

二国間交流事業 共同研究報告書

令和5年4月13日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]

量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門

量子医科学研究所

[職・氏名]

部長・張 明栄

[課題番号]

JPJSBP 120207203

1. 事業名 相手国: 中国 (振興会対応機関: CAS) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) PD-L1 を標的としたペプチド分子の自己集合による診療用放射性薬剤の開発

(英文) Molecular imaging and therapy towards PD-L1 using targeting peptide probes

3. 共同研究実施期間 2020年4月1日～2023年3月31日 (3年0ヶ月)

【延長前】 年 月 日 ～ 年 月 日 (年 ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

The National Center for Nanoscience and Technology・Professor

・HU Zhiyuan

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		4,274,785 円
内訳	1年度目執行経費	1,425,000 円
	2年度目執行経費	1,424,785 円
	3年度目執行経費	1,425,000 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	5名
相手国側参加者等	5名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	0	0	(0)
2年度目	0	0	(0)
3年度目	0	0	(0)

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

本共同研究は、数多くの悪性腫瘍に高発現する“PD-L1”という免疫チェックポイント分子を標的として、自己相補性 sticky-end を有するペプチド分子を設計・合成し、診断用放射性同位元素 (RI) または治療用 RI で標識し、自己集合によりナノ粒子の構築による新規 radiotheranostics 薬剤の創出に、日中が協力して取り組むことを目的とした。本研究は3年間の計画で実施され、2020年度にはPD-1/PD-L1 チェックポイント・シグナル伝達経路を標的とする診断と治療用の放射性薬剤の開発研究を実施し、PD-L1 タンパク質からインターフェースペプチド放射性薬剤の開発に成功した。2021年度には、がん幹細胞マーカー分子 CD133 に高い親和性を有するペプチドを同定し、新規放射薬剤 ^{64}Cu -CM-2 を開発した。 ^{64}Cu -CM-2 は、CD133 陽性の幹細胞に高い特異結合を有し、がん幹細胞ニッチにおける CD133 のダイナミクスを経時的に計測するだけでなく、難治がんに存在する幹細胞まで追跡・治療できることが明らかになった。2022年度では、臨床応用を見据え、腫瘍の PD-L1 を標的とする診断及び治療に利用可能な2つの放射性薬剤 ^{64}Cu -HKP2201 及び ^{68}Ga -HKP2201 を開発した。これらの成果に基づき、日中の研究者らは RSC Chemical Biology 誌や ACS Omega 誌などに複数の論文を共同で発表した。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

今回の研究では、PD-L1 と CD133 という2つのがん関連タンパク質を標的とする新しい診断・治療兼用の放射性薬剤を開発し、がんの診断と治療において革新的な進歩を引き起こす可能性があることを示した。これらの放射性薬剤を使用することで、がん細胞やがん幹細胞を標的として、より早期かつ正確ながんの診断や治療が可能になることが期待された。また、この研究によって、二つのがん関連タンパク質を標的とするペプチドが同定され、タンパク質の構造や相互作用に関する新しい知見が発見され、将来的にこれらのタンパク質を標的とする新しい治療法や診断法を提供することができる。さらに、この研究は、日中の研究者が協力して取り組んだ共同研究であり、異なる国や文化、言語を持つ研究者同士が科学的知見を共有して、研究を進める重要性を示した良い事例となっている。最後に、この研究によって得られた研究成果が査読付きの学術誌に掲載され、国際的な高評価を受けた。これらの成果は、高い研究の信頼性や科学的な普遍価値を示すものであり、今後の研究において重要な研究概念の確立や展開につながる可能性がある。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

この研究では、免疫チェックポイント分子である PD-L1 を標的として、自己相補性 sticky-end を有するペプチド分子を設計・合成し、診断用放射性同位元素 (RI) または治療用 RI で標識し、自己集合によりナノ粒子を構築することで、新規 radiotheranostics 薬剤を創出することを目指してきた。研究期間は3年間で、2020年度には PD-1/PD-L1 チェックポイント・シグナル伝達経路を標的とする診断と治療用の放射性薬剤の開発研究を行い、PD-L1 タンパク質からインターフェースペプチド薬剤の開発に成功した。また、薬剤の有用性評価において、マウスとヒトのインターフェースペプチドを標識した PET トレーサーの体内動態の相違を明らかにした。これらの成果をまとめ、共同で論文を発表した。2021年度には、腫瘍細胞に CD133 が高発現することを突き止め、CD133 を標的とする診断・治療兼用の放射性薬剤の開発を行った。中国側ががん幹細胞マーカー分子 CD133 に高い親和性を有するペプチドを同定し、日本側が中国より送付された CD133 結合ペプチドに対して、診断・治療兼用の放射性核種 ^{64}Cu で標識を行い、新規薬剤 ^{64}Cu -CM-2 を開発した。 ^{64}Cu -CM-2 が、CD133 陽性の幹細胞に高い特異結合を有し、がん幹細胞ニッチにおける CD133 のダイナミクスを経時的に計測するだけでなく、難治がんに存在する幹細胞まで追跡・治療することが明らかとなった。これらの成果に基づき、日中双方は共同で研究論文を発表した。また、2022年度には、臨床応用を見据え、日中の研究者は PD-L1 に高い親和性を有する直鎖ペプチドを同定し、診断核種 ^{68}Ga と診断・治療兼用核種 ^{64}Cu で標識をそれぞれ行い、体内での安定性と高親和性を持つ2つのペプチド放射性薬剤 ^{64}Cu -HKP2201 及び ^{68}Ga -HKP2201 を創出した。 ^{64}Cu -HKP2201 と ^{68}Ga -HKP2201 が PD-L1 を標的としたがん radiotheranostics 薬剤として有用であることを示した。現在、日中の研究者は共同研究の成果をまとめた国際論文を投稿している。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

今回の共同研究により、PD-L1 と CD133 を標的とする診断・治療用の放射性薬剤の開発に成功し、免疫チェックポイント分子やがん幹細胞の診断・治療に役立つことを示した。日中の研究者らが開発した新規薬剤は、がん治療の個別化や早期発見に貢献できる可能性を示唆した。また、放射性薬剤を用いた radiotheranostics の開発においても、新たながん診療手法が開発されたことで、今後の放射性医薬品の開発に貢献することが期待される。以上のように、今回の研究成果は医療現場におけるがん治療・診断技術の進歩に大きく貢献すること

が期待される。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

本共同研究は、中国側と日本側の若手研究者が協力して行ってきた。このような国際的な共同研究は、若手研究者にとって非常に貴重な経験になったといえる。また、本共同研究では、中国側が高い親和性を有するペプチドを同定し、日本側がそのペプチドを放射性核種 ^{64}Cu で標識することにより新規放射性薬剤を開発することにより、異なる分野の知識を持つ研究者が協力して研究を効率的に進めることで、新たな知見を得ることができた。さらに、これらの共同研究の成果をまとめた学術論文は、査読付き論文として RSC Chemical Biology や ACS Omega などの雑誌に掲載され、若手研究者が国際的な論文執筆やレフリー対応に関わる貴重な経験を積むことができた。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

今回の共同研究成果によって、PD-L1 と CD133 を診断・治療する数種の新規放射性薬剤を開発した。これらの中、 ^{64}Cu -CM-2 が、CD133 陽性のがん幹細胞に、また、 ^{64}Cu -HKP2201 と ^{68}Ga -HKP2201 が PD-L1 にそれぞれ特異的に結合するため、がん診断や治療において有用なツールになることが期待される。

将来的には、 ^{64}Cu -CM-2、 ^{64}Cu -HKP2201 及び ^{68}Ga -HKP2201 ががん診断や治療において、既存の検査法や治療法と比較して高い精度や効果を発揮し、更なる有用性が期待される。また、これらの研究成果をもとに、PD-L1 と CD133 を標的とした新しいがん治療法の開発がより一層進むことが期待される。さらに、今回の共同研究を通じて得た経験は、異なる分野や国・地域の研究者による国際研究に役立つことが期待される。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

特になし