

令和 6 年 7 月 24 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：20H03627

研究課題名(和文) 標的アルファ線治療におけるプレターゲティング法の最適化と複数がん種への適応

研究課題名(英文) Optimization of pretargeted alpha therapy for multiple types of cancer

研究代表者

鷲山 幸信 (Washiyama, Kohshin)

福島県立医科大学・公私立大学の部局等・准教授

研究者番号：80313675

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：再発や転移を伴い体内に広がった進行がんに対する副作用の少ない治療薬開発のために、本研究では、改変ビオチン(Psyche-BR(-PEG2))と低免疫原性ストレプトアビジン変異体(Cupid)融合一本鎖抗体のプレターゲティング法における薬物動態支配因子の抽出を行った。Psyche-BRに異なる分子量のポリエチレングリコール(PEG)を組み込んだ化合物は、PEGの分子量の増加に伴い血中クリアランスが促進した。また分子動力学シミュレーションと結晶構造解析によるCupid-Psyche-BR複合体の評価では、Psyche-BRのリンカーの長さを調整することで不安定な結合を解消できる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、がん治療に於いて最も苦慮する副作用を最小化しつつ腫瘍への放射線照射量を最大化するための放射性医薬品の体内動態の最適化を研究対象として実験を進めてきた。プレターゲティング法は放射性薬剤が血流を介して体内をめぐる際に、効率的にがん細胞に結合し、直接的に放射線を照射してがんを治療する手法であるが最適化はなされていない。本研究によって、プレターゲティング法で用いる放射性薬剤の構造が最適化の重要な因子であることが明らかになった。さらにX線構造解析やモデル計算により、新しい化合物の形が示された。これらの結果から、今後より安全で効果的な薬剤を開発することで、多くのがん患者を治療できることが示された。

研究成果の概要(英文)：For the development of drugs with fewer side effects for advanced cancers that have spread in the body with recurrence or metastasis, the present study was designed to extract pharmacokinetic controlling factors in the pre-targeting method of modified biotin (Psyche-BR(-PEG2)) and mutated immunogenic streptavidin (Cupid) fusion single-chain antibody. Compounds incorporating polyethylene glycol (PEG) of different molecular weights into Psyche-BR showed enhanced blood clearance with increasing PEG molecular weight. Evaluation of the Cupid-Psyche-BR complex by molecular dynamics simulation and crystallography indicated that the unstable binding could be resolved by adjusting the length of the Psyche-BR linker.

研究分野：放射線科学

キーワード：プレターゲティング アスタチン アイソトープ治療 線 ビオチン アビジン

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

再発や転移をとめない体内に広がった進行がんに対する、副作用の少ない治療薬開発は、がん研究における最大の目標である。ゲノム解析の進展に伴い、がん種ごとに特徴的な細胞表面の分子標的も明らかになりつつあるが、がん細胞自体も増殖にとまってその表現型を変えてゆく。また、従来の抗がん剤やアイソトープ治療に比べて、分子標的に対する抗体医薬品は骨髄抑制や消化器症状など副作用が少ないものの、コストに比して奏効率が低く効果も限定的であった。このため、根治に向けた新たなコンパニオン診断薬、治療薬開発の取り組みが必要となっており、ラジオアイソトープ(RI)標識抗体医薬品によるイメージング診断と内用放射療法の組合はTheranosticsとして研究および臨床開発が進められている。放射免疫療法(RIT)は既に臨床薬として一定の成果を上げているが、抗体はその分子量の大きさから腫瘍到達に約24時間を要するため血中滞留時間が長くなり、結果正常組織の被ばくが高くなる。そのため、どれだけ優れた腫瘍集積性を示すとしても治療の本質を担う線量の観点からは、腫瘍対正常組織被ばく線量比(Therapeutic Index, 以下 TI)は低く、その結果、投与放射エネルギーに対する治療域と安全域の間(Therapeutic Window)も狭くなり、副作用があることを前提とした治療を行わざるを得ない。ターゲティングし易い白血病などの血液がんは完全寛解を達成できるものが多いが、それ以外のがんに於いては効果的な治療法の開発が急務である。

プレターゲティング法は標的を認識する抗体部分と治療に寄与する RI 部分を分けて逐次的に投与する方法であり、その両者を *in vivo* でつなぐ手段として結合能力の高いストレプトアビジン・ビオチン系やハプテン、DNA 二重鎖、そして近年は反電子供与型ディールスアルダー反応(クリック反応)が用いられている。アビジン・ビオチン系は開発当初から有用な系として利用されてきたが、菌種が産生するストレプトアビジンがヒト体内に於いて免疫原性を発することから、高い治療効果が期待できるにもかかわらず、これまで研究は進んでいなかった。これに対し、我々はストレプトアビジンの配列を5アミノ酸ずつ分割し、ヒトのプロテオーム配列と比較しヒトにおいて頻度の高い配列に置き換えることで低免疫原性の人工ストレプトアビジン変異体の作成に成功した。(特許第5472754, Kawato et al., J Biochem. 157(6):467-475 (2015), Kawato et al., J Biosci Bioeng. 119(6):642-647 (2015).) また、このストレプトアビジン変異体の結晶構造解析を行うことで、内在性ビオチンに結合せず改変ビオチンにのみ高い親和性($KD=8.3 \times 10^{-10}M$)を持つストレプトアビジン変異体 改変ビオチン系を達成した。(特許第6096371号, Kawato et al., Biosci Biotechnol Biochem. 79(4):640-642 (2015))

ストレプトアビジン変異体そのものは分子量が大きいため、IgG抗体と結合させると血中での滞留時間が長くなるのが容易に予想されるため、フラグメントとの複合化が望ましい。我々はストレプトアビジン変異体に結合させる抗体を scFv 型抗体に換えることで多様ながん細胞表面抗原をターゲットにすることを進めてきた。またこれらの修飾に加えて、殺細胞効果の高いアルファ線を放出する ^{211}At を改変ビオチンに標識することで、新しいがん細胞ターゲティングシステムが構築できる。 ^{211}At は中型サイクロトロンで製造できる唯一のアルファ放射体であり、放出されるアルファ線は高 LET で短い飛程を持つことから腫瘍に的確に送達できれば正常組織傷つけることなく治療ができる。我々はこれまでに4種の改変ビオチンへの ^{211}At 標識を行い、担がんマウスを用いた薬物動態試験を行い、CEA陽性 scFv 結合ストレプトアビジン変異体投与後24時間後に ^{211}At 標識改変ビオチン化合物を投与し薬物動態を検討した。その結果いずれの ^{211}At 標識改変ビオチンも投与後24時間で腫瘍に対して16~20%ID/gと高い集積性を示した。

しかし、プレターゲティング法は RIT と異なり2剤併用型であることから、それぞれの最適状態の組み合わせにより、現状よりもより高い腫瘍集積をもたらすことも可能である。しかしそれぞれの組み合わせを網羅的に評価した報告は少なく、使っている構造が異なれば我々の系にそのまま当てはめることは難しい。そこで本研究ではストレプトアビジン変異体 改変ビオチン系を用いたプレターゲティング法の最適化を目指した。

2. 研究の目的

本研究では、上記の背景を基に、ストレプトアビジン変異体 改変ビオチン系を用いたプレターゲティング法の最適化を目指し、改変ビオチンの構造による実験的薬物動態の変化やモデル計算、構造解析等の手法を用いて検討を行った。

3. 研究の方法

(1) ポリエチレングリコールを付加した改変ビオチン化合物の合成と血中からのクリアランス評価

血中滞留性を向上させることを目的として、改変ビオチンのリンカー部位に異なる分子量のポリエチレングリコールを組み込んだ化合物(Psyche-BR(-PEG2), Psyche-BR-PEG4, Psyche-BR-PEG12)の合成に取り組んだ。Psyche-BR-PEG4の合成では、1,14-Diamino-3,6,9,12-tetraoxatetradecane を出発物質に用いて、Psyche-BRと同様の合成経路で7段階の有機合成反

応により、標識前駆体を合成した。Psyche-BR-PEG12 においても、ポリエチレングリコール鎖の長さが異なるジアミンを出発物質に用いて、同様の合成経路で標識前駆体合成を行った。合成した Psyche-BR(-PEG2), Psyche-BR-PEG4, Psyche-BR-PEG12 と ^{211}At を標識し、マウスに投与した。投与後 1 分と 60 分にそれぞれ解剖して血液を採取、その後主要な組織（筋肉、脾臓、肺、脾臓、小腸、大腸、胃、腎臓、肝臓、甲状腺、脳、骨）を摘出して重量を測定した後、カウンタで各組織中の ^{211}At の放射能を測定し、投与した量に対する各組織での取り込み率 (%ID/g) を求めた。

(2) アルブミンバインダーを付加した改変ビオチン化合物の合成

我々はこれまでの検討の中で、血中安定性を向上した改変ビオチン (Psyche-BR) 単独の薬物動態試験を行った結果から、血中滞留性を向上させる可能性を持つアルブミン結合部位を改変ビオチン化合物に導入した。アルブミン結合部位にはパルミトイル部位を選定した。Methyl 3-bromo-5-methylbenzoate を出発物質として、3段階の有機合成反応を経て、Methyl 3-(aminomethyl)-5-bromobenzoate を合成した。methyl 3-(aminomethyl)-5-bromobenzoate と Palmitoyl Chloride との縮合反応によりアルブミン結合部位を導入した。その後、4段階の有機合成反応を行い、アルブミン結合部位を持つ改変ビオチンのアスタチン-211 の標識前駆体

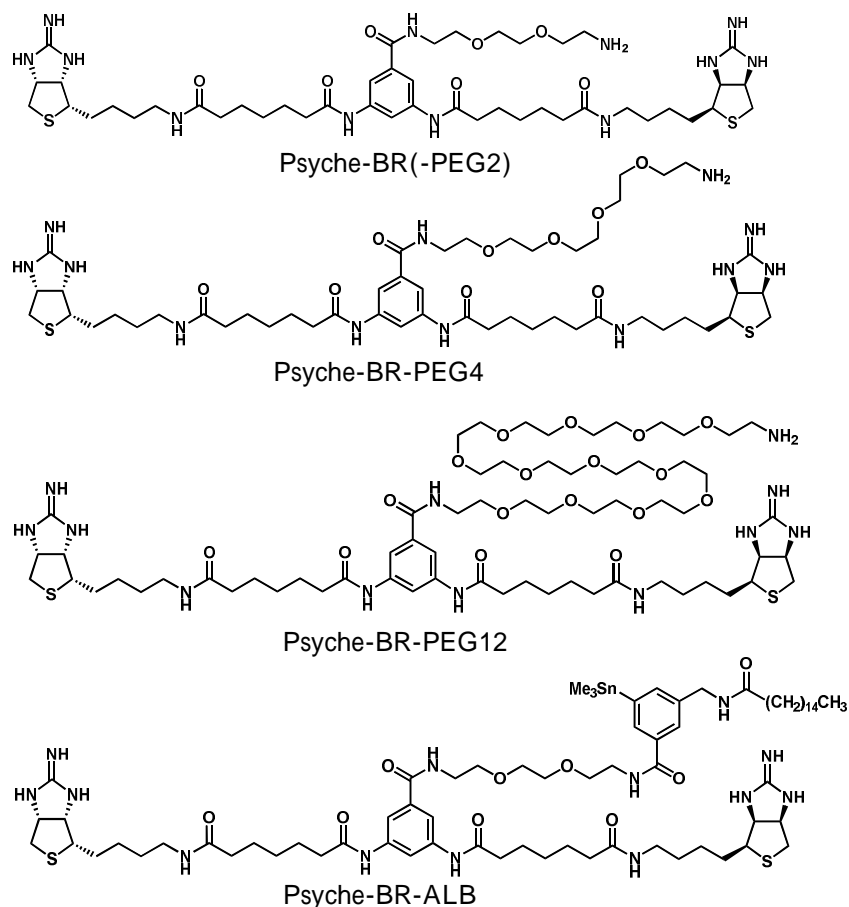


図 1. 合成した改変ビオチン化合物

の合成を達成した。また、改変ストレプトアビジンとの SPR での親和性を測定するために、アスタチンのサロゲート体であるヨウ素体の合成にも取り組み、アルブミン結合部位を持つ改変ビオチン-ヨウ素体の合成を達成した。

(3) FITC 標識-Psyche を用いた細胞膜抗原と結合した抗 CEA scFv-Cupid との定量評価の in vitro 試験

CEA 発現量が高い胃がん細胞 MKN-45 に対し、抗 CEA scFv-Cupid を添加し、1, 3, 6, 24 時間後に FITC 標識-Psyche を加えた。その後培地を除去し、細胞をはがしてフローサイトメトリーを用いて蛍光強度を測定した。対象群として CEA 陰性の DLD1 細胞を用い、同様の手法で評価した。

(4) 分子動力学シミュレーションによるストレプトアビジン変異体と改変ビオチン複合体の解析

改変ビオチン化合物である Psyche-B と Psyche-BR の構造の違いがもたらすアビジンとの相互作用の違いを理解するために、Psyche-B-Cupid 複合体と Psyche-BR-Cupid 複合体の分子動力学 (MD) シミュレーションを実施した。シミュレーションの長さは 600 ns であり、温度圧力一定 (298 K, 1 atm) の条件下での MD シミュレーションを行った

(5) 結晶構造解析による PsycheBR-Cupid 複合体の解析

Psyche-BR と Cupid との結合性を解析するために、Cupid タンパク質を大腸菌のインクルージョンボディを可溶化し、希釈による巻き戻しにより調製した。精製された Cupid と Psyche-BR-iodine とを共結晶化し Spring-8 で測定を行った。

4. 研究成果

(1) ポリエチレングリコールを付加した改変ビオチン化合物の合成と血中からのクリアランス評価

改変ビオチン化合物のリンカー部位に異なる分子量のポリエチレングリコールを組み込んだ化合物 (Psyche-BR(-PEG2), Psyche-BR-PEG4, Psyche-BR-PEG12) を作成した。正常マウスを用いた血中でのクリアランス試験では、最も重い ^{211}At 標識 Psyche-BR-PEG12 投与 1 分後の血中取り込み率は $4\% \text{ID/g}$ であるのに対し ^{211}At 標識 Psyche-BR(-PEG2) は $11.4\% \text{ID/g}$ と高い値を示した。よってポリエチレングリコールの長さが長くなる程 (分子量が増加するにつれて) 血中からのクリアランスは促進されることが明らかとなった。また異なる分子量のポリエチレングリコールを組み込んだ ^{211}At 標識ビスイミノビオチンの体内分布は、投与 1 分後では血液と肝臓、腎臓で分子量による系統的な差が認められたが、投与 1 時間後では分子量による違いはあまり認められなかった。

(2) アルブミンバインダーを付加した改変ビオチン化合物の合成

^{211}At 標識用改変ビオチン化合物を有機合成合成した標識前駆体およびヨウ素体の LC-MS 分析を行い、ともに高純度であることを確認した。引き続き ^{211}At の標識化を行い、血中クリアランスを評価していく。

(3) FITC 標識-Psyche を用いた細胞膜抗原と結合した抗 CEA scFv-Cupid との定量評価

CEA 発現量が高い胃がん細胞 MKN-45 において、抗 CEA scFv-Cupid を添加して 1 時間後に加えた FITC 標識-Psyche に対する特異的結合が認められた。しかし抗 CEA scFv-Cupid 添加 3 時間、6 時間後には結合量が減少し、24 時間後にはほとんど結合が確認できなかった。コントロール群である CEA 陰性の DLD1 細胞においては、特異的結合は認められなかった。以上の結果から、抗 CEA scFv-Cupid は CEA 陽性がん細胞に得的に結合するが、Psyche との結合は時間経過と共に減少し、細胞膜上の抗 CEA scFv-Cupid が内在化あるいは構造の変化が生じていることが示唆された。

(4) 分子動力学シミュレーションによるアビジン-改変ビオチン複合体の解析

シミュレーションの結果から、Psyche-B の構造揺らぎに比べ、Psyche-BR の構造揺らぎが大きいことが分かった。これは、Psyche-B と Cupid との結合に比べ、Psyche-BR との結合は不安定になっていることを意味する。特に、リンカー部分の揺らぎに違いが見られるので、リンカー長さなどの再調整により結合能が改善される可能性があると考えられる。

(5) 結晶構造解析による PsycheBR-Cupid 複合体の解析

研究協力者の溝端 (阪大) による X 線結晶構造解析の結果、分解能 1.23 \AA 、空間群: P1 のデータが取得できた。電子密度マップの解析の結果、Psyche-BR-iodine のリンカー部分のディスオーダーがひどく、リンカー部分は揺らいでいることが示唆された。また、Cupid の 88 番目のセリン残基との水素結がうまく形成できない箇所が見受けられた。このような結果から、Psyche-BR のリンカーが長すぎることによるリンカーのたわみが、Cupid と Psyche-BR の不安定な結合を生じさせていることが推察された。

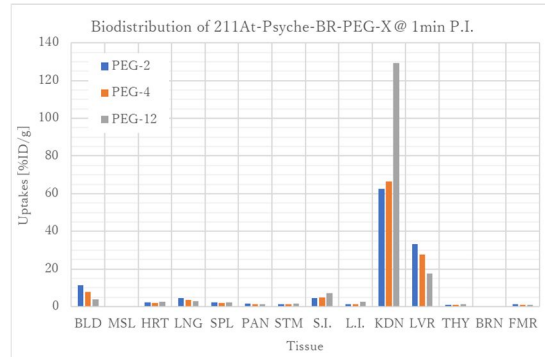


図2 投与 1 分後における ^{211}At -Psyche-BR-PEGX のマウス体内分布

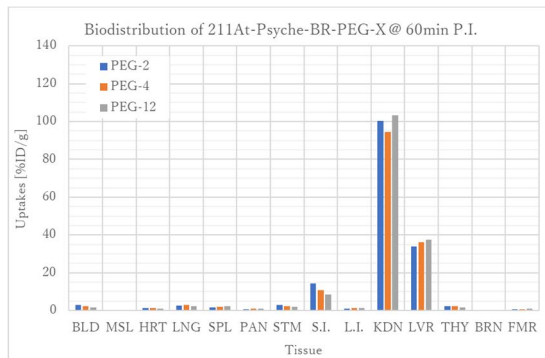


図3 投与 60 分後における ^{211}At -Psyche-BR-PEGX の

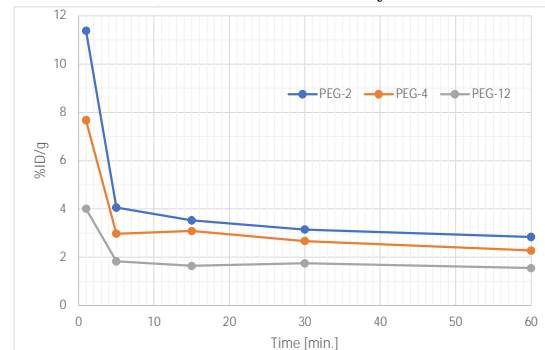


図4 Psyche-BR-PEGX の血中クリアランス

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tatsumi Toshifumi, Zhao Songji, Kasahara Akitomo, Aoki Miho, Nishijima Ken-ichi, Ukon Naoyuki, Kodama Tatsuhiko, Takahashi Kazuhiro, Sugiyama Akira, Washiyama Kohshin, Yamatsugu Kenzo, Kanai Motomu	4. 巻 108
2. 論文標題 In vivo-stable bis-iminobiotin for targeted radionuclide delivery with the mutant streptavidin	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 129803 ~ 129803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2024.129803	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 Radchenko V, Morgenstern A, Jalilian AR, Ramogida CF, Cutler C, Duchemin C, Hoehr C, Haddad F, Bruchertseifer F, Gausemel H, Yang H, Osso JA, Washiyama K, Czerwinski K, Leufgen K, Pruszynski M, Valzdorf O, Causey P, Schaffer P, Perron R, Maxim S, Wilbur DS, Stora T, Li Y.	4. 巻 62(11)
2. 論文標題 Production and Supply of β -Particle-Emitting Radionuclides for Targeted β -Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 1495-1503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2967/jnumed.120.261016	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 Ukon N, Zhao S, Washiyama K, Oriuchi N, Tan C, Shimoyama S, Aoki M, Kubo H, Takahashi K, Ito H.	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 Human dosimetry of free ^{211}At and meta- ^{211}At astatobenzylguanidine (^{211}At -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 鷲山幸信	4. 巻 35(2)
2. 論文標題 標的アイソトープ治療 (TRT) に有用なアルファ放射体の現状	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 102-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2745/dd.35.102	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Kohshin Washiyama, Toshifumi Tatsumi, Akira Sugiyama, Songji Zhao, 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 Synthesis and evaluation of 211At-labeled bis-iminobiotin for pretargeted alpha radioimmunotherapy
3. 学会等名 2022 SNMMI Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kohshin Washiyama, Toshifumi Tatsumi, Akira Sugiyama, Songji Zhao, 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 Synthesis of an 211At labelled bis-iminobiotin derivativewith enhanced plasma stability
3. 学会等名 2022 JSNM Annual Meeting
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鷲山幸信
2. 発表標題 核医学とその基礎としての放射化学の重要性～ 放射体との対話を通じて～
3. 学会等名 日本放射化学会第66回討論会（2022）（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kohshin Washiyama
2. 発表標題 R&D Status of Astatine-211 in Japan and at Fukushima Medical University
3. 学会等名 66th IAEA General Conference Side Event (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kohshin Washiyama, Toshifumi Tatsumi, Akira Sugiyama, Songji Zhao, 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
3. 学会等名 12th International Symposium on Targeted Alpha Therapy (国際学会)
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, Chengbo Tan, Taiki Joho, Noboru Oriuchi, Motomu Kanai, Kazuhiro Takahashi, Tatsuhiko Kodama
2. 発表標題 Development of a pre-targeting strategy of low-immunogenic mutated streptavidin with 211At labeled modified biotin for advanced cancer treatment
3. 学会等名 SNMMI 2020 Annual Meeting - Virtual Edition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鷺山幸信、粟生木美穂、巽俊文、山次健三、杉山暁、西嶋剣一、城竇大輝、高峰英、趙松吉、金井求、児玉龍彦、高橋和弘
2. 発表標題 放射体211At標識イミノピオチンの作成と安定性評価
3. 学会等名 日本放射化学会第64回討論会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鷺山幸信
2. 発表標題 加速器製造アルファ放射体を用いたアイソトープ治療への取り組み
3. 学会等名 日本原子力学会秋の年会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Kohshin Washiyama, Akira Sugiyama, Kenzo Yamatsugu, Songji Zhao, Toshifumi Tatsumi, Miho Aoki, Naoyuki Ukon, Saki Shimoyama, Ken-ichi Nishijima, Chengbo Tan, Taiki Joho, Fengying Gao, Noboru Oriuchi, Motomu Kanai, Kazuhiro Takahashi, Tatsuhiko Kodama
2. 発表標題	放射体 ²¹¹ Atを用いたプレターゲティング法による進行がんの治療
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

1. 発表者名	K. Washiyama, T. Tatsumi, S. Zhao, A. Sugiyama, M. Aoki, K. Yamatsugu, N. Ukon, K. Nishijima, S. Shimoyama, C. Tan, T. Joho, N. Oriuchi, M. Kanai, K. Takahashi, T. Kodama
2. 発表標題	Search for the optimal bis-iminobiotin for the pretargeting strategy using a mutated low immunogenic streptavidin
3. 学会等名	33th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Kohshin Washiyama, Akira Sugiyama, Songji Zhao, Toshifumi Tatsumi, Miho Aoki, Kenzo Yamatsugu, Ken-ichi Nishijima, Saki Shimoyama, Taiki Joho, Noboru Oriuchi, Motomu Kanai, Kazuhiro Takahashi, Tatsuhiko Kodama
2. 発表標題	Biodistribution and dosimetry studies for the optimization of pre-targeted radionuclide therapy using ²¹¹ At-labeled modified biotin
3. 学会等名	33th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Songji Zhao, Akira Sugiyama, Naoyuki Ukon, Saki Shimoyama, Toshifumi Tatsumi, Miho Aoki, Fengying Gao, Kenzo Yamatsugu, Ken-ichi Nishijima, Taiki Joho, Noboru Oriuchi, Kazuhiro Takahashi, Motomu Kanai, Tatsuhiko Kodama, Kohshin Washiyama
2. 発表標題	Evaluation of therapeutic effect of the targeted alpha therapy using Cupid- ²¹¹ At-labeled Psyche-B pretargeting system in a human gastric cancer cell xenograft
3. 学会等名	33th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 巽俊文, 山次健三, 清水洋平, 杉山暁, 趙松吉, 粟生木美穂, 西嶋剣一, 右近直之, 高橋和弘, 児玉龍彦, 鷺山幸信, 金井求
2. 発表標題 進行がん治療を指向した低免疫原性ストレプトアビジン変異体と 211At標識イミノピオチンを用いるプレターゲットングシステムの開発
3. 学会等名 反応と合成の進歩2020特別企画シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉山暁, 山次健三, 巽俊文, 鷺山幸信, 金井求, 児玉龍彦, 清水洋平, 溝端栄一, 井上豪
2. 発表標題 低免疫原性を持つストレプトアビジンとRI標識イミノピオチンを用いたプレターゲットング法の開発
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 粟生木美穂, 巽俊文, 西嶋剣一, 山次健三, 城寶大輝, 趙松吉, 杉山暁, 児玉龍彦, 高橋和弘, 金井求, 鷺山幸信
2. 発表標題 イミノピオチン誘導体の合成とアスタチン標識の検討
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 鷺山幸信, 巽俊文, 杉山暁, 粟生木美穂, 譚成博, 下山彩希, 山次健三, 金井求, 児玉龍彦, 趙松吉, 高橋和弘
2. 発表標題 プレターゲットングへの応用を目指した211At標識改変イミノピオチンの体内分布測定
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, 鷺山幸信, 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標識イミノビ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 趙松吉, 右近直之, 織内昇, 高峰英, 下山彩希, 高橋和弘, 巽俊文, 山次健三, 金井求, 杉山暁, 児玉龍彦
2. 発表標題 進行癌におけるCupidと211At標識Psyche-Bを用いたプレターゲットング法の治療効果評価
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 右近直之, 鷺山幸信, 趙松吉, 織内昇, 西嶋劍一, 城竇大輝, 下山彩希, 高橋和弘, 伊藤浩
2. 発表標題 新規イメージング技術を用いた 線放出核種の組織内局所線量評価の基礎検討
3. 学会等名 第58回アイソトープ・放射線研究発表会
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-bisiminobiotin pre-targeting system
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 秋光 信佳、溝口 勝	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京大学出版会	5. 総ページ数 288
3. 書名 福島復興知学講義	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 ビオチン改変二量体およびその利用	発明者 東京大学、サヴィッ ド・セラピューティ クス、福島県立医科	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-072117	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ビオチン改変二量体およびその利用	発明者 東京大学、サヴィッ ド・セラピューティ クス、福島県立医科	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/015299	出願年 2021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	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	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	山下 雄史 (Yamashita Takefumi) (50615622)	東京大学・先端科学技術研究センター・特任准教授 (12601)	

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	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)	
研究分担者	横山 明彦 (Yokoyama Akihiko) (80230655)	金沢大学・物質化学系・教授 (13301)	
研究分担者	趙 松吉 (Zhao Songji) (80374239)	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	巽 俊文 (Tatsumi Toshifumi) (80868232)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・特別研究員 (12601)	
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)	削除：2020年9月18日

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