

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08105

研究課題名（和文）からだに優しい 線核医学治療薬による難治性がんの克服

研究課題名（英文）Targeted alpha therapy for patients with tumor

研究代表者

白神 宜史（Shirakami, Yoshifumi）

大阪大学・放射線科学基盤機構・特任准教授（常勤）

研究者番号：00560400

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：211At標識アミノ酸誘導体（211At-XAMT）の創薬に成功した。211At-XAMTは、ボロノ基を導入した前駆体（Borono-XAMT）を原料として、温和な条件下で高収率で合成された（>90%）。Xは水酸基又はメトキシ基である（特許出願済：2022年9月）。211At-XAMTは、中性アミノ酸トランスポーター（LAT1）を発現するがん（乳がん、肺がん等）の治療に有用と期待される。特に化学療法に対して治療抵抗性（薬剤耐性）を示すがんに対して一層の治療効果が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた化合物は、腫瘍の治療薬として有用である。本化合物は211Atで標識された放射性医薬品であり、標的 線治療として新規の治療モダリティを提供する。標準治療による治療が奏功しない難治性の腫瘍、特に薬剤耐性の癌患者さんの次の治療ステップへの道を開くものとして期待される。従来、治療用の放射性医薬品は専ら海外からの輸入に頼っているが、世界情勢の変化による供給不安の課題がつきまとう。211Atはサイクロトロンによる製造技術が確立されているので、サイクロトロンを設置すればいつでもどこでも製造できる。日本にはアスタチン創薬の基盤技術が揃っているため、日本発の国産医薬品としての事業化に有利である。

研究成果の概要（英文）：We have successfully developed several new amino acid derivatives labelled with astatine-211 (211At-XAMT), which has an alkoxy group in the molecules, for targeted alpha therapy of cancers. Radiolabeling was performed using borono-astatine substitution reactions. The reaction proceeds efficiently in an aqueous solution at mild conditions without any toxic agents and organic solvents. The compounds demonstrated tumor growth suppression in mice with breast cancer and lung cancer, which highly expressed an amino acid transporter, LAT1, on the surface of tumor cells. The effect of treatment was more pronounced in drug-resistant tumors comparing to the untreated tumors. A patent application was filed in September 2022.

研究分野：核医学

キーワード：線 核医学治療 アスタチン 211At targeted alpha therapy radiotheranostics amino acids

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。

## 1. 研究開始当初の背景

$\alpha$ 線核医学治療は、新しいがん治療法として期待されている。研究代表者らは、既にアスタチン化ナトリウム ( $^{211}\text{At-NaAt}$ ) が甲状腺がんの治療に有望であることを動物実験で明らかにし、現在、医師主導治験に向けて準備中である。また研究代表者らは、腫瘍特異的に発現するアミノ酸トランスポーター (LAT1) を標的分子とするアスタチン化フェニルアラニン ( $^{211}\text{At-Phe}$ ) 及びアスタチン化- $\alpha$ -メチルチロシン ( $^{211}\text{At-AAMT}$ ) が脳腫瘍及びすい臓がんの優れた治療薬になりうることを動物実験で明らかにしている。上記化合物の特徴は、いずれも i) 低分子で、ii) がん細胞の膜表面に高発現する輸送体を介して細胞内に取り込まれる点である。しかしながら  $^{211}\text{At-Phe}$  及び  $^{211}\text{At-AAMT}$  は、いずれも体内の薬物動態が速やかである。したがってこれら  $^{211}\text{At}$  標識薬剤のがん細胞内における滞留時間を延ばすことができれば更なる治療効果の増強が期待できる。

$\alpha$ 線核医学治療の利点は、i) 非侵襲的であること (薬剤の静注のみ、患者の身体的負担が小さい)、ii) 副作用が少ないこと ( $\alpha$ 線の飛程が短いので周囲の正常組織への影響がほとんどない)、iii) 機序が単純であること (遺伝子変異の影響を受けにくい) 等が挙げられる (図1)。がんの治療法は着実に進歩しているが、甲状腺がんの一部には難治性と呼ばれる治療の難しいがんがある。また脳腫瘍やすい臓がんの5年生存率は低い (<10%)。このような既存の治療が難しいがんに対して、新しい機序に基づく  $\alpha$ 線核医学治療が役に立つのではないかと考えている。 $\alpha$ 線の飛程は50~100 $\mu\text{m}$ と大変短く、がん細胞1~2個分の距離である。したがって  $\alpha$ 線治療薬はがん細胞の細胞膜に結合するよりもむしろ細胞質に取り込まれる性質を有するもの、更に好ましくは細胞核又はDNAに直接作用する化合物のほうが細胞障害性能は高いと理論的に予想される。

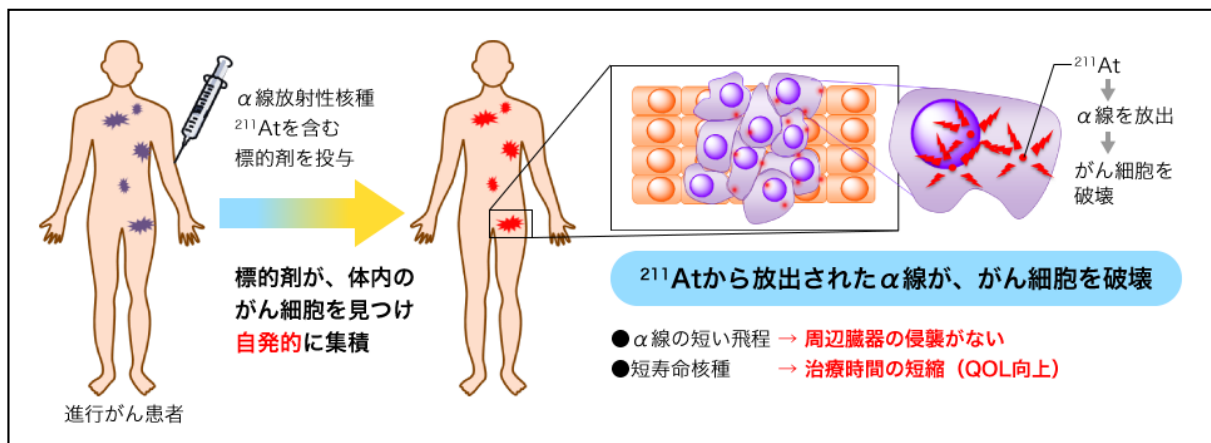


図1.  $\alpha$ 線核種 ( $^{211}\text{At}$ ) で標識された薬剤を用いる核医学治療

## 2. 研究の目的

本研究では、以下の条件を満たす次世代  $\alpha$ 線核医学治療薬の創薬を目指した。

- がん特異的な標的分子に高親和性を有する  $^{211}\text{At}$  標識化合物を創薬する
- 好ましくは複数のがんに共通して高発現する標的分子を選択する
- $^{211}\text{At}$  標識モチーフとしてボロノ置換芳香環を有する標識前駆体を利用する

研究代表者らは甲状腺がんの治療を適応とするアスタチン化ナトリウム ( $^{211}\text{At-NaAt}$ ) の医師主導治験を実施すべく、独立行政法人医療機器医薬品開発機構 (PMDA) との相談を行い、非臨床試験に着手した。国内外のいずれにおいても  $^{211}\text{At}$  標識医薬品はまだ承認されていない。後述のように、海外では  $^{211}\text{At}$  を抗体標識薬剤として開発を目指しているチームが複数

ある。しかしながら抗体の生物学的半減期が1週間前後に対して、 $^{211}\text{At}$ の物理的半減期ははるかに短い(7.2hr)。研究代表者らは、 $^{211}\text{At}$ の治療効果を最大限に発揮させるべく低分子化合物との組み合わせを選択した。

### 3. 研究の方法

$^{211}\text{At}$ -Phe 及び  $^{211}\text{At}$ -AAMT をリード化合物として種々の化学修飾(構造展開)を行い、薬物動態の優れた開発候補を創薬することを目的とする。新化合物のデザインに際しては、研究代表者らが発見したボロノ基置換芳香環を  $^{211}\text{At}$  標識用の scaffold として導入する。化合物の物理化学的性能は、合成収率、バイアル内および生体内安定性により評価する。また生物学的性能(がん治療効果)は、がん細胞取り込み実験、がん細胞移植マウスによる薬物動態試験により評価する。

### 4. 研究成果

新規  $^{211}\text{At}$  標識アミノ酸誘導体( $^{211}\text{At}$ -XAMT)の創薬に成功した(図 2b)。 $^{211}\text{At}$ -XAMT は、ボロノ基を導入した前駆体(Borono-XAMT)を原料として、ヨウ化カリウム存在下で  $^{211}\text{At}$  水溶液を添加することにより、温和な条件下で合成された(合成収率>80%)。更に、同標識体を含む反応液を固相抽出カートリッジ(Oasis HLB)に捕集・溶出したところ、高純度の精製物が得られた(放射化学的純度>95%)。以上の成果について特許出願の準備中である。 $^{211}\text{At}$ -XAMT は、中性型アミノ酸トランスポーター(LAT1)を発現するがん(乳がん、肺がん等)の治療に有用と期待される。そこで、細胞実験及び動物実験により生物学的評価を実施した。その結果、 $^{211}\text{At}$ -XAMT は LAT1 に親和性があり、かつ特異的にがん細胞に取り込まれることを確認した。また乳がん移植マウスに  $^{211}\text{At}$ -XAMT を投与したところ、腫瘍の増殖抑制効果が示された(特許出願済み:2022年9月21日)。今後は、臨床試験に用いるのに最適な化合物を選択すべく、スクリーニング実験を進める予定である。並行して、前立腺がんの治療を効能とする  $^{211}\text{At}$  標識ペプチド化合物4種類を合成した。そのうち  $^{211}\text{At}$ -PSMA5 は、前立腺がん(LNCaP)移植マウスの腫瘍に高集積すること(>20%ID/g)、および腫瘍の増殖抑制効果を確認した。本技術の特許を出願した(2021年7月30日)。

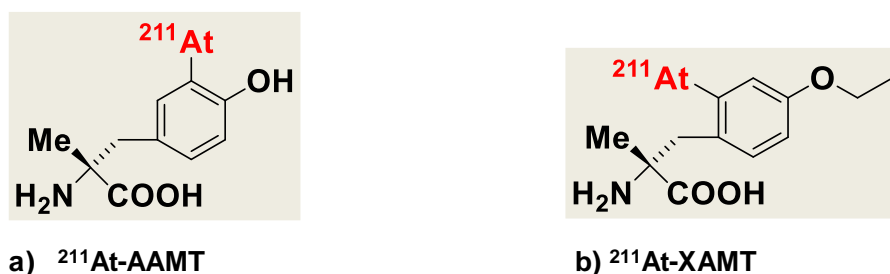


図2. アミノ酸トランスポーター(LAT1)を標的分子とする $^{211}\text{At}$ 治療薬(候補)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 Kaneda Nakashima Kazuko, Zhang ZiJian, Manabe Yoshiyuki, Shimoyama Atsushi, Kabayama Kazuya, Watabe Tadashi, Kanai Yoshikatsu, Ooe Kazuhiro, Toyoshima Atsushi, Shirakami Yoshifumi, Yoshimura Takashi, Fukuda Mitsuhiro, Hatazawa Jun, Nakano Takashi, Fukase Koichi, Shinohara Atsushi	4. 巻 112
2. 論文標題 Emitting cancer therapy using <sup>211</sup> At AAMT targeting LAT1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1132 ~ 1140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14761	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 Shirakami Yoshifumi, Watabe Tadashi, Obata Honoka, Kaneda Kazuko, Ooe Kazuhiro, Liu Yuwei, Teramoto Takahiro, Toyoshima Atsushi, Shinohara Atsushi, Shimosegawa Eku, Hatazawa Jun, Fukase Koichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Synthesis of [ <sup>211</sup> At]4-astato-L-phenylalanine by dihydroxyboryl-astatine substitution reaction in aqueous solution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92476-6	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 Watabe Tadashi, Kaneda-Nakashima Kazuko, Shirakami Yoshifumi, Kadonaga Yuichiro, Ooe Kazuhiro, Wang Yang, Haba Hiromitsu, Toyoshima Atsushi, Cardinale Jens, Giesel Frederik L., Tomiyama Noriyuki, Fukase Koichi	4. 巻 50
2. 論文標題 Targeted <sup>211</sup> At-therapy using astatine ( <sup>211</sup> At)-labeled PSMA1, 5, and 6: a preclinical evaluation as a novel compound	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	6. 最初と最後の頁 849 ~ 858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00259-022-06016-z	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

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 白神宜史、角永悠一郎、渡部直史、兼田加珠子、神野直哉、大江一弘、羽場宏光、豊嶋厚史、深瀬浩一
2. 発表標題 211At標識PSMA誘導体による前立腺がん 線核医学治療
3. 学会等名 第5回日本核医学会分科会 放射性薬品科学研究会 第21回放射性医薬品・画像診断薬研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshifumi Shirakami, Tadashi Watabe, Yuichiro Kadonaga, Kazuo Kaneda, Kazuhiro Ooe, Yang Wang, Hiromitsu Haba, Atsushi Toyoshima, Koichi Fukase
2. 発表標題 Synthesis and preclinical evaluation of PSMA ligands labeled with astatine-211
3. 学会等名 SNMMI2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 放射標識された化合物およびその用途	発明者 白神宜史、兼田加珠子、角永悠一郎、他	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-125774	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ボロン酸化合物およびその製造方法	発明者 白神宜史、兼田加珠子、渡部直史、角永悠一郎	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-052352	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 放射標識されたチロシン誘導体及びその用途	発明者 兼田加珠子、白神宜史、角永悠一郎、豊嶋厚史、深瀬浩一、長田	権利者 大阪大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-150608	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

研究プロジェクト：アルファ線核医学治療法開発プロジェクト  
<https://www.irs.osaka-u.ac.jp/project/>  
短寿命RI供給プラットフォーム  
<http://www.rcnp.osaka-u.ac.jp/~ripf/>  
QISS  
<https://www.rcnp.osaka-u.ac.jp/~qiss/>

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	兼田 加珠子 (中島加珠子)  (Kaneda-Nakashima Kazuko)  (00533209)	大阪大学・理学研究科・教授    (14401)	

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