

平成 31 年 4 月 22 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H02668

研究課題名(和文) 進行消化器癌に対する 線核種内照射療法による治療戦略の確立

研究課題名(英文) Establishment of therapeutic strategy for advanced gastrointestinal cancer with targeted alpha therapy

研究代表者

絹谷 清剛 (Kinuya, Seigo)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：20281024

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,600,000円

研究成果の概要(和文)：線核種核医学治療開発を目的として、 $^{211}\text{At}$ による前臨床研究を行った。サイクロトロンで最適化を行った結果、臨床応用可能レベルの $^{211}\text{At}$ 生成が達成できた。 $\text{V}$  3インテグリンに高親和性の環状RGDペプチドをモデルペプチドとして用い、 $[\text{211At}]c[\text{RGDf}(4\text{-At})\text{K}]$ を高収率で得ることができた。この標識体は $\text{V}$  3インテグリンに特異的に高く結合し、腫瘍組織に特異的に集積した。画像化のため、DOTAを選択して、ドラッグデザインを行った。臨床応用のための放射線管理、レギュレーションにおける議論が深まった。核医学治療としての臨床POCを取得するプラットフォームを提供できる環境が整った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの癌腫で進行癌に対する効果的な治療法は確立されていない。一方近年、進展した前立腺癌患者において線核種核医学治療で寛解を得られるまでに奏功している事例が報告されており、他癌腫においても同様の展開が期待される。本研究では、多くの癌腫で発現する $\text{V}$  3インテグリンを標的とした検討した結果、 $[\text{211At}]c[\text{RGDf}(4\text{-At})\text{K}]$ を得ることができた。サイクロトロンで臨床応用可能な $^{211}\text{At}$ 生成が可能であることが示され、臨床応用のための法的議論が深まったことにより、国内開発された線核種核医学治療を世界に発信できる可能性が見られた事により、将来患者利益に繋がること期待される。

研究成果の概要(英文)：Preclinical study regarding development of highly effective alpha targeted radiotherapy was performed with  $^{211}\text{At}$ . Sufficient amount of  $^{211}\text{At}$  could be obtained for clinical application after the optimization of irradiation parameters and conditions of cyclotron. Cyclic RGD peptide against  $\text{V}$  3 integrin was effectively labeled with  $^{211}\text{At}$  as  $[\text{211At}]c[\text{RGDf}(4\text{-At})\text{K}]$  at high yield. This radio-compound specifically attached the target molecules and accumulated into tumor xenografts. For imaging, drug design using DOTA as a chelating agent was conducted. Information of radiation protection, regulatory science for the future clinical application was obtained. In addition, platform to obtain clinical POC has been established. The progress in  $^{211}\text{At}$  medical usage was reported at several domestic and international conferences.

研究分野：核医学

キーワード：核医学治療 内用療法 内照射療法 線

## 1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍は、ステージの進んだ段階における外科的初期治療後の再発率は高く、長期にわたる十分な制御が困難であるのが現状である。放射性医薬品を全身投与する核医学治療は、外照射とは異なり多発再発した事例への対応が可能であり、かつ、放射能標識抗体などのいわゆる分子標的機序を用いるため、理論的には理想的な治療と考えられる。過去の検討のほとんどは線核種で行われてきたが、今後、線エネルギー付与、生物学的効果比の高い線核種の応用に期待が持たれる。加速器による線生成に期待がもたれるところであるが、線核種を生成可能な既存の国内加速器は、物理学研究が主目的であるため医用核種生成が十分に行うことができないのが現状であったが、福島県立医大のふくしま国際医療科学センターのサイクロトロンは、純粋に医用目的のものであるため、基礎研究が進めば速やかに臨床展開が可能である利点を有する。

## 2. 研究の目的

アスタチン-211(211At)による線核種内照射療法前臨床研究を行う。本サイクロトロンは211At内照射療法の臨床展開可能な生成能力を有するため、臨床試験への連結のための前臨床基礎データを構築する。また、臨床応用に向けて、放射線管理、法規制精査等の基礎的情報を整理し、整備すべき必要事項を洗い出す。

## 3. 研究の方法

サイクロトロン運転条件を最適化し、臨床レベルに対応可能な生成収量を安定的に得ることができる環境を得る。225Ac生成に想定した226Raの入手が、法的規制の問題などで困難であったため、211Atによる検討に的を絞った。211Atの生成および化学分離、211At放射標識体合成、放射標識体基礎検討、動物モデルにおける検討、線量計算、Ga68標識体により撮像可能性探索、将来の臨床展開のためのレギュラトリーに関わる情報収集を行った。当初想定した抗体の211Atに対する反応性が望ましくなかったため、ペプチドによる放射性薬剤開発を試みた。

## 4. 研究成果

(1) 209Bi ( $\alpha, 2n$ ) 211At 反応条件適正化で、将来臨床応用ができるレベルに到達した。

(2)  $\alpha$  3 インテグリンに高親和性の環状 RGD ペプチドをモデルペプチドとして用い、c[R(Pbf)GD(OtBu)f(4-I)K(Boc)]を合成し、最終的に[211At]c[RGDf(4-At)K]を得た。本剤は標的に高く結合し、c(RGDfK)の添加により濃度依存的に阻害された。また主要組織に  $\alpha$  3 インテグリン特異的に集積した。ポジトロン放出核種である 68Ga の画像化応用を考え、ガリウムとのキレート部位に 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA) を選択してドラッグデザインを行った。

(3) 線量計算：内照射療法実施に際して、体内線量推定の把握が、その効果予測・安全性確保のために重要である。線の線量推定を現在臨床で使用されている 223Ra をモデルとして行い論文発表を行った。

(4) 211At 臨床応用に当たっては、標識体合成術者、治療時医療従事者の放射線防護が重要である。汚染状況等の観察から、環境や使用素材などとの関係を明らかにして、それらに対処できる実験計画・実験環境の構築が必要であると考えられた。臨床応用へのレギュレーションに関する議論が深まった。核医学治療としての臨床 POC を取得するプラットフォームを提供できる環境が整った。これらの進捗を、国内外の学会でアピールした。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 18 件)

1. Ishizaki A, Mishiro K, Shiba K, Hanaoka H, [Kinuya S](#), Odani A, [Ogawa K](#), Fundamental study of radiogallium-labeled aspartic acid peptides introducing octreotate derivatives, *Annals of Nuclear Medicine*, 2019;33:244-251. doi: 10.1007/s12149-018-01326-5. 査読あり
2. [Ogawa K](#), Takeda T, Mishiro K, Toyoshima A, Shiba K, Yoshimura T, Shinohara A, [Kinuya S](#), Odani A, Radiotheranostics Coupled between an At-211-Labeled RGD Peptide and the Corresponding Radioiodine-Labeled RGD Peptide, *ACS Omega*, 2019;4: 4584 ~ 4591. Doi: 10.1021/acsomega.8b03679. 査読あり
3. [Ogawa K](#), Masuda R, Mishiro K, Wang M, Kozaka T, Shiba K, [Kinuya S](#), Odani A, Syntheses and evaluation of a homologous series of aza-vesamicol as improved radioiodine labeled

- probes for sigma-1 receptor imaging, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2019; 18: 31998-31999. Doi: 10.1016/j.bmc.2019.03.054. 査読あり
4. Effendi N, Mishiro K, Takarada T, Yamada D, Nishii R, Shiba K, Kinuya S, Odani A, Ogawa K, Design, synthesis, and biological evaluation of radioiodinated benzo[d]imidazole-quinoline derivatives for platelet-derived growth factor receptor (PDGFR ) imaging, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2019;27:383-393. doi: 10.1016/j.bmc.2018.12.016. 査読あり
  5. Matsuo S, Mizokami A, Wakabayashi H, Nakajima K, Kudo T, Kinuya S, The Imaging and Dosimetry for Targeted Ra-223 Treatment for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *Austin J Nucl Med Radiother*, 2018;5: 1024-1025, <http://austinpublishinggroup.com/nuclear-medicine-radiotherapy/all-issues.php>. 査読あり
  6. Ogawa K, Takeda T, Yokokawa M, Yu J, Makino A, Kiyono Y, Shiba K, Kinuya S, Odani A, Comparison of radioiodine- or radiobromine-labeled RGD peptides between direct and indirect labeling methods, *Chem Pharm Bull*, 2018;66(6):651-659. doi: 10.1248/cpb.c18-00081. 査読あり
  7. Kinuya S, Activities for the Development of Targeted Radionuclide Therapy in Japan, *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018;53:35-37. doi: 10.1007/s13139-018-0563-4. 査読あり
  8. Araki R, Nishimura R, Inaki A, Wakabayashi H, Imai Y, Kuribayashi Y, Yoshimura K, Murayama T, Kinuya S, Feasibility of High-dose Iodine-131-metaiodobenzylguanidine Therapy for High-risk Neuroblastoma Preceding Myeloablative Chemotherapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Study Protocol. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology*, 2018;6:161-166. Doi: 10.22038/aojnmb.2018.29845.1203. 査読あり
  9. Hosono M, Ikebuchi H, Nakamura Y, Nakamura N, Yamada T, Yanagida S, Kitaoka A, Kojima K, Sugano H, Kinuya S, Inoue T, Hatazawa J. Manual on the proper use of Lutetium-177-labeled somatostatin analogue (Lu-177-DOTA-TATE) injectable in radionuclide therapy (2nd ed.), *Annals of Nuclear Medicine*, 2018;32:217-235. Doi: 10.1007/s12149-018-1230-7. 査読あり

〔学会発表〕(計 51 件)

1. Kinuya S, Theranostics in Japan, *Theranostics World Congress 2019*, 2019
2. 若林 大志、稲木 杏吏、萱野 大樹、赤谷 憲一、渡辺 悟、山瀬 喬史、廣正 智、高田 亜希、森 博史、絹谷 清剛、内用療法の吸収線量計算における時間放射能曲線フィッティングと滞留時間の検討：OLINDA/EXM と MagicPlot Pro の比較、日本核医学会第 86 回中部地方会、2019
3. 萱野大樹. 短寿命 線放出核種を利用した最新がん治療. 北陸原子力懇談会第 41 回放射線取扱技術研修会、金沢、2019.03.14
4. 武田拓也, 小川数馬, 三代憲司, 豊嶋厚史, 吉村崇, 篠原厚, 柴和弘, 絹谷清剛, 小谷明, ペプチドの At-211 標識法の開発と基礎的評価, 日本薬学会第 138 年会, 2018
5. Kinuya S, Benefit/Risk estimation and radiological protection in special groups, 12th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology, 2018
6. Takahashi K, Tominaga H, Washiyama K, Nishijima K, Aoki M, Zhao S, Ukon N, Oriuchi N, Advanced Clinical Research Center of Fukushima Medical University: two cyclotrons installed facility for basic research and clinical application of medical radioisotopes, 17th International Workshop on Targetry and Target Chemistry, 2018
7. Oda T, Washiyama K, Aoki M, Taniguchi M, Kato J, Gomez FG, Ishizuka T, Takahashi K, Initial Experiences on the Production of Astatine 211 at Fukushima Medical University using “CYPRIS MP-30” Cyclotron, 17th International Workshop on Targetry and Target Chemistry, 2018
8. 豊嶋厚史, 篠原厚, 吉村崇, 兼田加珠子, 張子見, 永田光知郎, 渡部直史, 大江一弘, 山村朝雄, 白崎謙次, 菊永英寿, 羽場宏光, 鷺山幸信, 短寿命アルファ線放出核種At-211の合理的規制に向けた飛散率測定, 日本放射線安全管理学会 第17回学術大会, 2018

9. 篠原厚, 豊嶋厚史, 吉村崇, 兼田加珠子, 張子見, 永田光知郎, 渡部直史, 畑澤順, 大江一弘, 山村朝雄, 白崎謙次, 菊永英寿, 羽場宏光, 鷺山幸信, 短寿命 線核種の飛散率等の基礎データ取得と合理的法規制に向けた安全性検証と放射線管理法の開発短寿命 線核種の飛散率等の基礎データ取得と合理的法規制に向けた安全性検証と放射線管理法の開発, 日本放射線安全管理学会 第17回学術大会, 2018
10. 鷺山幸信, 小田敬, 佐々木茂範, 粟生木美穂, Francisco L. Guerra Gomez, 谷口愛実, 西嶋剣一, 高橋和弘, 垂直照射法を用いた<sup>211</sup>Atの製造に関する諸条件の検討, 第58回日本核医学会学術総会, 2018
11. 堀川 尚嗣, 長瀬 克彦, 今井 康人, 杉本 修治, 横井 祐子, 野口 栄子, 水上 真喜, 村山 敏典, 金沢大学附属病院の研究者主導臨床研究における重篤な有害事象報告の記載に関する現状と対応, 第 19 回日本臨床試験学会学術集会, 2018
12. Oriuchi N, Washiyama K, Nishijima K, Aoki M, Zhao S, Ukon N, Takahashi K, Targeted Alpha Therapy in Japan - Where we are in 2018, Congress of European Association of Nuclear Medicine, 2018
13. Oriuchi N, Theranostics in Japan and current status of Fukushima Medical University, Theranostics World Congress 2019, 2019
14. 織内 昇, 線放出核種によるがん治療の進歩と国内における研究開発, 第 31 回日本放射線腫瘍学会総会, 2018
15. 右近直之、織内 昇、正常マウスにおけるフリー-<sup>211</sup>At および meta-[<sup>211</sup>At]astatobenzylguanidine (MABG)の組織吸収線量, 第 58 回日本核医学会総会, 2018
16. 小川 数馬, 武田 拓也, 三代 憲司, 越後 拓亮, 吉村 崇, 篠原 厚, 柴 和弘, 絹谷 清剛, 小谷 明、At <sup>211</sup> 標識 RGD ペプチドの作製と基礎的検討、第 13 回日本分子イメージング学会、2018
17. K. Ogawa, T. Takeda, K. Mishiro, A. Toyoshima, K. Shiba, T. Yoshimura, A. Shinohara, S. Kinuya, A. Odani, Preparation and basic evaluation of an At-211-labeled peptide for targeted alpha therapy, 12th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology, 2018
18. 稲野彰洋、At<sup>211</sup>による 線治療、RITの可能性、ゲノム創薬・医療フォーラム、2018
19. 若林大志、RI 内用療法のイメージングと Dosimetry の基礎、第 38 回日本核医学技術学会総会学術大会, 2018
20. Matsuo S, Wakabayashi H, Hiromasa T, Akatani N, Watanabe S, Nakajima K, Kinuya S, Targeted alpha-based treatment with Ra-223 for metastatic castration-resistant prostate cancer, Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, 2017
21. Matsuo S, Kinuya S, Mizomami A, Nakajima K, Wakabayashi H, Kudo T, Dosimetry of t Ra-223 treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer, Annual Meeting of European Association of Nuclear Medicine, 2017
22. 武田拓也, 小川数馬, 三代憲司, 豊嶋厚史, 吉村崇, 篠原厚, 柴和弘, 絹谷清剛, 小谷明, At-<sup>211</sup> 標識 RGD ペプチドの基礎的検討, 第 17 回放射性医薬品・画像診断薬研究会, 2017
23. Kinuya S, Strategies for the future of nuclear medicine, Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, 2017
24. Kinuya S, Present status and strategy to develop targeted radionuclide therapy in Japan, Asia regional cooperative council of nuclear medicine, 2016
25. Kinuya S, Recent basic researches on targeted radionuclide therapy in Japan, World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy - 11th International Conference on Radiopharmaceutical Therapy, 2016
26. Kinuya S, Recent researches on targeted radionuclide therapy in Japan, 1<sup>st</sup> International conference on molecular imaging, 2016

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：萱野 大樹

ローマ字氏名：Daiki Kayano

所属研究機関名：金沢大学

部局名：付属病院

職名：助教

研究者番号（8桁）：10547152

研究分担者氏名：稲木 杏吏

ローマ字氏名：Anri Inaki

所属研究機関名：金沢大学

部局名：医学系

職名：助教

研究者番号（8桁）：40645131

研究分担者氏名：鷺山 幸信

ローマ字氏名：Koshin Washiyama

所属研究機関名：福島医科大学

部局名：先端臨床研究センター

職名：准教授

研究者番号（8桁）：80313675

研究分担者氏名：小川 数馬

ローマ字氏名：Kazuma Ogawa

所属研究機関名：金沢大学

部局名：新学術創成研究機構

職名：准教授

研究者番号（8桁）：30347471

研究分担者氏名：村山 敏典

ローマ字氏名：Toshinori Murayama

所属研究機関名：金沢大学

部局名：付属病院

職名：教授

研究者番号（8桁）：30378765

研究分担者氏名：吉村 健一

ローマ字氏名：Kenichi Yoshimura

所属研究機関名：金沢大学

部局名：付属病院

職名：特任教授

研究者番号（8桁）：30415517

研究分担者氏名：今井 康人

ローマ字氏名：Yasuhito Imai

所属研究機関名：金沢大学

部局名：付属病院

職名：特任教授

研究者番号（8桁）：60720878

研究分担者氏名：栗林 義和  
ローマ字氏名：Yoshikazu Kuribayashi  
所属研究機関名：金沢大学  
部局名：付属病院  
職名：特任教授  
研究者番号（8桁）：40756186

研究分担者氏名：織内 昇  
ローマ字氏名：Noboru Oriuchi  
所属研究機関名：福島医科大学  
部局名：ふくしま国際医療科学センター  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：40292586

研究分担者氏名：伊藤 浩  
ローマ字氏名：Hiroshi Ito  
所属研究機関名：福島医科大学  
部局名：ふくしま国際医療科学センター  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：20360357

研究分担者氏名：富永 英之  
ローマ字氏名：Hideyuki Tominaga  
所属研究機関名：福島医科大学  
部局名：ふくしま国際医療科学センター  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：00393348

研究分担者氏名：久保 均  
ローマ字氏名：Hitoshi Kubo  
所属研究機関名：福島医科大学  
部局名：ふくしま国際医療科学センター  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：00325292

研究分担者氏名：稲野 彰洋  
ローマ字氏名：Akihiro Inano  
所属研究機関名：福島医科大学  
部局名：医学部  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：30437933

研究分担者氏名：若林 大志  
ローマ字氏名：Hiroshi Wakabayashi  
所属研究機関名：金沢大学  
部局名：付属病院  
職名：助教  
研究者番号（8桁）：60622818

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、研究者個人に帰属されます。