

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) がん診断から治療への効率的ワークフロー構築のための核医学分子イメージング法を用いる高度画像診断システムの確立
(英語) Development of advanced diagnostic system using nuclear molecular imaging for establishment of effective workflow from cancer diagnosis to cancer therapy.

研究開発担当者 (日本語) 京都大学大学院薬学研究科 教授 佐治 英郎
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University,
Professor, Hideo Saji

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 院内臨床研究の準備と実施
開発課題名： (英語) Preparation and performance of clinical study

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科 教授 富樫 かおり
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medicine, Kyoto University,
Professor, Kaori Togashi

分担研究 (日本語) 院内臨床研究の準備と実施
開発課題名： (英語) Preparation and performance of clinical study

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科 教授 佐賀 恒夫
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medicine, Kyoto University,
Professor, Tsuneo Saga

分担研究 (日本語) 院内臨床研究の準備と実施
開発課題名: (英語) Preparation and performance of clinical study

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科 教授 稲垣 暢也
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Medicine, Kyoto University,
Professor, Nobuya Inagaki

分担研究 (日本語) 非臨床 POC の取得
開発課題名: (英語) Establishment of pre-clinical POC

研究開発分担者 (日本語) 京都大学放射線生物研究センター 教授 原田 浩
所属 役職 氏名: (英語) Radiation Biology Center, Kyoto University,
Professor, Hiroshi Harada

分担研究 (日本語) 分子プローブの開発
開発課題名: (英語) Development of molecular probes

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院薬学研究科 准教授 小野 正博
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University,
Associate Professor, Masahiro Ono

分担研究 (日本語) 院内臨床研究の準備と実施、画像解析
開発課題名: (英語) Preparation and performance of clinical study, Image analysis

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科 准教授 中本 裕士
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Medicine, Kyoto University,
Associate Professor, Yuji Nakamoto

分担研究 (日本語) 分子プローブの開発、院内臨床合成法の構築
開発課題名: (英語) Development of molecular probes,
Establishment of probe synthesis method for clinical study

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科 助教 佐野 紘平
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Medicine, Kyoto University,
Assistant Professor, Kohei Sano

分担研究 (日本語) 分子プローブの開発、院内臨床合成法の構築
開発課題名: (英語) Development of molecular probes,
Establishment of probe synthesis method for clinical study

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科 助教 志水 陽一
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Medicine, Kyoto University,
Assistant Professor, Yoichi Shimizu

分担研究 (日本語) 分子プローブの開発
開発課題名: (英語) Development of molecular probes

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院薬学研究科 助教 渡邊 裕之
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University,
Assistant Professor, Hiroyuki Watanabe

分担研究 (日本語) 院内臨床研究の準備と実施、画像解析
開発課題名: (英語) Preparation and performance of clinical study, Image analysis

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科 講師 石守 崇好
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Medicine, Kyoto University,
Lecture, Takayoshi Ishimori

分担研究 (日本語) 院内臨床研究の準備と実施
開発課題名: (英語) Preparation and performance of clinical study

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科 助教 吉村 通央
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Medicine, Kyoto University,
Assistant Professor, Michio Yoshimura

分担研究 (日本語) 院内臨床研究の準備
開発課題名: (英語) Preparation for clinical study

研究開発分担者 (日本語) 株式会社島津製作所 基盤技術研究所 放射線技術ユニット
ユニット長 北村 圭司
所属 役職 氏名: (英語) Shimadzu Corporation, Technology Research Laboratory,
Radiation Technology Unit, General Manager, Keishi Kitamura

分担研究 (日本語) 分子プローブの薬効評価、事業化可能性の評価
開発課題名: (英語) Drug evaluation of molecular probes,
Evaluation of potential for industrialization

研究開発分担者 (日本語) 日本メジフィジックス株式会社 創薬研究所 創薬研究所長
松本 博樹
所属 役職 氏名: (英語) Nihon Medi-Physics Co., Ltd., Research Center,
General Manager, Hiroki Matsumoto

分担研究 (日本語) 薬効評価系の確立、安全性の評価
開発課題名: (英語) Establishment of drug evaluation system, Evaluation of drug safety

研究開発分担者 (日本語) 日本メジフィジックス株式会社 研究・事業開発部
アシスタントマネージャー 阿部 務
所属 役職 氏名: (英語) Nihon Medi-Physics Co., Ltd., Research and Business Development,
Assistant Manager, Tsutomu Abe

分担研究 (日本語) 分子プローブおよび自動合成装置の開発
開発課題名: (英語) Development of molecular probes and automated synthesizer

研究開発分担者 (日本語) アークレイ株式会社 研究開発部分子診断研究ユニット
責任者 平井 光春
所属 役職 氏名: (英語) Arkray Inc., Research and Development Division,
Head of Molecular Diagnostics Research Unit, Mitsuharu Hirai

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 京都大学大学院薬学研究科・佐治英郎 総括研究報告を参照。

和文

平成28年度は研究計画調書に従い、膵がん（インスリノーマ）、肺がん、前立腺がん、固形がん低酸素領域を対象としたがん特性識別型分子プローブの開発研究および臨床研究の準備を進めた。

インスリノーマを標的とする ^{18}F -exendin4 誘導体については、新規化合物の FIH 試験という位置づけで、化合物の安全性評価を目的とした院内臨床試験を実施することとした。薬剤については3ロット製造試験を実施し、臨床試験に使用可能な品質の最終製剤を得た。また、最終製剤について毒性試験を実施し、毒性に問題がないことを示した。臨床プロトコルにこれらの内容を追記し、医の倫理委員会への申請を行った。 ^{68}Ga -exendin4 誘導体については、デフェロキサミンをキレート剤として利用した標識法を確立し、GLP-1 受容体に対して高い親和性を有していることを示した。さらにインスリノーマ細胞を移植した担がんマウスを用いた体内分布評価実験において、GLP-1 受容体特異的な高い腫瘍集積を認め、小動物用 PET を用いたイメージング実験においても、インスリノーマを明瞭に描出することに成功した。

肺がんについては、肺がんを高発現する EGFR-TK の1次変異（L858R）を特異的に検出可能な PET プローブの候補として、前年度までに絞込みに成功した HO-J について ^{18}F 標識体を合成し、がん細胞への取り込みを評価した結果、2次変異（L858R/T790M）を持つがん細胞と比べて、1次変異を持つがん細胞に高く取り込まれた。また、両細胞を担がんしたマウスにおいて、投与3時間後に L858R 変異腫瘍と正常肺との比は3以上となり、小動物用 PET を用いた1次変異の特異的なイメージングに成功した。また、肺がんプローブを用いたフレキシブル PET の画質シミュレーションを行い、至適撮像時間および画像再構成条件が予測された。また全身用 PET/CT の CT 画像を利用した吸収補正ソフトやデッドタイム補正ソフト、および薬物動態を調べるためのダイナミック収集ソフトの開発を行い、ファントムデータでその動作を確認した。

前立腺がんについては、PSMA に対して特異的な結合性を示す ^{18}F -FSU880 について、自動合成システムの構築を進めた。すなわち、自動合成システムは、その前半部で ^{18}F -SFB を合成し、後半部で FSU880 の標識前駆体とのカップリング反応を実施するシステムとし、前半部の ^{18}F -SFB については合成時間約40分で、放射化学的収率約50%で ^{18}F -SFB の合成に成功した。また、後半部については、装置の改良を行い、その性能を確認するため、現在3ロット製造試験を実施している。また、院内での臨床研究検討会議をスタートし、臨床プロトコルの作成を開始した。

低酸素領域検出用 PET プローブについては、腫瘍内低酸素領域を認識可能な ^{18}F -FMISO に代わる PET プローブ開発を目的とし、FMISO のニトロイミダゾール骨格に、FMISO よりも細胞内に滞留する化合物へと変換しやすいようにアゾ基を導入した化合物を設計・合成した。これらの化合物群の中で、特に電子供与基で修飾した2種類の化合物が、通常酸素条件と比較して低酸素条件下で有意に高い取込みを示すことを見出したことから、担がんマウスを用いた体内分布評価実験を実施した。その結果、投与後初期に腫瘍への集積を認めたものの、その集積は経時的に減少した。また、正常組織比も十分ではなかったことから、他の誘導体の評価を進める必要があると考えられた。

英文

In the 2016 fiscal year, we developed molecular imaging probes targeting pancreatic cancer (insulinoma), lung cancer, prostate cancer, and solid tumors (hypoxic region) and prepared for a clinical study according to our research plan.

Pancreatic cancer (insulinoma): We planned a clinical study to evaluate drug safety due to FIH study using the ^{18}F -labeled exendin4 derivative. A final high-quality product applicable for clinical study was obtained in three lots synthetic test. No toxicity was observed in mice on a toxicity test. Thereafter, we submitted a clinical protocol to our ethics committee. For the ^{68}Ga -labeled exendin4 derivative, a ^{68}Ga -labeling method was established using deferoxamine as a chelating agent, and the high affinity of this probe for the GLP-1 receptor was determined. Furthermore, an *in vivo* biodistribution study using insulinoma-bearing mice indicated the GLP-1 receptor-specific tumor accumulation of the probe. Finally, insulinoma was clearly visualized in mice using a small animal PET scanner.

Lung cancer: We successfully labeled HO-J with ^{18}F as a candidate probe detecting the primary mutation (L858R) of EGFR-TK in lung cancer, and the cellular uptake was evaluated. The cellular uptake of ^{18}F -HO-J in cancer cells with L858R mutation was significantly higher than that in cells with secondary mutation (L858R/T790M). In tumor-bearing mice, tumors with L858R mutation were clearly visualized (tumor-to-lung ratio was more than three at 3 h after probe injection) using a small animal PET scanner. We performed imaging simulation of a lung cancer probe for flexible PET scanner, and the optimal acquisition time and image reconstruction parameters were predicted. We also developed an attenuation correction software that uses CT images of whole body PET/CT, a dead time correction software and a dynamic acquisition software to investigate pharmacokinetics, and confirmed their effects through phantom studies.

Prostate cancer: We established an automatic synthesis system for ^{18}F -FSU880 specifically bound to PSMA in prostate cancer. ^{18}F -SFB was synthesized in the first phase, and ^{18}F -SFB was coupled with a precursor in the second phase. ^{18}F -SFB was successfully synthesized within 40 minutes with a radiochemical yield of approximately 50%. We are currently performing three lots synthetic test to evaluate the machine performance, and are preparing a clinical protocol.

Solid cancer (hypoxic region): In order to develop an alternative PET probe to ^{18}F -FMISO for detecting hypoxic regions in the tumor, we designed and synthesized a series of probes where an azo group was introduced into the FMISO structure. In a cellular uptake study, two probes modified with electron donating groups were more significantly taken up by the cancer cells under hypoxia than under normoxia; thus, *in vivo* biodistribution studies using these probes were conducted. At an early time-point, the accumulation of radioactivity in the tumor was observed, but the accumulation level decreased over time. Due to a relatively low tumor-to-normal tissue ratio, the evaluation of other derivatives needs to be performed.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 3件）

1. Kimura H, Matsuda H, Ogawa Y, Fujimoto H, Toyoda K, Fujita N, Arimitsu K, Hamamatsu K, Yagi Y, Ono M, Inagaki N, Saji H. Development of ^{111}In -labeled Exendin(9-39) Derivatives for Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging of Insulinoma. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017, 25(4), 1406-12
2. Harada N, Kimura H, Onoe S, Watanabe H, Matsuoka D, Arimitsu K, Ono M, Saji H. Synthesis and Biological Evaluation of Novel ^{18}F -Labeled Probes Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen for Positron Emission Tomography of Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016, 57(12) 1978-84
3. Kimura H, Sampei S, Matsuoka D, Harada N, Watanabe H, Arimitsu K, Ono M, Saji H. Development of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled Asymmetric Urea Derivatives that Target Prostate-Specific Membrane Antigen for Single-photon Emission Computed Tomography Imaging. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2016, 24(10) 2251-6

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Development of a PET Imaging Probe for Discrimination of Secondary Mutation in the Epidermal Growth Factor Receptor, Hiroyuki Kimura, Haruka Okuda, Kenji Arimitsu, Akira Makino, Ryuichi Nishii, Anna Miyazaki, Hiroyuki Watanabe, Masahiro Ono, Hideo Saji, ポスター, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2016 Annual Meeting, 2016/6/11~15, 国外
2. インスリノーマの局在診断を目指したPET 分子イメージングプローブの開発研究, ポスター, 西田なつき, 木村寛之, 有光健治, 桶谷 亮, 宮本佳美, 河嶋秀和, 藤本裕之, 渡邊裕之, 小野正博, 稲垣暢也, 佐治英郎, 安井裕之, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25~27, 国内
3. 移植臓器量の定量評価を目的とした分子イメージング法の開発, ポスター, 桶谷 亮, 木村寛之, 有光健治, 宮本佳美, 河嶋秀和, 藤本裕之, 渡邊裕之, 小野正博, 稲垣暢也, 佐治英郎, 安井裕之, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25~27, 国内
4. EGFR チロシンキナーゼを標的とした ^{18}F 標識 pyrido[3,4-d]pyrimidine 誘導体の合成と評価, ポスター, 石黒真澄, 奥田 悠, 有光健治, 木村寛之, 高瀬里紗, 牧野 顕, 内本ひとみ, 繁田 堯, 小野正博, 佐治英郎, 川崎郁勇, 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 2016/10/15, 国内
5. 上皮成長因子受容体 (EGFR) の遺伝子変異の識別を目的とした ^{18}F 標識分子イメージングプローブの開発, ポスター, 石黒真澄, 奥田 悠, 有光健治, 木村寛之, 高瀬里紗, 牧野 顕, 内本ひとみ, 繁田 堯, 小野正博, 佐治英郎, 川崎郁勇, 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2016/11/30~12/2, 国内
6. Development of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled asymmetric urea derivatives targeting prostate specific membrane antigen for prostate cancer imaging. ポスター, 松岡大航, 木村寛之, 原田直弥,

三平崇太郎, 渡邊裕之, 小野正博, 佐治英郎, 第 26 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 2016/6/16~17, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 薬のサイエンス、佐治英郎、高大連携特別講義（膳所サイエンスプロジェクト）、2017/2/11、大津、国内

(4) 特許出願

該当なし