

光量子医学研究センター

ゲノムバイオフィotonics研究分野

1 構 成 員

	平成19年3月31日現在
教授	1人
助教授	0人
講師（うち病院籍）	0人（ 0人）
助手（うち病院籍）	2人（ 0人）
医員	0人
研修医	0人
特別研究員	1人
大学院学生（うち他講座から）	0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）	1人
合 計	5人

2 教員の異動状況

- 間賀田泰寛（教授）（H13. 1. 1～現職）
- 小川美香子（助手）（H13. 10. 1～現職）
- 淵上 剛志（助手）（H18. 4. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成18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	19.33
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0編
(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
(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

(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. Ogawa M, Tatsumi R, Fujio M, Katayama J, Magata Y.: Synthesis and evaluation of [(125)I]I-TSA as a brain nicotinic acetylcholine receptor alpha(7) subtype imaging agent. Nucl Med Biol 33: 311-316, 2006.
2. Ogawa M, Magata Y, Kato T, Hatano K, Ishino S, Mukai T, Shiomi M, Ito K, Saji H.: Application of [¹⁸F]FDG-PET for monitoring the therapeutic effect of anti-inflammatory drugs on stabilization of vulnerable atherosclerotic plaques. J Nucl Med 47: 1845-1850, 2006.

インパクトファクターの小計 [7.11]

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. IOgawa K, Mukai T, Arano Y, Otaka A, Ueda M, Uehara T, Magata Y, Hashimoto K, Saji H.: Rhemium-186-monoaminemonoamidedithiol-conjugated bisphosphonate derivatives for bone pain palliation. Nucl Med Biol 33: 513-520, 2006.
2. Uehara T, Uemura T, Hirabayashi S, Adachi S, Odaka K, Akizawa H, Magata Y, Irie T, Arano Y.: Technetium-99m-labeled long chain fatty acid analogues metabolized by beta-oxidation in the heart. J Med Chem 50: 543-549, 2007.
3. Hosokawa R, Kambara N, Ohba M, Mukai T, Ogawa M, Motomura H, Kume N, Saji H, Kita T, Nohara R.: A catheter-based intravascular radiation detector of vulnerable plaques. J Nucl Med 47: 863-867, 2006.

インパクトファクターの小計 [12.22]

(3) 総 説

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. ライフサイエンスのためのアイソトープ測定機器 (第五シリーズ) "ライフサイエンスにおけるイメージング I. PET薬剤と動物用イメージング装置"RADIOISOTOPES 55(7) 405-418.

インパクトファクターの小計 [0.00]

4 特許等の出願状況

	平成18年度
特許取得数 (出願中含む)	1件

1. 発明者：間賀田泰寛，小川美香子，松島芳隆，塚田秀夫，簗野健太郎 特許の名称：診断用薬剤特願2006-232386 平成18年8月29日

5 医学研究費取得状況

	平成18年度
(1) 文部科学省科学研究費	7件 (628万円)
(2) 厚生科学研究費	1件 (400万円)
(3) 他政府機関による研究助成	3件 (560万円)
(4) 財団助成金	3件 (400万円)

(5) 受託研究または共同研究	1件	(120万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	1件	(100万円)

(1) 文部科学省科学研究費

- 間賀田泰寛 基盤研究 (B) (一般) 代表 ガン治療効果予測を可能とする指標および放射性薬剤の開発－酸素効果を中心として 17-19年度 210万円
- 間賀田泰寛 萌芽研究 代表 統合失調症の定量的評価を目的とする分子イメージング法の開発研究 17-18 120万円
- 小川美香子 若手B 代表 神経細胞選択的なエネルギー代謝活動イメージング法の開発 140万円
- 淵上剛志 若手スタートアップ 代表 統合失調症の画像診断を目的としたNMDA受容体イメージング剤の開発 138万円
- 間賀田泰寛 基盤研究 (B) (一般) 分担 (代表 金沢大学 川井恵一) 脳内神経変性疾患に対する再生医療効果判定を可能にする新規放射性診断薬の開発 17-20年度 20万円
- 間賀田泰寛 基盤研究 (B) (一般) 分担 (代表 阪原晴海) ミトコンドリア膜電位依存的腫瘍集積性を示す放射性薬剤の集積意義と新規薬剤への展開 17-19年度 0万円
- 間賀田泰寛 基盤研究 (C) 分担 (代表 青木克憲) tissue dysoxiaの画像解析と蘇生法の検討 18-19年度 0万円

(2) 厚生科学研究費

- 小川美香子 萌芽の先端医療技術推進研究事業 代表 核医学的手法による血管内不安定プラーク治療薬開発支援システムの構築 400万円

(3) 他政府機関による研究助成

- 間賀田泰寛 連携融合事業 代表 フォト・アクティブ・ドラッグの創薬開発システムの構築と開発研究についての連携融合事業 460万円
- 間賀田泰寛 「分子イメージング研究プログラム」に関する高度専門人材育成事業 分担 (代表 寺川進) 霊長類を中心とした疾患モデル動物を用いた分子イメージング研究に係る人材育成 事業総計2500万円
- 間賀田泰寛 21世紀COEプログラム 分担 (代表 寺川進) メディカルフォトンクス 100万円

(4) 財団助成金

- 間賀田泰寛 財団法人喫煙科学研究財団 2006年度助成研究 代表 特定研究「長期ニコチン受容体刺激により誘発される生体機能変化」中枢型ニコチン受容体インビボイメージングプローブの開発と受容体機能変化の解析 200万円
- 小川美香子 医用原子力技術財団 平成18年度「医用原子力技術に関する研究助成」 代表 アルツハイマー病の早期診断を目的としたニコチン性アセチルコリン受容体7サブタイプイメージング剤の開発 100万円

問賀田泰寛 財団法人先進医薬研究振興財団 平成18年度（第5回）循環医学分野一般研究助成 代表 放射線・核医学的手法による脳虚血時の病態理解とグリア細胞の役割 100万円

(5) 受託研究または共同研究

問賀田泰寛 三共株式会社 120万円

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	3件
(3) 学会座長回数	0件	2件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	0件	2件
(6) 一般演題発表数	4件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

口頭発表

Ogawa M, Magata Y, Kato T, Hatano K, Ito K, Ishino S, Mukai T, Shiomi M, Saji H.: Application of [18F]FDG-PET for monitoring the therapeutic effect of anti-inflammatory drug on stabilization of vulnerable atherosclerotic plaques. 53th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, Jun 4-7, 2006 (San Diego, USA)

ポスター発表

Uehara T, Hirabayashi S, Uemura T, Odaka K, Magata Y, Akizawa H, Irie T, Arano Y.: A Tc-99m-labeled long chain fatty acid analog metabolized by the heart 53th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, Jun 4-7, 2006 (San Diego, USA)

Ogawa M, Mikata E, Magata Y.: Synthesis and Evaluation of a New Imaging Agent for Central Nicotinic Acetylcholine Receptor $\alpha 7$ Subtype. Fifth Annual Meeting of the Society for Molecular Imaging, Aug 30-Sep 2, 2006 (Hawaii, USA)

Hatano K, Sekimata K, Ogawa M, Abe J, Laquintana V, Denora N, Latrofa A, Trapani G, Liso G, Biggio G, Serra M, Magata Y, Ito K.: Radiosynthesis and In Vivo Evaluation of O- [11C] Methylated Imidazopyridine Derivatives as a Positron Emission Tomography Tracer For Peripheral Benzodiazepine Receptors Fifth Annual Meeting of the Society for Molecular Imaging, Aug 30-Sep 2, 2006 (Hawaii, USA)

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

間賀田泰寛 第57回静岡県核医学談話会（2006年12月，静岡）初心者の為の基礎講座Ⅱ「核医学検査における放射性医薬品の基礎」

小川美香子 PETサマーセミナー2006（2006年8月，名古屋）「血管内不安定プラーク画像化の試み」

小川美香子 第40回腫瘍・免疫核医学研究会（2006年9月，浜松）「2006SNM報告：腫瘍を標的とする放射性薬剤の動向」

4) 座長をした学会名

間賀田泰寛 第46日本核医学会学術総会（2006年11月，鹿児島）口演「心・血管・動脈硬化」

間賀田泰寛 PET化学ワークショップ2007（2007年2月，館山）口演「「てびき」第3版解説その2」

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

間賀田泰寛 日本心臓核医学会評議員

間賀田泰寛 PET化学ワークショップ幹事

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）	0件	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

Ann Nucl Med（日本） 1回

Biological Pharm Bull（日本） 3回

Nucl Med Commun（EU） 3回

Eur J Nucl Med（EU） 1回

9 共同研究の実施状況

	平成18年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	6件
(3) 学内共同研究	2件

(2) 国内共同研究

半田 宣弘（神戸市立市民病院）核医学的手法による心不全の病態解明と治療効果・予後評価法開発に関する研究

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

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

伊藤 健吾（国立長寿医療研究センター）動脈硬化ウサギを用いるPETイメージング法の開発
 旗野健太郎（国立長寿医療研究センター）新規中枢性レセプターイメージング剤の開発研究
 尾内 康臣（県西部浜松医療センター）小動物PETによる脳代謝機能変化に関する研究

(3) 学内共同研究

青木 克憲（救急医学）TissueDysoxiaの蘇生に関する実験的検討
 佐藤 康二（解剖学）動脈硬化イメージングに関する検討

10 産学共同研究

	平成18年度
産学共同研究	4件

1. 浜松ホトニクス 脳ニコチンレセプターイメージング剤の開発
2. 大正製薬
3. 三菱ウエルファーマ ヨウ素標識ニコチンレセプターイメージング剤の開発
4. 三共株式会社

11 受賞

(1) 国際的な授賞

小川美香子 Young Investigator Award, Cardiovascular council, 1st Place (Society of Nuclear Medicine, 2006) Application of [18F]FDG-PET for monitoring the therapeutic effect of anti-inflammatory drug on stabilization of vulnerable atherosclerotic plaques.

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 静脈内投与可能なO-15標識酸素ガスの開発と小動物におけるOEFの測定

脳の酸素摂取率（Oxygen Extraction Fraction;OEF）の変動は脳循環障害の程度と密接に関連しており，脳循環疾患の診断にOEF測定が幅広く行われている。OEF測定にはその分子構造の単純さのため酸素分子以外の化合物を用いることは出来ず，臨床においては，半減期2分のポジトロン産生核種である¹⁵O標識酸素ガス（[¹⁵O] O₂）吸入法を行い，脳内放射能分布をポジトロン断層撮像装置（Positron Emission Tomography;PET）により撮像することでOEFを算出する方法が用いられている。しかし，ラットやマウス等の小動物で吸入法を行うことは技術的に非常に困難である。そこで，小動物モデルにおけるOEF測定法の開発を目的として，静脈内投与可能な[¹⁵O] O₂製剤（injectable酸素）を開発し，ラットにおいて初めて脳局所OEF測定を可能とし，臨床的に観察される脳梗塞初期の貧困還流とそれに続く贅沢還流をラットモデルでも観察することでできた。昨年度よりこれを用いて慢性高血圧と脳梗塞との関連性を検討することとし，自然発症高血圧ラット（SHR）に中大脳動脈閉塞術を施行し，閉塞一時間後の脳酸素代謝を測定した。その結果，SHRの障害側では脳酸素代謝率が健側の62%まで顕著に低下し，健側においても正常血圧ラットと比べて明らかな低下を示した。また，閉塞7時間後の脳梗塞体積はSHRで有意に増加した。以上より，

慢性高血圧では脳虚血発症後の機能的障害の進行が速やかであることが示され、慢性高血圧患者において予後不良を生じる可能性が示された。

2. 脳内ニコチン性アセチルコリン受容体イメージング剤の開発

脳内ニコチン性アセチルコリン受容体は、記憶・学習・認知に重要な役割を果たすと考えられている。そこで、これらの受容体における変化に基づく各種脳神経疾患の核医学診断を目的として、ニコチン受容体に高い親和性を持つ放射性ヨウ素標識薬剤の開発を計画した。これまでに、脳内ニコチン受容体の主なサブタイプの一つである $\alpha_4\beta_2$ 受容体のPET用イメージング剤[^{11}C]5Me-A-85380やSPECT用イメージング剤[^{123}I]5I-A-85380を開発した。もう一つのサブタイプである α_7 受容体のイメージング剤に関してはいくつかの検討が行われているものの、これまでのところ、有用な化合物が報告されていない。そこで、新規 α_7 受容体イメージング剤の開発を目的として、生薬から抽出された α_7 受容体親和性を有する化合物を母体構造として、誘導体化を行い、種々の化合物合成を行った。得られた化合物をインビトロラジオレセプターアッセイによりスクリーニングを行ったところ、 α_7 受容体への高い親和性を有する化合物を見出した。さらに光学分割を行い、R体がS体に比べて高い親和性を有することを見出した。また、C-11標識法を確立し、マウス体内動態を検討したところ、マウスでは α_7 受容体が多いと報告されている海馬にR体が高い取り込みを示し、阻害剤投与することでその結合は低下した。これらのことから本化合物の脳内 α_7 受容体イメージング剤としての可能性が示された。現在本化合物の選択性評価とサル脳内動態試験を実施している。

3. 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。平成18年度中は本装置の使用訓練を中心として運用を行い、要求通りの性能であることを確認した。また、これまでの小動物イメージングは麻酔下で行われることが一般的であったが、特に脳内機能イメージング剤を用いる検討の際には麻酔の影響が大きく出ることが予想される。そこで無麻酔下で測定することを計画し、F-18-FDGを用いてラット脳糖代謝を定量評価した。その結果、所期の通り麻酔下より高い脳糖代謝率を示し、薬剤負荷による反応性も麻酔下より敏感であることが示された。

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. 脳内ニコチン性アセチルコリン受容体イメージング剤の開発

脳内ニコチン性アセチルコリン α_7 サブタイプのイメージング剤開発を目的として化合物合成を行った。その結果、インビトロでは高い親和性を有する化合物を開発することが出来た。さらにC-11標識法を確立し、マウス脳内で α_7 受容体に結合していることが示された。

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

1. 上記の各研究項目に関し，それぞれ最適な放射性化合物あるいはイメージング試薬を開発している。これらはいずれも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。今後さらにインビトロ，インビボにおける基礎的検討を行い，これら化合物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，毒性試験等を行い，その安全性が確認されれば臨床への利用性も高まるものと期待している。