

光先端医学教育研究センター
フォトニクス医学研究部
分子病態イメージング研究室

1 構 成 員

| | 平成 28 年 3 月 31 日現在 | |
|--------------------------|--------------------|-------|
| 教授 | 1 人 | |
| 准教授 | 0 人 | |
| 講師（うち病院籍） | 0 人 | (0 人) |
| 助教（うち病院籍） | 1 人 | (0 人) |
| 診療助教 | 0 人 | |
| 特任教員（特任教授、特任准教授、特任助教を含む） | 0 人 | |
| 医員 | 0 人 | |
| 研修医 | 0 人 | |
| 特任研究員 | 2 人 | |
| 大学院学生（うち他講座から） | 1 人 | (0 人) |
| 研究生 | 0 人 | |
| 外国人客員研究員 | 0 人 | |
| 技術職員（教務職員を含む） | 0 人 | |
| その他（技術補佐員等） | 3 人 | |
| 合計 | 8 人 | |

2 教員の異動状況

間賀田 泰寛（教授）（H14.1～現職）

鈴木 千恵（助教）（H27.4～現職）

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

| | 平成 27 年度 | |
|-------------------------|----------|-------|
| (1) 原著論文数（うち邦文のもの） | 5 編 | (0 編) |
| そのインパクトファクターの合計 | 17.33 | |
| (2) 論文形式のプロシーディングズ及びレター | 0 編 | |
| そのインパクトファクターの合計 | 0.00 | |
| (3) 総説数（うち邦文のもの） | 1 編 | (1 編) |
| そのインパクトファクターの合計 | 0.00 | |
| (4) 著書数（うち邦文のもの） | 0 編 | (0 編) |
| (5) 症例報告数（うち邦文のもの） | 0 編 | (0 編) |
| そのインパクトファクターの合計 | 0.00 | |

(1) 原著論文（当該教室所属の者に下線）

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Fuchigami T, Mizoguchi T, Ishikawa N, Haratake M, Yoshida S, Magata Y, Nakayama M: Synthesis and evaluation of a radioiodinated 4,6-diaryl-3-cyano-2-pyridinone derivative as a survivin targeting SPECT probe for tumor imaging. *Bioorg Med Chem Lett*, 26, 999-1004, 2016.
2. Sakai T, Saito Y, Takashima M, Ogawa M, Magata Y: Development of radioiodinated lipophilic cationic compounds for myocardial imaging. *Nucl Med Biol*, 42, 482-487, 2015.

インパクトファクターの小計 [4.832]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. Makino H, Hokamura K, Natsume T, Kimura T, Kamio Y, Magata Y, Namba H, Katoh T, Sato S, Hashimoto T, Umemura K: Successful serial imaging of the mouse cerebral arteries using conventional 3-T magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab*, 35, 1523-1527, 2015.

インパクトファクターの小計 [5.407]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Niki Y, Ogawa M, Makiura R, Magata Y, Kojima C: Optimization of dendrimer structure for sentinel lymph node imaging: Effects of generation and terminal group. *Nanomedicine*, 11, 2119-2127, 2015.
2. Hatano K, Sekimata K, Yamada T, Abe J, Ito K, Ogawa M, Magata Y, Toyohara J, Ishiwata K, Biggio G, Serra M, Laquintana V, Denora N, Latrofa A, Trapani G, Liso G, Suzuki H, Sawada M, Nomura M, Toyama H: Radiosynthesis and in vivo evaluation of two imidazopyridineacetamides, [(11)C]CB184 and [(11)C]CB190, as a PET tracer for 18 kDa translocator protein: direct comparison with [(11)C](R)-PK11195. *Ann Nucl Med*, 29, 325-335, 2015.

インパクトファクターの小計 [7.090]

4 特許等の出願状況

| | 平成 27 年度 |
|--------------|----------|
| 特許取得数（出願中含む） | 1 件 |

1. 抗原または薬物送達複合体、特許第 5835741、平成 27 年 11 月 13 日

5 医学研究費取得状況

（万円未満四捨五入）

| | 平成 27 年度 |
|------------------------------|--------------|
| (1) 科学研究費助成事業（文部科学省、日本学術振興会） | 8 件 (761 万円) |
| (2) 厚生労働科学研究費 | 0 件 (0 万円) |
| (3) 日本医療研究開発機構（AMED）による研究助成 | 1 件 (769 万円) |
| (4) 科学技術振興機構(JST) による研究助成 | 0 件 (0 万円) |

| | | |
|------------------|-----|----------|
| (5) 他政府機関による研究助成 | 2 件 | (900 万円) |
| (6) 財団助成金 | 1 件 | (200 万円) |
| (7) 受託研究または共同研究 | 2 件 | (110 万円) |
| (8) 奨学寄附金 | 1 件 | (50 万円) |

(1) 科学研究費助成事業（文部科学省、日本学術振興会）

1. 間賀田泰寛（代表者）基盤研究（B）（一般）、治療応答に伴うミトコンドリア機能変化に反応する新規がんイメージング薬剤の開発、平成25～27年度、504万円（27年度分）
2. 間賀田泰寛（代表者）挑戦的萌芽、生体内金属関連反応の画像化を目指した金属核種を必要としない低分子PET薬剤の開発、平成26～28年度、77万円（27年度分）
3. 鈴木千恵（代表者）若手研究（B）、アミノレブリン酸治療効果を予測する新規高感度画像診断プローブの開発、平成25年度～平成27年度、90万円
4. 間賀田泰寛（分担者）基盤研究（B）、精神神経疾患の個体差を克服する個別化薬物療法に有用な分子標的放射性診断薬の開発（川井恵一）、平成25～28年度、20万円（27年度分）
5. 間賀田泰寛（分担者）基盤研究（B）、アルツハイマー病におけるアミロイド蛋白生成Yセクレターゼ活性の生体画像法の開発（尾内康臣）、平成26～28年度、10万円（27年度分）
6. 間賀田泰寛（分担者）基盤研究（B）、自閉症の脳内ニコチン様アセチルコリン受容体：PETによる研究（鈴木勝昭）、平成26～28年度、50万円（27年度分）
7. 鈴木千恵（分担者）基盤研究（B）（一般）、治療応答に伴うミトコンドリア機能変化に反応する新規がんイメージング薬剤の開発（間賀田泰寛）、平成25～27年度、5万円（27年度分）
8. 鈴木千恵（分担者）挑戦的萌芽、生体内金属関連反応の画像化を目指した金属核種を必要としない低分子PET薬剤の開発（間賀田泰寛）、平成26～28年度、5万円（27年度分）

(3) 日本医療研究開発機構（AMED）による研究助成

1. 間賀田泰寛（分担者）産学共創基礎基盤研究、技術テーマ「ヒト生体イメージングを目指した革新的バイオフォトニクス技術の構築」、蛍光トモグラフィイメージングへの利用を目的とした、機能性ナノ粒子を用いた新規近赤外蛍光分子イメージングプローブの創製（小川美香子）、平成27～28年度、769万円（平成27年度分）

(5) 他政府機関による研究助成

1. 間賀田泰寛（分担者）COI-S 光創起拠点（山本清二）、50万円、平成27年度分
2. 間賀田泰寛（分担者）特別経費こころの予防医学研究センター（森則夫）、平成26～30年度、850万円（平成27年度分）

(6) 財団助成金

1. 間賀田泰寛（代表者）、インビボイメージング手法による脳血管性疾患時におけるニコチン受容体の意義に関する検討、喫煙科学研究財団研究費、平成25～27年度、200万円（平成27年度分）

(7) 受託研究または共同研究

企業 2件、110万円

6 新学術研究などの大型プロジェクトの代表, 総括

7 学会活動

| | 国際学会 | 国内学会 |
|-----------------|------|------|
| (1) 特別講演・招待講演回数 | 0 件 | 0 件 |
| (2) シンポジウム発表数 | 0 件 | 7 件 |
| (3) 学会座長回数 | 0 件 | 1 件 |
| (4) 学会開催回数 | 0 件 | 0 件 |
| (5) 学会役員等回数 | 0 件 | 9 件 |
| (6) 一般演題発表数 | 2 件 | |

(1) 国際学会等開催・参加

- 1) 国際学会・会議等の開催
- 2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演
- 3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表
- 4) 国際学会・会議等での座長
- 5) 一般発表

口頭発表

- ・鈴木千恵、Development of 5-amino-4-oxo-[6-11C]hexanoic acid for estimation of tumor protoporphyrin IX accumulation induced by exogenous aminolevulinic acid、9th Japan-China Joint Seminar on Radiopharmaceutical Chemistry、平成 27 年 11 月 9 日、千葉

ポスター発表

- ・鈴木千恵、Synthesis and biological evaluation of 2-amino-2-[11C]methyl-butanoic acid as a potential PET probe for tumor imaging、21st International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences、平成 27 年 5 月 28 日、コロンビア (アメリカ合衆国)

(2) 国内学会の開催・参加

- 1) 主催した学会名
- 2) 学会における特別講演・招待講演
- 3) シンポジウム発表
 1. 間賀田泰寛、放射性医薬品の概要、日本核医学会春季大会、平成 27 年 4 月、東京
 2. 間賀田泰寛、施設認証の実際、日本核医学会春季大会、平成 27 年 4 月、東京
 3. 間賀田泰寛、PET 検査薬の製造、管理、日本核医学会春季大会、平成 27 年 4 月、東京
 4. 間賀田泰寛、放射性医薬品の取扱と品質検査、放射性医薬品取扱ガイドライン講習会、平成 27 年 10 月、京都
 5. 間賀田泰寛、薬剤師のあり方、日本核医学会総会シンポジウム、平成 27 年 11 月、東京
 6. 間賀田泰寛、小動物 PET/SPECT-CT 装置を用いた in vivo 動物研究の現状と将来性、特別講演、放射線安全取扱部会年次大会、平成 27 年 11 月、金沢
 7. 間賀田泰寛、動物 PET-SPECT からわかること、放射線医学総合研究所第 10 回画像解析セミナー

一、平成 28 年 1 月、千葉

4) 座長をした学会名

1. 間賀田泰寛、PET 化学ワークショップ 2016

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

1. 間賀田泰寛、日本核医学会 理事、評議員
2. 間賀田泰寛、日本分子イメージング学会 理事
3. 間賀田泰寛、日本心臓核医学会 評議員
4. 間賀田泰寛、日本脳神経核医学研究会 世話人
5. 間賀田泰寛、PET 化学ワークショップ 幹事
6. 間賀田泰寛、放射性医薬品画像診断薬研究会 世話人
7. 間賀田泰寛、小動物イメージング研究会 代表世話人
8. 間賀田泰寛、日本核医学会中部地方会世話人
9. 間賀田泰寛、浜松核医学カンファレンス世話人

8 学術雑誌の編集への貢献

| | 国内 | 外国 |
|-------------------|-----|-----|
| 学術雑誌編集数（レフリー数は除く） | 1 件 | 1 件 |

(1) 国内の英文雑誌等の編集

1. 間賀田泰寛、Annals of Nuclear Medicine、Pubmed 有り、Editorial Board、IF1.51

(2) 外国の学術雑誌の編集

1. 間賀田泰寛、Nuclear Medicine and Biology, Editorial Board、Pubmed 有り、IF2.41

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

9 共同研究の実施状況

| | 平成 27 年度 |
|------------|----------|
| (1) 国際共同研究 | 0 件 |
| (2) 国内共同研究 | 7 件 |
| (3) 学内共同研究 | 4 件 |

(2) 国内共同研究

1. 川井 恵一（金沢大学医学部） 脳内神経変性疾患の早期検出を可能にする新規放射性診断薬の開発に関する研究
2. 飯田 秀博（国立循環器病センター） ラット脳局所酸素代謝量の測定技術の確立
3. 大桃 義朗（大阪薬科大学） I-125 標識薬剤の腫瘍イメージング研究
4. 松本 圭一（京都医療科学大学） 動物用 PET の CT による吸収補正法に関する研究
5. 高橋 和弘（理化学研究所） 新規 PET イメージングプローブの開発
6. 井原 勇人（和歌山医科大学） 脂肪組織の機能的変化の可視化を目指した生体イメージング法の

確立と診断への応用

7. 児島 千恵 (大阪府立大学) ナノ粒子の生体内への利用に関する研究

(3) 学内共同研究

1. 尾内 康臣 (生体機能イメージング研究室) 小動物 PET による脳代謝機能変化に関する研究
2. 難波 宏樹 (脳外科学) ラットパーキンソンモデルを用いたイメージング学的研究
3. 梅村 和夫 (薬理学) 脳梗塞超急性期における脳機能のイメージング学的評価
4. 森 則夫 (精神科学) 統合失調症早期発見のためのイメージングプローブ開発研究

10 産学共同研究

| | 平成 27 年度 |
|--------|----------|
| 産学共同研究 | 3 件 |

1. 企業 1 脳ニコチンレセプターイメージング剤の開発
2. 企業 2 新規ガンイメージング剤評価に関する研究
3. 企業 3 開発薬剤の脳血流、糖代謝に及ぼす研究

11 受賞

- (1) 国際的な授賞
- (2) 外国からの授与
- (3) 国内での授賞
 1. 鈴木千恵、第 12 回日本核医学会研究奨励賞、2015 年 11 月

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 動物用 PET/SPECT/CT を用いる小動物イメージング法の確立とその利用

平成 18 年 9 月に本学 RI 実験施設内に米国 GMI (Gamma Medica Idea) 社製動物用 PET/SPECT/CT 装置が導入された。本装置は一つの筐体内に PET、SPECT、CT 装置を内蔵するものであり、小動物を中心として放射性薬剤の体内・脳内動態を測定出来ると共に、各モダリティの画像をコンピューター上で融合画像として表示できるものである。これまで本装置を用いる種々の生理学的、病態機能分析学的研究を実施してきた。このようなインビボイメージング手法の特徴は個体を生かしたまま各種機能イメージングを可能とすることであり、同一個体を経時的に追跡する研究プロトコルを計画することが重要である。さらに、SPECT 装置と PET 装置が一つの筐体内にあることを利用して、PET および SPECT が連続的に収集可能であることをこれまでに示してきた。I-125 を核種として用いて SPECT 撮像を行う場合には先に I-125 による SPECT データ収集後に、引き続き PET イメージングプローブを投与して PET 撮像が可能であり、また、I-125 以外の低～中エネルギーのガンマ線を放出する核種を用いる SPECT 撮像の場合には、先に PET データ収集を行い、その後 SPECT イメージングプローブを投与して SPECT 撮像を行うことでデータ収集が可能であることを示した。これにより、異なる生体機能情報を個体の状態が変化しないような短時間内に連続的に評価可能となる。これらの方法論を用いて本年度は特にラット脳血流量を無採血で定量評価可能な方法論を開発した。これまで脳血流の定量評価には、トレーサー投与と同時に動脈採決を行うことが必須であったが、動脈採血をプラナー画像から定量することが可能であることを示し、これを用い

て脳血流量の定量評価が可能であることを示した。本法は特に新規治療薬の脳血流量に与える影響を継続的に評価したい創薬分野等において特に有用な手法であると考えられる。

また、これに加えてヒト用 3T-MRI 装置とこれに用いる小動物用コイルを作成し、臨床利用もされる種々のシーケンスを小動物に適用することで小動物イメージングを可能とした。特に、ラット用リングコイルを用いて、T1、T2、DWI、ASL、MRS が測定可能であることを示し、学会発表等を行った。現在 MRI 装置を用いた各種パラメーターの定量評価が可能となっており、今後も MRI を用いた機能評価について検討を進めていく予定である。これらを通して、新規イメージング手法等の開発につながっている。

2. 新規がんイメージングプローブ開発

がん治療法選択・効果予測、治療効果の早期判定を目的として、アポトーシス、酸素といったキーワードと関連の深いミトコンドリア機能変化を非侵襲的にかつ、利用の広汎性の高い手法により評価可能なイメージング法の開発を行っている。本研究により新規がん診断用放射性医薬品を開発し、臨床応用可能な治療応答判定システムの確立を目指すものである。これまでに、ミトコンドリア膜電位依存的に集積するイメージング薬剤の開発を目的として、また、今般の Mo-99 の供給不足のような事態の回避が可能で、利用の広汎性の高い放射性ヨウ素で標識された薬剤開発を計画して検討を行っている。従前よりインビトロにおいてミトコンドリア膜電位の測定剤として使用されていた、H—3-tetraphenylphosphonium (H-3-TPP) の誘導体として I-125-ITPP をデザインし、合成検討を行い、上記の動物用 SPECT 装置を用いてインビボで腫瘍イメージングについて画像評価を行ったところ、これらの化合物は排出輸送機構により細胞外へ排出されているものと考えられた。そこで、本年度は、この点を改良すべくドラッグデザインを施し、P-gp の阻害剤であるスチルベンをその構造に導入した I-125-DESP を開発した。腫瘍細胞を用いた取込実験では、I-125-DDP に比べて 6.7 倍高い取込を示すとともに、P-gp に一定の阻害効果を示して細胞内に蓄積し、本薬剤デザインの POC が得られた。インビボ試験の結果、肝臓に高く集積し、残念ながら腫瘍への取り込みは低値を示した。引き続き新規化合物開発を行うとともにその体内動態などを評価することによりその有効性について検討を行っていく。

3. 新規中枢機能イメージングプローブ開発とその利用

中枢神経疾患の画像評価を目的として、特にアセチルコリンニコチン受容体のイメージング法開発に関する検討を行っている。これまで、県西部浜松医療センター先端医療技術センターとの共同研究により中枢性ニコチン受容体 $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプの臨床でのイメージング研究を遂行するとともに、 $\alpha 7$ サブタイプを対象とした C-11 標識 MeQAA の安定供給についても、合成法の確立を行ってきた。今年度も引き続き本方法を用いてメディカルフォトンクス研究センター尾内教授および精神科鈴木准教授らと臨床研究を遂行している。

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. 種々のイメージング対象に関し、それぞれ最適なイメージングプローブを開発している。新規化合物開発を目的とするため、国内外に報告のないものであり、その独自性は高いものと考えている。また、こ

れらイメージングプローブを用いた評価系の開発も同時に行っている。今後さらに、これらイメージング手法のエビデンス蓄積を目的として、インビトロ、インビボにおける基礎的検討を行い、その有用性を評価したい。また、すぐに臨床応用が可能というわけにはいかないものの、今後、安全性試験等を行い、その安全性・有効性が確認できれば臨床への利用性も高まるものと期待している。

15 新聞、雑誌等による報道