

# 大阪大学における $\alpha$ 線核医学治療薬開発の現状

放射線科学基盤機構 放射線科学部門

理学研究科附属基礎理学プロジェクト研究センター

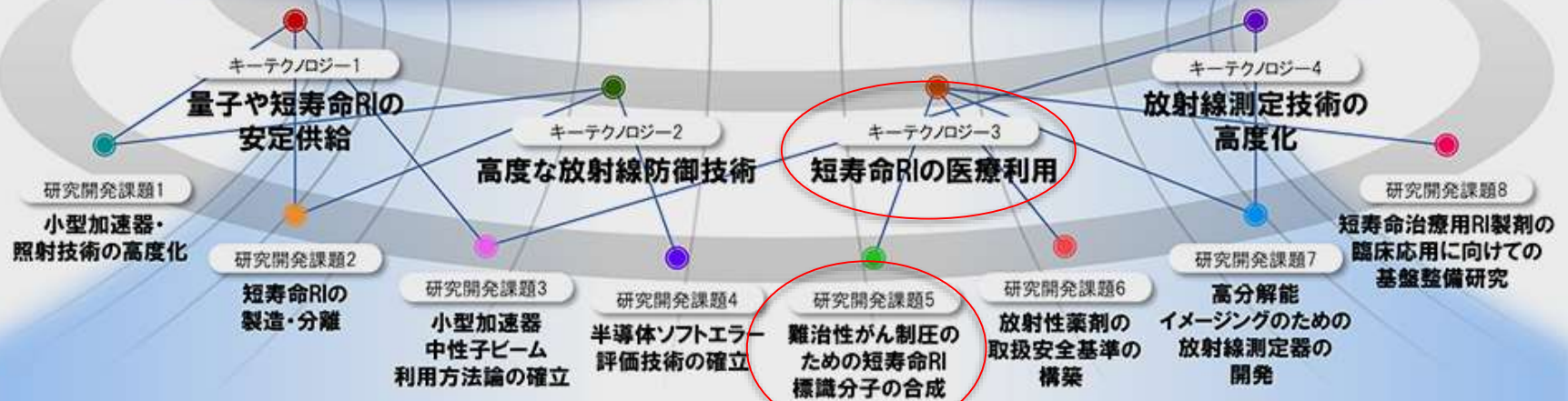
兼田 (中島) 加珠子

MS-CORE, Grad. Sch. Sci. & IRS, Osaka Univ

Kazuko Kaneda-Nakashima

## 超スマート社会の安全基盤を支える ソフトウェア対策

## 健康長寿社会実現のための アルファ線核医学治療の開発



### 量子アプリ共創コンソーシアム [量子アプリ共創協議会]

【幹事機関】  
大阪大学

【民間企業】

株式会社メディカルテクノロジー／HIREC株式会社／イーピーエス株式会社／株式会社ヨタ自動車／株式会社金属技研／シマフジ電機株式会社／富士電機株式会社／株式会社ソシオネクスト／中部電力株式会社／株式会社アトックス／株式会社日立製作所／株式会社日本メジフィジックス／株式会社住友重機械工業株式会社／株式会社富士フィルムRIファーマー／三菱電機株式会社／ヤマト科学株式会社／シヤチハタ株式会社／日本システムウェア株式会社／東芝デバイス&ストレージ株式会社／テリックスファーマージャパン株式会社／株式会社マイクロン

【大学等・研究開発】

理化学研究所／名古屋大学／九州大学／東北大学サイクロロンRIセンター／東北大学電子光学研究センター／京都工芸繊維大学／量子科学技術研究開発機構／日本原子力研究開発機構／J-PARCセンター／早稲田大学／東京大学／物質構造科学研究所

### 量子アプリ共創コンソーシアムと 資金・知・人材の好循環

- 幹事機関における知的財産の一元管理と経費の見える化
- 公開シンポジウムの開催



- RA雇用経費や加速器運転経費等の積算根拠の見える化

- クロアボ制度の充実(大学・企業間)
- インターンシップ制度の導入

# 本プロジェクトにおける放射線科学基盤機構の役割

(アルファ線核医学治療法開発)

アルファ線利用のデメリット  
放射線作業者の  
内部被曝による人体影響の  
リスク増加



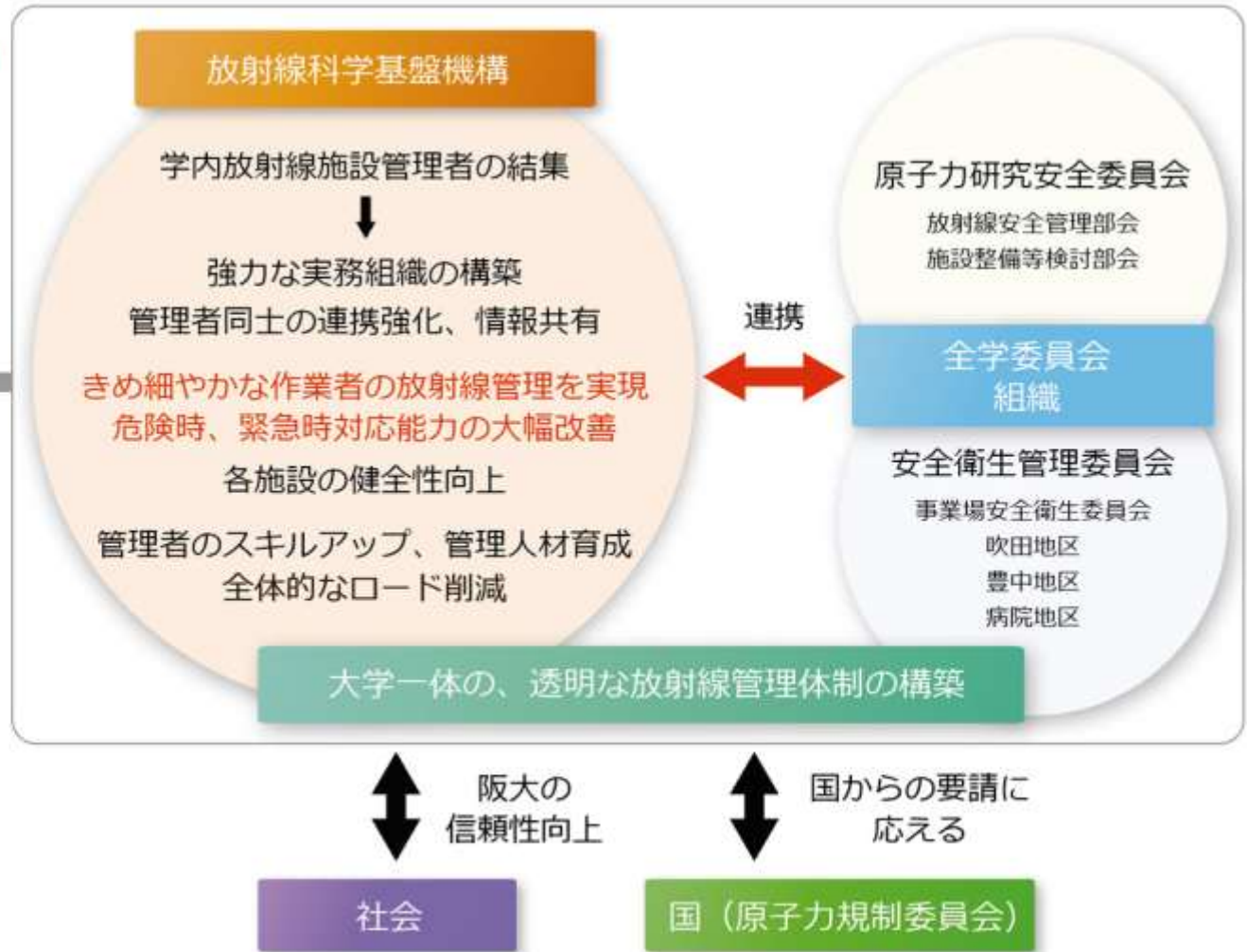
公共、作業者の安全を担保し、  
アルファ線を有効活用、  
医療応用への展開を加速  
させるには  
放射線管理の充実が必須



医療イノベーションを支える  
部局横断的放射線管理



部局横断教育研究の推進  
新規イノベーションの創出



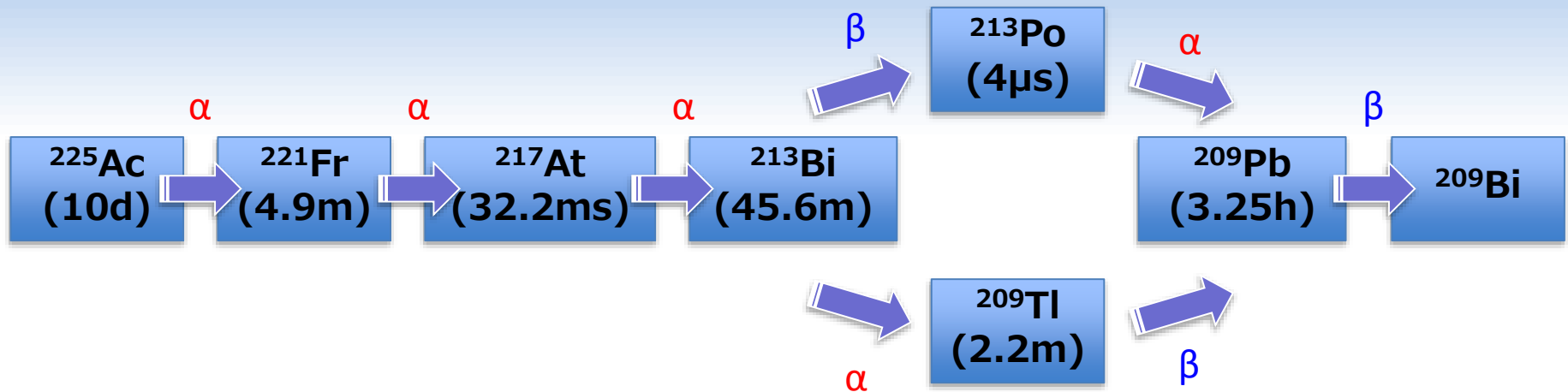
# 短寿命 $\alpha$ 線放出核種の利点

- 短寿命であること（通院治療できる）
- 高LET（linear energy transfer, 線エネルギー付与）なので、細胞障害性が高い（ $\beta$ 線より少なくて良い）
- 短飛程なので、正常組織への副作用が少ない



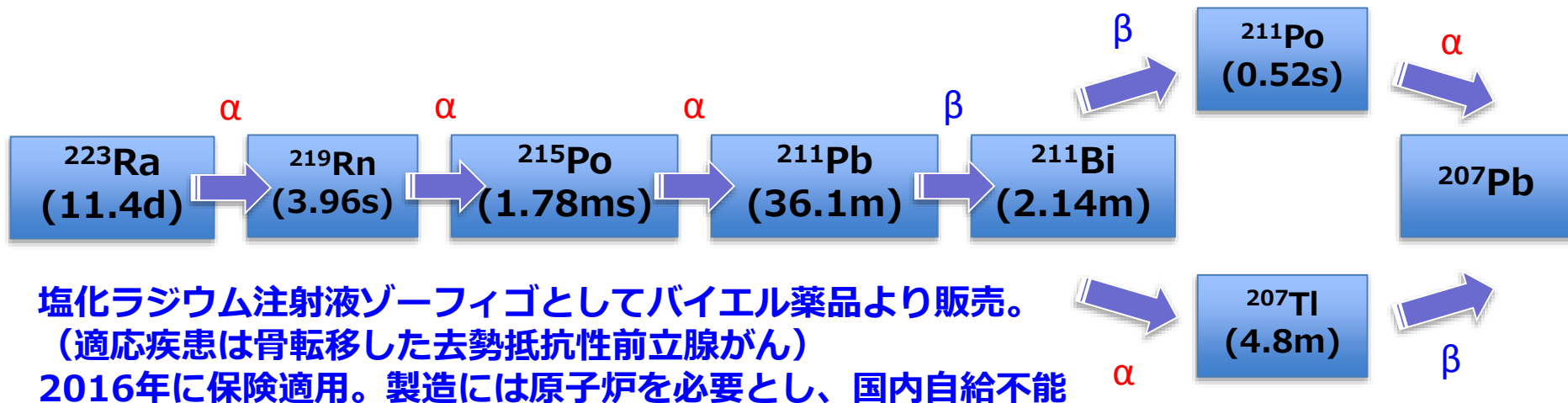
**利点が多い！**

# 短寿命α線核種の壊変系列①



国外では標識物による抗腫瘍効果の報告多数。

日本では核燃よりミルキングで取得する必要があり、利用は困難

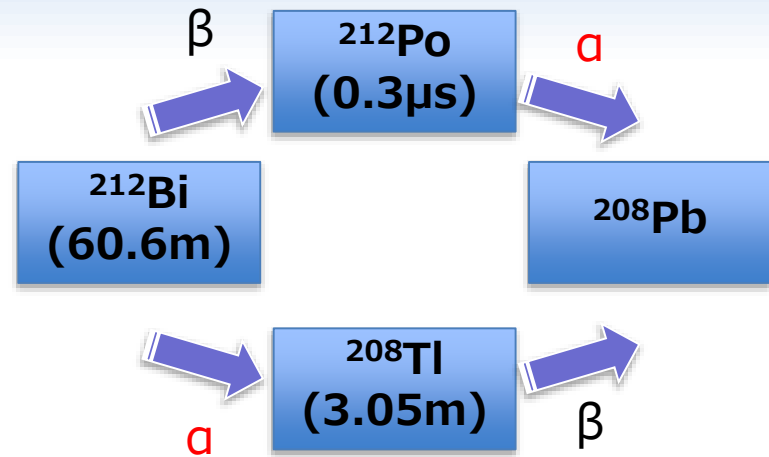
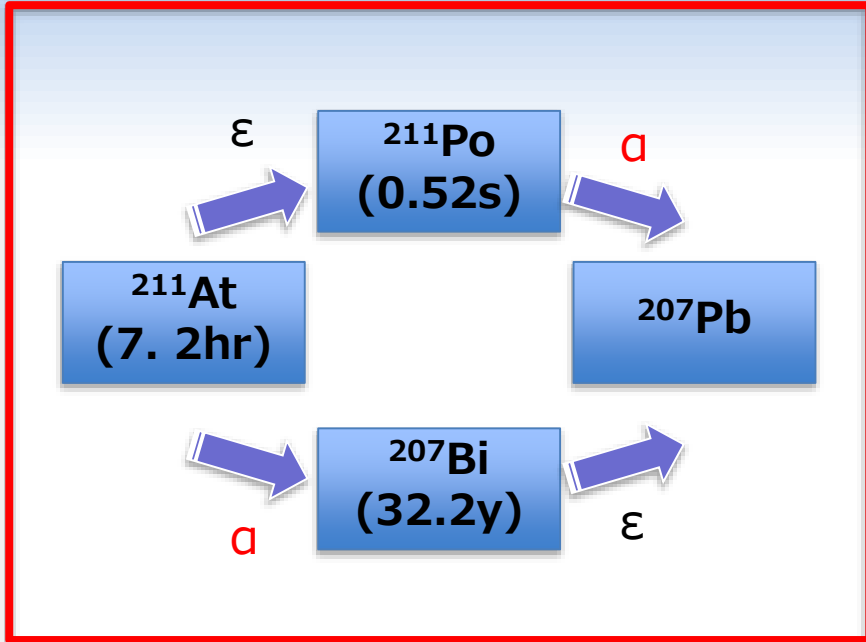


塩化ラジウム注射液ゾーフィゴとしてバイエル薬品より販売。

(適応疾患は骨転移した去勢抵抗性前立腺がん)

2016年に保険適用。製造には原子炉を必要とし、国内自給不能

# 短寿命α線核種の壊変系列②



壊変過程でほぼα線のみ放出

化合物標識及び投与後のがん細胞の攻撃には十分な存在時間  
寿命が程よく短く、クリアランスが良好

加速器で製造可能。国内自給可



$^{211}\text{At}$



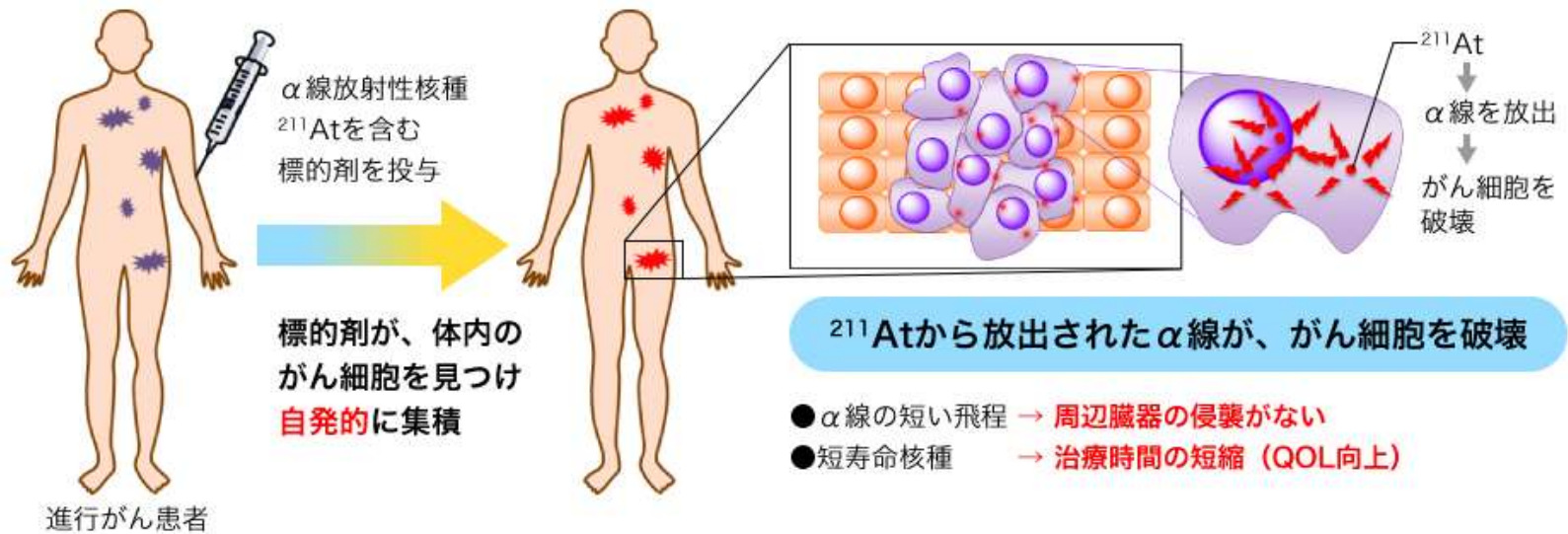
Osaka University

# $^{211}\text{At}$ を用いた $\alpha$ 線核医学治療とは？

- 標識抗体
- 標識化合物

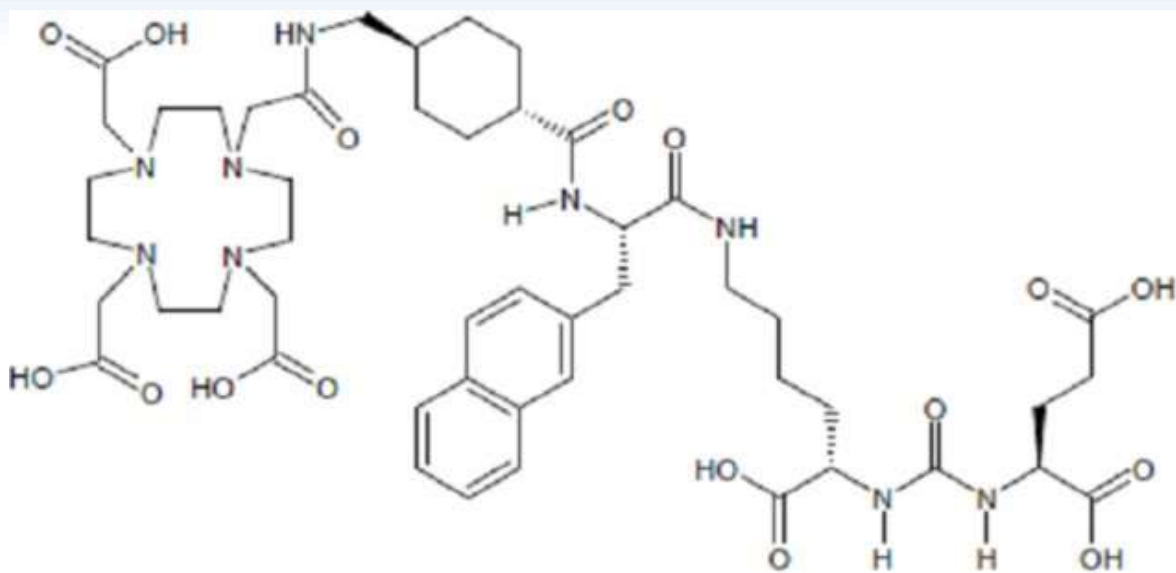


既存の治療抗体をアルファ線標識する（武装抗体）ことにより、単独使用よりも少量で効果を発揮することを確認。



# $\alpha$ 線核医学治療の奏功例

## $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617

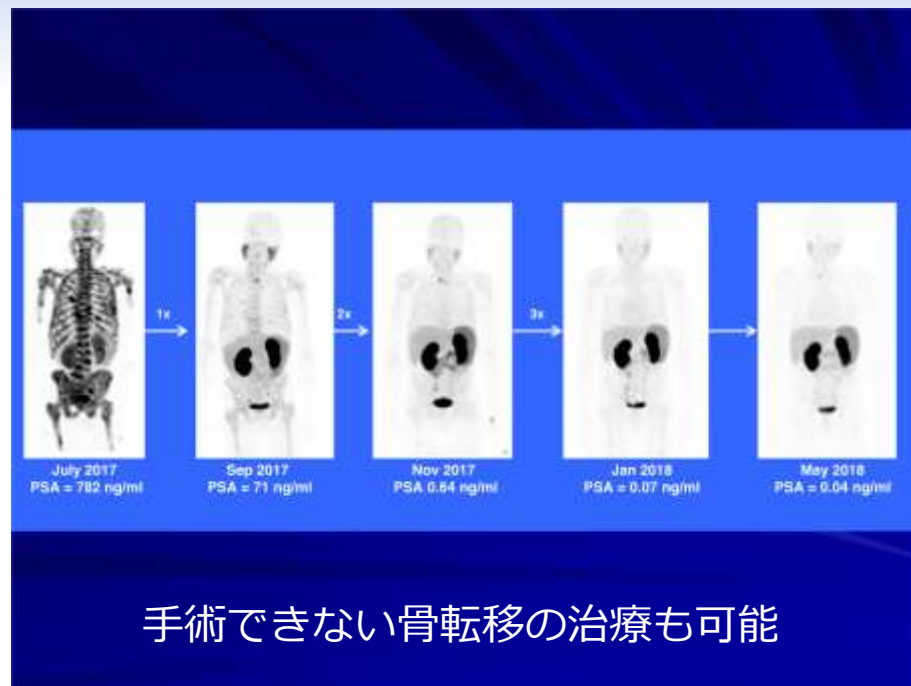
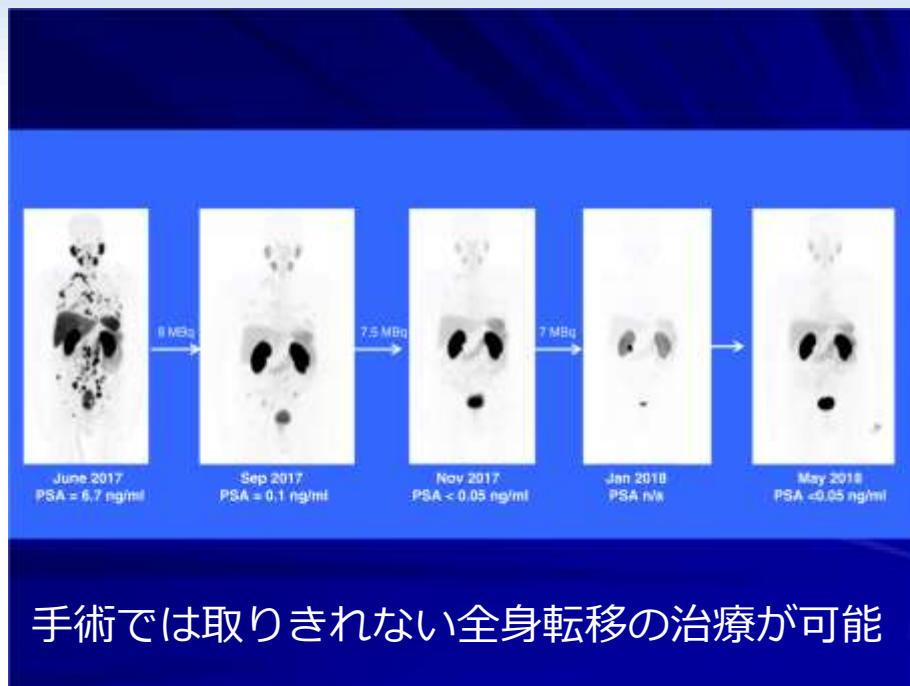


PSMA-617の構造

➡ PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) を標的とする治療。  
転移性去勢抵抗性前立腺がんが標的疾患。  
PSMA-617はPSMAへの結合性が高い。



# $\alpha$ 線核医学治療の奏功例 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617



➡ PSMAが発現する唾液腺を攻撃することによる副作用：味覚障害

# がん細胞型アミノ酸トランスポーターLAT1 を標的とした $\alpha$ 線核医学治療薬

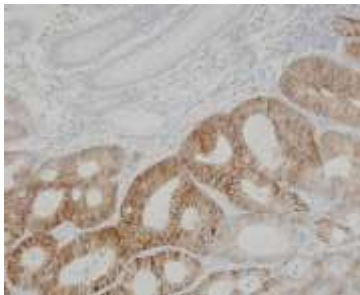
## $^{211}\text{At}$ -AAMTの開発

# 分子標的としてのLAT1①

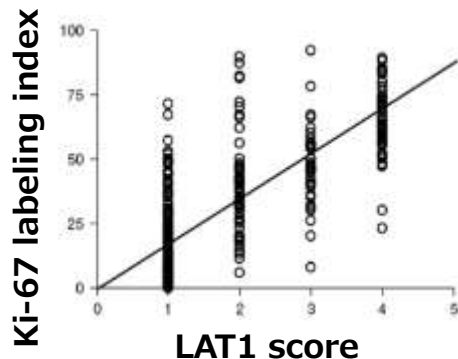
がん細胞型アミノ酸トランスポーターLAT1 (L-type amino acid transporter 1)  
多くの必須アミノ酸 (Leu, Ile, Val, Met, Trp, Phe, His) のがん細胞への供給を担う。  
がん組織に高発現し、その発現はがんの増殖性 (悪性度) と相関。

LAT1の高発現は、膵臓癌、肺癌、大腸癌、胃癌、食道癌、肝癌、脳腫瘍、皮膚癌、前立腺癌、腎癌、乳癌、頭頸部癌、舌癌等に報告されている。

## 大腸癌のLAT1染色

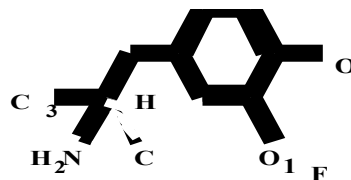


LAT1発現と Ki-67 ラベリングインデックスの相関 (非小細胞性肺癌)



## LAT1特異的 プローブによるPET

$^{18}\text{F}$ -FAMT PET

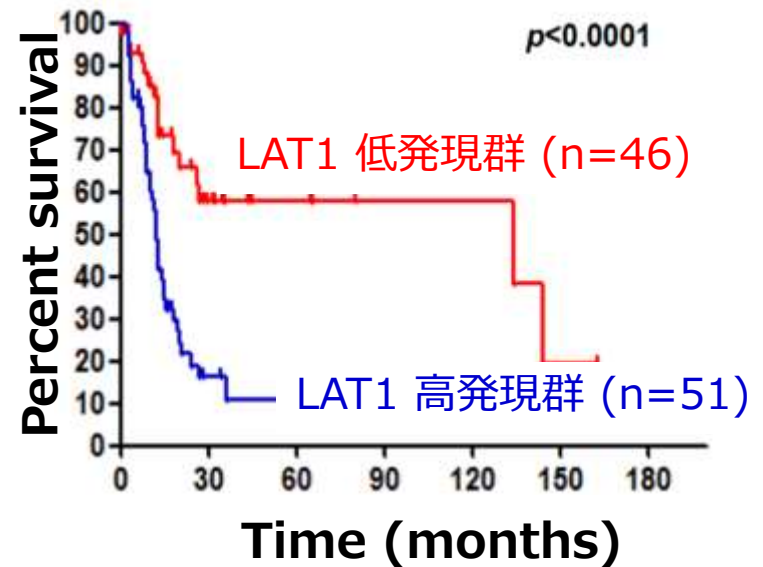


## 肺癌



LAT1特異的PETプローブ  
 $^{18}\text{F}$ -FAMTは、がん選択的に集積することから、  
LAT1のがん選択的な発現が支持された。

## 膵臓癌患者の生存期間と LAT1染色スコアの相関性

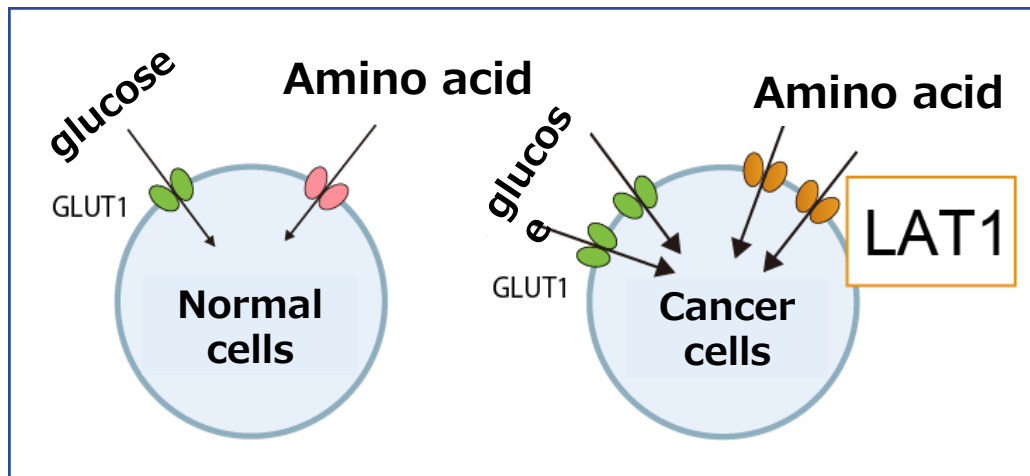


多変量解析より、LAT1は  
独立した予後因子である

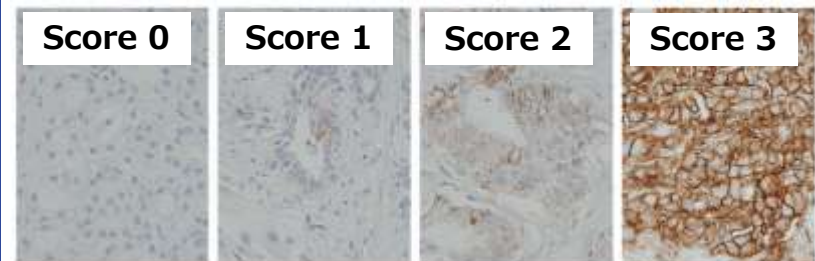
# 分子標的としてのLAT1②

- L-type amino acid transporter 1 (LAT1) is a member of the solute carrier (SLC) family and incorporates neutral amino acids into cells in a  $\text{Na}^{+}$ -independent manner [Kanai, *et al.* 1998]. Whereas the normal body displays low levels and restricted expression of LAT1, high levels of LAT1 expression have been observed in a wide variety of cancer cells [Kanai, *et al.* 1998, Yanagida, *et al.* 2001]. Therefore, it is speculated that LAT1 has a pivotal role in growth of tumor cells by promoting uptake of essential amino acids.

正常組織にほとんど発現していない



がんの増悪度と関連している



[Sakata, *et al.* Path. Intern. 2009]

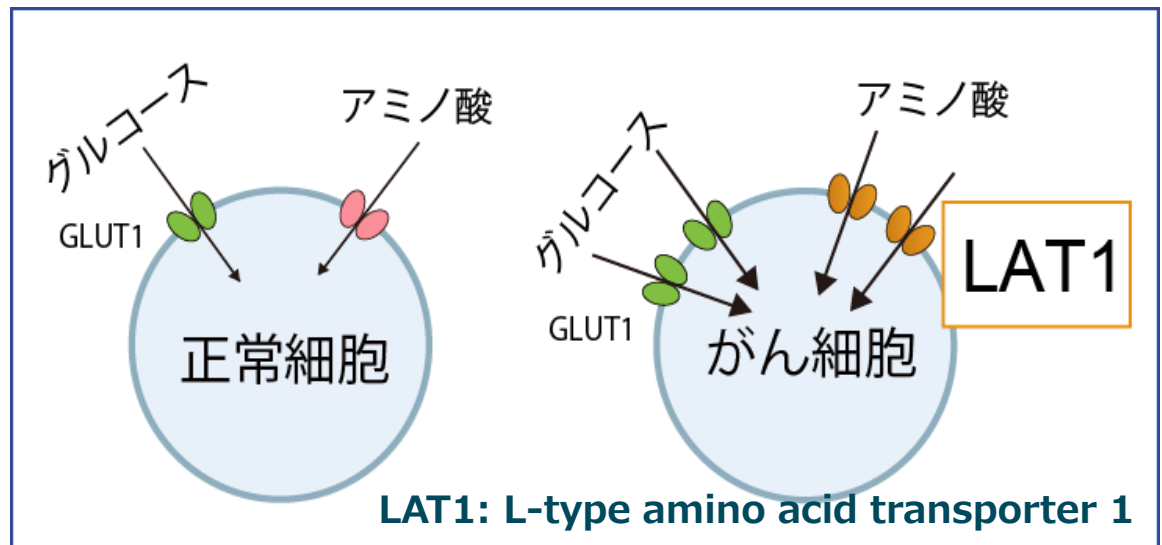
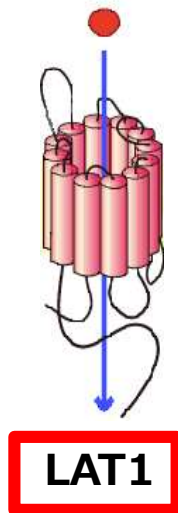
# アミノ酸トランスポーターを分子標的とするα線がん核医学治療薬の開発

開発化合物は、がん細胞にアミノ酸を供給するトランスポーター（輸送体）LAT1(L-type amino acid transporter 1)に取り込まれてがん細胞を破壊する。

がん診断  
(PET)



がん治療  
(低分子医薬)



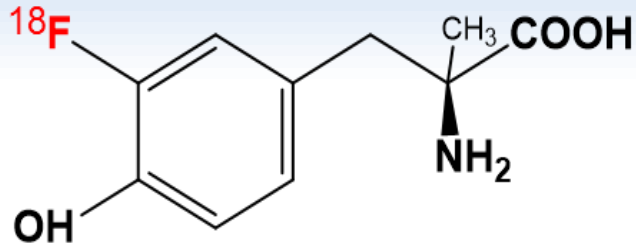
**最終目標：**これまでの抗がん剤とは異なるコンセプトの分子標的薬を開発・市販化し、難治性がん・進行がんの治療を目指す。

**本研究の到達目標：**LAT1を介して取り込まれることでがん細胞を破壊し、抗腫瘍作用を示す新規核医学治療薬の開発において、非臨床POCを取得する。



# $^{18}\text{F}$ -FAMT : a potential amino acid PET tracer

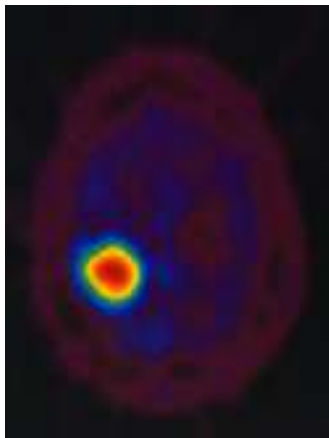
## 3- $^{18}\text{F}$ Fluoro-L- $\alpha$ -methyl-tyrosine



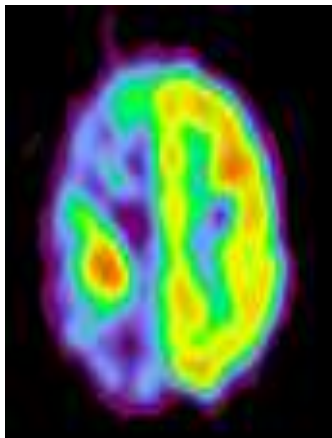
(Tomiyoshi K, et al. *Nucl Med Commun* 18, 1997)

### 1. 高いがん特異性

$^{18}\text{F}$ FAMT



$^{18}\text{F}$ FDG



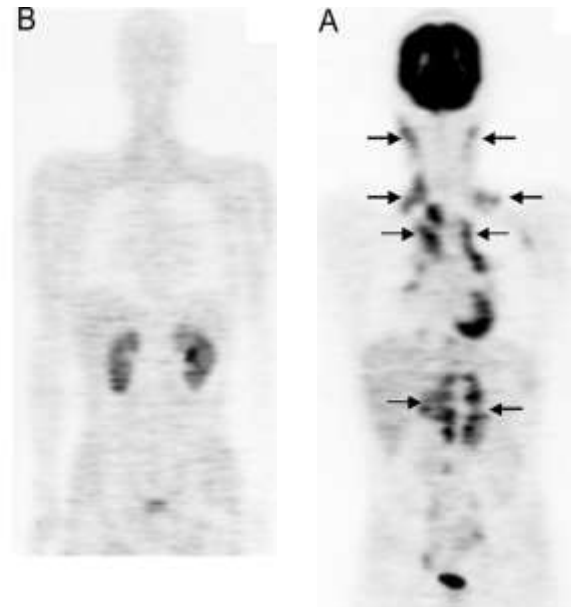
Anaplastic astrocytoma

Kaira K, et al. *Int J Cancer* 2009; 124; 1152-1160

2. 非がん組織における偽陽性が少ない

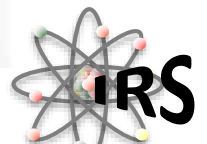
3. 正常組織におけるバックグラウンドが低い (特に脳)

$^{18}\text{F}$ FAMT PET     $^{18}\text{F}$ FDG PET



Patients with sarcoidosis

Kaira K, et al. *Chest* 131, 2007



Osaka University

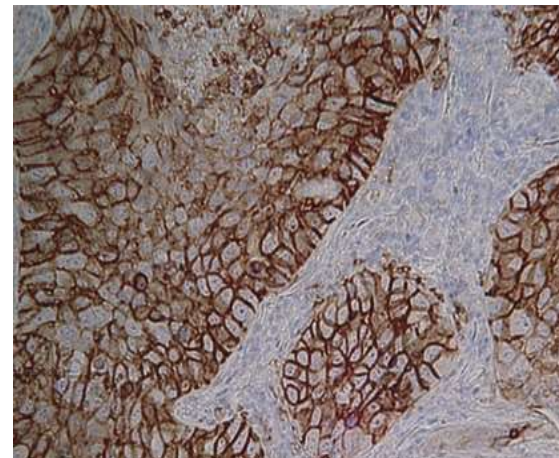
# FAMT is specifically transported by the cancer-specific transporter LAT1

Amino acid transporters		FAMT
System L	<b>LAT1</b>	<b>+</b>
	LAT2	-
	LAT3	-
	LAT4	-
Other neutral amino acid transporters	TAT1	-
	B <sup>0</sup> AT1	-
	ATB <sup>0,+</sup>	-
	b <sup>0,+</sup>	-
	γ <sup>+</sup> LAT1	-
	γ <sup>+</sup> LAT2	-
	ASCT1	-
	ASCT2	-
	SNAT1	-
	SNAT2	-
	SNAT3	-
	SNAT4	-
	SNAT5	-

## LAT1 (L-type amino acid transporter 1)

- System L amino acid transporter
- Transports large neutral amino acids
- **LAT1** is highly expressed **specifically in cancer cells**

## LAT1 in large cell lung carcinoma



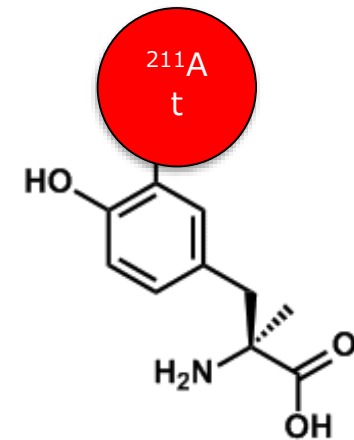
Kaira K, et al. Clin Cancer Res 13, 2007

# $\alpha$ 線核医学治療薬 $^{211}\text{At}$ -AAMTとは

- LAT1に親和性の高い化合物として、 $\alpha$ メチルLチロシンを選択。
- $^{211}\text{At}$ と同様のハロゲンである $^{18}\text{F}$ ,  $^{131}\text{I}$ 標識でのPET, SPECTプローブとしての報告有。

Periodic Table

H																	He	
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne	
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar	
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn	
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Nh	Fl	Mc	Lv	Ts	Og	
		La系	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu		
		Ac系	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr		



- $^{211}\text{At}$ -AAMTとして、開発を開始。  
チロシンの3位にアスタチンを標識することに成功。



# $^{211}\text{At}$ -AAMT ( $^{211}\text{At}$ 標識 $\alpha$ メチルLチロシン)

がん細胞型アミノ酸トランスポーターLAT1を分子標的とする核医学治療薬候補

## LAT1への高い親和性 (*in vitro*)

ヒト膵がん細胞株PANC1を用いた取込試験を実施し、 $^{211}\text{At}$ -AAMTのLAT1特異性を確認。

LAT1, 2の過剰発現株を用いた取込試験においても、 $^{211}\text{At}$ -AAMTのLAT1特異性を確認。

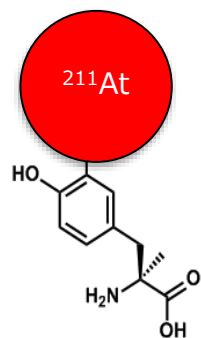
## 高い殺細胞性(*in vitro*)

低線量での低い生存率

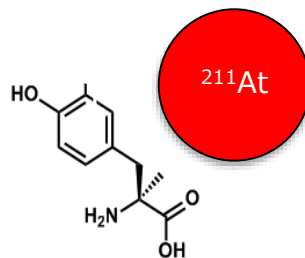
低線量でのDSB誘導

# $^{211}\text{At}$ -AAMTの安定性の検討

- $^{211}\text{At}$ は同じハロゲンであるIと同様、甲状腺と胃へ高集積をする。  
[Watabe, *et al.* 2019]
- $^{211}\text{At}$ -AAMTの標識がそのままでは外れやすい事が示唆された。At-が酸化されやすい事は既に検討済みであったため、還元剤を添加することにより、正常臓器への集積の低減を目指す。



**Immediately  
after labeling**



**After a certain  
period of time**

Reducing agent might be able to inhibit the degradation of  $^{211}\text{At}$ -AAMT.

- マウス (ddY, 6weeks, male: N=3) を用いて、 $^{211}\text{At}$ -AAMTの集積を還元剤の有無より比較した。その結果、還元剤の投与により、組織への集積量が有意に下がる事が明らかとなった [特願2018-48562]。

# 211At標識αメチルチロシンに関する過去の研究

- チロシンがメラニン合成に必須であることから、細胞障害性の高いα線放出核種を標識してメラノーマに取り込ませて殺そうというコンセプト。
- AMTに211Atを標識した211At-AMTを合成し、マウスメラノーマ細胞B16に対する細胞殺傷効果を確認。

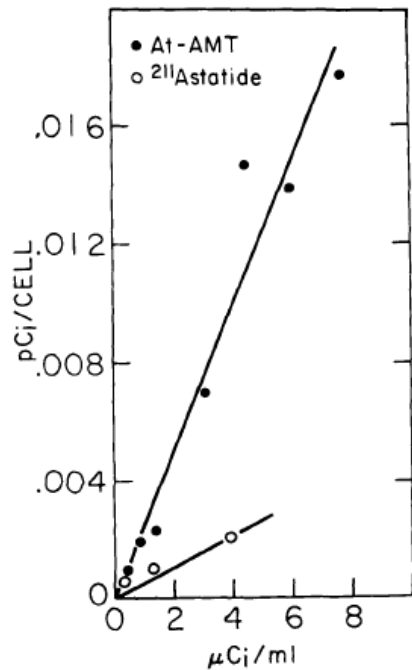


Fig. 5. Uptake of  $^{211}\text{At}$  and  $^{211}\text{At-AMT}$  in B16 melanoma cells as a function of media concentration and for 45 min incubation (correlation coefficients for  $^{211}\text{At-AMT}$  0.969 and  $^{211}\text{At}$  0.966).

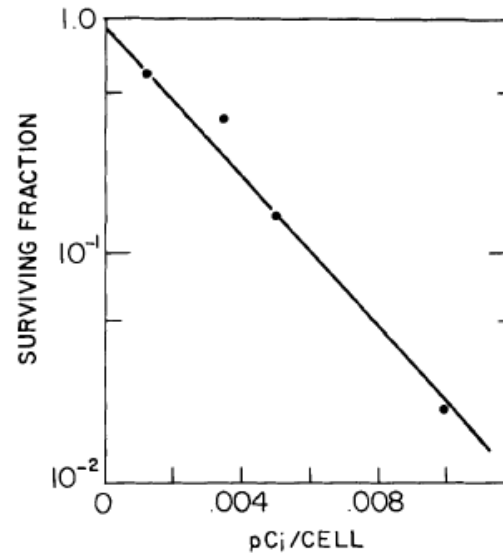


Fig. 6. Clonogenic survival of B16 melanoma cells exposed to  $^{211}\text{At-AMT}$  for 45 min incubation period.

[McLaughlin WH, et al. J Surg. Oncol. 37: 192-7 (1988)]

211At単独に比べ、積極的に細胞に取り込まれる

高い細胞障害性

水銀を用いて調整

# B16F10転移モデルにおける効果

Control



$^{211}\text{At}$ -AAMT



B16F10をC57BL/6マウスの尾静脈より移植。その後Control（1% アスコルビン酸水溶液）または $^{211}\text{At}$ -AAMTを投与。二週間後に解剖し、肺の結節数をカウント。



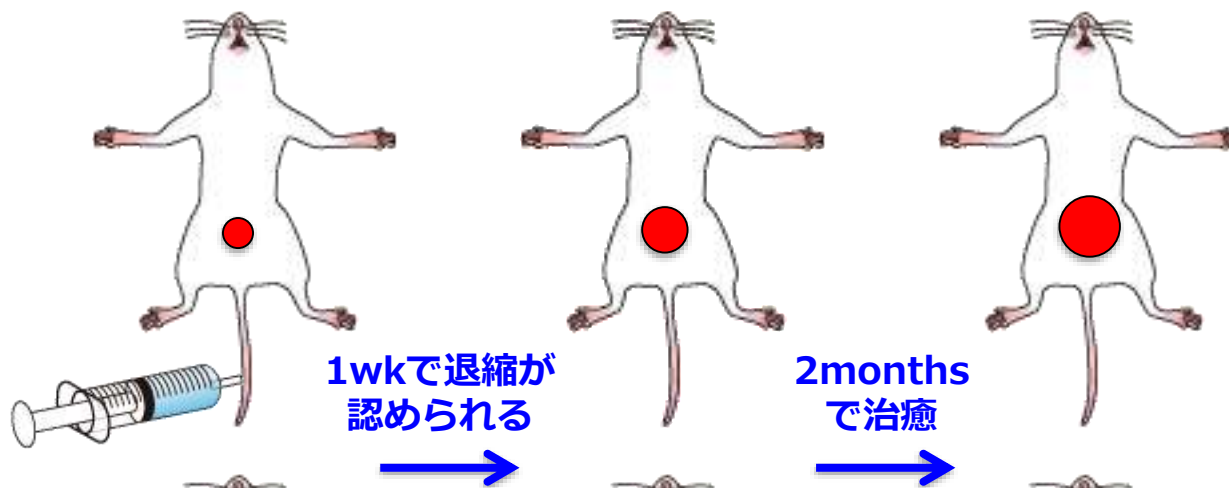
$^{211}\text{At}$ -AAMTには転移の抑制効果もあることが示唆された。

# $^{211}\text{At}$ -AAMTの抗腫瘍効果

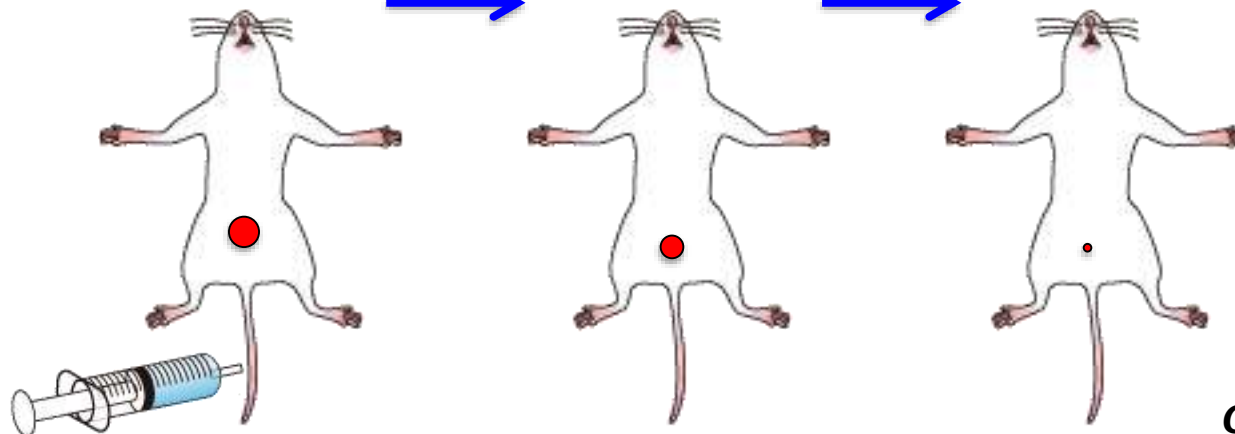
MIA-PaCa-2（ヒト膵がん）腹膜播種モデル（投与後一週間）

赤色蛍光タンパクtdTomatoを発現させ、蛍光イメージャーで撮影。

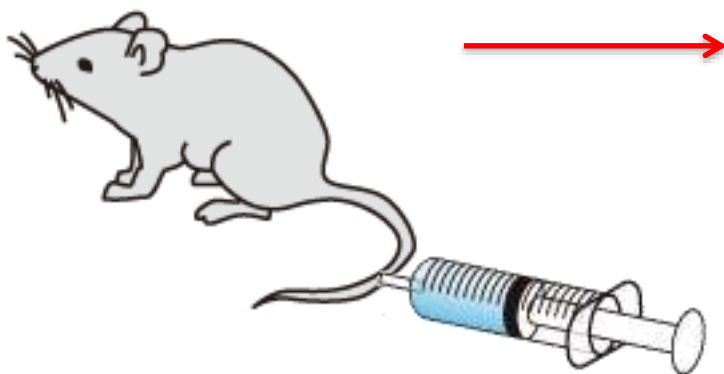
Control



$^{211}\text{At}$ -AAMT



# $^{211}\text{At}$ -AAMTの安全性



腫瘍に集積後、速やかに尿排泄。  
クリアランスが早い。

投与量の7割は体外に排泄。  
体内残存線量は翌日には1/10

- AAMTの未標識体であるAMTは、2015年5月に厚生労働省より「褐色細胞腫におけるカテコールアミン分泌過剰状態の改善並びにそれに伴う諸症状の改善」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている。
- AMTは、カテコールアミンの産生に関わるチロシン水酸化酵素を阻害することで、褐色細胞腫から過剰に産生されるカテコールアミンを減少させ、カテコールアミン過剰分泌による症状を軽減する。そのため、交感神経遮断薬などでは症状が十分にコントロールできない患者さんに対して症状改善の効果が期待される薬剤である。
- 「メチロシン」の名称で小野薬品工業株式会社より国内製造販売。
- カナダに本社をおくValeant Pharmaceuticals International Incにおいて開発（商品名Demser®）。

# $^{211}\text{At}$ -AAMT ( $^{211}\text{At}$ 標識 $\alpha$ メチルLチロシン)

がん細胞型アミノ酸トランスポーターLAT1を分子標的とする核医学治療薬候補

## LAT1への高い親和性 (*in vivo*)

$^{211}\text{At}$ -AAMTの投与前に阻害薬であるBCHを投与すると集積が阻害される。

## 腫瘍への高集積性

膵がん皮下腫瘍モデルにおいて、投与後速やかに腫瘍へ移行することを確認。

## 著明な抗腫瘍効果

膵がん皮下腫瘍モデル以外でも、抗腫瘍効果を確認。

# 総括

- 我々はLAT1を標的とする新規治療プローブの構築を目指した $\alpha$ メチルLチロシンへの $^{211}\text{At}$ 標識に成功した。
- 我々が構築した標識化合物は、LAT1への親和性を維持していた。
- 標識化合物の安定性は還元剤の添加により担保する事ができた。
- 正常組織への集積は還元剤の添加によって低減することが明らかとなった。
- いくつかのモデルで抗腫瘍効果が確認された。
- $\alpha$ メチルLチロシン自体は毒性が低い（投与量の1000倍量でも副作用はほとんど出ない）

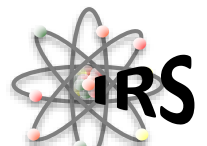


# 将来展望

- $^{211}\text{At}$ -AAMT単回投与で長期間効果が持続する本態を明らかにする。
  - プロテオミクスやマイクロアレイ解析の活用。
- $\alpha$ 線の照射によって、DSBによる細胞障害以外の現象が起こっている可能性がある。
  - 短期、長期にわたる免疫系への影響。アブスコバル効果？
- 免疫活性化（CTLの活性化、照射によって生じる DAMPs: damage-associated molecular pattern moleculesによるTLRを介した免疫誘導）等

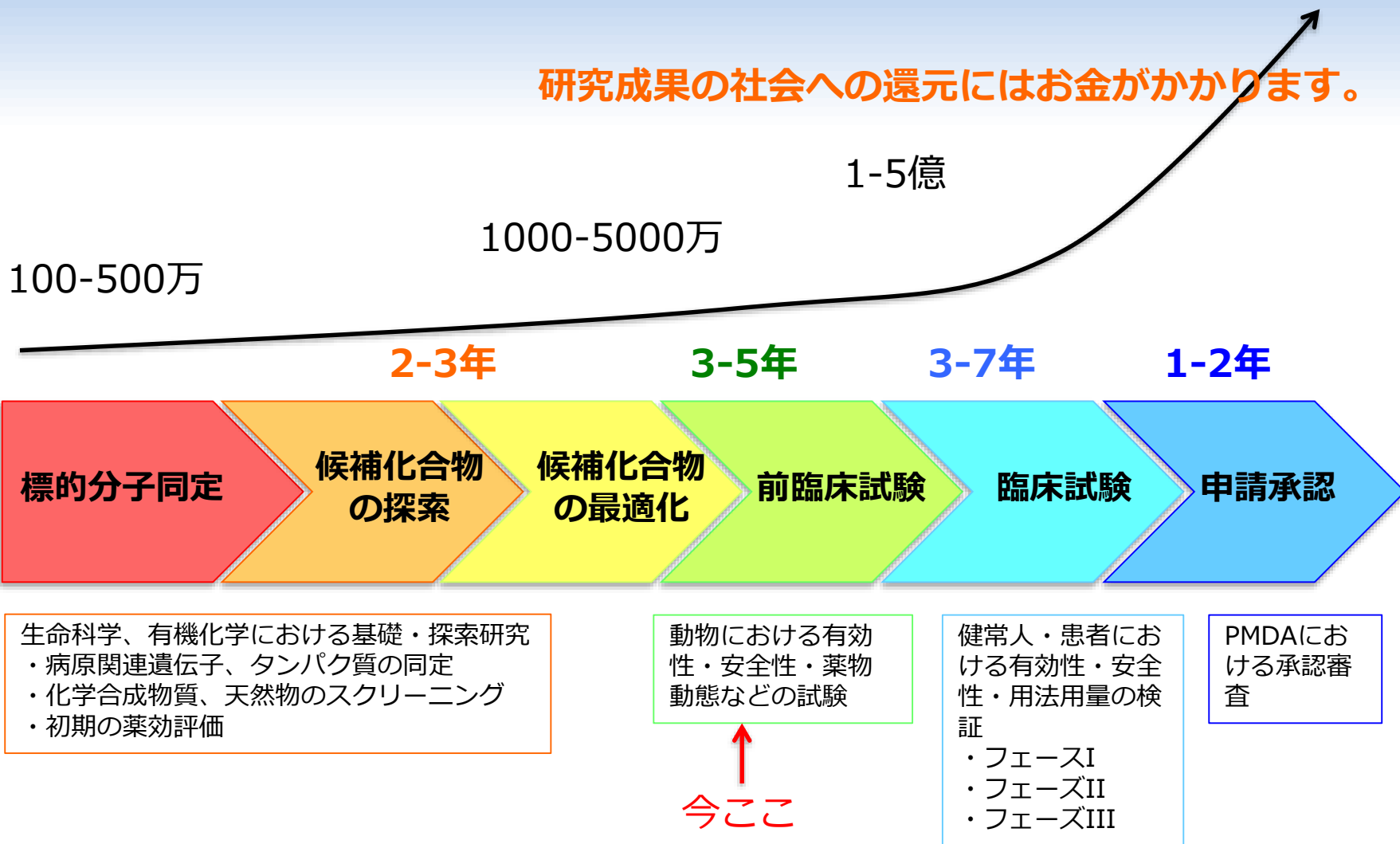


**$\alpha$ 線核医学治療の有用性を検証していきたい。**



# 創薬は科学における最高難度の挑戦

研究成果の社会への還元にはお金がかかります。



# 謝辞

本研究を行うにあたり、多くの方々にご指導とご協力を頂き、心より御礼申し上げます。

理学研究科天然物有機化学研究室

理学研究科放射化学研究室

医学系研究科核医学講座

医学系研究科生体システム薬理学講座

理学研究科基礎理学プロジェクト研究センター医理連携教育研究拠点

放射線科学基盤機構附属RI総合センター

核物理研究センター

放射線科学基盤機構放射線科学部門

ご清聴ありがとうございました！