待される。

研究成果の概要（英文）：The prognosis of adult acute myeloid leukemia (AML) remains poor, with long-term survival rates less than 50%. Chemoresistance is largely responsible for treatment failure and the overall reduced survival in AML. LSCs and AML cells highly express the CD82 antigen, which plays a central role in acquiring resistance to anticancer drugs and adhering to niches. Alpha-particle-emitting radionuclides are very attractive for cancer therapy, because of the high linear energy transfer of  $\alpha$ -particles and their small effective path length in tissues. Astatine-211 (<sup>211</sup>At), emits  $\alpha$ -particles with higher energy in a shorter distance than beta-particles. It is ideal for cancer therapy through targeting tumor cells with  $\alpha$ -particles by breaking double-stranded DNA while minimizing damage to normal cells. During this research period, we have developed <sup>211</sup>At-labeled human-rat chimeric CD82 monoclonal antibody radioimmunotherapy targeting CD82 to eradicate LSCs and AML cells.

研究分野：放射線科学

キーワード：アスタチン-211 CD82抗原 アルファ線標的治療 白血病幹細胞 急性白血病 抗hCD82ヒト化キメラマブ ヒト化白血病モデルマウス

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia : AML) の長期生存率は未だ5割に届かない。その主な原因は抗がん剤治療後も骨髄中の骨芽細胞や血管内皮細胞などから構成される微小環境 (ニッチ) に留まる白血病幹細胞 (Leukemia stem cell : LSC) が治療抵抗性を獲得し、再発に關与しているためと考えられている。

研究分担者の池添らは、抗がん剤治療後も骨髄に残存するLSC (CD34+/CD38-の白血病細胞集団) が正常造血幹細胞と比較して、CD82 抗原を高発現していることを突き止め [1]、CD82 はSTAT5 の活性化を介して抗アポトーシス蛋白Bcl2L12 の発現を誘導し、LSC の治療抵抗性の獲得や生存維持並びにニッチへの接着に中心的な役割を果たしていることを明らかにした [2]。治療抵抗性又は再発性のAML に対する有効な治療薬として、CD33 抗原を標的とする抗体薬物複合体治療薬Gemtuzumab ozogamicin (GO) が2001年にFDAにより承認されたが、期待されていた全生存率の改善が得られなかったため、2011年には承認が取り消された。その後GOは、AMLを対象とするダウノルビシン及びシタラピンとの併用剤やCD33 陽性のAMLを対象とする単剤治療薬として、2017年に再度承認された [3] が、その効果は限定的で根治を達成するものではない。したがって、既存の治療のみでは治療抵抗性・再発AMLの治癒が困難なため、根治に向けた革新的な治療薬の開発が必要である。

本研究では、骨髄中のニッチに存在する白血病細胞をアルファ線 (α線) 放出核種により選択的に傷害すれば、休眠中の白血病幹細胞を死滅することが可能となり、治療抵抗性又は再発性の急性白血病に対する新たな治療方法となり得るという着想を得た。α線はベータ線 (β線) と比べて組織内飛程が非常に短く、単位長さ当りの組織に与えるエネルギー (LET) が極めて大きいことが知られている。α線は、この性質に基づきDNAの2本鎖を同時に切断することが可能であり、細胞周期 (冬眠状態)、酸素状態 (低酸素) や遺伝子変異等の細胞の状態に依存せず不逆的な殺細胞効果を有する。その一方、組織内飛程が非常に短いため、周囲の正常細胞に対する障害を低く抑えられる利点も備えている。α線放出核種の中でも、アスタチン-211 (<sup>211</sup>At) は中型サイクロトロンで製造でき、理想的な半減期 (7.2 時間) を有するため、副作用の制御の面からも有効な治療が期待されている [4]。

### 2. 研究の目的

本研究では、CD82 抗原を標的とした抗体を α線放出核種 <sup>211</sup>At で標識した抗体薬を作製し、白血病幹細胞の根絶を目指した革新的な新規核医学的治療法を開発することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) AML 細胞・AML 細胞皮下移植担癌組織・AML 細胞骨髄担癌組織における CD82 発現

AML 細胞 (U937 細胞株、ATCC CRL-1593.2) AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスの腫瘍組織およびAML 細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの腫瘍組織における CD82 発現レベルについて、Anti-humanCD82 マウスモノクローナル抗体 (abcam, Anti-CD82 抗体 [TS82b]-BSA and Azide free (ab59509)、Anti-human mouse mAb) を用いた免疫染色にて確認した。

#### (2) AML 細胞へのヨウ素-125 (<sup>125</sup>I) 標識抗 CD82 抗体 (<sup>125</sup>I-CD82) の特異的結合

アブカムの Anti-human mouse mAb がAML 細胞に発現している CD82 に特異的結合することを確認するため、in vitro 実験を行った。96 穴プレートにAML 培養細胞 U937 1x10<sup>6</sup> 個を加えた。その後、ヨウ素-125 (<sup>125</sup>I) 標識抗 CD82 抗体 (<sup>125</sup>I-CD82) 又は <sup>125</sup>I-CD82 に20倍量の非標識 CD82 を混ぜたものを、96 穴プレートに加え、37 °C で30分、1時間、3時間インキュベートし、その後遠心し、上澄みを吸い取り、PBS (-) で2回洗浄した後、PBS (-) でU937 細胞を回収して、カウンターでその放射能を測定した。その後、各穴のU937 細胞に結合した <sup>125</sup>I-CD82 の放射能が添加した放射能の割合 (% ID/10<sup>6</sup> cells) を計算した。

#### (3) AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスの腫瘍組織への <sup>125</sup>I-CD82/<sup>211</sup>At-CD82 の集積比較

AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスの腫瘍組織へ <sup>125</sup>I-CD82 と <sup>211</sup>At-CD82 の移行性を検証するため、AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスにおける <sup>125</sup>I-CD82 と <sup>211</sup>At-CD82 の集積を比較した。雄性のBALB/cヌードの右上背側の皮下にU937 細胞 5x10<sup>6</sup> を移植し、移植後14日目にU937 細胞皮下移植担癌モデルマウスの尾静脈より <sup>125</sup>I-CD82 又は <sup>211</sup>At-CD82 を投与した。<sup>125</sup>I-CD82 又は <sup>211</sup>At-CD82 を投与後、1分、1時間、6時間、12時間および24時間に、心臓より全採血し、マウスを安楽死させた。その後、各臓器・組織および腫瘍組織を摘出し、カウンターを用いて、その放射能を測定した。その後、各臓器・組織および腫瘍組織への単位重量当たりの <sup>125</sup>I-CD82 又は <sup>211</sup>At-CD82 の放射能が投与放射能の割合 (% ID/g) を計算し、各時間点における腫瘍組織への <sup>125</sup>I-CD82 と <sup>211</sup>At-CD82 の集積を比較した。

#### (4) AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスにおける <sup>211</sup>At-CD82 の腫瘍生長抑制効果

AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスにおける <sup>211</sup>At-CD82 の腫瘍生長抑制効果を検証するため、U937 細胞 5x10<sup>6</sup> をBALB/cヌードマウスの右上背側の皮下に移植し、AML 細胞皮下移植担癌モデルを作製した。U937 細胞移植後5日目に担癌マウスを治療群 (n=3) と対照群 (n=3) に群分けし、腫瘍サイズと体重の測定を行った。腫瘍サイズは、ノギスを用いて、腫瘍の長径 (mm) と短径 (mm) を測り、以下の式により腫瘍体積を計算した。腫瘍体積 (mm<sup>3</sup>) = 長径 (mm) x 短径 (mm) x 短径 (mm) / 2。治療群には、<sup>211</sup>At-CD82 1.11MBq/0.1ml を、対照群には、CD82 溶液 (<sup>211</sup>At-CD82 の同量抗体溶媒) を尾静脈より投与した。投与日を day0 とした。その後2日ご

とに腫瘍サイズの測定を行い、腫瘍体積を計算し、治療群と対照群の比較を行った。Day16に  
対照群の腫瘍が大きくなり、皮膚が破れたため、マウスの心臓より全採血し、マウスを安楽死  
させた。

#### (5) AML 細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの作製

本研究の最終的な目的は、ヒト化 AML 骨髄担癌モデルマウスにおける  $^{211}\text{At}$ -CD82 治療によるマ  
ウスの寿命延長効果を検証することである。U937 細胞を完全免疫不全マウス (NRG マウス) に  
投与することによりヒト化 AML 骨髄担癌モデルを作製し、2 日目より経時的に大腿骨の HE 染色  
と抗 CD82 抗体を用いた免疫染色を行い、U937 細胞の大腿骨への接着・浸潤による大腿骨骨髄  
の病変を評価した。

#### (6) AML 細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの骨髄組織への $^{211}\text{At}$ -CD82 の集積

AML 細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの骨髄組織への  $^{211}\text{At}$ -CD82 の移行性を検証するた  
め、U937 細胞の後 8 日目、又は 12 日目にマウスの尾静脈より  $^{211}\text{At}$ -CD82 を投与した。 $^{211}\text{At}$ -  
CD82 の投与後、6 時間と 24 時間に、心臓より全採血し、マウスを安楽死させた。その後、大  
腿骨を摘出し、カウンターを用いて、その放射能を測定した。その後大腿骨への単位重量当  
たりの  $^{211}\text{At}$ -CD82 の放射能が投与放射能の割合 (%ID/g) を計算し、各時間点における大腿骨へ  
の  $^{211}\text{At}$ -CD82 の集積を計算した。骨髄への %ID/g を計算するため、大腿骨への %ID/g につい  
ては、骨髄重さで補正した。

#### (7) AML 細胞移植骨髄担癌モデルマウスにおける $^{211}\text{At}$ -CD82 治療による寿命延長効果

AML 細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの骨髄組織への  $^{211}\text{At}$ -CD82 の集積の結果に基づい  
て、 $^{211}\text{At}$ -CD82 治療による寿命延長効果には U937 細胞移植後 12 日目の担癌モデルマウスを選  
択した。U937 細胞移植後、12 日目にヒト化 AML 骨髄担癌マウスを治療群 (n=6) と対照群  
(n=3) に群分けた。また治療群は、さらに 0.37MBq 投与群と 1.11MBq 投与群に分けた。治療群  
には、 $^{211}\text{At}$ -CD82 0.37MBq/0.1ml 又は 1.11MBq/0.1ml を、対照群には、CD82 溶液 ( $^{211}\text{At}$ -CD82  
の同量抗体溶媒) を尾静脈より投与した。投与後、ヒト化 AML 骨髄担癌モデルマウスが死亡す  
るまで一般状態観察と体重測定を行った。その後、Kaplan-Meier 法を用いて、生存率曲線を作  
製し、統計解析を行った。

#### (8) 新規抗 hCD82 ラットモノクローナル抗体作製

DNA 免疫法により福島県立医科大学のオリジナル抗 hCD82 ラットモノクローナル抗体 (FMU-抗  
hCD82 ラット mAb、3H10H4) を作成し、FMU-抗 hCD82 ラット mAb を用いた免疫染色法より急性  
骨髄性白血病細胞株において、CD82 タンパク質を検出する能力について、対照抗体 (抗 hCD82  
マウスモノクローナル抗体: abcam、ab59509) と比較検討した。

#### (9) 新規抗 hCD82 ヒト化キメラモノクローナル抗体作製

DNA 免疫法により福島県立医科大学のオリジナル抗 hCD82 ヒト化キメラモノクローナル抗体  
(FMU-抗 hCD82 ヒト化キメラ mAb、3H10H4) を作成し、FMU-3H10H4 を用いた免疫染色法より急  
性骨髄性白血病細胞株において、CD82 タンパク質を検出する能力について、対照抗体 (抗  
hCD82 マウスモノクローナル抗体: abcam、ab59509) および FMU-抗 hCD82 ラット mAb と比較  
検討した。

## 4. 研究成果

### (1) AML 細胞・AML 細胞皮下移植担癌組織・AML 細胞骨髄担癌組織における CD82 発現

AML 細胞 (U937 細胞株)、AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスの腫瘍組織および AML 細胞  
移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの腫瘍組織において、CD82 の高発現が認められた (図  
1)。

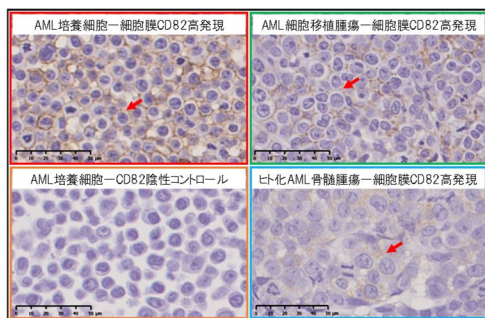


図 1: AML 細胞、AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスの腫瘍組織および AML 細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの腫瘍  
組織における CD82 発現

左上: AML 細胞の細胞膜 CD82 発現陽性; 右上: AML 細胞皮下移植腫瘍細胞膜 CD82 発現陽性

左下: AML 細胞の細胞膜 CD82 陰性 (一次抗体無し); 右下: AML 細胞骨髄腫瘍細胞膜 CD82 発現陽性

### (2) AML 細胞へのヨウ素-125 ( $^{125}\text{I}$ ) 標識抗 CD82 抗体 ( $^{125}\text{I}$ -CD82) の特異的結合

U937 細胞への  $^{125}\text{I}$ -CD82 の取り込みは、時間とともに増加した。また U937 細胞への  $^{125}\text{I}$ -  
CD82 の取り込みは、非標識 CD82 によって、各時間点で  $^{125}\text{I}$ -CD82 の取り込みの 82% まで著  
明に抑制された。これらの結果より、 $^{125}\text{I}$ -CD82 は U937 細胞に発現している CD82 に特異的  
に結合したことが示唆された (図 2)。

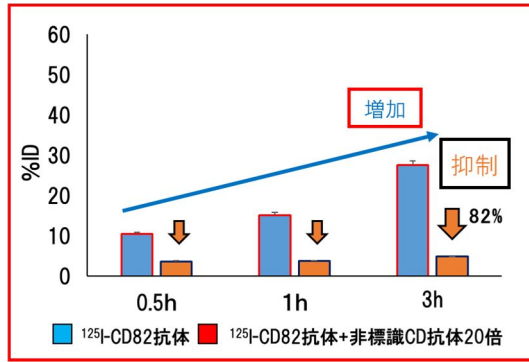


図 2 : AML 細胞への <sup>125</sup>I-CD82 の特異的結合

青色 : <sup>125</sup>I-CD82 集積; 赤色 : <sup>125</sup>I-CD82 集積 (非標識 CD 抗体 20 倍添加)

( 3 ) AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスの腫瘍組織への <sup>125</sup>I-CD82/<sup>211</sup>At-CD82 の集積比較  
 U937 細胞皮下移植担癌モデルマウスにおける <sup>211</sup>At-CD82 の体内動態は <sup>125</sup>I-CD82 の場合と類似した。U937 細胞皮下移植担癌モデルの腫瘍組織への <sup>125</sup>I-CD82 と <sup>211</sup>At-CD82 の集積は、両者とも時間とともに増加した ( 図 3 )

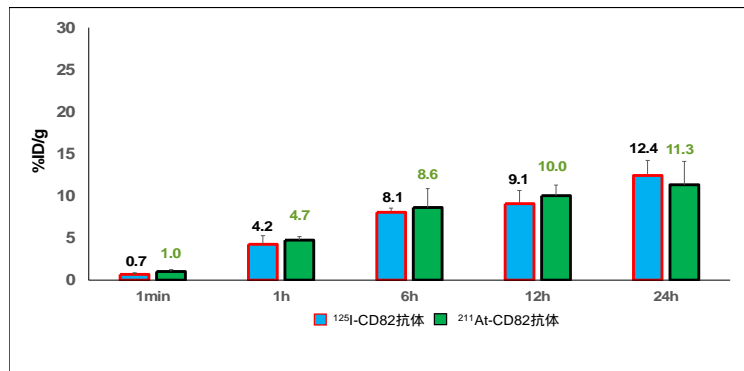


図 3 : U937 細胞皮下移植担癌モデルの腫瘍組織への <sup>125</sup>I-CD82 と <sup>211</sup>At-CD82 の集積比較

青色 : <sup>125</sup>I-CD82 集積; 緑色 : <sup>211</sup>At-CD82 集積

( 4 ) AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスにおける <sup>211</sup>At-CD82 の腫瘍生長抑制効果  
 対照群の腫瘍体積は時間とともに増大したのに対し、<sup>211</sup>At-CD82 の治療群の腫瘍体積は顕著に抑制された。これらの結果より、AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスにおいて、<sup>211</sup>At-CD82 の治療により有効かつ顕著な腫瘍生長抑制効果が認められた ( 図 4 )

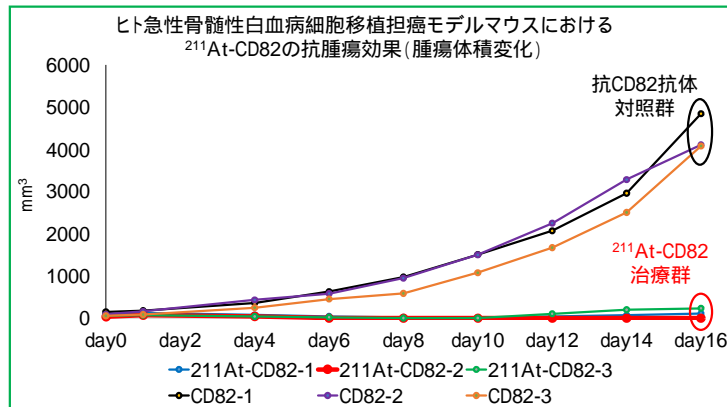


図 4 : U937 細胞皮下移植担癌モデルマウスにおける <sup>211</sup>At-CD82 の抗腫瘍効果

上 : 抗 CD82 抗体投与群 ( 対照群 )、下 : <sup>211</sup>At-CD82 抗体投与の腫瘍生長曲線

( 5 ) AML 細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの作製

U937 細胞移植後、4 日目までには大腿骨骨髄の病変が認められなかった。U937 細胞移植後、6 日目以降は時間とともに大腿骨骨髄の病変が広範囲に広がっていることが認められた。U937 細胞移植後、12 日目には、大腿骨骨髄のほぼ全領域が病変で占められることが確認できた。

( 6 ) AML 細胞移植ヒト化骨髄担癌モデルマウスの骨髄組織への <sup>211</sup>At-CD82 の集積

U937 細胞移植後 12 日目への 6h と 24 時間における骨髄への <sup>211</sup>At-CD82 の集積は重量 39.6%ID/g と 35.9%ID/g であった。一方、U937 細胞移植後 8 日目への 6h と 24 時間における骨髄への <sup>211</sup>At-CD82 の集積は各々各々 9.7%ID/g と 13.4%ID/g であった。

(7) AML 細胞移植骨髄担癌モデルマウスにおける  $^{211}\text{At}$ -CD82 治療による寿命延長効果  
 U937 移植後 12 日目に治療を開始したところ、対照群は U937 移植後 16 日間まで全部死亡した。治療群では、投与量依存的にヒト化 AML 骨髄担癌モデルマウスの生存が有意に延長された ( $p < 0.001$ )。U937 移植後 12 日目に治療を開始した治療群の大腿骨の骨髄はほぼ腫瘍細胞で占められたため、1.11MBq の  $^{211}\text{At}$ -CD82 治療により生存期間は対照群より 7 日間の延長しか見られなかった。これに対して、8 日目に治療を開始した治療群の大腿骨の骨髄では、U937 移植後、骨髄の一部の局所が腫瘍細胞で占められており、1.11MBq の  $^{211}\text{At}$ -CD82 治療により生存期間は対照群より 17 日間の延長が認められた。早期治療により担癌マウスの生存期間がもっと長くなることが示唆された (図 6)

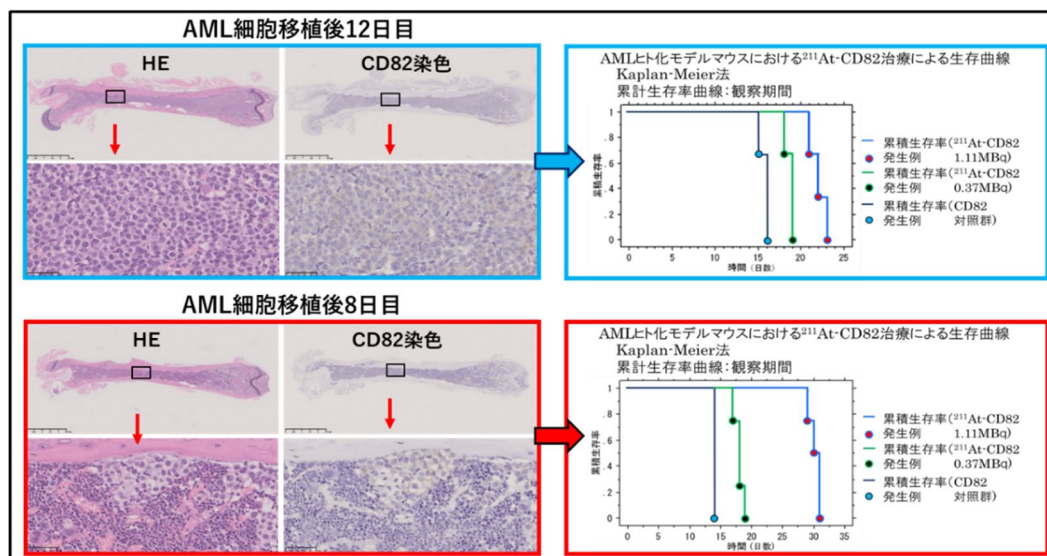


図 6 上段: U937 移植後 12 日目の病理組織学染色  
 左: HE染色、 右: CD82免疫染色  
 上: 低倍率; 下: 高倍率拡大

図 7 上段: U937 移植後 12 日目の担癌マウスの生存曲線  
 濃青色: 対照群、緑色: 0.37MBq群、明青色: 1.11MBq群

図 7 下段: U937 移植後 8 日目の病理組織学染色  
 左: HE染色、 右: CD82免疫染色  
 上: 低倍率; 下: 高倍率拡大像

図 7 上段: U937 移植後 8 日目の担癌マウスの生存曲線  
 濃青色: 対照群、緑色: 0.37MBq群、明青色: 1.11MBq群

#### (8) 新規抗 hCD82 ラットモノクローナル抗体作製

DNA 免疫法により福島県立医科大学のオリジナル抗 hCD82 ラットモノクローナル抗体 (FMU-抗 hCD82 ラット mAb、3H10H4) を作成した。FMU-抗 hCD82 ラット mAb の CD82 タンパク質を検出する能力は対照抗体より強かった。

#### (9) 新規抗 hCD82 ヒト化キメラモノクローナル抗体作製

抗 hCD82 ヒト化キメラモノクローナル抗体 (FMU-抗 hCD82 ヒト化キメラ mAb) の CD82 タンパク質を検出する能力は対照抗体並びに FMU-抗 hCD82 ラット mAb より強かった。

#### <引用文献>

- 1) Nishioka C, Ikezoe T, Yang J, et al. CD82 regulates STAT5/IL-10 and supports survival of acute myelogenous leukemia cells. *Int J Cancer*. 2013 Jan 1; 134(1):55-64. PMID: 23797738. DOI: 10.1002/ijc.28348
- 2) Nishioka C, Ikezoe T, Takeuchi A, et al. The novel function of CD82 and its impact on BCL2L12 via AKT/STAT5 signal pathway in acute myelogenous leukemia cells. *Leukemia*. 2015 Dec;29(12):2296-306. PMID: 26260387. DOI: 10.1038/leu.2015.219
- 3) Jen EY, Ko CW, Lee JE, et al. FDA Approval: Gemtuzumab Ozogamicin for the Treatment of Adults with Newly Diagnosed CD33-Positive Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2018 Jul 15;24(14):3242-3246. PMID: 29476018. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3179
- 4) Zalutsky MR, Vaidyanathan G. Astatine-211-labeled radiotherapeutics: an emerging approach to targeted alpha-particle radiotherapy. *Curr Pharm Des*. 2000 Sep;6(14):1433-55. PMID: 10903402. DOI: 10.2174/1381612003399275

#### <研究協力者・謝辞>

本研究の研究協力者は、福島県立医科大学・先端臨床研究センターの下山彩希と同大・放射線医学講座の趙景敏である。また本研究では、株式会社細胞工学研究所の立花太郎、波田千彰並びに王彩霞との共同研究で抗 hCD82 ラットモノクローナル抗体と抗 hCD82 ヒト化キメラモノクローナル抗体を作製した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kubo Hitoshi、Takahashi Kazuhiro、Shimoyama Saki、Zhao Songji、Ukon Naoyuki、Ito Hiroshi	4. 巻 42
2. 論文標題 Simulation of the distribution of astatine-211 solution dispersion in a lab room	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine Communications	6. 最初と最後の頁 1052～1059
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MNM.0000000000001430	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 Tan Chengbo、Wang Zifeng、Zheng Miao、Zhao Songji、Shichinohe Hideo、Houkin Kiyohiro	4. 巻 88
2. 論文標題 Responses of immune organs following cerebral ischemic stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	6. 最初と最後の頁 227～236
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1272/jnms.JNMS.2021_88-308	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 Zhao Jingmin、Imai Ryota、Ukon Naoyuki、Shimoyama Saki、Tan Chengbo、Maejima Yuko、Omiya Yuji、Takahashi Kazuhiro、Nan Guangxian、Zhao Songji、Ito Hiroshi、Shimomura Kenju	4. 巻 8
2. 論文標題 Evaluation of Effect of Ninjin'yoeito on Regional Brain Glucose Metabolism by 18F-FDG Autoradiography With Insulin Loading in Aged Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 657663
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnut.2021.657663	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 Zhao Jingmin、Tan Chengbo、Imai Ryota、Ukon Naoyuki、Shimoyama Saki、Maejima Yuko、Omiya Yuji、Takahashi Kazuhiro、Ito Hiroshi、Nan Guangxian、Zhao Songji、Shimomura Kenju	4. 巻 12
2. 論文標題 Evaluation of organ glucose metabolism by 18F-FDG accumulation with insulin loading in aged mice compared with young normal mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7421
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-86825-8	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 Horita Shoichiro, Ono Tomoyuki, Gonzalez-Resines Saul, Ono Yuko, Yamachi Megumi, Zhao Songji, Domene Carmen, Maejima Yuko, Shimomura Kenju	4. 巻 11
2. 論文標題 Structure based analysis of KATP channel with a DEND syndrome mutation in murine skeletal muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86121-5	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 Takagi Hironori, Zhao Songji, Muto Satoshi, et al.	4. 巻 153
2. 論文標題 Delta-like 1 homolog (DLK1) as a possible therapeutic target and its application to radioimmunotherapy using 125I-labelled anti-DLK1 antibody in lung cancer models (HOT1801 and FIGHT004)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 134 ~ 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2021.01.014	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 Takagi Hironori, Zhao Songji, Muto Satoshi, et al.	4. 巻 153
2. 論文標題 Delta-like 1 homolog (DLK1) as a possible therapeutic target and its application to radioimmunotherapy using 125I-labelled anti-DLK1 antibody in lung cancer models (HOT1801 and FIGHT004)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 134 ~ 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2021.01.014	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 Yamasaki Kazuaki, Zhao Songji, Nishimura Mie, Shimizu Yoichi, Tamaki Nagara, Takeda Hiroshi, Kuge Yuji	4. 巻 35
2. 論文標題 Effects of feeding condition on the myocardial and hepatic accumulation of radioiodine-labeled BMIPP in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 59 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01535-x	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 Ukon Naoyuki, Zhao Songji, Washiyama Kohshin, Oriuchi Noboru, Tan Chengbo, Shimoyama Saki, Aoki Miho, Kubo Hitoshi, Takahashi Kazuhiro, Ito Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Human dosimetry of free 211At and meta-[211At]astatobenzylguanidine (211At-MABG) estimated using preclinical biodistribution from normal mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EJNMMI Physics	6. 最初と最後の頁 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40658-020-00326-7	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 Oriuchi Noboru, Aoki Miho, Ukon Naoyuki, Washiyama Kohshin, Tan Chengbo, Shimoyama Saki, Nishijima Ken-ichi, Takahashi Kazuhiro, Ito Hiroshi, Ikezoe Takayuki, Zhao Songji	4. 巻 10
2. 論文標題 Possibility of cancer-stem-cell-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia using 211At-CXCR4 monoclonal antibody	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63557-9	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 Aoki Miho, Zhao Songji, Takahashi Kazuhiro, Washiyama Kohshin, Ukon Naoyuki, Tan Chengbo, Shimoyama Saki, Nishijima Ken-ichi, Ogawa Kazuma	4. 巻 68
2. 論文標題 Preliminary Evaluation of Astatine-211-Labeled Bombesin Derivatives for Targeted Alpha Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 538 ~ 545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00077	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29件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Songji Zhao
2. 発表標題 Current Status and Future Prospects of Preclinical Development of Targeted Alpha Particle Therapy using 211At at Fukushima Medical University
3. 学会等名 International Conference on Interdisciplinary Life Sciences 2023 (ILS 2023)
4. 発表年 2024年



1 . 発表者名 Songji Zhao
2 . 発表標題 Current Status and Future Prospects of Preclinical Development of Targeted Alpha Particle Therapy using 211At at Fukushima Medical University
3 . 学会等名 International Symposium on Development of Radiotheranostics in Fukushima (招待講演)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Songji Zhao, Naoyuki Ukon, Saki Shimoyama, Jingmin Zhao, Taiki Joho, Ken-ichi Nishijima, Kohshin Washiyama, Kazuhiro Takahashi, Masao Kobayakawa, Tooru Shiga, Noboru Oriuchi, Hiroshi Ito
2 . 発表標題 Possibility of 123I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) as companion diagnostic drug for therapeutic alpha-emitting meta-211At-astato-benzylguanidine (211At-MABG) in normal and pheochromocytoma xenograft mice
3 . 学会等名 The 70th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting- Virtual Edition (SNMMI 2023)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Kohshin Washiyama, Akira Sugiyama, Songji Zhao, Toshifumi Tatsumi, Miho Aoki, Kenzo Yamatsugu, Ken-ichi Nishijima, Naoyuki Ukon, Saki Shimoyama, Taiki Joho, Noboru Oriuchi, Motomu Kanai, Kazuhiro Takahashi, Tatsuhiko Kodama
2 . 発表標題 Pretargeted alpha radioimmunotherapy for the treatment of gastric cancer using low-immunogenic mutated streptavidin and 211At labeled modified bis-iminobiotin (Oral)
3 . 学会等名 TAT12 International Symposium (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Nishijima K, Shimoyama S, Joho T, Oriuchi N, Shiga T, Takahashi K, Ito H
2 . 発表標題 Similarities and differences of dosimetry between meta-[211At]astatobenzylguanidine (211At-MABG) and meta-[123I]iodobenzylguanidine (123I-MIBG) as companion diagnostic drug in PC12 pheochromocytoma model mice
3 . 学会等名 EANM'22 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhao S, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima KI, Joho T, Washiyama K, Washino K, Shiga T, Oriuchi N, Takahashi K, Higashi T, Ito H
2. 発表標題 Effects of single and repeated 211At-MABG treatments on tumor growth suppression in a pheochromocytoma xenograft
3. 学会等名 The 68th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting- Virtual Edition (SNMMI 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhao S, Washino k, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Higashi T, Ito H
2. 発表標題 Evaluation of acute radiotoxicity profile of alpha-particle-emitting meta-211At-astato-benzylguanidine (211At-MABG) in normal BALB/c mice
3. 学会等名 The 68th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting- Virtual Edition (SNMMI 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhao J, Imai R, Ukon N, Shimoyama S, Tan C, Maejima Y, Omiya Y, Takahashi K, Nan G, Zhao S, Ito H, Shimomura K
2. 発表標題 Evaluation of effect of Ninjin'yoeito on regional brain glucose metabolism by 18F-FDG autoradiography with insulin loading in superaged mice
3. 学会等名 The 68th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting- Virtual Edition (SNMMI 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 趙 松吉、粟生木美穂、趙 景敏、右近 直之、下山 彩希、西嶋 剣一、鷲山 幸信、高橋 和弘、伊藤 浩、織内 昇、池添 隆之。
2. 発表標題 急性骨髄性白血病における211At標識抗CD82抗体の治療効果
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 趙 松吉、粟生木美穂、下山 彩希、趙 景敏、右近 直之、西嶋 剣一、鷺山 幸信、高橋 和弘、伊藤 浩、織内 昇、池添 隆之
2. 発表標題 ヒト急性白血病モデルマウスにおける211At-CD82の体内動態
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 下山 彩希、粟生木美穂、趙 景敏、右近 直之、西嶋 剣一、鷺山 幸信、高橋 和弘、伊藤 浩、織内 昇、池添 隆之、趙 松吉
2. 発表標題 ヒト急性白血病モデルマウスにおける211At-CD33の体内動態
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 趙松吉; 粟生木美穂; 下山彩希、右近直之、西嶋剣一、鷺野弘明、志賀哲、織内昇、高橋和弘、東達也、伊藤浩
2. 発表標題 褐色細胞腫モデルにおける211At-MABGの反復投与による腫瘍成長の抑制効果の評価
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 趙 松吉、粟生木美穂、右近 直之、下山 彩希、西嶋 剣一、鷺山 幸信、志賀 哲、織内 昇、高橋 和弘、伊藤 浩
2. 発表標題 正常マウスにおけるフリー 211Atの臓器毒性評価
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 鷲野弘明、高橋和弘、小早川雅男、趙松吉、吉岡菜穂、下山彩希、右近直之、伊藤浩、東達也
2. 発表標題 第1相試験に向けた211At-MABGの非臨床開発戦略
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 趙景敏、今井亮太、右近直之、下山彩希、前島裕子、大宮雄司、高橋和弘、南光賢、趙松吉、下村健寿、伊藤浩
2. 発表標題 高齢マウスの局所脳糖代謝に対する人参栄養湯の効果：インシュリン負荷による18F-FDG オートラジオグラフィの画像手法を用いた評価
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 右近直之、趙松吉、鷲山幸信、下山彩希、西嶋剣一、鷲野弘明、志賀 哲、織内昇、高橋和弘、伊藤浩
2. 発表標題 Correlation of radiotoxicity and dosimetry of 211At-MABG in normal mice
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 右近直之、趙松吉、鷲山幸信、西嶋剣一、織内昇、下山彩希、城竇大輝、志賀哲、高橋和弘、伊藤浩
2. 発表標題 悪性褐色細胞腫PC12移植マウスにおける123I-MIBGと211At-MABGの体内動態及び線量評価
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 Zhao S, Sugiyama A, Ukon N, Shimoyama S, Tatsumi T, Aoki M, Gao F, Yamatsugu K, Nishijima K, Joho T, Oriuchi N, Takahashi K, Kanai M, Kodama T, Washiyama K
2. 発表標題 Evaluation of therapeutic effect of the targeted alpha therapy using Cupid-211At-labeled Psyche-B pretargeting system in a human gastric cancer cell xenograft
3. 学会等名 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM'20) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Zhao S, Yoshinaga K, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Ukon N, Gao F, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Higashi T, Ito H
2. 発表標題 Effects and safety of alpha-emitting meta-211At-astato-benzylguanidine (211At-MABG) compared with 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-MIBG) on tumor growth suppression in a pheochromocytoma mouse model
3. 学会等名 The 67th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting (SNMMI 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Washino K, Zhao S, Yoshinaga K, Ito Y, Aoki M, Ukon N, Shimoyama S, Nishijima K, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Ito H, Higashi T
2. 発表標題 Differences and similarities in biodistribution, pharmacokinetics and metabolites of 211At-MABG versus 123I-MIBG in normal mice
3. 学会等名 The 67th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting (SNMMI 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Oriuchi N, Aoki M, Ukon N, Washiyama K, Shimoyama S, Nishijima K, Takahashi K, Ito H, Ikezoe K, Zhao S
2. 発表標題 Feasibility of cancer stem cells-targeted radioimmunotherapy for acute myelogenous leukemia with 211At-CXCR4 monoclonal antibody
3. 学会等名 The 67th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting (SNMMI 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshinaga K, Zhao S, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Ukon N, Gao F, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Ito H, Higashi T
2. 発表標題 Effects of alpha-emitting meta-211At-astato-benzylguanidine (211At-MABG) compared to 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-MIBG) on tumor growth suppression in a pheochromocytoma mouse model
3. 学会等名 ENDO2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Zhao S, Sugiyama A, Shimoyama S, Tatsumi T, Ukon N, Gao F, Aoki M, Yamatsugu K, Takahashi K, Kanai M, Washiyama K
2. 発表標題 ヒト胃癌細胞移植担癌モデル動物におけるドラッグデリバリーシステム (Cupid-Psycheシステム) を用いたアルファ線の治療効果。
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 趙松吉、吉永恵一郎、粟生木美穂、右近直之、下山彩希、西嶋剣一、鷲山幸信、鷲野弘明、高橋和弘、東達也、伊藤浩
2. 発表標題 正常マウスにおける211At-MABGの毒性評価
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鷲野 弘明、趙 松吉、下山彩希、吉岡菜穂、伊東奈津江、粟生木美穂、右近直之、吉永恵一郎、高橋和弘、伊藤 浩、東 達也
2. 発表標題 正常マウスにおける211At-MABGの 血液毒性の用量反応関係
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshinaga K, Zhao S, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Ukon N, Gao F, Washiyama K, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Higashi T, Ito H
2. 発表標題 褐色細胞腫モデルにおける211At-MABGと 131I-MIBGの抗腫瘍効果および安全性の比較
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 右近直之、趙松吉、鷲野弘明、吉永恵一郎、粟生木美穂、西嶋剣一、鷲山幸信、織内昇、高橋和弘、東達也、伊藤浩
2. 発表標題 コンパニオン診断薬としての123I-MIBGから推定した211At-MABGの線量評価検討
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 右近直之、鷲山幸信、杉山暁、巽俊文、山次健三、下山彩希、織内昇、金井求、児玉龍彦、高橋和弘、趙松吉
2. 発表標題 211At標識イミノピオチンを用いたプリターゲットング法の最適化 投与間隔による薬物動態評価
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Zhao S, Ukon N, Yoshinaga K, Washino K, Aoki M, Nishijima K, Shimoyama S, Tan C, Washiyama K, Oriuchi N, Ito N, Yoshioka N, Tamura N, Takahashi K, Higashi T, Ito H
2. 発表標題 正常マウスにおける211At-MABG と123I-MIBGの放射線線量の比較評価
3. 学会等名 日本放射線影響学会第63回大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 アルファ線放出核種で標識された抗CD82抗体	発明者 池添隆之, 趙松吉, 織内昇, 西嶋剣一, 高橋和弘, 立花太郎, 他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願 2023-109103 (国内優先)	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔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	池添 隆之  (Ikezoe Tkayuki)  (80294833)	福島県立医科大学・医学部・教授    (21601)	
研究分担者	西嶋 剣一  (Nishijima Ken-ichi)  (60364254)	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・講師    (21601)	
研究分担者	高橋 和弘  (Takahashi Kazuhiro)  (20370257)	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授    (21601)	
研究分担者	鷲山 幸信  (Washiyama Kohshin)  (80313675)	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・准教授    (21601)	
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	右近 直之  (Ukon Naoyuki)  (70792985)	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・助教    (21601)	



6. 研究組織（つづき）

	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	織内 昇  (Oriuchi Noboru)  (40292586)	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授    (21601)	
研究 分 担 者	粟生木 美穂  (Aoki Miho)  (10783227)	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・助手    (21601)	

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