

# 私立大学研究ブランディング事業

## 受容体特異的画像化技術を基盤とする

### がん放射線内用療法（radio-theranostics）研究拠点の形成

## News Letter Vol.3

### — はじめに —



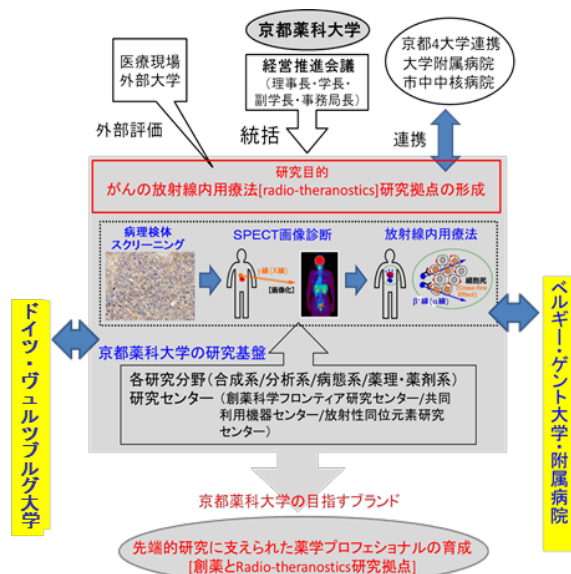
研究統括  
副学長

赤路 健一

本学が文部科学省から選定された 2018 年度私立大学研究ブランディング事業「受容体特異的画像化技術を基盤とするがん放射線内用療法（radio-theranostics）研究拠点の形成」が本年度で最終年度を迎え、2021 年 3 月をもって事業がいったん終了いたします。本事業は本学のこれまでの放射性医薬品研究の実績と大学全体のガバナンス体制を含めた事業推進組織が総体として評価され選定された事業です。本事業でこれまで進めてきた研究概要は本 NEWS LETTER vol.3 やこれまでのブランディングシンポジウム等で随時紹介してまいりましたが、別途大部の報告書としてまとめております。一瞥いただければお分かりいただけると思いますが、新しいがん放射線内用療法を目指した先端的研究の端緒となる研究が多く含まれており、本事業がこれらの新たな展開の大きな契機になったことよく表していると感じております。また、これらの研究業績のほとんどは学内のみならず海外を含めた学外との共同研究体制を基盤とするものです。本事業が特定の学内研究グループのみではなく本学のステークホルダー

を含む多くの方々にかかわる事業であったことが結果的に大学全体の研究基盤をさらに強化する結果につながったと考えております。

このような観点から、本事業が本学の将来の研究展開につながるプロトタイプ事業としなければなりません。文部科学省の事業としては本年度で終了となりますが、本事業で積み上げてきた本学の研究基盤は新たな研究展開を可能にするだけの厚みを十分に持つものであります。同時に、このような展開を可能とする大学からの継続的支援を得るためにも十分な成果を積み上げていくことが事業参加者の責務であろうと考えております。本事業成果を起爆剤として本学から新しい研究領域が生まれることを大いに期待しております。



最後に、これまでのご支援に厚く御礼申し上げますとともに、引き続き本学の関係各位からの温かいご支援をお願いいたしまして挨拶とさせていただきます。なにとぞよろしくお願いいたします。

## ープロジェクト成果報告ー



共同利用機器センター

長谷川 功紀

平成 30 年度に“受容体特異的画像化技術を

基盤とするがん放射線内用療法 (radio-theranostics) 研究拠点の形成”という内容で私立大学研究ブランディング事業に採択され、研究を邁進してきた。事業計画には薬剤集積部位の可視化による適応可能症例の迅速診断法の開発が挙げられている。筆者らは最近、それに関する成果を *ChemMedChem*, **15**(18), pp 1699 – 1705 (2020)に報告したので紹介する。

細胞膜上に存在する受容体は薬剤標的として選ばれることが多い。近年では、受容体選択的薬剤の開発も多く行われている。しかし、その効果は受容体を発現する疾患にしか発揮しない。そこで薬剤開発と同時に重要となるのが、疾患組織に標的受容体が発現しているか評価し、治療適応症例として診断する薬剤（コンパニオン診断薬）の開発である。現在、乳がんの治療で用いられる受容体選択的薬剤 Trastuzumab は、その標的である HER2 受容体発現を治療前に必ず確認する。そこで用いられている診断法は、免疫組織化学染色法および FISH（Fluorescence in situ hybridization）法である。FISH 法は煩雑で、熟練した技術を要する。一方、免疫組織化学染色法は操作が簡便であるが、検出精度が高い抗体が必要である。そこで、筆者

らはそれらに代わる簡便で、高精度の受容体検出法開発を行った。

免疫組織化学染色法では受容体に結合する抗体を検出に用いる。しかし、近年、筆者らは受容体のリガンド結合能を利用し、リガンド誘導体を染色剤として用い、受容体検出する方法を開発し、その方法をリガンド誘導体染色法と名付けた（図1）。本法ではタグ標識リガンドを反応させ、切片上の受容体に結合後、タグを認識する抗体を用いて発色させ標的受容体を染色・可視化する。タグとしてはフルオレセイン（FITC）を用いる。

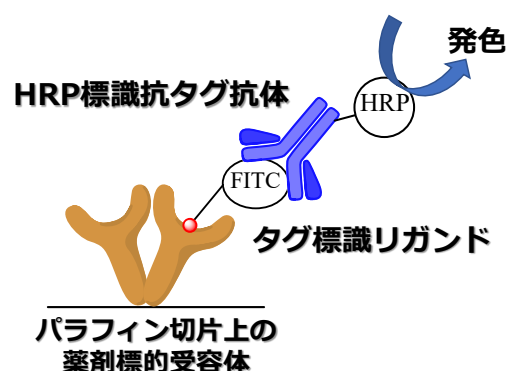
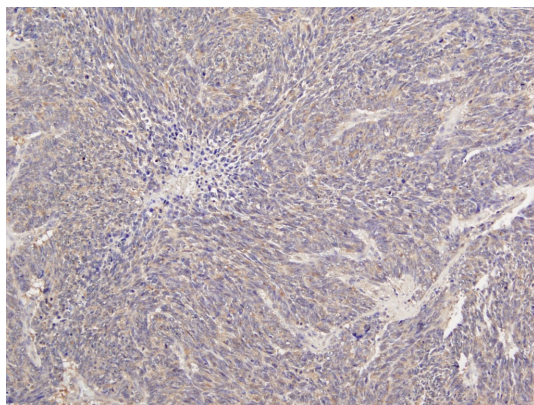


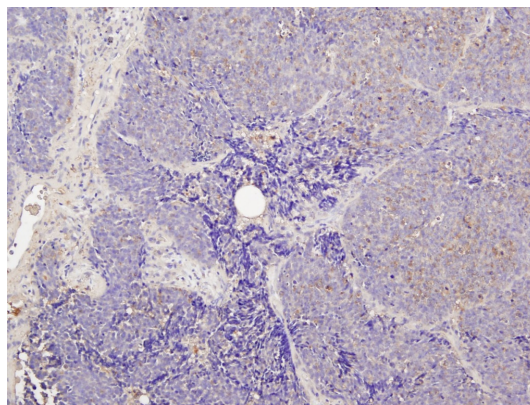
図1 リガンド誘導体染色法

本論文では標的受容体として、Kiss1 受容体を選んだ。Kiss1 受容体は、kisspeptin をリガンドとし、肺がんや甲状腺がんなどに高発現することが報告されている。そしてその発現強度と転移能が相関することも報告され、薬剤標的として注目されている。しかし、Kiss1 受容体は検出精度の高い抗体が無い。そこで筆者らはリガンド誘導体染色法を応用し、kisspeptin を用いて Kiss1 受容体の検出法を開発した。

まず染色薬剤となる FITC-kisspeptin を化学合成した。次に Kiss1 受容体を高発現するがん組織を明らかにするため、ヒト癌細胞株を用いてスクリーニングを行った。その結果、肺がん、甲状腺癌に由来する癌細胞株で発現を確認した。そこで次に癌細胞株に相当する手術検体として、肺腺癌、肺扁平上皮癌、小細胞肺癌、甲状腺髄様癌の病理切片を4症例ずつ入手し、リガンド誘導体染色を行った。その結果、肺腺癌、肺扁平上皮癌、小細胞肺癌、甲状腺髄様癌と全例において染色された。



均一に発現（2症例）



不均一に発現（2症例）

図2 小細胞肺癌病理切片の染色結果

また染色の結果、肺腺癌、肺扁平上皮癌、甲状腺髄様癌は4例とも腫瘍組織に一様に強く染色された。それに対し、肺小細胞癌は2例が不均一に染色された(図2)。この結果、ヒト癌細胞株で Kiss1 受容体発現が確認された腫瘍のうち、小細胞肺癌の手術検体は不均一な発現であることが判った。このことは、Kiss1 受容体を治療標的とした場合、肺小細胞癌では限定的な効果しかない症例があることを意味する。

以上の結果、治療前に適応可能症例を確認することは重要であり、本法を用いればそれが簡便に行えることが分かった。また本法は抗体ではなく化学合成が可能なりガンド誘導体を用いる。よって均質で、比較的多量に、そして安価に検出薬剤が供給可能であり、免疫組織化学染色に替わる方法として期待できる成果と考えられる。

次に、ブランディング事業では本学を国際研究拠点として展開すべく、ドイツ・ヴュルツブルク大学と連携体制を構築し共同研究に邁進してきた。筆者らは最近、ヴュルツブルク大学の樋口隆弘教授と研究を進め、その成果を *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. **64**(1), pp 40–46, (2021) に報告したので紹介する。

樋口教授は2-フルオロ ( $^{18}\text{F}$ ) デオキシソルビトール (FDS) が体内のどの組織にも吸収されず、迅速に腎排泄される性質を利用し、PET (陽電子画像診断法) で腎機能評価を行う方法を開発している。用いられる薬剤の FDS は、最も汎用される PET 薬剤である 2-フルオロ ( $^{18}\text{F}$ ) デオキシグルコ

ース (FDG) を還元し合成される。FDG は製薬会社からデリバリーで購入でき、PET 薬剤を合成しない施設でも利用可能である。そこで誰でも、合成設備がなくても、簡便に FDG から FDS を調製する方法が開発できれば、どの施設でも腎機能検査が可能となる。そこで簡便な合成法の開発に筆者らは取り組んだ。

合成を困難にしている要因は、微量な還元剤を測り取ること、反応後に余剰な還元剤を処理し、pH 調整を行うことが挙げられる。そこでそれらの問題を解決すべく、固相に担持された還元剤を用い、反応後にろ過操作のみで余剰な還元剤を取り除き、緩衝液を加えるだけで pH 調整を行える方法を開発した (図3)。

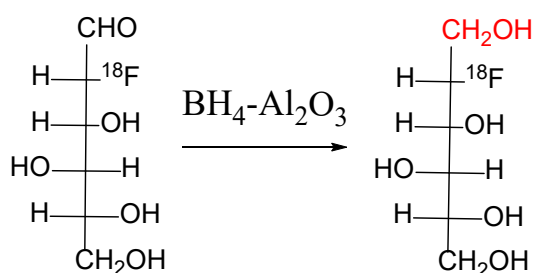


図3 FDG から FDS への還元

還元剤として、陰イオン交換樹脂およびアルミナ担体を用いた2種類の固相担持  $\text{BH}_4$  を検討した。その結果、FDG は陰イオン交換樹脂担持  $\text{BH}_4$  には吸着し、まったく FDS を得られなかった。陰イオン交換樹脂は糖類を吸着する作用が報告さ



れており、FDG も同様に吸着されたと考えた。一方、アルミナ担持  $\text{BH}_4$  は 2 分の攪拌で FDS への還元反応が終了し、ろ過操作のみで還元剤を除去できた。ろ液はリン酸緩衝液と混ぜるだけで pH 調整は簡便に達成された。これらの結果、合成時間は 10 分以内となり、従来法に比べ半分程度の時間で FDS 合成が可能となった。

以上の結果、簡便な FDS 合成法を開発することに成功した。

## がんセラノスティクスを目指した化合物創製とイメージング研究

### 代謝分析学分野

木村 寛之



「セラノスティクス (Theranostics)」とは、治療 (Therapeutics) と診断 (Diagnostics) を組み合わせた新しい医療技術であり、患者個々における病態像を画像診断の技術を用いて正確に捉えた上で、適切な治療を施すことを目指している。近年、セラノスティクスは特にがん治療の領域で注目されている。

京都薬科大学では、セラノスティクス専用研究施設を整備した「放射性同位元素研究 (RI) センター」を中心に研究基盤の構築を進めている。特に、がんや中枢神経疾患などを対象とした先端的分分子イメージング法の開発や、セラノスティクス創薬研究への応用を進めている。

疾患の特徴を捉えることのできる放射性プローブを用いた PET (positron emission tomography、陽電子放射型断層撮影) や SPECT (single photon emission computed tomography、単光子放射型断層撮影) 分子イメージング技術は、全身の疾患部位をくまなく詳細に三次元情報にして精査できる強力な画像診断法であり、非侵襲的に局所病変の分子病態を定量的評価できる唯一のアプローチ

である。得られた画像情報を治療に応用すれば患者個々への最適な治療を可能とする。近年、ラジオセラノスティクス (Radio-Theranostics) プローブの開発が積極的に行われている。PET や SPECT のように病巣を目で見えるようにできる診断用放射性薬剤を使った「分子イメージング技術」で“病気の診断”を行うとともに、同じ仕組みで治療用放射性薬剤を患部に送り込み病巣だけを狙った「放射性同位元素内用療法」で“病気の治療”ができるようにする方法である。

核医学の領域では、以前から放射性医薬品を利用した核医学画像診断と放射性同位元素内用療法を融合することで、ラジオセラノスティクスを実現している。既に医薬品として承認されている、I-123/I-131 カプセル (甲状腺疾患の診断と治療) や Y-90/In-111 イブリツモマブチウキセタン (B 細胞性非ホジキンリンパ腫の診断と治療) はこれに該当する薬剤と言える。現在、世界的に注目されているのが、神経内分泌腫瘍の細胞膜上に発現するソマトスタチン受容体を標的とした  $^{111}\text{In}$ -DTPA-Octreotide/ $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate や、前立腺がんの細胞膜に発現する前立腺特異的膜抗原 (PSMA: Prostate specific membrane antigen) を標的とした  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA/ $^{177}\text{Lu}$ -PSMA である。

我々のグループでは、以下の 3 つの領域においてセラノスティクス研究を進めている。

1. セラノスティクスプローブ開発 (薬剤開発): 陽電子放射型断層撮影 (PET)・単光子放射型コンピュータ断層撮影 (SPECT) 用プローブの開発、治療用薬剤の開発 (RI 内用療法用薬剤など)
  2. プローブ合成技術開発 (標識反応、合成装置開発): 新規フッ素化法の開発、マイクロ波反応装置やマイクロリアクターを用いた合成装置の開発、Electro Wetting On Dielectric (EWOD) 技術を利用した標識合成技術の開発
  3. 画像化技術開発: ベルギー Molecubes 社の SPECT 装置 ( $\gamma$ -cube) を用いた撮像条件の最適化、 $\gamma$ -cube 専用の高エネルギー用コリメータの開発、次世代高感度ガンマ線 3D カメラである Electron-tracking compton gamma-ray camera (ETCC) の開発
- さらに私立大学研究ブランディング事業では、国際共同研究 (ドイツ、ベルギーなど) に力を入れてプロジェクトを進めてきた。

本稿では、前回の NEWSLETTER で紹介できなかった、プローブ合成技術の開発と新規 F-18 標識法の開発について報告する。

## 放射性プローブ合成技術の開発

分子イメージング技術は組織/細胞レベルにおいて生化学的・分子生物学的なプロセスの可視化を可能とし、基礎研究・臨床研究・創薬研究などへの応用が期待されている。特に臨床領域においては、がんやアルツハイマーなどの疾患イメージングに良く用いられている。その中でも PET は、高い感度・定量性・空間分解能・低侵襲性のため、分子イメージングの中心的技術であり、PET イメージング装置の性能向上とともに、世界中の研究機関で種々の PET プローブとその合成方法に関する開発が精力的に行われている。近年では、有機合成分野の著名な研究者も、PET 合成の研究を開始している。PET 分子プローブの合成においては、トレーサ量の合成に特化した微量合成法の開発、放射線の遮蔽の観点から合成装置の小型化、並びに用いる核種の半減期に応じた短時間合成法の確立が強く求められている。実際 PET 分子プローブには、半減期が約 20 分、110 分の短寿命 RI である  $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$  がよく使用されている。 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$  共に半減期が非常に短いため、短時間で効率よく合成する必要性が求められる。ほとんどの PET 分子プローブは、施設内で自動合成装置を用いて製造されている。現在最も有名な PET 薬剤は、がんの早期発見に有用な  $^{18}\text{F}$ -標識フルオロデオキシグルコース ( $^{18}\text{F}$ -FDG) である。 $^{18}\text{F}$ -FDG が保険適用された後は、民間の PET センター数が 100 を越えて急激に増加しており、がんの早期発見に対する社会の大きな期待を反映したものと考えられている。このように、PET は先進診断法であるとともに、社会に根付いた一般診療法として定着しつつあると言える。これらの社会のニーズに応え、更なる発展を遂げるには、PET 分子プローブ合成技術の発展なくしては広く社会に普及し貢献することは望めない。

近年、著しいナノ・マイクロ加工技術の発達により、マイクロリアクターと呼ばれる微小反応装置が開発されてきた。特に、生物学やバイオテクノロジーの分野において、DNA やタンパク質の分

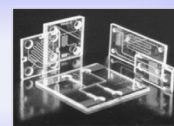
析、細胞の分類、ハイスループット・スクリーニング、化学反応、ごく少量 (1~100  $\mu\text{L}$ ) の物質輸送などに幅広く利用されている。PET 標識化学の観点から言えば、ナノ・マイクロリットル単位の微小流路内で反応を行うことで反応容量並びに装置自体のサイズの低減が可能であり、さらに優れた熱効率・混合効率により短時間・高効率合成が可能であることから、PET 分子プローブの合成に適した特徴を有していると考えられる (図 1)。そのため、マイクロリアクターは PET 分子プローブの標識合成用装置としての応用が期待されているが、未だそれ程報告例は多く無い。

### Positron Emission Tomography (PET) 用放射性プローブ

- ・トレーサ量 → 微量 (物質・容量) 合成
- ・放射線の遮蔽、ホットセル内での合成 → 自動合成装置の小型化
- ・短半減期核種の減衰 → 短時間合成  
( $^{18}\text{F}$ :  $T_{1/2} = 109.8 \text{ min}$ ,  $^{11}\text{C}$ :  $T_{1/2} = 20.4 \text{ min}$ ,  $^{15}\text{O}$ :  $T_{1/2} = 2.07 \text{ min}$ )

### マイクロリアクター

- ・ナノ・マイクロリットル単位の微小流路内で反応 → 低容量合成
  - ・優れた熱効率・混合効率 → 装置の小型化
  - 短時間合成
- PET用放射性プローブ合成に適した特徴



Lab Chip, 6, 329-344 (2006)

図 1 マイクロリアクターを用いた PET 合成

これまでに我々は、hydroxyl 基の  $O$ - $^{11}\text{C}$ -メチル化反応においてマイクロリアクターを用いた、 $^{11}\text{C}$ Raclopride の短時間・高収率の合成を報告している (図 2)。

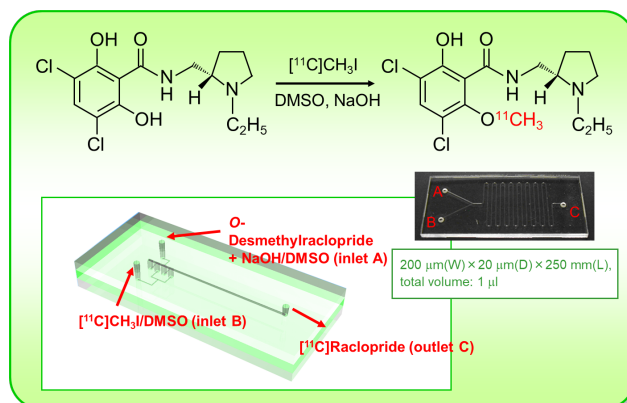
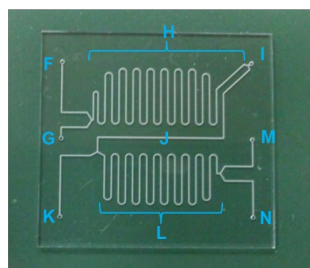
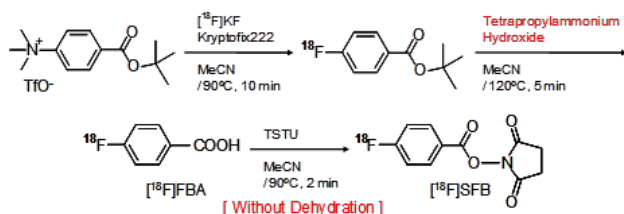


図 2 マイクロリアクターを用いた  $^{11}\text{C}$  Raclopride の合成

また、3 段階反应用マイクロリアクターを用いた  $^{18}\text{F}$ SFB の one-flow 合成についても報告している (図 3)。 $^{18}\text{F}$ SFB はペプチドやタンパク質など

の高分子化合物の  $^{18}\text{F}$  標識試薬として用いられている。



J : channel from inlet I to the junction

material : silica glass  
fabrication : sandblast  
chip size : 50 x 50 mm  
volume : 5.6, 1.1, 4.5  $\mu\text{L}$

cross-section of channel

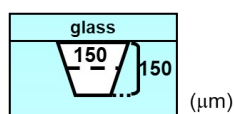


図3 3段階反应用マイクロリアクターを用いた  $^{18}\text{F}$  SFB の one-flow 合成

さらに本プロジェクトでは、EWOD (Electro Wetting On Dielectric) の技術を利用した微量薬剤合成システムの開発に、産業技術総合研究所の茂木克雄博士と取り組んでいる。EWOD とは、図4のような絶縁被膜された電極基板 (EWOD 基板) に電圧を印加することで絶縁膜に誘電分極が発生して EWOD 基板の見かけ上のぬれ性が変わる作用のことである。

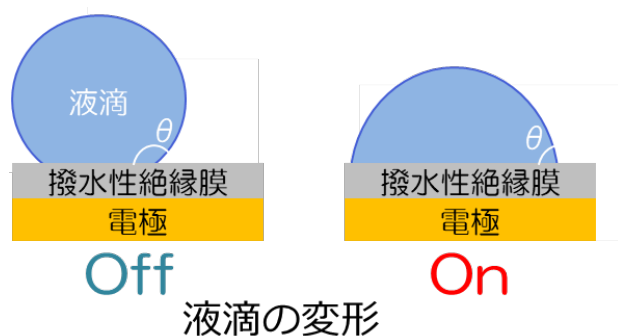


図4 EWOD 基板の見かけ上のぬれ性の変化

この作用により、EWOD 基板上の微量試薬の液滴を電圧の切替えのみで遠隔操作できる (図5)。EWOD の技術を利用した  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA の合成と SPECT イメージング (図6) に関して、論文を報

告しているので詳細はそちらを読んでいただきたい。

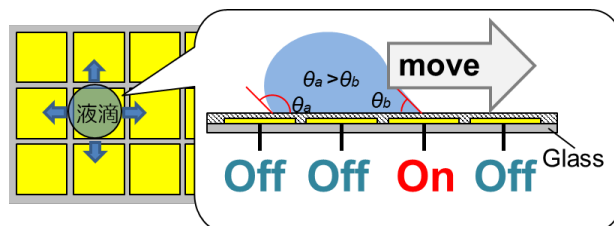


図5 EWOD による液滴の移動

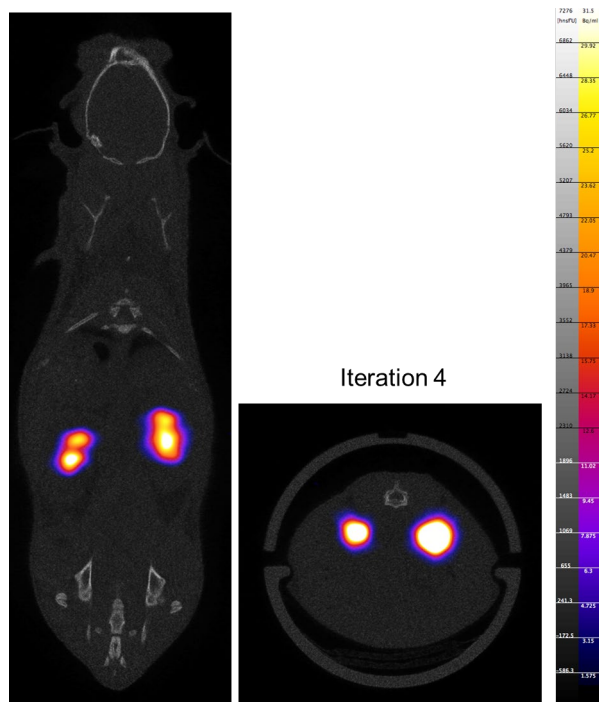


図6 EWOD 技術を利用して合成された  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA のマウス SPECT 画像

### 新規 F-18 標識法の開発

生理活性物質を放射性同位元素  $^{18}\text{F}$  で標識した化合物は、PET プローブとして利用されている。プローブへの  $^{18}\text{F}$  導入には  $^{18}\text{F}_2$  gas を用いる求電子置換反応と  $^{18}\text{F}$  を用いる求核置換反応の2種類がある。求電子置換反応を用いる方法では、温和な条件で合成可能であるが、担体を加えて  $^{18}\text{F}_2$  gas を調製するため、得られる  $^{18}\text{F}_2$  gas の比放射能は低く、 $^{18}\text{F}_2$  gas より合成する  $^{18}\text{F}$  標識化合物の比放射能も低いことが問題となっている。一方、求核置換反応を用いる方法では、無担体で  $^{18}\text{F}$  が調製可能であり、高い比放射能を有する  $^{18}\text{F}$  標識化合



物が得られる。そのため、実際に臨床で用いられる $^{18}\text{F}$ -FDGを筆頭に $^{18}\text{F}$ 導入法として $^{18}\text{F}$ による求核置換反応が主流となっている。しかしながら、 $^{18}\text{F}$ の求核性及び反応性が低いため、比較的高温条件が必要であり、その中でも電子豊富な芳香環への導入は困難であることが問題点として挙げられる。これまで、電子豊富な芳香環への $^{18}\text{F}$ 導入法は、電子吸引基としてカルボニル基を有するアリアル誘導体に対するイプソ置換が一般的であり、近年では、ヨードニウム塩、ヨードニウムイリド、そしてスルホニウム塩に対する求核置換が報告されている。この他にも、 $^{18}\text{F}$ 標識試薬を用いた間接標識法も開発され、 $^{18}\text{F}$ SFBがペプチドやタンパク質への $^{18}\text{F}$ 標識によく用いられる。そこで、我々は新たな間接標識法として、カップリング反応を用いた間接標識法が有効と考え、標識法の開発に着手した。これまで、我々は $^{18}\text{F}$ Fluoriodobenzene ( $^{18}\text{F}$ FIB) による鈴木カップリング反応を用いた間接標識法を用いることで $^{18}\text{F}$ pitavastatinの合成を報告してきた。さらなる汎用性の向上を目指し、 $^{18}\text{F}$ 試薬としてボロン酸誘導体を用いることを考えた。 $^{18}\text{F}$ 標識ボロン酸誘導体によりハロゲン基やトリフラート基などの官能基に対してもカップリング可能となる。そのため、基質のボロン酸誘導体変換が不要となり、 $^{18}\text{F}$ 標識がより容易になることが予想された。我々は、 $^{18}\text{F}$ 標識ボロン酸誘導体  $^{18}\text{F}$ 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fluorobenzene ( $^{18}\text{F}$ TDBFB) の合成及び本誘導体を用いた $^{18}\text{F}$ 標識化合物の合成に成功している (図7)。

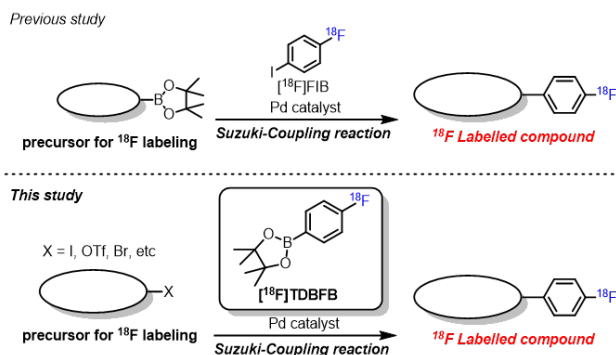


図7  $^{18}\text{F}$ TDBFBを用いた標識法

本稿で紹介した研究成果は、京都薬科大学・代謝分析学分野の所属学部学生や大学院生、助教の有光健治博士、博士研究員の屋木祐亮博士による多大な努力の賜物であり、敬意を表するとともに、ここに深く感謝の意を表します。最後に、私立大学研究ブランディング事業を通して国内外の多くの研究機関や企業の方々との共同研究を実施できたことに感謝申し上げるとともに、プロジェクトにご協力いただいた方々に改めてお礼申し上げます。

## Notch シグナリングにおける受容体-リガンド-脂質協奏機構の解明



基礎科学系一般教育分野

佐藤 毅

Notch シグナリングは、細胞の生存とアポトーシスといった二者択一の細胞運命の決定が細胞種によって異なることなどに見られるように context dependent であるとされ、この context dependency 存在下でのシグナリング機構の解明が喫緊の課題である。最近、Notch 受容体リガンド Delta-like(Dll)1 と Dll4 とでは受容体活性化に伴う細胞のレスポンスが異なることが示された<sup>1</sup>。その報告では Dll1 が Notch1 受容体に結合することで、 $\gamma$ -secretase による膜内切断からの Notch 受容体細胞質内ドメイン(NICD)の放出(受容体の活性化)はパルス的に生じるが、一方、Dll4 の同受容体への結合は NICD の放出を持続的に生じさせることが示された。その結果、Dll1 の結合は筋形成を示すが、Dll4 の結合は筋形成を阻害する。Notch シグナリングにおいては上述の膜内切断によって放出される NICD は、そのまま核内に移行し転写に参与するため、NICD が切断の後に修飾を受けることは知られていない。つまり、異なるリガ

ンドが同種受容体に結合し、その結果、同種タンパク質断片が細胞内に放出されるが、その放出様式が異なることで、異なる遺伝子発現が生じる。この放出様式、ダイナミクスに差異を与える context とは何か、その機構はどのようなものか？この分子機構を明らかとしていくことが本研究の目的である。

ヒトの Notch 受容体のリガンドについては上述の Dll1、Dll4 を含む 5 種類が知られる。Chillakuri らは Jagged-1 というリガンドの構造解析から、その細胞外領域には C2 ドメインと呼ばれる脂質結合領域が存在することを示した<sup>2</sup>。後に Dll1<sup>3</sup>、Dll4<sup>4</sup> にも C2 ドメインが存在することが示され、最近では Notch 受容体の活性化においてはリガンドの脂質認識も関与すると考えられるようになって<sup>5</sup>。Notch 受容体の機能が glycosphingolipid に依存することが細胞生物学的実験で示されているが<sup>6</sup>、未解の問題は、「どのように？」であり、この問題は薬剤開発の基礎を構築する上では重要課題と言える。我々は上述の context dependency の機構解明を目指すにあたり、Notch 受容体と脂質の協奏機構のメカニズムに注目することとした。

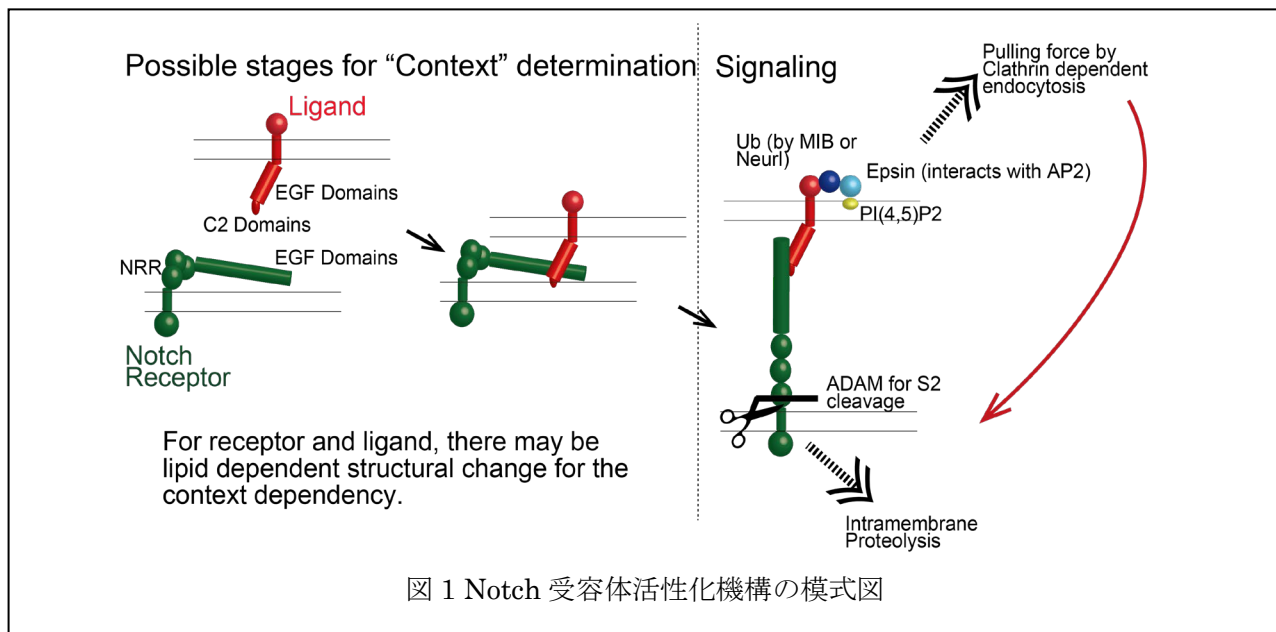
膜タンパク質と脂質の協奏を解析する上での難関の一つは研究対象とする膜タンパク質の機能を制御する特異的な脂質を見出すことである。この点に関して、上皮増殖因子受容体(EGFR)に関しては、lipid ordered (lo) phase を形成する組成の膜への再構成が達成され、ガングリオシドの一つである GM3 が受容体活性を制御することが見出されている<sup>7</sup>。この報告を参考にし、我々は GM3 に関して Notch 受容体との相互作用をみていくこととした。一方、研究手法であるが、本研究では、まず、分子動力学的計算 (MD simulation)によって Notch 受容体と脂質の相互作用に当たりをつけてから、各種、mutagenesis 等の生化学的実験、構造解析実験を行うこととした。また、実際に対象とする系に関して、ここでは人工脂質二重層中に Notch 受容体の細胞外膜近傍(EJM)-膜貫通(TM)-細胞質内膜近傍(IJM)配列タンパク質断片を包埋した系とすることにした。人工脂質二重層の利用は、その組成の変更が容易であることが大きな利点となる。EJM-TM-IJM 配列を対象とすることに

関しては、全長受容体ではないことが欠点となることは十分に認識しているが、当該部位は脂質から最も大きな影響を受ける中、その脂質との相互作用解析こそが、現時点における膜タンパク質の生物化学的解析研究における弱点であり、ここで得られる知見をより高次な、すなわち、細胞、個体レベルの解析に生かすことが必要である。本稿においては Notch 受容体 EJM-TM-IJM 部位の脂質二重層中における挙動、構造の解析を MD simulation によって行っている研究の進捗を述べる。

まず、Notch 受容体の EJM-TM-IJM 配列に関して述べる。ここで EJM としているのは、一般的には Notch regulatory region (NRR)と呼ばれる部位である(図 1 の模式図を参照)。NRR はリガンド結合部位を有する EGF domain リピートと TM 部位の間に位置する。Blacklow らにより構造解析が達成されており<sup>8,9</sup>、Notch 活性化における構造変化のモデルも提唱されている。図 1 の模式図を用いることで、Notch 活性化機構を簡単に述べる。まず、近接する細胞(signal sending cell)の表面に存在するリガンドはシグナルを受容する細胞(signal receiving cell)上に発現した Notch 受容体の EGF domain リピートに結合する(結合部位は同定されている)。その状態において、リガンドは signal sending cell によるエンドサイトーシスを受ける。その結果、リガンドと結合している Notch 受容体は、その細胞の外側方向へ物理的な力(トルク)を受けることになる。このトルクがかかることによって、NRR は伸びた形になり、NRR 内部に存在していた S2 切断部位がタンパク質表面に露出し、ADAM<sup>10</sup> による切断を受けることになる。その結果、細胞膜上に残ったタンパク質断片が  $\gamma$ -secretase の基質となる。

計算方法に関して簡単に述べる。EJM-TM-IJM 配列全長に関する構造の報告は存在しないので、Blacklow らによる NRR の構造<sup>9</sup>と Sanders らによる TM-IJM の構造<sup>10</sup>の座標(pdb ファイル)を CHIMERA というソフトウェアで繋げることで、今回の計算で用いる初期構造とした。この初期構造に関して CHARMM GUI という web サイト上において、膜への埋め込みを行い<sup>11,12</sup>、MD





simulation ソフトウェア NAMD によって全原子分子の MD 計算を行った。なお実際の計算においては、EJM-TM-IJM 分子、二分子を膜に包埋した。今回は 2 種類の脂質組成、すなわち、POPC/POPS、DOPC/sphingomyelin/cholesterol/GM3 中での計算を行うこととした。後者の組成は lo phase を形成することが既知である組成であり、前述の EGFR の再構成系での機能解析実験<sup>7</sup>においても用いられていたものである。

EJM-TM-IJM 配列二分子の脂質二重層中における計算の結果であるが、現時点においては、上述の両脂質組成において、EJM-TM-IJM 分子は EJM 部位を介して二量体を形成することがわかった。また、EJM 部位、すなわち、NRR は GM3 を介して膜に結合することもわかった。これらの知見は新規のものであり、これが生物学的に重要となる可能性があることは後に述べる。

この理論計算の現時点における大きな収穫は NRR が GM3 と相互作用しうることを見出した点である。GM3 は生体膜上における microdomain、「ラフト」に存在すると考えられている<sup>7</sup>。Notch がこの NRR-GM3 の相互作用を介してラフトに存在するという推測は時期尚早かもしれないが、受容体が GM3 と共存する可能性は成り立つ。ここで、我々は Notch、GM3 に加え、リガンドをこの協奏機構のコンポーネントとして、その可能性を理論的に探ることとした。つまり、Notch のリガンドである Dll1、Dll4 の脂質結合部位を含む C2

domain と GM3 との相互作用を MD simulation で解析していくこととした。方法に関する詳細は割愛するが、この C2 と GM3 の相互作用解析は MARTINI 力場を用いた粗視化モデルで行うこととした。

用いた脂質二重層の組成は以下の 3 種類、POPC/POPS、POPC/POPS/GM1、POPC/POPS/GM3 である。まず、MD simulation によってわかったことは Dll1、Dll4 の C2 domain は GM を介して膜に結合することである。Dll1 に関しては、C2 domain 中 1 番目と 2 番目の  $\beta$  strand の間の loop(B1-B2 loop)が GM1、GM3 それぞれに結合することがわかった。一方、Dll4 に関して、GM1 に対しては B1-B2 loop が相互作用することが観察されたが、GM3 に対しては C2 domain 中 2 番目と 3 番目の  $\beta$  strand の間の loop(B2-B3 loop)が相互作用し、膜に埋まるがわかった。この結果は興味深い。Hozumi らの報告によると、Dll4 におけるこの B2-B3 loop (マウスの配列では B3-B4 loop)は、Notch 受容体との結合に関与することが示されており<sup>13</sup>、この loop が膜に埋まってしまうと、受容体とは相互作用しないとの推測が可能である。

今回の計算では、Notch 受容体は GM と相互作用しうることが示された。そのリガンドである Dll1、Dll4 の脂質認識部位も GM と結合し、さらに Dll4 においては、受容体との相互作用部位が、膜中の GM3 と相互作用し、膜に埋まってしまうことも示された。これらの結果は Notch 受容体と

microdomain、ラフトの関連を考えていく上では、今後の生化学的実験（再構成系での解析）に方向性を与えるものである。

Notch 受容体と microdomain の相関は、生体膜上における事象を考えていく上では非常に興味深い研究対象である。最近の報告では、 $\gamma$ -secretase の基質としての Notch 受容体断片、つまり、細胞外領域を欠損した（NRR も含まない）配列は liquid disordered (ld) phase に存在することが示されている<sup>14</sup>。今回の結果と合わせて考えると NRR が Notch 受容体を lo phase、つまり、microdomain に安定に存在させる、または、そこへの出入を制御しているとの推測もできる。一方、今回観察された Dll4 C2 domain の GM3 に対する結合様式は興味深い。我々の研究目標である context dependency を解き明かすところでは、Dll4 の受容体活性化における選択性を与えるうる事象であるとの推測が可能である。これらの結果をもとに、生物化学的、構造化学的実験を行っていく所存である。

#### 参考文献

1. Nandagopal, N. *et al.* Dynamic Ligand Discrimination in the Notch Signaling Pathway. *Cell* **172**, 869–880.e19 (2018).
2. Chillakuri, C. R. *et al.* Structural Analysis Uncovers Lipid-Binding Properties of Notch Ligands. *Cell Rep.* **5**, 861–867 (2013).
3. Kershaw, N. J. *et al.* Notch ligand delta-like1: X-ray crystal structure and binding affinity. *Biochem. J.* **468**, 159–166 (2015).
4. Suckling, R. J. *et al.* Structural and functional dissection of the interplay between lipid and Notch binding by human Notch ligands. *EMBO J.* **36**, 2204–2215 (2017).
5. Shilo, B. & Sprinzak, D. The lipid - binding side of Notch ligands. *EMBO J.* **36**, 2182–2183 (2017).
6. Hamel, S., Fantini, J. & Schweisguth, F. Notch ligand activity is modulated by glycosphingolipid membrane composition in *Drosophila melanogaster*. *J. Cell Biol.* **188**, 581–594 (2010).
7. Coskun, U., Grzybek, M., Drechsel, D. & Simons, K. Regulation of human EGF receptor by lipids. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **108**, 9044–9048 (2011).
8. Gordon, W. R. *et al.* Structural basis for autoinhibition of Notch. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **14**, 295–300 (2007).
9. Gordon, W. R. *et al.* Structure of the Notch1-negative regulatory region: Implications for normal activation and pathogenic signaling in T-ALL. *Blood* **113**, 4381–4390 (2009).
10. Deatherage, C. L. *et al.* Structural and biochemical differences between the Notch and the amyloid precursor protein transmembrane domains. *Sci. Adv.* **3**, (2017).
11. Jo, S., Kim, T. & Im, W. Automated builder and database of protein/membrane complexes for molecular dynamics simulations. *PLoS One* **2**, (2007).
12. Lee, J. *et al.* CHARMM-GUI Membrane Builder for Complex Biological Membrane Simulations with Glycolipids and Lipoglycans. *J. Chem. Theory Comput.* **15**, 775–786 (2019).
13. Hirano, K. I. *et al.* Delta-like 1 and delta-like 4 differently require their extracellular domains for triggering notch signaling in mice. *Elife* **9**, 1–18 (2020).
14. Barros, M. *et al.*  $\gamma$ -Secretase Partitioning into Lipid Bilayers Remodels Membrane Microdomains after Direct Insertion. *Langmuir* **36**, 6569–6579 (2020).

## 生体イメージング技術と iPS 細胞技術の融合によるパーキンソン病の病態解明と新規診断・治療法の開発



統合薬科学系

西村 周泰

パーキンソン病は、中脳黒質のドパミン神経細胞が選択的に変性脱落する神経変性疾患の1つであり、日本には約 16 万人の患者がいるとされている（平成 29 年度 厚生労働省統計）。発症者の多くは 65 歳以上の高齢者であることから、超高齢化社会を迎えた日本にとって、パーキンソン病の予防法および根治治療法の確立は患者本人の QOL 向上や介助に携わる患者家族および医療従事者の負担軽減の観点からも喫緊の課題となっている。一般的にパーキンソン病の運動症状が発症するころには、残存しているドパミン神経細胞は 20%を下回っているとされており、発症してから神経保護の予防策を講じても手遅れであると考えられる。従ってパーキンソン病の発症を予防するには、ドパミン神経の脱落および、その脱落の前段階として起こる病態的变化をいち早く捉え、早期診断法を開発することが求められる。このような背景のもと、本プロジェクトでは、薬品物理化学分野の斎藤博幸教授、扇田隆司助教および統合薬科学系の高田和幸教授と協働して、パーキンソン病の発症と深く関わりのある  $\alpha$ -シヌクレイン (SNCA) タンパク質に着目し、イメージング技術を用いた病態の非侵襲的な可視化と多能性幹細胞技術を融合させた研究領域を創成し、核医学的な介入による病態の修飾により、パーキンソン病の早期診断および治療的介入法 (neurotheranostics) の確立を目指し、研究を進めている。

まず始めに SNCA の脳内伝播を安定して観察できるモデル動物の作出を行った。斎藤教授および扇田助教が合成した高純度のヒト SNCA タンパク

質の PFF (preformed fibril) 体をマウス脳 (線条体) に微量注入し、時間経過とともに脳内伝播、凝集・沈着およびリン酸化などの物性変化を解析できる実験系の確立を行った。ヒト SNCA タンパク質 PFF を 5  $\mu$ g 注入した 2 ヶ月後の組織学的解析において、ヒト SNCA タンパク質は、注入部位から脳の前後軸に沿って拡散し、主に大脳皮質において神経細胞の細胞質に、そのシグナルが確認された (図 1)。今後は、このモデルマウスが示す病態的な変化の詳細な解析を進めるとともに、この SNCA の脳内伝播を SPECT イメージングで捉えることができるかを検証していく予定である。現在、代謝分析学分野の木村寛之准教授と協働して、ヒト SNCA タンパク質および SNCA 含む線維化タンパク質に選択的に結合する低分子化合物の探索を進めている。これらの化合物を SPECT イメージングに応用できるように最適化を行い、上記の動物モデルを用いて、SNCA タンパク質の脳内挙動を非侵襲的に追跡できる方法の確立を目指したいと考えている。

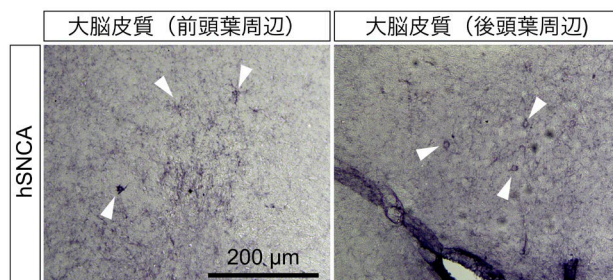


図 1. ヒト SNCA-PFF 5  $\mu$ g を正常マウスの線条体に微量注入 2 ヶ月後における組織像。白矢頭は、ヒト SNCA 陽性細胞を示す。

また、SNCA タンパク質の脳内伝播やコンフォメーション変化について解析するには、SNCA タンパク質自体の物性について物理化学的な理解を深める必要がある。そこで斎藤教授および扇田助教は、家族性変異を持った SNCA タンパク質や断片化した SNCA タンパク質を用いて、その特性解析を進めている。SNCA の家族性変異として、6 種類 (A30P、E46K、H50Q、G51D、A53T/E) が知られている。なかでも A53T 変異は最も頻度が高く、疾患を若年発症させる。また、パーキンソン病脳内で活性化するアスパラギンエンドペプチダーゼは、SNCA の N103 残基部位を特異的に



切断して、高い神経毒性を示す C 末 104-140 残基欠損フラグメント ( $\Delta$ 104-140) を生成する。そこで、A53T 変異と  $\Delta$ 104-140 欠損が SNCA のアミロイド凝集性に与える影響について物理化学的解析を行った。まず、アミロイド線維結合蛍光プローブであるチオフラビン T (ThT) を用いて生理的条件 (20  $\mu$ M SNCA、pH 7.4、37°C) でのアミロイド凝集性を比較したところ、A53T と  $\Delta$ 104-140 は WT よりも速やかに線維化した。また、アミロイド線維の形成量は A53T では WT と同程度であったが、 $\Delta$ 104-140 では顕著に増加した。さらに、A53T 変異と C 末 104-140 残基欠損がアミロイド凝集を促進する分子機構を解明するため、各 SNCA の ThT 蛍光データを速度論的に解析した。アミロイド凝集が凝集核の形成と、それに続く線維伸長の 2 段階で進行すると仮定した Finke-Watzky モデルによる解析から、A53T 変異は線維伸長過程には影響せず、核形成過程のみを顕著に促進していること、および 104-140 残基領域の欠損では核形成と線維伸長の両過程が促進されることが示唆された。また、アミロイド凝集速度のモノマー濃度依存性から、104-140 残基領域が欠損することで、核形成と線維伸長が既存線維の表面で自己触媒的に進行することが示唆された。以上の結果から、A53T 変異はモノマーから凝集核への構造転移を促進するのに対して、C 末 104-140 残基欠損はアミロイド線維の自己触媒的な増殖活性を向上させることが示唆された (図 2)。特に C 末領域欠損体は、線維の形成・伝播を著しく促進する可能性があることから、パーキンソン病の診断・治療における有望な標的分子となりうると

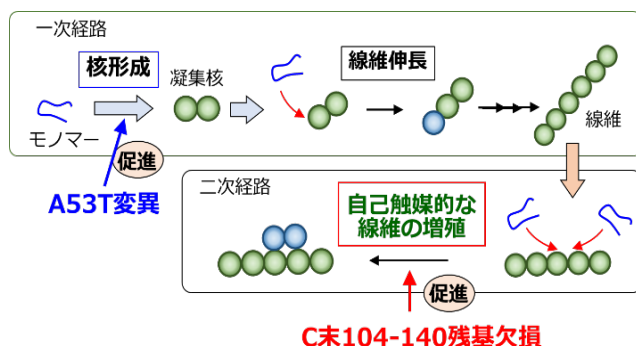


図 2. SNCA のアミロイド凝集に対する A53T 変異と C 末 104-140 残基領域欠損の影響。

考えている。

さらには、ヒト iPS 細胞技術を用いて SNCA タンパク質の物理化学的变化を再現・解析を進めるべく、黒質-線条体経路の作製を進めている。三次元培養法を用いて、線条体および黒質のニューロスフェア (神経細胞塊) を個別に作製し、それらを融合することで黒質-線条体の神経回路網をシャーレ内で構築することを試みている。このような複数領域を融合させて作製するミニブレインは、*assembloid* と呼ばれており、複数の脳領域を横断する神経機能の解析を進めるにあたって有益な技術である。これまでにヒト iPS 細胞から、線条体の前駆領域である *lateral ganglionic eminence* (LGE) および中脳黒質の前駆領域である *floor plate* (FP) のニューロスフェアを誘導し、組織学的な解析を行った。その結果、LGE ニューロスフェアでは、前脳マーカーである FOXG1 および LGE マーカーの一つである CTIP2 を発現していることが確認できた。また FP ニューロスフェアでは、中脳マーカーである LMX1A および FOXA2 が発現していることを確認している。現在、LGE ニューロスフェアと FP ニューロスフェアを融合させ、黒質-線条体 *assembloid* を作製しており、今後、組織学的な解析やヒト SNCA タンパク質の *assembloid* 内での伝播を含む動態変化およびリン酸化などのコンフォメーション変化などを捉える研究を進め、パーキンソン病と SNCA の関連性について詳細に検証を進めていく予定である (図 3)。

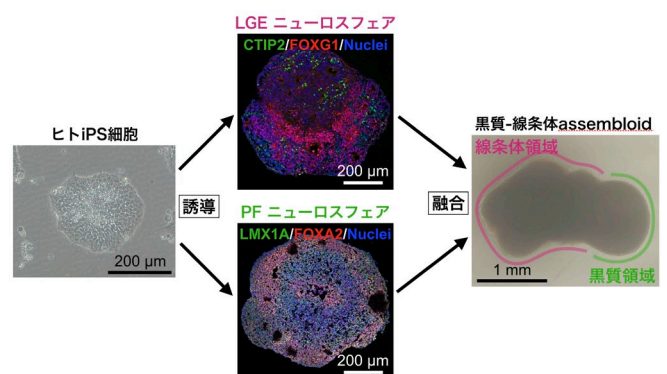


図 3. ヒト iPS 細胞から LGE (線条体前駆領域) および PF (黒質前駆領域) を誘導し、それら融合することで作製したミニブレイン (黒質-線条体 *assembloid*)。

## 本学小動物用 SPECT, CT の稼働状況と 代表的な画像の紹介



放射性同位元素研究センター

河嶋 秀和

本学にベルギーMolecubes  
社製の小動物用 SPECT (γ-

CUBE) および CT (X-CUBE) が導入されてから 2021 年 5 月で 3 年となる (図 1)。この間、代謝分析学分野 (木村寛之先生)、共同利用機器センター (長谷川功紀先生)、放射性同位元素研究センター (河嶋) を中心とし、学内複数の分野の協力のもと、この新世代型画像診断装置の活用が進められてきた。また、学外研究機関との共同研究にも利用されている。

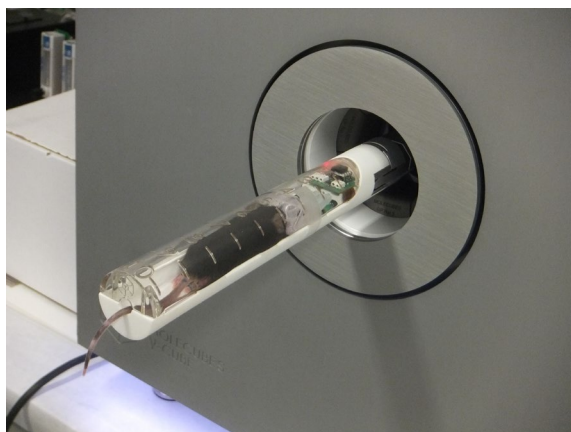


図 1 小動物 SPECT によるマウスの撮像

本装置を用いた一般的なプロトコルでは、X-CUBE による CT 画像の取得後にマウスあるいはラットを保定しているホルダーをそのまま γ-CUBE に移動させ、装着することで予め動物に投与された放射性プローブの体内分布を画像化する。これにより、形態画像 (CT) と機能画像 (SPECT) の融合が可能となる。いわゆる SPECT/CT 一体型の装置ではないものの、内径 0.28 mm のチューブに  $^{99m}\text{Tc}$  を含む水溶液を充填し、両者による撮像を行った検討ではその後の重ね合わせ画像において良好な結果が得られた (図 2)。

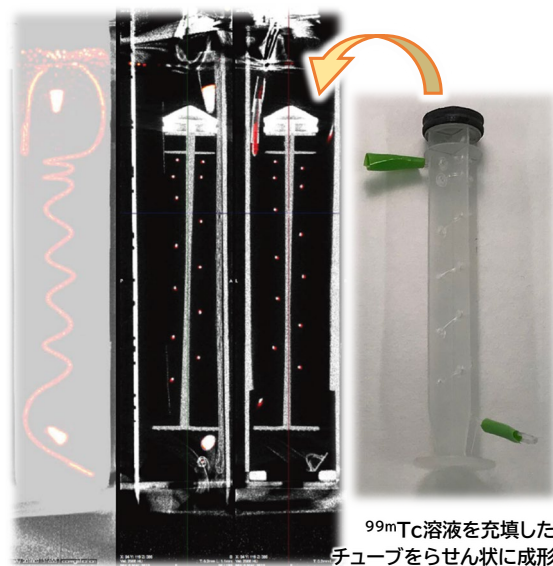


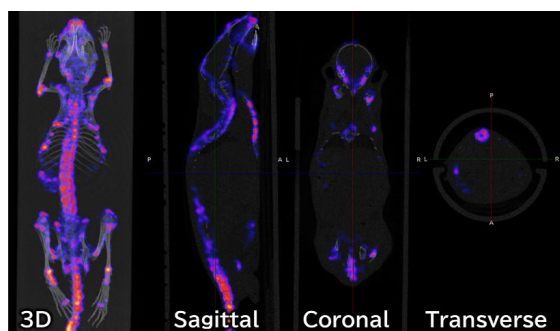
図 2 CT 画像と SPECT 画像の重ね合わせ

現在、本学 γ-CUBE で測定の対象となっている放射性核種は  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  の 5 種類であり、令和 2 年度は SARS-CoV-2 感染症に伴う研究活動の制限により利用者も減少したが、それでも導入から今日に至るまでの使用回数は延べ約 300 回に及んでいる。

一例として、実際に臨床で用いられている放射性薬品をマウスに投与した画像を示す。ヒドロキシメチレンホスホン酸テクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ ) ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP) はビスホスホン酸と  $^{99m}\text{Tc}$  の多核錯体であり、骨の構成成分であるハイドロキシアパタイト等のリン酸カルシウム化合物と相互作用するため、骨腫瘍や疲労骨折の診断に利用される。ddY マウス (6 週齢, 雄性) に 39.6 MBq の  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP を静脈内投与し、投与 120 分後に安楽死させ、30 分間の SPECT 撮像を実施した。その結果、CT 画像 (骨格) と一致した全身性の骨への放射能分布を認めた。特に長骨では末端部分に放射能が高集積しており、骨形成の盛んな部位に取り込まれるという  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP の集積機序に合致するものであった (図 3)。

また、塩化タリウム ( $^{201}\text{Tl}$ ) ( $^{201}\text{Tl}$ ]TlCl) を投与した個体の撮像も実施した。一価の陽イオンである  $\text{Tl}^+$  は  $\text{K}^+$  とイオン半径が近く ( $\text{Tl}^+$ : 1.50 Å,  $\text{K}^+$ : 1.38 Å)、正常心筋に多く分布する  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase を介して心筋細胞内に能動的に取り込まれることから、心筋血流量測定剤として汎用され

ている。こちらにも ddY マウス (6 週齢, 雄性) に 18.6 MBq の  $[^{201}\text{Tl}]\text{TlCl}$  を静脈内投与し、投与 5 分後に安楽死させ、30 分間の SPECT 撮像を行ったところ、心臓への明瞭な放射能集積を認めた。また、排泄経路の一つである腎臓も描出されていた (図 4)。



Animal: ddY, 6 w, male

Body weight: 28.0 g

Dose: 39.6 MBq

#### Protocol

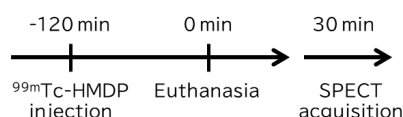
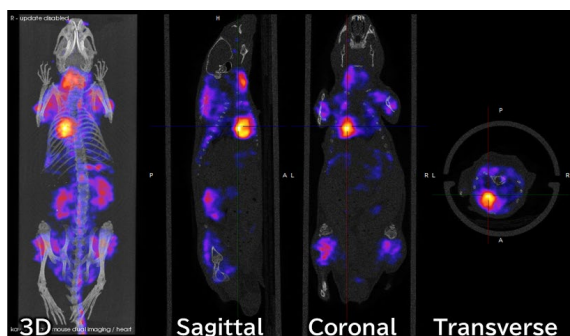


図 3  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP を投与したマウスの画像



Animal: ddY, 6 w, male

Body weight: 29.0 g

Dose: 18.6 MBq

#### Protocol

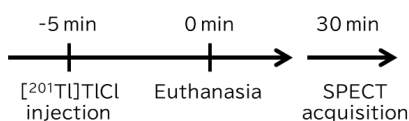


図 4  $[^{201}\text{Tl}]\text{TlCl}$  を投与したマウスの画像

さて、本研究ブランディング事業の課題名は「受容体特異的画像化技術を基盤とするがん放射線内用療法 (radio-theranostics) 研究拠点の形成」である。「radio-theranostics」とは悪性腫瘍に選択的に集積する化合物に診断用あるいは治療用放射性同位元素を導入、適切に相互変換させることで診断と治療の一体化を実現し、全身に転移したがんの根本的治療を期待するものだが、一方、セラノスティクスという用語は、広義では「ある疾患に対して最適な治療を施すためのアプローチとなる診断を高い精度で行うこと」とも捉えられる。この目的においては体内の分子プロセスを可視化する分子イメージング技術が強力な手段となり、中でも SPECT や PET といった放射性プローブを用いる核医学的手法は、蛍光イメージングとの比較において、全身を対象に体外から撮像できる (生体の深部情報を得られる) という点が圧倒的なアドバンテージとなる。その上で、生体分子の動態や相互作用を可視化する近年のトピックとして「複数の生体分子の同時イメージング技術」が挙げられる。PET では陽電子放出核種を用いるが、検出する消滅放射線のエネルギーが等しく 511 keV なので、複数の異なる PET 核種を弁別できない。そこで、幅広いエネルギー領域の  $\gamma$  線を同時に撮像する技術の開発が進められている。単なる放射能集積だけでなく、複数の分子の動きを追跡することが可能になれば、生体から抽出できる情報量は飛躍的に増大すると期待されるが、SPECT は正にこの目的に資するモダリティであろう。以前には  $\gamma$ -CUBE による 2 核種同時撮像の基礎検討を報告したが、本稿では実際にマウスに適用した画像を紹介する。

まず、Tc-99m と Tl-201 を含む水溶液を調製し、 $\gamma$ -CUBE で測定した結果を示す。Tc-99m から放出される  $\gamma$  線の核種に固有なエネルギーは 141 keV、Tl-201 では軌道電子捕獲後に娘核種である Hg から放出される特性 X 線のエネルギーが 71 keV, 80 keV であり、これらを核種の検出に用いる。Tc-99m あるいは Tl-201 を単独で測定した場合との比較において両者を融合させた形状のスペクトルが得られたため、各エネルギーピークをそれぞれの核種のものとして弁別可能であることが示された (図 5)。



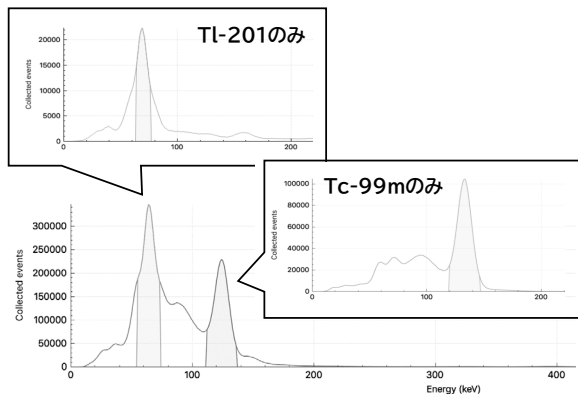


図5 Tc-99mとTl-201を混合した試料のエネルギースペクトル

そこで、マウスに対して  $t=-240$  分の時間点で 42.5 MBq の  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP を、 $t=-5$  分の時間点で 20.4 MBq の  $[^{201}\text{Tl}]\text{TlCl}$  をそれぞれ静脈内投与し、 $t=0$  分に安楽死させた。その後、90 分間の SPECT 撮像を実施し、前述の Tc-99m と Tl-201 に該当するエネルギーピークをそれぞれ個別に認識するよう設定した上で画像再構成を行った。その結果、Tc-99m のエネルギー領域 ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP) では骨への、Tl-201 のエネルギー領域 ( $[^{201}\text{Tl}]\text{TlCl}$ ) では心臓 (および腎臓) への特徴的な放射能分布を認めた。これは各トレーサーを単独で投与した際に得られた画像 (図 3, 図 4) と一致していたことから、動物を用いた検討でも 2 核種同時撮像が可能であることが実証された (図 6)。

また、別の個体では過テクネチウム酸ナトリウム ( $^{99m}\text{Tc}$ ) ( $[^{99m}\text{Tc}]\text{NaTcO}_4$ ) と  $[^{201}\text{Tl}]\text{TlCl}$  による同時撮像を試みた。甲状腺ホルモンの生合成のため、甲状腺の濾胞細胞は  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  共輸送体を介してヨウ化物イオンを能動的に輸送する。 $[^{99m}\text{Tc}]\text{TcO}_4^-$  はイオン径が  $\text{I}^-$  と類似した 1 価の陰イオンであることから濾胞細胞に取り込まれ、臨床で本化合物は甲状腺機能診断薬として用いられている。マウスに  $t=-60$  分の時間点で 36.7 MBq の  $[^{99m}\text{Tc}]\text{NaTcO}_4$  を、 $t=-5$  分の時間点で 19.7 MBq の  $[^{201}\text{Tl}]\text{TlCl}$  をそれぞれ静脈内投与し、 $t=0$  分に安楽死させた。その後、30 分間の SPECT 撮像を実施し、同様の操作にて画像再構成を行ったところ、Tc-99m のエネルギー領域 ( $[^{99m}\text{Tc}]\text{NaTcO}_4$ ) では甲状腺への、Tl-201 のエネルギー領域 ( $[^{201}\text{Tl}]\text{TlCl}$ ) では心臓 (および腎臓) への放射能分布を認めた (図 7)。

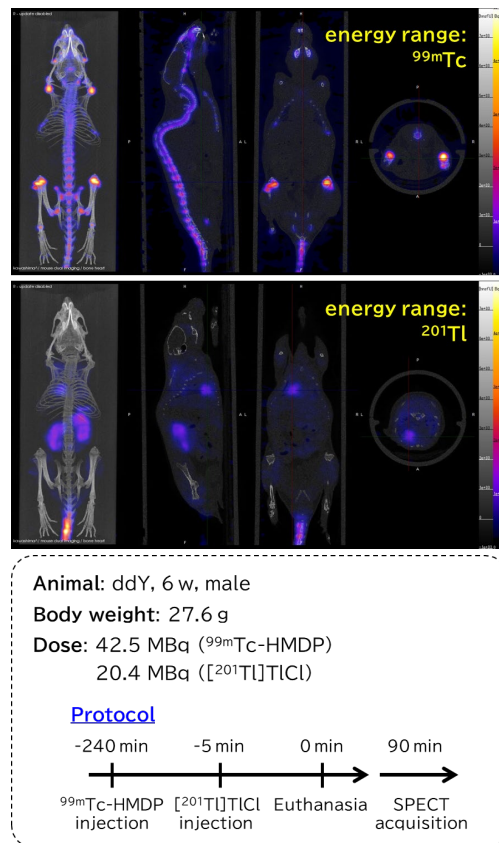


図6  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP と  $[^{201}\text{Tl}]\text{TlCl}$  の dual imaging

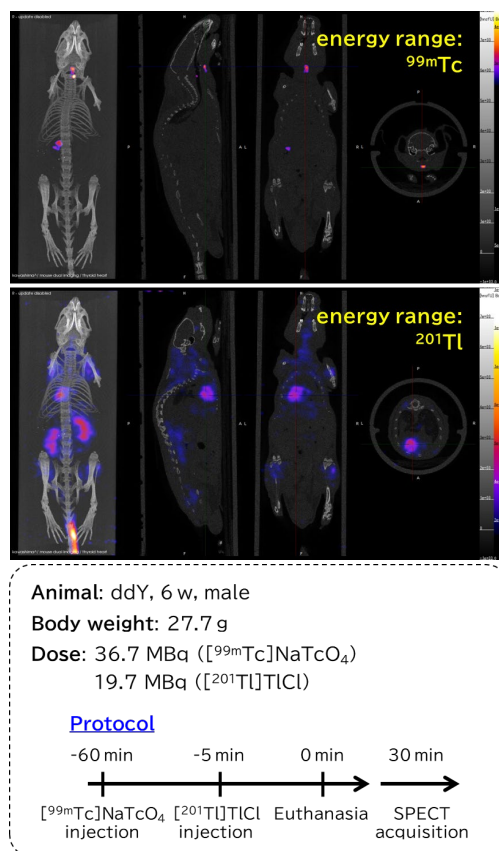


図7  $[^{99m}\text{Tc}]\text{NaTcO}_4$  と  $[^{201}\text{Tl}]\text{TlCl}$  の dual imaging

このように、本学に設置されている小動物用 SPECT ( $\gamma$ -CUBE) を用い、SPECT 核種を対象とした 2 核種同時撮像が可能であった。基本的に、本法は核種に固有の  $\gamma$  線や特性 X 線のエネルギーピークが異なる組み合わせであれば適用できる。したがって、Ga-67 (93.3 keV, 185 keV) や In-111 (171 keV, 245 keV)、I-123 (159 keV) 等、代表的な SPECT 核種で標識した化合物を用意することで、疾患モデル動物の多面的な評価が可能となり、セラノスティクス研究も大きく前進するものと期待される。

## セラノスティクスの現状と将来展望



放射性同位元素研究センター

河嶋 秀和

前稿でも触れたように、治療 (therapeutics) と診断

(diagnostics) を組み合わせた概念としての「セラノスティクス」は、臨床において、患者一人一人の病態像を正確に捉えた上で効果的な治療を達成させるための手法である。その一形態であるラジオセラノスティクス (radio-theranostics) とは、ある標的病巣に集積する化合物に対し、これを視覚化するための放射性同位元素を導入した「分子イメージング」と、治療を目的とした放射性同位元素を導入する「核医学治療」を融合させたものであり、主になん治療への展開が精力的に進められている。ここでは、ラジオセラノスティクスおよび核医学治療の基礎を解説するとともに、その将来像について述べてみたい。

ラジオセラノスティクスでは、物質透過性の高い  $\gamma$  線 (特性 X 線) 放出核種と細胞殺傷性を有する  $\alpha$  線または  $\beta^-$  線放出核種を適宜組み合わせで使用する。一般的には、腫瘍に高発現している膜タンパク等に親和性を有する化合物にリンカーを介して配位子を導入したものを用意し、ここに目的とする放射性同位元素とキレートを形成さ

せる。画像診断に用いる元素と治療に用いる元素が化学的に (イオンの価数やイオン径において) 類似した性質を持つ場合、これらを変換しても錯体化合物の体内動態への影響は少ないと予想されるため、画像診断による内用療法の有効性の予測が可能になる (表 1)。

表 1 ラジオセラノスティクスに用いられる放射性同位元素

診断用 (SPECT) 核種	治療用核種
<sup>123</sup> I energy( $\gamma$ ) 159 keV 半減期 13.3 h	<sup>131</sup> I energy( $\gamma$ ) 364 keV energy( $\beta^-$ ) 0.606 MeV(90%) 半減期 8.02 d
<sup>67</sup> Ga energy( $\gamma$ ) 93.3 keV 185 keV 半減期 3.27 d	<sup>90</sup> Y energy( $\beta^-$ ) 2.28 MeV(100%) 半減期 64.1 h
<sup>111</sup> In energy( $\gamma$ ) 171 keV 245 keV 半減期 2.81 d	<sup>177</sup> Lu energy( $\gamma$ ) 113 keV(6.4%) 208 keV(11.0%) energy( $\beta^-$ ) 0.50 MeV(79%) 半減期 6.73 d
<sup>99m</sup> Tc energy( $\gamma$ ) 141 keV 半減期 6.01 h	<sup>186</sup> Re energy( $\gamma$ ) 137 keV energy( $\beta^-$ ) 0.932 MeV(22%) 1.07 MeV(71%) 半減期 90.6 h
相互の変換が可能	
	<sup>188</sup> Re energy( $\gamma$ ) 155 keV energy( $\beta^-$ ) 1.97 MeV(26%) 2.12 MeV(71%) 半減期 17.0 h

本邦でも臨床ではイットリウム (<sup>90</sup>Y) /インジウム (<sup>111</sup>In) イブリツモマブチウキセタンが 2008 年に薬事承認を受け、CD20 陽性の再発または難治性低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫の治療に利用されてきた。本薬物は抗 CD20 抗体のイブリツモマブにキレート剤である MX-DTPA (チウキセタン) を結合させたものであり (図 1)、事前に In-111 標識体によるシンチグラムを取得し、患者の治療適合性を確認する (顕著な骨髄へのびまん性の取込み等の異常な生体内分布の所見を認めた場合は、Y-90 標識体による治療を行わない)。

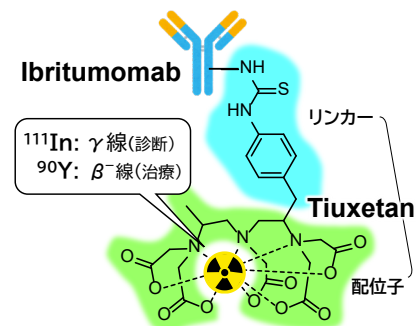


図 1 イブリツモマブチウキセタン

Y-90 と In-111 の組み合わせはラジオセラノスティクスの研究領域でしばしば利用される。本学薬剤学分野（勝見英正先生）でも、骨標的型薬物キャリアとして開発されたアスパラギン酸および PEG 修飾を施したポリアミドアミン (PAMAM) デンドリマー誘導体 (PEG-Asp-PAMAM) およびその高分子ミセルにつき、それぞれの Y-90/In-111 標識体を作製し、体内動態と転移性骨腫瘍の治療に関する検討を行った。In-111 標識体はマウス静脈内投与後、骨転移の病巣部位である関節部に集積した。さらに、モデルマウスにおいては Y-90 標識体の単回投与により下肢骨でのがん増殖が顕著に抑制された（日本薬学会第 140 年会で発表）。

ラジオセラノスティクスの軸となる細胞殺傷性放射性核種の選択は、半減期および  $\alpha$  線や  $\beta^-$  線の飛程とともに、核種の製造コストや標識の容易さ、標識化合物の安定性など様々な要素が関与してくる（表 2）。また、少し異なった観点から、軌道電子捕獲に伴って放出されるオージェ電子を治療に用いる試みもなされている。オージェ電子は Ga-67, Br-77, In-111, I-125 等、特性 X 線を放出する核種で発生するが、飛程が非常に短いため細胞核へと送達させる緻密な薬剤設計が要求される。

表 2 主な治療用放射性核種の物理的性質

Radionuclide	Energy <sub>max</sub> (MeV)	Range <sub>mean</sub>	Half-life
<b><math>\beta^-</math>-particle emitter</b>			
<sup>67</sup> Cu	0.58	0.6 mm	61.8 h
<sup>89</sup> Sr	1.50	2.4 mm	50.3 d
<sup>90</sup> Y	2.28	2.5 mm	64.1 h
<sup>131</sup> I	0.61	0.4 mm	8.02 d
<sup>153</sup> Sm	0.81	0.6 mm	46.5 h
<sup>177</sup> Lu	0.50	0.3 mm	6.73 d
<sup>186</sup> Re	1.07	1.1 mm	90.6 h
<sup>188</sup> Re	2.14	2.7 mm	17.0 h
<b><math>\alpha</math>-particle emitter</b>			
<sup>211</sup> At	5.87	48.1 $\mu$ m	7.21 h
<sup>212</sup> Bi	6.05	50.4 $\mu$ m	60.6 m
<sup>213</sup> Bi	5.85	47.8 $\mu$ m	45.6 m
<sup>223</sup> Ra	5.67	45.6 $\mu$ m	11.4 d
<sup>225</sup> Ac	5.79	47.1 $\mu$ m	10.0 d
<b>Auger-electron emitter</b>			
<sup>125</sup> I		~100 nm	60.5 d

さて、これまでに幾つかの放射性核種を例示してきたが、数年前まで核医学における診断および治療は  $\gamma$  線と  $\beta^-$  線を用いるものが主であった。しかし、現在は  $\alpha$  線放出核種による核医学治療が臨床で大きく注目されており、今後のラジオセラノスティクスへの要求も変わりつつあるように思われる。本稿の最後に私見を述べたい。

$\alpha$  線放出核種の大きな特徴として、放射性壊変が連続的に続くことから（逐次壊変）少ない放射能でもがんに対する治療効果が発現するモデルが考えられている。しかし、壊変を繰り返すごとに元素そのもの、すなわち原子の化学的性質が変化するという点に留意しなければならない。これにより標識化合物としての安定性や体内動態も変化すると予想されるが、現時点では壊変系列に存在する個々の核種の分布を追跡することは非常に難しい。そこで、次の方向性としてはこれら核種を可視化することにあると考えている。

$\alpha$  線はその実体がヘリウムの原子核 (+2 価の電荷を有する) であり、放射線加重係数が大きく細胞殺傷能が高いことが治療に用いられる本質だが、 $\alpha$  壊変の際には低エネルギーの  $\gamma$  線や特性 X 線も原子核（電子軌道）から同時に放出されている（図 2）。つまり、理論上はこれらを体外検出することにより親核種や壊変で生じた娘核種の分布を可視化できる。もっとも、正常組織に対する不要な被曝（副作用の発現）を抑える目的で、核医学治療では放射能の許容投与量のオーダーは診断時よりも低く設定される。したがって、検出感度を満たす装置や撮像技術の開発が重要となるものの、これが実現されたとき  $\alpha$  線核医学治療の効果予測と投薬設計の確立が可能となり、ラジオセラノスティクスの新たなステージが拓かれるのではないだろうか。

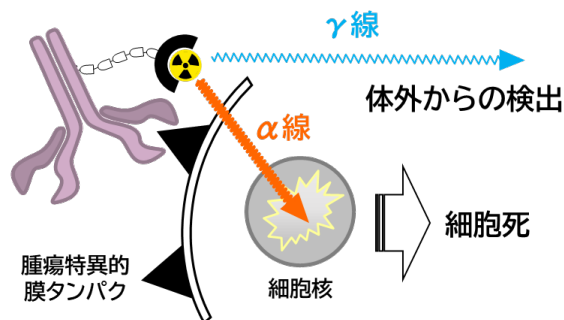


図 2  $\alpha$  線放出核種の検出



## —2020 年度業績—

### 英文総説

1. Kenichi Akaji. Studies on Functional Molecules Based on Peptide Chemistry. *YAKUGAKU ZASSHI*, **2021**, 141, 215-233.

### 和文総説

1. 矢野恒夫, 長谷川功紀, 佐藤達彦, 巽光朗, 渡部直史, 藤井博史, 角永悠一郎, 樺山一哉, 深瀬浩一, 米倉義晴, 蜂須賀暁子, 平林容子. アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察 (その4) First-in-Human 臨床に向けた要件. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*. **2020**, 51(8), 364-377.

### 英文原著

1. Koki Hasegawa, Kazuhiro Koshino, Takahiro Higuchi. Facile synthesis of 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluorosorbitol using sodium borohydride on aluminum oxide. *Journal of labelled compounds & radiopharmaceuticals*. **2021**, 64(1), 40-46.
2. Tsuneo Yano, Koki Hasegawa, Tatsuhiko Sato, Mitsunori Tatsumi, Tadashi Watabe, Yuichiro Kadonaga, Kazuya Kabayama, Koichi Fukase, Akiko Hachisuka, Yoko Hirabayashi, Hirofumi Fujii, Yoshiharu Yonekura. Rationale for Translational Research on Targeted Alpha Therapy in Japan —Renaissance of Radiopharmaceuticals Utilizing Astatine-211 and Actinium-225—. *RADIOISOTOPES*. **2020**, 69(10), 329-340.
3. Takashi Ohgita, Yuki Takechi-Haraya, Keisuke Okada, Saki Matsui, Misaki Takeuchi, Chihiro Saito, Kazuchika Nishitsuji, Kenji Uchimura, Ryuji Kawano, Koki Hasegawa, Kumiko Sakai-Kato, Kenichi Akaji, Ken-Ichi Izutsu, Hiroyuki Saito. Enhancement of direct membrane penetration of arginine-rich peptides by polyproline II helix structure. *Biochimica et biophysica acta. Biomembranes*. **2020**, 1862(10), 183403.

4. Koki Hasegawa, Rika Maedomari, Younosuke Sato, Kumiko Gotoh, Shinji Kudoh, Akihiro Kojima, Seiji Okada, Takaaki Ito. Kiss1R identification and biodistribution analysis employing a western ligand blot and ligand-derivative stain with a FITC-kisspeptin derivative. *ChemMedChem*. **2020**, 15(18), 1699-1705.
5. Shin-ichiro Yoshizawa, Yasunao Hattori, Kazuya Kobayashi, Kenichi Akaji. Evaluation of an octahydroisochromene scaffold used as a novel SARS 3CL protease inhibitor. *Bioorg. Med. Chem*. **2020**, 28(4), 115273.
6. Eriko Kuroda, Kaneyasu Nishimura, Shohei Kawanishi, Mari Sueyoshi, Fumitaka Ueno, Yumiko Toji, Naoko Abo, Toko Konishi, Koki Harada, Shiho Satake, Chiaki Shima, Yuki Toda, Yoshihisa Kitamura, Shun Shimohama, Eishi Ashihara, Kazuyuki Takata. Mouse bone marrow-derived microglia-like cells secrete transforming growth factor- $\beta$ 1 and promote microglial A $\beta$  phagocytosis and reduction of brain A $\beta$ . *Neuroscience*, **2020**, 438, 217-228.
7. Yoshifumi Miyawaki, Bumpei Samata, Tetsuhiro Kikuchi, Kaneyasu Nishimura, Jun Takahashi. Zonisamide promotes survival of human iPS cell-derived dopaminergic neurons in female rat striatum. *J. Neurosci. Res.*, **2020**, 98, 1575-1587.
8. Masanori Hijioka, Kanori Kitamura, Daijiro Yanagisawa, Kaneyasu Nishimura, Kazuyuki Takata, Masatoshi Inden, Yoshihisa Kitamura. Neuroprotective effects of 5-aminolevulinic acid against neurodegeneration in rat models of Parkinson's disease and stroke. *J. Pharmacol. Sci.*, **2020**, 144, 183-187.
9. Ryouyuke Wakabayashi, Yasunao Hattori, Shigekuni Hosogi, Yuki Toda, Kazuyuki Takata, Eishi Ashihara. A novel dipeptide type inhibitor of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway suppresses proliferation of acute myelogenous leukemia cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2020**, 535, 73-79.

10. Masanori Hijioka, Yusuke Ikemoto, Kosuke Fukao, Takeshi Inoue, Tatsuki Kobayakawa, Kaneyasu Nishimura, Kazuyuki Takata, Kiyokazu Agata, and Yoshihisa Kitamura. MEK/ERK signaling regulates reconstitution of the dopaminergic nerve circuit in the planarian *Dugesia Japonica*. *Neurochem. Res.*, 印刷中
11. Naoko Kurimitsu, Chiharu Mizuguchi, Kaho Fujita, Suzuno Taguchi, Takashi Ohgita, Kazuchika Nishitsuji, Toshinori Shimanouchi, and Hiroyuki Saito. Phosphatidylethanolamine accelerates aggregation of the amyloidogenic N-terminal fragment of apoA-I. *FEBS Letters*. **2020**, 594(9), 1443-1452.
12. Valeriya Trusova, Kateryna Vus, Olga Zhytniakivska, Uliana Tarabara, Hiroyuki Saito, Galyna Gorbenko. Nanomechanical characterization of apolipoprotein A-I amyloid fibrils. *East Eur. J. Phys.* **2020**, 2, 118-123.
13. Naoyuki Iwahashi, Midori Ikezaki, Taro Nishikawa, Norihiro Namba, Takashi Ohgita, Hiroyuki Saito, Yoshito Ihara, Toshinori Shimanouchi, Kazuhiko Ino, Kenji Uchimura, and Kazuchika Nishitsuji. Sulfated Glycosaminoglycans Mediate Prion-like Behavior of p53Aggregates. *PNAS*. **2020**, 117(52), 33225-33234.
14. Takashi Ohgita, Yuki Furutani, Miyu Nakano, Megumi Hattori, Ayane Suzuki, Miho Nakagawa, Sera Naniwa, Izumi Morita, Hiroyuki Oyama, Kazuchika Nishitsuji, Norihiro Kobayashi, Hiroyuki Saito. Novel conformation-selective monoclonal antibodies against apoA-I amyloid fibrils. *FEBS J.* **2020**, 288(5), 1496-1513.
15. Katsuo Mogi, Hiroyuki Kimura, Yuto Kondo, Tomoya Inoue, Shungo Adachi, Tohru Natsume. Automatic radioisotope manipulation for small amount of nuclear medicine using an EWOD device with a dimple structure. *Royal Society Open Science*, in press
16. Hidemasa Katsumi, Rie Takashima, Hiroe Suzuki, Natsuko Hirai, Satoru Matsuura, Hiroyuki Kimura, Masaki Morishita, Akira Yamamoto. S-nitrosylated l-serine-modified dendrimer as a kidney-targeting nitric oxide donor for prevention of renal ischaemia/reperfusion injury. *Free Radic. Res.* **2020** [Online ahead of print]
17. Takashi Ui, Masashi Ueda, Yusuke Higaki, Shinichiro Kamino, Kohei Sano, Hiroyuki Kimura, Hideo Saji, Shuichi Enomoto. Development and characterization of a <sup>68</sup>Ga-labeled A20FMDV2 peptide probe for the PET imaging of  $\alpha\beta6$  integrin-positive pancreatic ductal adenocarcinoma. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, 28(1), 115189.
18. Rudolf A. Werner, Thorsten Derlin, Constantin Lapa, Sara Sheikbahaei, Takahiro Higuchi, Frederik L. Giesel, Spencer Behr, Alexander Drzezga, Hiroyuki Kimura, Andreas K. Buck, Frank M. Bengel, Martin G. Pomper, Michael A. Gorin, Steven P. Rowe. <sup>18</sup>F-labeled, PSMA-targeted radiotracers: Leveraging the advantages of radiofluorination for prostate cancer molecular imaging. *Theranostics*. **2020**, 10(1), 1-16.
19. Xinyu Chen, Alexander Fritz, Rudolf A. Werner, Naoko Nose, Yusuke Yagi, Hiroyuki Kimura, Steven P. Rowe, Kazuhiro Koshino, Michael Decker, Takahiro Higuchi. Initial evaluation of AF78: a rationally designed fluorine-18-labelled PET radiotracer targeting norepinephrine transporter. *Mol. Imaging Biol.* **2020**, 22(3), 602-611.
20. Hiroya Taniguchi, Takeharu Yamanaka, Daisuke Sakai, Kei Muro, Kentaro Yamazaki, Susumu Nakata, Hiroyuki Kimura, Paul Ruff, Tae Won Kim, Marc Peeters, Timothy Price. Efficacy of panitumumab and cetuximab in patients with colorectal cancer previously treated with bevacizumab; a combined analysis of individual patient data from ASPECCT and WJOG6510G. *Cancers*. **2020**, 12(7), E1715.
21. Kenji Arimitsu, Yusuke Yagi, Kazuhiro Koshino, Yukina Nishito, Takahiro Higuchi,

Hiroyuki Yasui, Hiroyuki Kimura. Synthesis of  $^{18}\text{F}$ -labeled streptozotocin derivatives and an *in-vivo* kinetics study using positron emission tomography. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, 30(17), 127400.

22. Shugo Yamashita, Hidemasa Katsumi, Erika Shimizu, Yuto Nakao, Ayane Yoshioka, Minako Fukui, Hiroyuki Kimura, Toshiyasu Sakane, Akira Yamamoto. Dendrimer-based micelles with highly potent targeting to sites of active bone turnover for the treatment of bone metastasis. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2020**, 157, 85-96.
23. Hideo Onizawa, Hiroki Kato, Hiroyuki Kimura, Tomoo Kudo, Nobumasa Soda, Shota Shimizu, Masahide Funabiki, Yusuke Yagi, Yuji Nakamoto, Josef Priller, Ryuta Nishikomori, Toshio Heike, Nan Yan, Tohru Tsujimura, Tsuneyo Mimori, Takashi Fujita. Aicardi–Goutières syndrome-like encephalitis in mutant mice with constitutively active MDA5. *Int. Immunol.* **2020**, dxaa073 [Online ahead of print].
24. Kenichi Akaji, Hiroyuki Konno. Design and evaluation of anti-SARS-coronavirus agents based on molecular interactions with the viral protease. *Molecules*, **2020**, 25, 3920.
25. Marwa M. Shaaban, Hanan M. Ragab, Kenichi Akaji, Ross P. McGeary, Alaa-Eldin A. Bekhit, Waleed M. Hussein, Julia L. Kurz, Bassma H. Elwakil, Salma A. Bekhit, Tamer M. Ibrahim, Mona A. Mahran, Adnan A. Bekhit. Design, synthesis, biological evaluation and in silico studies of certain aryl sulfonyl hydrazones conjugated with 1,3-diaryl pyrazoles as potent metallo- $\beta$ -lactamase inhibitors. **2020**, 105, 104386.
26. Daisuke Matsuoka, Motoshi Kamiya, Takeshi Sato, Yuji Sugita. Role of the N-Terminal Transmembrane Helix Contacts in the Activation of FGFR3. *J.Comput.Chem.* **2020**, 41(6), 561-572.

学会発表  
海外学会

1. Takashi Ohgita, Norihiro Namba, Hiroki Kono, Hiroyuki Saito. Effects of Parkinson's Disease-Related Familial Mutation and C-terminal Truncation on Nucleation and Fibril Elongation of  $\alpha$ -Synuclein. 65<sup>th</sup> Biophysical Society Annual Meeting, オンライン開催, 2021.2.

国内学会

1. 小紫香穂, 木村蘭希, 桑野芽, 小林数也, 服部恭尚, 赤路健一, N-アミジノピロリジン型 BACE 1 阻害剤：水酸基側鎖の構造活性相関研究, 第 70 回日本薬学会関西支部大会, 滋賀 (オンライン開催), 2020.10.
2. Kazuya Kobayashi, Takuya Otani, Yasunao Hattori, Kenichi Akaji. Structure-activity relationship study on macrocyclic BACE1 inhibitors containing a hydrophobic cross-linked structure, 第 57 回ペプチド討論会, 鳥取 (オンライン開催), 2020.11.
3. 尾田好美, 中嶋聡一, 矢野真実子, 西村周泰, 笠詩織, 平尾みなみ, 中村誠宏, 高田和幸, 松田久司, オオバゲッキツ成分からの空間認知記憶改善物質の開発研究, 第 37 回和漢医薬学会学術大会, 京都 (WEB 開催), 2020.8.
4. 上村祐介, 栗垣衣里奈, 濱野咲佳, 高畑祐香, 吉本和佳, 森戸克弥, 西村周泰, 高山健太郎, 高田和幸, 長澤一樹, うつ様行動を誘発する慢性社会敗北ストレスに対するマウスの感受性決定要因としての海馬ミクログリア及び腸内細菌叢の関与, 第 63 回日本神経化学学会大会, 東京 (WEB 開催), 2020.9.
5. 福田愛菜, 西村周泰, 高田和幸, アルツハイマー病の *in vitro* 細胞死モデルの最適化に向けた pH click A $\beta$  による凝集体依存的な細胞毒性の解析, 第 63 回日本神経化学学会大会, 東京 (WEB 開催), 2020.9.
6. 福田愛菜, 西村周泰, 高田和幸, pH click A $\beta$  を用いたアルツハイマー病のオリゴマー仮説に基づく *in vitro* 細胞死モデルの構築とその解析, 第 70 回日本薬学会関西支部大会, 滋賀 (オンライン開催), 2020.10.



7. 末吉真梨, 西村周泰, 北村佳久, 芦原英司, 下濱 俊, 高田和幸, 骨髄細胞由来ミクログリア様細胞のミクログリアとの相互作用ならびにニコチン受容体刺激による機能制御の解析, 第 70 回日本薬学会関西支部大会, 滋賀(オンライン開催), 2020.10.
8. 栗垣衣里奈, 上村祐介, 濱野咲佳, 高畑祐香, 吉本和佳, 西村周泰, 高田和幸, 安川岳志, 森本博俊, 魚住嘉伸, 高山健太郎, 長澤一樹, うつ様行動を誘発する社会敗北ストレスに対するマウスの感受性決定要因としての海馬ミクログリア及び腸内細菌叢の役割, 第 30 回日本医療薬学会年会, 名古屋 (WEB 開催), 2020.10.
9. 末吉真梨, 西村周泰, 芦原英司, 下濱 俊, 高田和幸, 骨髄幹細胞由来ミクログリア様細胞の機能解析と  $\alpha 7$  ニコチン受容体刺激による機能制御, 第 138 回日本薬理学会近畿部会, 大阪(オンライン開催), 2020.11.
10. 福田愛菜, 西村周泰, 高田和幸, アミロイド  $\beta$  による安定した細胞死モデルの構築と凝集体と細胞毒性との関連性の解析, 第 39 回日本認知症学会, 名古屋(ハイブリッド開催), 2020.11.
11. 末吉真梨, 西村周泰, 芦原英司, 下濱 俊, 高田和幸, 認知症の細胞治療戦略開発に向けた幹細胞由来ミクログリア様細胞の機能解析とその制御, 第 39 回日本認知症学会, 名古屋(ハイブリッド開催), 2020.11.
12. 福田愛菜, 西村周泰, 高田和幸, アルツハイマー病  $A\beta$  オリゴマー仮説の解明に向けた pH click  $A\beta$  の凝集と細胞死の解析, 第 14 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 岡山 (WEB 開催), 2020.11.
13. 西村周泰, 網本直弥, 加藤丈使, 平尾真大, 高田和幸, 低分子化合物を用いたシグナルコントロールによるヒト多能性幹細胞から黒質・線条体神経細胞の作製, 第 94 回日本薬理学会年会, 札幌(オンライン発表), 2021.3.
14. 高田真優子, 西村周泰, 高田和幸, ヒト iPS 細胞由来脳オルガノイドとミクログリア様細胞の共培養による三次元脳モデルの作製, 第 94 回日本薬理学会年会, 札幌(ハイブリッド開催), 2021.3.
15. 原田考輝, 加藤丈使, 西村周泰, 平尾真大, 下濱俊, 高田和幸, iPS細胞由来マクロファージおよびドパミン神経の分化におけるアセチルコリン受容体の役割, 第94回日本薬理学会年会, 札幌(ハイブリッド開催), 2021.3.
16. 網本直弥, 西村周泰, 高田和幸, 低分子化合物を用いたヒト iPS 細胞から線条体 GABA 神経細胞の分化誘導法の確立, 第 141 回日本薬学会, 広島(オンライン開催), 2021.3.
17. 加藤丈使, 原田考輝, 西村周泰, 平尾真大, 下濱俊, 高田和幸, iPS 細胞由来ドパミン神経分化およびマクロファージ分化におけるアセチルコリン受容体の役割, 第 141 回日本薬学会, 広島(オンライン開催), 2021.3.
18. 栗光直子, 水口智晴, 藤田かほ, 田口鈴乃, 扇田隆司, 島内寿徳, 斎藤博幸, ホスファチジルエタノールアミンによる Iowa 変異型アポ A-I の凝集・線維化促進機構, 日本膜学会第 42 年会, 東京, 2020.6.
19. 南波憲宏, 扇田隆司, 島内寿徳, 西辻和親, 斎藤博幸, がん抑制タンパク質 p53 のアミロイド線維形成性, 第 70 回日本薬学会関西支部大会, 滋賀(オンライン開催), 2020.10
20. 扇田隆司, 原矢佑樹, 岡田圭祐, 松井早希, 竹内美紗紀, 齋藤千尋, 西辻和親, 内村健治, 川野竜司, 長谷川功紀, 加藤くみ子, 赤路健二, 伊豆津健一, 斎藤博幸, ポリプロリン II ヘリックス構造によるアルギニンペプチド細胞膜透過促進機構, 膜シンポジウム 2020, オンライン開催, 2020.11.
21. 横田 舞, 島内寿徳, 斎藤博幸, 木村幸敬, トランスサイレチンによるアミロイド凝集に及ぼす脂質膜の影響, 膜シンポジウム 2020, オンライン開催, 2020.11.
22. 扇田隆司, 南波憲宏, 河野弘樹, 島内寿徳, 斎藤博幸, パーキンソン病変異又は C 末欠損による  $\alpha$  シヌクレインアミロイド凝集促進機構, 日本薬学会第 141 年会, 広島(オンライン開催), 2021.3.
23. 南波憲宏, 河野弘樹, 扇田隆司, 島内寿徳, 斎藤博幸,  $\alpha$ -シヌクレインのアミロイド凝集・線維化反応の熱力学的特性—ApoA-I との比

較, 日本薬学会第 141 年会, 広島(オンライン開催), 2021.3.

24. 中野未悠, 扇田隆司, 森田いずみ, 大山浩之, 小林典裕, 斎藤博幸, 新規抗アポ A-I アミロイド抗体は配列非依存的に線維構造を認識する, 日本薬学会第 141 年会, 広島(オンライン開催), 2021.3.
25. 大谷健太郎, 銭谷 勉, 河嶋秀和, 越野一博, 中野厚史, 山原研一, 犬伏正幸, 飯田秀博, 遺伝子発現イメージングを利用した移植細胞の時間・空間的追跡法の開発, 第 19 回日本再生医療学会学術総会, 横浜, 2020.5.
26. 金澤道和, 保科亮太, 佐々木洸介, 阿部智大, 笹谷典太, 砂口尚輝, 河嶋秀和, 兵藤一行, 湯浅哲也, 銭谷 勉, マルチピンホール X 線蛍光 CT 画像再構成における EM-TV アルゴリズムの検討, 第 39 回日本医用画像工学会大会, 山形, 2020.9.
27. 保科亮太, 金澤道和, 佐々木洸介, 笹谷典太, 砂口尚輝, 河嶋秀和, 兵藤一行, 銭谷 勉, 湯浅哲也, ラット脳 ex vivo イメージングのためのピンホール型蛍光 X 線 CT における入射強度補正, 第 39 回日本医用画像工学会大会, 山形, 2020.9.
28. 古川武典, 木村寛之, 鳥本英恵, 屋木祐亮, 河嶋秀和, 有光健治, 安井裕之, Erythropoietin-producing hepatocellular (Eph) A2 受容体を標的とした SPECT イメージングプローブの合成と基礎評価, 第 70 回日本薬学会関西支部大会, 滋賀(オンライン開催), 2020.10.
29. 坂口修一, 阿部利明, 池本祐志, 岩崎智之, 尾上昌平, 垣下典永, 河嶋秀和, 小山由起子, 近藤真理, 高椋光博, 角山雄一, 都留 忍, 外山実千留, 長濱彰宏, 東山真二, 菱本純次, 増田晴造, 松本洋平, 宮武秀男, 三輪美代子, 吉岡潤子, 放射線取扱施設における安全管理技術の継承分科会活動報告 2020, 令和 2 年度放射線安全取扱部会年次大会, Web 開催, 2020.11.
30. 有光健治, 岩崎宏樹, 木村寛之, 山下正行, 安井裕之, D-プシコースから形成するボロン酸エステルの構造解析, 第 70 回 日本薬学会

関西支部大会, 滋賀(オンライン開催), 2020.10.

31. 面川真里奈, 木村寛之, 有光健治, 安井裕之, 新規糖連結型配位子の白金錯体によるがん治療薬の開発, 第 70 回 日本薬学会関西支部大会, 滋賀(オンライン開催), 2020.10.
32. 近藤悠斗, 木村寛之, 屋木祐亮, 樋口隆弘, 安井裕之: 銅触媒を用いたボロン酸前駆体からの放射性ヨウ素標識反応, 日本薬学会第 141 年会, 広島(オンライン開催), 2021.3.
33. 古川武典, 木村寛之, 玉井千華, 加藤和則, 安井裕之:  $^{111}\text{In}$  標識抗 EphA2 抗体を用いた腫瘍イメージングの基礎評価, 日本薬学会第 141 年会, 広島(オンライン開催), 2021.3.
34. 大谷拓也, 小林数也, 服部恭尚, 赤路健一, 大環状 BACE1 阻害剤における架橋部分枝構造の導入, 日本薬学会第 141 年会, 広島(オンライン開催), 2021.3.
35. 服部恭尚, 大西康司, 三谷勇人, 小林数也, 赤路健一, 新規相互作用部位を付与したアザ-デカリン型 SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の合成と評価, 日本農芸化学会 2021 年度大会, (オンライン開催), 2021.3.

#### 成果発表会

1. 中野未悠, 扇田隆司, 斎藤博幸, アポ E はアイソフォーム依存的にアポ A-I アミロイド線維形成を制御する, 第 10 回京都四大学連携研究フォーラム, 京都(オンライン開催), 2020.11.30-12.13.
2. 西村周泰, 網本直弥, 加藤丈使, 高田真優子, 福田愛菜, 平尾真大, 高田和幸, 低分子化合物を用いたヒト iPS 細胞から脳領域特異的神経細胞の選択的誘導法の標準化. 第 10 回京都四大学連携研究フォーラム, 京都(オンライン開催), 2020.11.30-12.13.

#### 講演

1. 高田和幸, アルツハイマー病病理におけるミクログリアの意義と治療を指向した機能制御, 第 52 回日本動脈硬化化学会総会・学術集会, 名古屋(WEB 開催), 2020.7.

2. 高田和幸, 脳内免疫細胞ミクログリアとアルツハイマー病の細胞治療戦略, 第 14 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 岡山 (WEB 開催), 2020.11.
3. 西村周泰, 幹細胞技術の応用による神経変性疾患に対する再生創薬研究, 第 14 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 岡山 (WEB 開催), 2020.11.

#### 解説・報告書等

1. 高田和幸, ミクログリア研究の最前線ー基礎から臨床へー第 2 回ミクログリアの発生起源と脳疾患, 「和光純薬時報」, 富士フィルム和光純薬株式会社, pp.16-17 (2020).
2. 西村周泰, 高田和幸, 中脳ドパミン神経回路網の機能再生・修復を目指した新規治療戦略, 「メディカル・サイエンス・ダイジェスト」, ニューサイエンス, pp.36-38 (2020)
3. 西村周泰, 高田和幸, 中脳ドパミン神経の機能再生治療法の開発, 「BIO Clinica」, 北隆館, pp 87-89 (2021).
4. 河嶋秀和, 「管理区域内における実験用小動物の飼育に向けた取り組み」, Isotope News, 日本アイソトープ協会, 2020, 771, 76.

#### News Letter Volume 3

2021 年 3 月 編集・発行

文部科学省

私立大学研究ブランディング事業

「受容体特異的画像化技術を基盤とするがん放射線内用療法 (radio-theranostics) 研究拠点の形成」

News Letter 編集委員

〒607-8414 京都市山科区御陵四丁野町 1

Tel: 075-595-4616

FAX: 075-595-4616