

令和 6 年 5 月 17 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07659

研究課題名（和文）mGluR1を標的とする 線Radio-theranosticsシステムの確立

研究課題名（英文）Construction of a mGluR1-targeted radiotheranostic system for tumor-agnostic cancer treatment

研究代表者

謝 琳 (Xie, Lin)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・主任研究員

研究者番号：30623558

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、多くのがん種に異常発現する癌蛋白質“代謝型グルタミン酸受容体1型（mGluR1）”を標的に、オリジナルのPET診断薬18F-FITMを 線治療薬211At-AITMとセットにし、ヒトがん種横断的な 線Radio-theranosticsシステムを確立することを目指した。その結果、多様な担がんモデルに対して、18F-FITMはPETでmGluR1陽性がんを検出することができた。また、 線治療薬211At-AITMを1回投与しただけで、がん種に関わらず、mGluR1陽性の全てのがんにおいて顕著な副作用がなく、強力かつ持続的な抗腫瘍効果を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題により、日本発のがんmGluR1創薬シーズに基づき、 線治療薬211At-AITMがmGluR1陽性がんへのがん種横断的な抗腫瘍効果と安全性を示したことを実証した。また、mGluR1の発現を標的としたPET診断薬18F-FITMの有用性を同定した。さらに、構築した18F-FITMと211At-AITMのRadio-theranosticsシステムは、幅広いがん種に対してPET診断に基づくmGluR1の発現解析による強力かつ安全な個別化治療法となり、プレシジョン・メディシンの実現に貢献すると期待できる。

研究成果の概要（英文）：Metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1), a crucial mediator in glutamatergic signaling, is aberrantly overexpressed as an oncoprotein in various human tumors, while being absent in normal peripheral organs. This makes mGluR1 a widely applicable target for theranostics in oncology. In this study, we developed an mGluR1-targeted radiotheranostic system for cancer treatment, which holds promise for tumor-agnostic applications. We combined the PET diagnostic radiopharmaceutical 18F-FITM with the β -emitting therapeutic radiopharmaceutical 211At-AITM. Our findings indicate that PET imaging using 18F-FITM has the potential to detect mGluR1 expression in various types of cancer. Additionally, administration of a single dose of 211At-AITM resulted in significant and long-lasting anti-tumor effects with minimal toxicity in mGluR1-positive pan-cancers, regardless of their tissue origin.

研究分野：核医学

キーワード：代謝型グルタミン酸受容体1型 Radio-theranostics PET診断薬 線治療薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

急速に進むゲノム解析技術の進展及び Radio-theranostics の登場により、がん医療は、従来の“がん種別で薬を処方する”時代から“遺伝子で薬を処方する”プレジジョン・メディシン時代に突入しつつある。Radio-theranostics とは、同一の基本構造を有する運搬体に診断、または治療に使う放射性核種 (RI) を付け替えることにより、がんのイメージング診断からシームレスに標的アイソトープ治療 (TRT) へ直結する診断・治療一体化を行う核医学技術である。同一の基本構造を有する RI 薬剤を用いることにより、がんの診断を治療と融合し、がん患者個人の生体情報を診ながら、最適な治療を最適なタイミングで行うことはプレジジョン・メディシンの実践によく合致する。また、ゲノム情報との融合により、Radio-theranostics は、強力ながん治療法として受け入れられ、注目すべき成果を得ている。その中で線による治療は飛程が短く、多用の線治療でしばしば問題となる骨髄抑制を起こさず、強い生物学的効果を示すため、次世代のがん治療戦略に大きく期待されている。しかしながら、日本で利用されている線 Radio-theranostics システムはすべて輸入されたものであり、自国開発が積極的に進んでいる海外に比べ、本邦国内での対応が遅れていると言わざるを得ない。

我々はこれまでに世界で初めて、癌蛋白質“mGluR1”に焦点を絞り、Radio-theranostics の核となる同一低分子化合物の骨格を持つ PET 診断薬 ^{18}F -FITM と線 TRT 薬 ^{211}At -AITM の開発に成功した。 ^{18}F -FITM は PET 診断薬として、 ^{211}At -AITM は線治療薬として、mGluR1 陽性がんの診断・治療に有用であることが明らかとなった。一方、ここで得られた成果はマウス由来の腫瘍モデルであり、今後日本発のがん mGluR1 創薬シーズ並びに Radio-theranostics 創薬成果を速やかに臨床へ展開するため、ヒトがん種横断的で多様な担がんモデルに対する有用性を実証しなければならない。また、線治療は劇的な抗がん作用を持つ一方、安全性が必ず明確でない。そのため、臨床実用性を目指す Radio-theranostic システムを構築する際に、治療効果の最大化をはかりながら安全性を担保する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、日本発の Radio-theranostics 創薬成果の実用化を目指して、独自開発の PET 診断薬 ^{18}F -FITM を線治療薬 ^{211}At -AITM とセットにし、ヒトメラノーマ、乳がん、大腸がんを対象とするがん種横断的な線 Radio-theranostics システムを確立することを目指した。

3. 研究の方法

(1) がん患者における腫瘍の mGluR1 の発現頻度の解析

米国の The Cancer Genome Atlas (TCGA) データベースに公開された 32 種類のがん (合計臨床検体数: 10,967) のシーケンスデータをダウンロードし (<https://cancergenome.nih.gov/>)、GraphPad Prism 8 を用いてプロットに変換し、統計解析を行う。mGluR1 の発現状態に基づき、mGluR1 陽性がん と mGluR1 陰性がん の 2 つの亜集団に分類する。

(2) がん種横断的にヒト担がんモデルの樹立及び放射性薬剤 ^{18}F -FITM と ^{211}At -AITM の合成

ヒト浸潤性乳がん (トリプルネガティブ乳がん) 由来の細胞株である MDA-MB231 や、膵臓がん由来の細胞株である MIA PaCa2 と PANC1、悪性黒色腫由来の細胞株である A375、Bowes、と A2058、大腸がん由来の細胞株である DLD1 を入手し、mGluR1 遺伝子の発現をリアルタイム RT-PCR 及び免疫染色を用いてそれぞれ評価する。また、これらのヒト由来のがん細胞を雄 BALB/c nude マウスの左前肢腋窩に皮下移植し、移植後 7 日目に腫瘍体積が 50mm^3 以上の個体を選別し、

動物評価実験を行う。さらに、既存の標識合成装置を用い、¹⁸F-FITM と ²¹¹At-AITM を定常的に製造する。

(3) ヒトがんモデルに対する ²¹¹At-AITM の抗腫瘍効果と安全性評価

各種ヒトがん細胞株を移植したモデルマウスに、²¹¹At-AITM (2.96 MBq) を尾静脈から1回投与し、30日間にわたりがんの大きさを測定する。また、安全性評価については、²¹¹At-AITM の投与前後に体重、外周血球数の変化、肝機能及び腎機能を経時的に測定する。

(4) ²¹¹At-AITM の抗腫瘍機序の解析

免疫染色およびリアルタイム RT-PCR により、²¹¹At-AITM 投与前と投与後の2、7、および30日目の mGluR1 陽性がん と mGluR1 陰性がん組織における mGluR1 や Ki67 などの関連蛋白質や遺伝子の発現変化を調べる。

(5) ¹⁸F-FITM/²¹¹At-AITM を用いた Radio-theranostics システムの構築

メラノーマ担癌マウスに対して、¹⁸F-FITM または ²¹¹At-AITM を静脈内投薬し、ex vivo 解剖実験により ¹⁸F-FITM と ²¹¹At-AITM の体内動態の類似性を評価する。また、¹⁸F-FITM PET により腫瘍内の放射能濃度を経時的に測定し、その結果を定量解析し、¹⁸F-FITM PET 画像のシグナル強度と ²¹¹At-AITM の体内動態、治療効果との関連性を解析する。

4. 研究成果

(1) mGluR1 は多くのヒトがん種に異常発現

32種類のがん(合計臨床検体数:10,967)において、mGluR1 遺伝子の発現頻度を解析した結果、27.03%から100%までばらつきがあるが、全てのがん種で mGluR1 の発現が確認された(表1)。そのため、mGluR1 ががんの診断・治療法の開発にとって有望な標的になると期待された。

| ヒトがん種 | mGluR1検出の割合 | mGluR1の発現(人数) | | 検体数(人数) |
|-----------------|-------------|---------------|-----|---------|
| | | 陽性 | 陰性 | |
| 低悪性度神経膠腫 | 100.00% | 514 | 0 | 514 |
| 嫌色素性腎細胞がん | 100.00% | 65 | 0 | 65 |
| 甲状腺がん | 98.40% | 492 | 8 | 500 |
| 皮膚メラノーマ | 97.32% | 436 | 12 | 448 |
| 褐色細胞腫・パラングリオーマ | 97.19% | 173 | 5 | 178 |
| 肉腫 | 96.86% | 247 | 8 | 255 |
| 中皮腫 | 96.55% | 84 | 3 | 87 |
| 乳がん | 96.13% | 1042 | 42 | 1084 |
| 精巣胚細胞腫瘍 | 95.97% | 143 | 6 | 149 |
| 淡明細胞型腎細胞がん | 95.90% | 491 | 21 | 512 |
| 子宮癌肉腫 | 94.74% | 54 | 3 | 57 |
| 乳頭状腎細胞癌 | 94.70% | 268 | 15 | 283 |
| 肺扁平上皮がん | 92.40% | 450 | 37 | 487 |
| 膵臓がん | 88.04% | 162 | 22 | 184 |
| ブドウ膜黒色腫 | 87.50% | 70 | 10 | 80 |
| 食道癌 | 84.07% | 153 | 29 | 182 |
| 子宮体がん | 82.42% | 436 | 93 | 529 |
| 肺腺がん | 81.98% | 464 | 102 | 566 |
| 胃がん | 80.68% | 355 | 85 | 440 |
| 胸腺がん | 80.49% | 99 | 24 | 123 |
| 前立腺癌 | 78.95% | 390 | 104 | 494 |
| 胆管癌 | 75.00% | 27 | 9 | 36 |
| 副腎皮質癌 | 73.91% | 68 | 24 | 92 |
| 頭頸部扁平上皮癌 | 73.23% | 383 | 140 | 523 |
| 膀胱尿路上皮癌 | 66.91% | 275 | 136 | 411 |
| びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 | 66.67% | 32 | 16 | 48 |
| 大腸がん | 63.80% | 379 | 215 | 594 |
| 肝細胞がん | 63.17% | 235 | 137 | 372 |
| 子宮頸癌 | 59.60% | 177 | 120 | 297 |
| 急性骨髄性白血病 | 58.50% | 117 | 83 | 200 |
| 卵巣漿液性嚢胞腺癌 | 49.74% | 291 | 294 | 585 |
| 膠芽腫 | 27.03% | 160 | 432 | 592 |

表1. 32種類のがん患者における腫瘍中のmGluR1検出の頻度

(2) がん種横断的にヒト担がんモデルに対する ^{211}At -AITM の抗腫瘍効果と安全性

高品質な mGluR1 放射性薬剤 ^{18}F -FITM と ^{211}At -AITM を合成して、安定的製剤を作成した。 ^{211}At -AITM を用いて、ヒトメラノーマ、乳がん、すい臓がん、大腸がんにするがん種横断的な治療効果を検証した。各種ヒトがん細胞株を移植したモデルマウスに、 ^{211}At -AITM (2.96 MBq) を尾静脈から 1 回投与し、30 日間にわたって腫瘍の大きさを測定した。その結果、 ^{211}At -AITM を投与した mGluR1 陽性がん群は、投与していないコントロール群や mGluR1 陰性がん群に比較して、乳がん、膵臓がん、メラノーマおよび大腸がんの全てにおいて腫瘍の増殖が抑制され、その効果が 30 日間持続した (図 1)。特に、乳がんと膵臓がんにおいては ^{211}At -AITM を投与した群のうち、半数以上の個体で投与後 2~3 週間で腫瘍の消失が確認された。なお、 ^{211}At -AITM を投与した全ての群において、副作用として懸念される体重減少、血液毒性、肝機能や腎機能の低下は認めなかった。以上の結果から、 ^{211}At -AITM TRT は mGluR1 が発現するがん種に対して、抗腫瘍効果を発揮することが明らかとなった

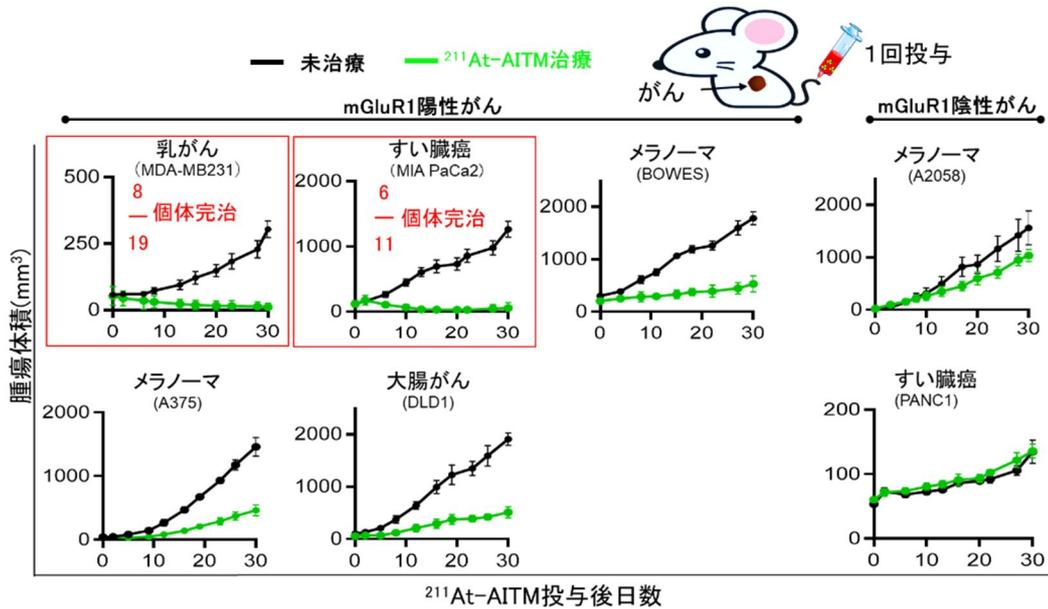


図 1. ^{211}At -AITM 投与による抗腫瘍効果の比較

(3) 持続的な抗腫瘍効果をもたらすメカニズムの解明

TRT 薬物ががん細胞に対する作用機序として、薬剤から放出される放射線が DNA を損傷し、数日以内に細胞死を誘導されることが知られている。 ^{211}At -AITM による抗腫瘍効果が 30 日と長期にわたり持続したため、DNA 損傷のほかに何らかの作用があるかと思案した。そこで、 ^{211}At -AITM による抗腫瘍効果の作用機序を解明するため、投与後 2、7、および 30 日目の mGluR1 陽性がん と mGluR1 陰性がんの組織切片を免疫染色した。その結果、投与後 2 日目に癌蛋白質 mGluR1 とがん細胞の増殖能を示すマーカーである Ki67 の発現が低下し始め、7 日目に降も低

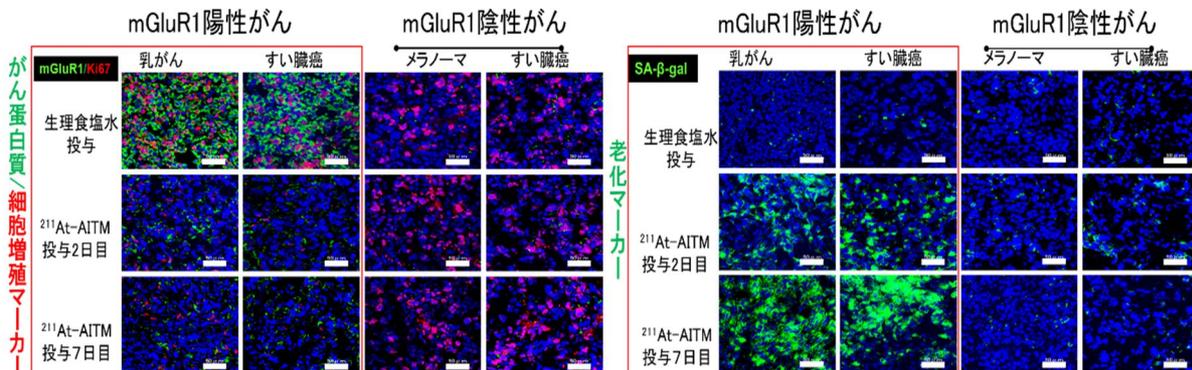


図 2. ^{211}At -AITM 投与後のがん組織切片の免疫染色結果

いレベルを維持していた。一方、細胞老化を示すマーカーである SA-β-gal は、2 日目と 7 日目に発現が増加し、その後も高いレベルを維持していた（図 2）。

SA-β-gal が発現することは、その細胞における老化が進行していることを示す。そこで、細胞老化随伴分泌現象の因子であり、がん細胞の増殖、転移にも強く関わる血管内皮細胞増殖因子（VEGFA）と上皮間葉転換因子（MET）など関連因子の発現を調べた。その結果、²¹¹At-AITM 投与後に VEGFA と MET の発現が著しく低下した。以上の結果より、²¹¹At-AITM による顕著かつ持続的な抗腫瘍効果は、従来から知られている β 線による DNA 損傷作用に、がん蛋白質 mGluR1 の発現低下や、がん細胞の老化促進に伴う増殖抑制作用が加えられて発揮されると考えられた（図 3）。

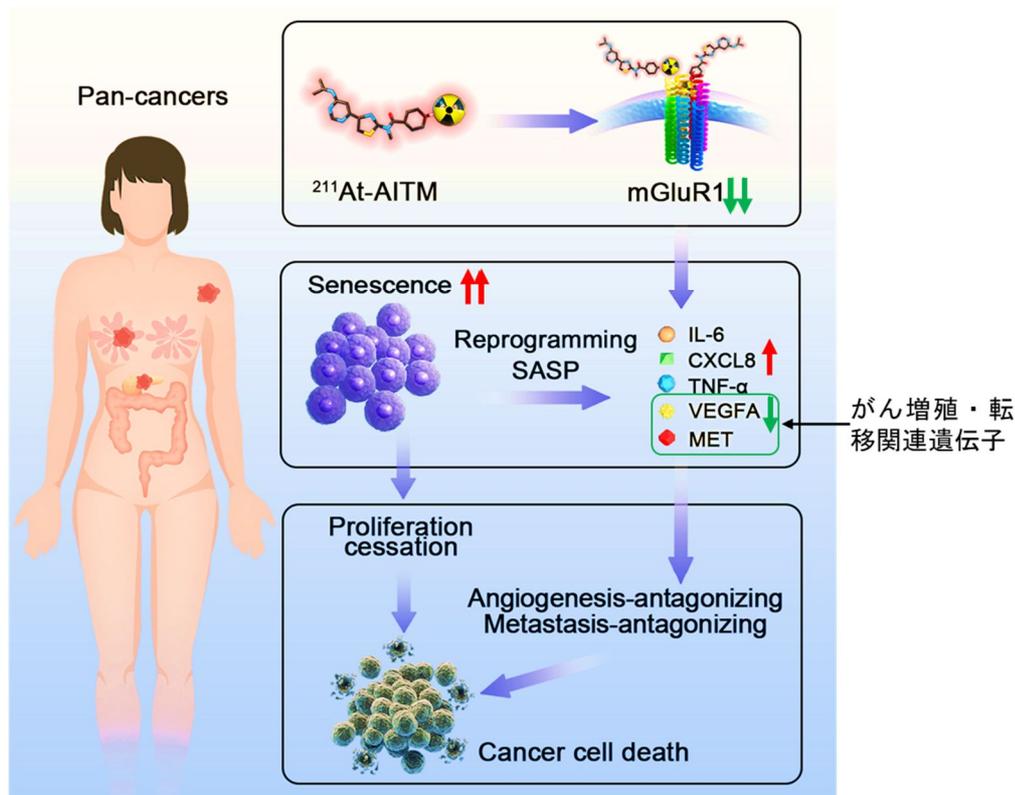


図3： ²¹¹At-AITMの新たな抗がん作用メカニズム

(4) Radio-theranostics システムの構築

mGluR1 陽性のメラノーマ担癌マウスに対して、¹⁸F-FITM と ²¹¹At-AITM の体内動態の類似性を評価した。その結果、¹⁸F-FITM は mGluR1 陽性の標的腫瘍だけではなく、脳内でも高い放射能の取り込みを示した。このことは ¹⁸F-FITM による標的腫瘍及び他の器官や組織に対する検出選択性の減少をもたらした。このため、¹⁸F-FITM が mGluR1 陽性がんの特定の検出に役立つと考えられるが、腫瘍内の mGluR1 発現を定量化し、PET の画像から ²¹¹At-AITM の安全性及び抗腫瘍治療効果を判定する際に、過小評価のリスクが臨床試験で考慮されるべきである。今後は、この課題に対処するために、放射性薬剤としての体内動態の改良やラジオセラノスティクスシステムの最適化に取り組みながら、やがてヒトへの応用に向けて研究を進めていく予定である。

上記の研究により、日本発の β 線治療薬 ²¹¹At-AITM が mGluR1 陽性がんに対するがん種横断的な抗腫瘍効果と安全性を初めて実証した。また、mGluR1 の発現を標的とした PET 診断薬 ¹⁸F-FITM の有用性を同定し、構築した ¹⁸F-FITM と ²¹¹At-AITM の Radio-theranostics システムは、幅広いがん種に対して PET 診断に基づく mGluR1 の発現解析による強力かつ安全な個別化治療プラットフォームとなり、プレジジョン・メディシンの実現に貢献すると期待される。

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 10件 / うちオープンアクセス 10件）

| | |
|---|---------------------------------|
| 1. 著者名 Xie Lin, Hu Kuan, Duo Yanhong, Shimokawa Takashi, Kumata Katsushi, Zhang Yiding, Jiang Cuiping, Zhang Lulu, Nengaki Nobuki, Wakizaka Hidekatsu, Cao Yihai, Zhang Ming-Rong | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Off-tumor ID01 target engagements determine the cancer-immune set point and predict the immunotherapeutic efficacy | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer | 6. 最初と最後の頁 e002616 ~ e002616 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-002616 | 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 Shi Xiumin, Li Qing, Zhang Lulu, Hanyu Masayuki, Xie Lin, Hu Kuan, Nagatsu Kotaro, Zhang Chuan, Wu Zhengcan, Wang Feng, Zhang Ming-Rong, Yang Kai, Zhu Ran | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 211At-Labeled Polymer Nanoparticles for Targeted Radionuclide Therapy of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor (GIPR)-Overexpressed Cancer | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry | 6. 最初と最後の頁 1763 ~ 1772 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.1c00263 | 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 Rong Jian, Mori Wakana, Xia Xiaotian, Schafroth Michael A., Zhao Chunyu, Van Richard S., Yamasaki Tomoteru, Chen Jiahui, Xiao Zhiwei, Haider Ahmed, Ogasawara Daisuke, Hiraishi Atsuto, Shao Tuo, Zhang Yiding, Chen Zhen, Pang Fuwen, Hu Kuan, Xie Lin, Fujinaga Masayuki, Kumata Katsushi | 4. 巻 64 |
| 2. 論文標題 Novel Reversible-Binding PET Ligands for Imaging Monoacylglycerol Lipase Based on the Piperaziny Azetidine Scaffold | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry | 6. 最初と最後の頁 14283 ~ 14298 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c00747 | 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 Hu Kuan, Ma Xiaohui, Xie Lin, Zhang Yiding, Hanyu Masayuki, Obata Honoka, Zhang Lulu, Nagatsu Kotaro, Suzuki Hisashi, Shi Rui, Wang Weizhi, Zhang Ming-Rong | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Development of a Stable Peptide-Based PET Tracer for Detecting CD133-Expressing Cancer Cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ACS Omega | 6. 最初と最後の頁 334 ~ 341 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.1c04711 | 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 Xiao Zeyu, Wang Duo, Wang Chan, Chen Zerong, Huang Cuiqing, Yang Yuan, Xie Lin, Zhang Lulu, Xu Lingling, Zhang Ming-Rong, Hu Kuan, Li Zhou, Luo Liangping | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 PEIGel: A biocompatible and injectable scaffold with innate immune adjuvanticity for synergized local immunotherapy | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Materials Today Bio | 6. 最初と最後の頁 100297 ~ 100297 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mtbio.2022.100297 | 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 Hu Kuan, Wu Wenyu, Xie Lin, Geng Hao, Zhang Yiding, Hanyu Masayuki, Zhang Lulu, Liu Yinghuan, Nagatsu Kotaro, Suzuki Hisashi, Guo Jialin, Wu Yundong, Li Zigang, Wang Feng, Zhang Mingrong | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Whole-body PET tracking of a d-dodecapeptide and its radiotheranostic potential for PD-L1 overexpressing tumors | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Acta Pharmaceutica Sinica B | 6. 最初と最後の頁 1363 ~ 1376 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.apsb.2021.09.016 | 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 Xie Lin, Zhang Lulu, Hu Kuan, Hanyu Masayuki, Zhang Yiding, Fujinaga Masayuki, Minegishi Katsuyuki, Ohkubo Takayuki, Nagatsu Kotaro, Jiang Cuiping, Shimokawa Takashi, Ashisuke Kazuma, Okonogi Noriyuki, Yamada Shigeru, Wang Feng, Wang Rui, Zhang Ming-Rong | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 A 211At-labelled mGluR1 inhibitor induces cancer senescence to elicit long-lasting anti-tumor efficacy | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Cell Reports Medicine | 6. 最初と最後の頁 100960 ~ 100960 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xcrm.2023.100960 | 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 Rong Jian, Yamasaki Tomoteru, Li Yinlong, Kumata Katsushi, Zhao Chunyu, Haider Ahmed, Chen Jiahui, Xiao Zhiwei, Fujinaga Masayuki, Hu Kuan, Mori Wakana, Zhang Yiding, Xie Lin, Zhou Xin, Collier Thomas L., Zhang Ming-Rong, Liang Steven | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Development of Novel 11C-Labeled Selective Orexin-2 Receptor Radioligands for Positron Emission Tomography Imaging | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters | 6. 最初と最後の頁 1419 ~ 1426 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.3c00320 | 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 Zhang Yiding, Kumata Katsushi, Xie Lin, Kurihara Yusuke, Ogawa Masanao, Kokufuta Tomomi, Nengaki Nobuki, Zhang Ming-Rong | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 The Glutaminase-1 Inhibitor [11C-carbonyl]BPTES: Synthesis and Positron Emission Tomography Study in Mice | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Pharmaceuticals | 6. 最初と最後の頁 963 ~ 963 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph16070963 | 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 Zhang Lulu, Zhang Siqi, Wu Jiang, Wang Yanrong, Wu Yuxuan, Sun Xiaona, Wang Xingkai, Shen Jieting, Xie Lin, Zhang Yiding, Zhang Hailong, Hu Kuan, Wang Feng, Wang Rui, Zhang Ming-Rong | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Linear Peptide-Based PET Tracers for Imaging PD-L1 in Tumors | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics | 6. 最初と最後の頁 4256 ~ 4267 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00382 | 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 Chen Zhen, Chen Jiahui, Mori Wakana, Yi Yongjia, Rong Jian, Li Yinlong, Leon Erick R. Calderon, Shao Tuo, Song Zhendong, Yamasaki Tomoteru, Ishii Hideki, Zhang Yiding, Kokufuta Tomomi, Hu Kuan, Xie Lin, Josephson Lee, Van Richard, Shao Yihan, Factor Stewart, Zhang Ming-Rong, Liang Steven H. | 4. 巻 67 |
| 2. 論文標題 Preclinical Evaluation of Novel Positron Emission Tomography (PET) Probes for Imaging Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry | 6. 最初と最後の頁 2559 ~ 2569 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.3c01687 | 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 |

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 謝 琳, Hu Kuan, 熊田 勝志, 脇坂 秀克, 張 一鼎, 念垣 信樹, 下川 卓志, 張 明栄 |
| 2. 発表標題 11C-L-1MTTrp-PETによるメラノーマ免疫化学療法における免疫応答判定 |
| 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 破入 正行, 峯岸 克行, 門間 あゆみ, 謝 琳, Hu Kuan, 張 一鼎, 藤永 雅之, 永津 弘太郎, 張 明栄 |
| 2. 発表標題 TRT薬剤「 ²¹¹ At-AITM」合成法の改良 |
| 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 Hu Kuan, Xie Lin, Yiding Zhang, Hanyu Masayuki, Zhang Ming-Rong |
| 2. 発表標題 Imaging urokinase plasminogen activator with a cyclic peptide-based PET tracer |
| 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 Hu Kuan, Xie Lin, Hanyu Masayuki, Yiding Zhang, Zhang Ming-Rong |
| 2. 発表標題 PET imaging of PD-L1 overexpressing tumors with a ⁶⁸ Ga labeled D-dodecapeptide |
| 3. 学会等名 eSRS, Society of Radiopharmaceutical Sciences (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hanyu Masayuki, Xie Lin, Yiding Zhang, Minegishi Katsuyuki, Kadoma Ayumi, Hu Kuan, Fujinaga Masayuki, Nagatsu Kotaro, Ishioka Noriko, Zhang Ming-Rong |
| 2. 発表標題 Synthesis and evaluation of At-211 labeled TRT-radiopharmaceuticals (At-AITM) for melanoma with overexpressed metabotropic glutamate receptor 1. |
| 3. 学会等名 13th congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Xie Lin, Hanyu Masayuki, Fujinaga Masayuki, Lulu Zhang, Yiding Zhang, Mori Wakana, Hu Kuan, Minegishi Katsuyuki, Nagatsu Kotaro, Zhang Ming-Rong |
| 2. 発表標題 Development of metabotropic glutamate receptor 1-targeted radiopharmaceuticals for theranostics of melanoma |
| 3. 学会等名 13th congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 謝 琳, 破入 正行, 藤永 雅之, 張 一鼎, 張 露露, 森 若菜, Hu Kuan, 峯岸 克行, 永津 弘太郎, 張 明栄 |
| 2. 発表標題 癌蛋白質mGluR1に基づくラジオセラノスティクス薬剤の開発 |
| 3. 学会等名 第62回日本核医学会学術総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 破入 正行, 謝 琳, 張 一鼎, 峯岸 克行, 門間 あゆみ, Hu Kuan, 藤永 雅之, 永津 弘太郎, 石岡 典子, 張 明栄 |
| 2. 発表標題 TRT薬剤 ²¹¹ At-AITM誘導体の合成と評価 |
| 3. 学会等名 第62回日本核医学会学術総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Xie Lin, Hanyu Masayuki, Fujinaga Masayuki, Lulu Zhang, Yiding Zhang, Mori Wakana, Hu Kuan, Minegishi Katsuyuki, Nagatsu Kotaro, Kawamura Kazunori, Zhang Ming-Rong |
| 2. 発表標題 Theranostics of melanoma targeting metabotropic glutamate receptor 1 with a novel small-molecular radiopharmaceutical pair |
| 3. 学会等名 SNMMI2022 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 謝 琳, 破入 正行, 張 一鼎, 藤永 雅之, 峯岸 克行, 大久保 崇之, 永津 弘太郎, 下川 卓志, 足助 一真, 張 明栄 |
| 2. 発表標題 mGluR1陽性ヒト癌に対する211At-AITMによる標的アイソトープ治療の検証 |
| 3. 学会等名 第63回日本核医学会学術総会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Xie Lin, Hanyu Masayuki, Yiding Zhang, Lulu Zhang, Fujinaga Masayuki, Minegishi Katsuyuki, Takayuki Ohkubo, Nagatsu Kotaro, Zhang Ming-Rong |
| 2. 発表標題 211At-AITM RPT: a tumor agnostic therapeutic strategy for mGluR1 positive human cancers |
| 3. 学会等名 SNMMI2023 (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Xie Lin |
| 2. 発表標題 Novel Theranostic Radiopharmaceuticals Targeting Metabotropic Glutamate Receptor 1 for Precision Medicine in Oncology |
| 3. 学会等名 International Conference on Interdisciplinary Life Sciences 2023 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Xie Lin, Hanyu Masayuki, Yiding Zhang, Lulu Zhang, Fujinaga Masayuki, Minegishi Katsuyuki, Takayuki Ohkubo, Nagatsu Kotaro, Zhang Ming-Rong |
| 2. 発表標題 Targeted alpha Therapy with 211At-AITM for mGluR1 positive human cancers |
| 3. 学会等名 The 11th Takeda Science Foundation Symposium (国際学会) |
| 4. 発表年 2024年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| 線標的アイソトープ治療薬の新たな抗がん作用を発見 https://www.qst.go.jp/site/press/20230403.html 免疫チェックポイント阻害薬の治療効果をPET画像診断で予測する技術を開発 https://www.qst.go.jp/site/press/20210621.html ISACJ 2023でExcellent Research Awardを受賞しました https://www.qst.go.jp/site/qms/news240219-1.html 第11回武田科学振興財団薬科学シンポジウムでExcellent Poster Awardを受賞しました https://www.qst.go.jp/site/qms/news240219-2.html |
|---|

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 | 胡 寛 (Hu Kuan) (00827678) | 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究 所 先進核医学基盤研究部・研究員 (82502) | 削除：2022年7月11日 |
| 研究分担者 | 藤永 雅之 (Fujinaga Masayuki) (70623726) | 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究 所 先進核医学基盤研究部・主幹研究員 (82502) | |
| 研究分担者 | 破入 正行 (Hanyu Masayuki) (80435552) | 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究 所 先進核医学基盤研究部・主任研究員 (82502) | |
| 研究分担者 | 張 明栄 (Zhang Ming-Rong) (80443076) | 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究 所 先進核医学基盤研究部・部長 (82502) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|