

課題番号	LS124
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成 24 年度)**

本様式の内容は一般に公表されません

研究課題名	新規ペプチド探索法と分子イメージングの融合による革新的ペプチド創薬システムの構築
研究機関・ 部局・職名	独立行政法人日本原子力研究開発機構・量子ビーム応用研究部門・研究主幹
氏名	石岡 典子

1. 当該年度の研究目的

がんの治療に有効なペプチドを見つけ出すために、放射性同位元素(RI)を利用したこれまでにない創薬手法を開発する。当該年度は、一次スクリーニング条件を最適化し、標的分子(Her2)に親和性を有する既知ペプチドを用いて、RI ペプチドスクリーニング法が成立することを証明する。併せて、細胞障害活性を有するペプチドを選抜するための二次スクリーニング評価法を確立させる。以上を踏まえ、D 体アミノ酸から成る ⁷⁷Br 標識ランダムペプチドライブラリーを作製し、Her2 親和性、細胞障害活性を有するペプチドを選抜する。さらに、候補ペプチドの ⁷⁶Br 標識体を合成し、Her2 発現がん細胞株を移植したマウスにおける体内動態及び腫瘍集積性を PET イメージング等により検討し、候補ペプチドの有効性や安全性を評価する。

2. 研究の実施状況

RI を利用して Her2 に親和性を有するペプチドを選抜する RI ペプチドスクリーニング(一次スクリーニング)法を開発するため、RI 標識ランダムペプチドライブラリーの作製及び Her2 への結合評価実験の最適化に取り組んだ。

RI ペプチドスクリーニングを実現するためには、ランダムペプチドライブラリーの狙った位置に RI を導入し、安定的に存在させる必要がある。当該年度は、放射性ハロゲンを導入するためのスズ化フェニルアラニンの合成条件及び Her2 に親和性を有する既知配列の保護ペプチドへのスズ化フェニルアラニンの伸長条件を求め、反応ステップを簡素化した安定的な合成法を見出した。加えて、6 残基ペプチドのうち、2 残基を固定した 3 シリーズ 972 種類のランダムペプチドライブラリー(ランダム部分: システイン及びチロシンを除く 18 種類のアミノ酸 4 残基、18⁴=3400 万種類)を作製するために、樹脂への各種アミノ酸の導入率及び必要樹脂量(粒子数)を求め、ランダムペプチドライブラリーの合成に着手した。Her2 への結合能評価については、RI スクリーニングに適した Her2 強制発現細胞の樹立に困難をきたしたことから、Her2 高発現細胞株及び低発現細胞株を対象として、I-131 で標識した Her2 親和性既知ペプチド及び Her2 親和性抗体による結合実験を実施し、放射線量、ペプチド量、細胞量、培養条件等を決定した。現在、作製したランダムペプチドライブラリーへの I-131 標識及び結合実験を実規模により実施している。今後は、結合実験を継続的に進めると共に、スクリーニングの効率化と確からしさの向上及び細胞障害性の評価方法等を検討して行く予定である。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計4件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計2件</p> <p>(1) Y Ohshima, H Hanaoka, H Tominaga, Y Kanai, K Kaira, A Yamaguchi, S Nagamori, N Oriuchi, Y Tsushima, K Endo, and N S Ishioka, Biological evaluation of 3-[¹⁸F]fluoro-α-methyl-D-tyrosine (D-[¹⁸F]FAMT) as a novel amino acid tracer for positron emission tomography Ann Nucl Med, 2013, 27(4), 314-24.</p> <p>(2) I Sasaki, K Yamada, Sh Watanabe, H Hanaoka, Y Sugo, H Oku and N S Ishioka, Synthesis of radiohalogen-labeled peptides with high affinity to HER2/neu receptor, Peptide Science 2012, K. Sugimura (Ed.), The Japanese Peptide Society, 157-160.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計2件</p> <p>(1) Sh Watanabe, K Yamada, N Tsukui, H Hanaoka, Y Ohshima, A Yamaguchi, H Oku and N S Ishioka, Synthesis of Radioiodinated Antitumor Cyclic Peptide, [¹²⁵I]-Salsalvamide A derivative, JAEA-Review 2012-046, JAEA Takasaki Annual Report 2011, 88.</p> <p>(2) H Hanaoka, Sh Watanabe, H Tominaga, Y Ohshima, Sa Watanabe, K Yamada, Y Iida and N S Ishioka, Development of a ⁷⁶Br-labeled Amino Acid Derivative for PET Imaging of Tumor, JAEA-Review 2012-046, JAEA Takasaki Annual Report 2011, 89.</p> <p>(未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計11件</p>	<p>専門家向け 計11件</p> <p>(1) 石岡典子, 量子ビームを活用したがんの精確な診断と治療に役立つ新規RI 薬剤の開発, 第14回放射線プロセスシンポジウム(2012年6月28-29日、東京).</p> <p>(2) 大島康宏, 花岡宏史, 富永英之, 金井好克, 解良恭一, 山口藍子, 永森収志, 織内昇, 対馬義人, 遠藤啓吾, 石岡典子, 3-[¹⁸F]Fluoro-α-Methyl-D-Tyrosine (D-[¹⁸F]FAMT) のPET 用新規アミノ酸トレーサーとしての生物学的評価, 第14回放射線プロセスシンポジウム(2012年6月28-29日、東京). 最優秀賞受賞.</p> <p>(3) Y Ohshima, H Hanaoka, H Tominaga, Y Kanai, K Kaira, A Yamaguchi, S Nagamori, N Oriuchi, Y Tsushima, K Endo, and N S Ishioka, Biological evaluation of 3-[¹⁸F]fluoro-α-methyl-D-tyrosine (D-[¹⁸F]FAMT) as a novel amino acid tracer for positron emission tomography, 7th International Symposium on Radiohalogens (2012年9月18日, カナダ).</p> <p>(4) Sh Watanabe, I Nishinaka, I Sasaki, K Yamada, Sa Watanabe, Y Sugo, H Hanaoka, K Hashimoto, and N S Ishioka, Synthesis of a Biologically Active Peptide Containing Radiohalogenated Phenylalanine by Electrophilic Destannylation Reaction, 7th International Symposium on Radiohalogens (2012年9月18日, カナダ).</p> <p>(5) 大島康宏, 花岡宏史, 渡邊茂樹, 渡辺智, 須郷由美, 織内昇, 遠藤啓吾, 石岡典子, 3-[⁷⁶Br]bromo-α-methyl-D-tyrosine の腫瘍PET イメージング薬剤としての有用性の評価, 第52回日本核医学会学術総会(2012年10月12-14日, 札幌).</p> <p>(6) 花岡宏史, 渡邊茂樹, 富永英之, 大島康宏, 渡辺智, 山田圭一, 飯田靖彦, 石岡典子, がんのPET イメージング薬剤、⁷⁶Br標識アミノ酸の開発, 第7回高崎量子応用研究シンポジウム(2012年10月11-12日, 高崎).</p> <p>(7) 渡邊茂樹, 山田圭一, 津久井匠隆, 花岡宏史, 須郷由美, 奥浩之, 石岡典子, 難治性乳がん治療を目指した環状ペプチド薬剤の開発, 第7回高崎量子応用研究シンポジウム(2012年10月11-12日, 高崎).</p> <p>(8) I Sasaki, K Yamada, Sh Watanabe, H Hanaoka, Y Sugo, H Oku and N S Ishioka, Synthesis of Radiohalogen-labeled Peptides with High Affinity to HER2/neu Receptor, 第49 回ペプチド討論会(2012年11月, 鹿児島).</p> <p>(9) 永田祐介, 山田圭一, 渡邊茂樹, 大島康宏, 奥浩之, 石岡典子, 腫瘍の<i>in vivo</i>イメージングを指向した環状RGDペプチドの合成研究, 日本化学会関東支部群馬地区地域懇談会(2012年12月, 前橋).</p> <p>(10) 石岡典子, 量子ビームを活用したがんの精確な診断と治療に役立つ新規RI薬剤の開発, 平成24年度第3回放射線専門部会, 中部原子力懇談会(2013年3月8日、名古屋).</p> <p>(11) 石岡典子, 放射性臭素を利用したPET診断薬の開発, 岡山大学異分野融合先端研究コア 平成24年度第6回研究セミナー(2013年3月19日、岡山).</p> <p>一般向け 計0件</p>

様式19 別紙1

図書 計0件	
産業財産権 出願・取得状 況 計0件	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
Webページ (URL)	独立行政法人日本原子力研究開発機構、医療・バイオ応用量子ビーム技術研究ユニット/RI 医療応用研究グループ、 http://www.takajaea.go.jp/rab_div/mra/index_j.html
国民との科学・技術対話の実施状況	(独)日本原子力研究開発機構高崎量子応用研究所にて実施された「第36回花と緑の見学会」にて、「最先端・次世代研究開発プログラム」の研究内容について、ポスター展示するとともに、来場者に説明を行った。 (2012年4月8日、参考:来場者数約2000名) 山梨県立都留高校2年生、25名、SSH対応の一環として放射線に関する講義と実習を通じて、研究内容の説明を行った。(2012年8月7日) 群馬県立県民健康科学大学、診療放射線学部2年次生、約35名、「核医学検査技術学Ⅱ」授業内にて、「サイクロトンとPET薬剤」について紹介した。(2012年12月11日)
新聞・一般雑誌等掲載 計0件	
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成24年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額(前年度迄の累計)	③当該年度受領額	④(=①-②-③)未受領額	既返還額(前年度迄の累計)
直接経費	104,000,000	66,028,000	19,441,000	18,531,000	0
間接経費	31,200,000	19,808,400	5,832,300	5,559,300	0
合計	135,200,000	85,836,400	25,273,300	24,090,300	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執行額	②当該年度受領額	③当該年度受取利息等額(未収利息を除く)	④(=①+②+③)当該年度合計収入	⑤当該年度執行額	⑥(=④-⑤)当該年度未執行額	当該年度返還額
直接経費	7,766,180	19,441,000	0	27,207,180	22,633,408	4,573,772	0
間接経費	0	5,832,300	0	5,832,300	5,832,300	0	0
合計	7,766,180	25,273,300	0	33,039,480	28,465,708	4,573,772	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	15,013,908	液体クロマトグラフ質量分析装置等
旅費	373,750	学会参加費等
謝金・人件費等	7,193,678	特定課題推進員人件費
その他	52,072	英文校正作業費等
直接経費計	22,633,408	
間接経費計	5,832,300	
合計	28,465,708	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
セルペースタンパク質相互作用解析装置	Rideview Instruments社 Ligand Tracer Yellow、Ligand Tracer制御用PC	1	5,830,177	5,830,177	2013/1/17	独立行政法人日本原子力研究開発機構
液体クロマトグラフ質量分析装置	島津製作所製 LCMS-2020	1	6,751,500	6,751,500	2013/3/29	独立行政法人日本原子力研究開発機構