

# メディカルフォトニクス研究センター 応用光医学研究部門

## 分子病態イメージング研究室

### 1 構 成 員

	平成 25 年 3 月 31 日現在
教授	1 人
准教授	1 人
講師（うち病院籍）	0 人 (0 人)
助教（うち病院籍）	1 人 (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	1 人
大学院学生（うち他講座から）	2 人 (1 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）	5 人
合計	11 人

### 2 教員の異動状況

間賀田 泰寛（教授）(H14.1～現職)

小川 美香子（准教授）(H14.10～H19.3 准教授 H19.4～現職)

高島 好聖（助教）(H23.3～現職)

### 3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 24 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	17.13
(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）	3 編 (3 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

- 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）
- 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. Hirata M, Kanai Y, Naka S, Yoshimoto M, Kagawa S, Matsumuro K, Katsuma H, Yamaguchi H, Magata Y, Ohmomo Y. A useful EGFR-TK ligand for tumor diagnosis with SPECT: development of radioiodinated 6-(3-morpholinopropoxy)-7-ethoxy-4-(3'-iodophenoxy)quinazoline. *Ann Nucl Med*. 2013 Mar 15.
  2. Kojima C, Nishisaka E, Suehiro T, Watanabe K, Harada A, Goto T, Magata Y, Kono K. The synthesis and evaluation of polymer prodrug/collagen hybrid gels for delivery into metastatic cancer cells. *Nanomedicine*. S1549-9634(13)00010-5, 2013
  3. Kojima C, Suehiro T, Watanabe K, Ogawa M, Fukuhara A, Nishisaka E, Harada A, Kono K, Inui T, Magata Y. Doxorubicin-conjugated dendrimer/collagen hybrid gels for metastasis-associated drug delivery systems. *Acta Biomater*. 9(3):5673-80, 2013.
  4. Fuchigami T, Takano A, Gulyás B, Jia Z, Finnema SJ, Andersson JD, Nakao R, Magata Y, Haratake M, Nakayama M, Halldin C. Synthesis and evaluation of 2-chloro -[(S)-{(S)-1-[<sup>11</sup>C]methylpiperidin-2-yl} (phenyl)methyl]3-trifluoromethyl-benzamide ([<sup>11</sup>C]N-methyl-SSR504734) as a PET radioligand for glycine transporter 1. *EJNMMI Res*. 9;2(1):37, 2012.
  5. Makita R, Yamashita M, Fujie M, Yamaoka M, Kiyofuji K, Yamada M, Yamashita J, Tsunekawa K, Asai K, Suyama T, Toda M, Tanaka Y, Sugimura H, Magata Y, Ohnishi K, Nakamura S. Researches on phospha sugar analogues to develop novel multiple type molecular targeted antitumor drugs against various types of tumor cells. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, in press (2012).

インパクトファクターの小計 [17.13]

### (2-1) 論文形式のプロシーディングズ

### (2-2) レター

### (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. 小川美香子、第16章 近赤外蛍光アクチベータブルプローブによるインビボ癌イメージング、化学同人バイオサイエンスシリーズ『がんイメージングのすべて』、2012
  2. 小川美香子、アクチベータブル近赤外蛍光プローブの創製による蛍光がんイメージング、実験医学、30(7)、1087-1093、2012
  3. 小川美香子、6.1 医療に用いる光技術(1)、光化学の事典、2012
- 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）
- 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

(4) 著書

(5) 症例報告

4 特許等の出願状況

	平成24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、PCT/JP2011/054195（平成23年2月24日出願）出願国 日本、欧洲（独、仏、英）・米国・中国

5 医学研究費取得状況

（万円未満四捨五入）

	平成24年度	
（1）文部科学省科学研究費	8件	（1,126万円）
（2）厚生労働科学研究費	2件	（743万円）
（3）他政府機関による研究助成	2件	（665万円）
（4）財団助成金	1件	（200万円）
（5）受託研究または共同研究	3件	（1116万円）
（6）奨学寄附金その他（民間より）	1件	（50万円）

（1）文部科学省科学研究費

- ・ 間賀田泰寛（代表者）基盤研究(B)、ミトコンドリア機能変化に着目したがん治療応答の新規画像法開発、平成22～24年度、250万円（24年度分）
- ・ 間賀田泰寛（代表者）挑戦的萌芽、分子標的イメージングから分子標的放射線内用療法への展開、平成23～24年度、130万円（24年度分）
- ・ 小川美香子（代表者）若手研究(A)、不安定プラーカの診断・薬物治療効果評価を合目的的に施行するためのシステムの構築、平成24～26年度、450万円（平成24年度）
- ・ 高島好聖（代表者）若手研究(B)、高比放射能C-11標識体を得ることが可能な簡便な新規合成法の開発とその応用、平成24～25年度、156万円（24年度分）
- ・ 堀俊博（代表者）若手研究(B)、アポトーシス検出を目指した新規イメージングプローブの創製、平成23～24年度、100万円（23年度分）
- ・ 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、平成22～24年度、10万円（24年度分）（代表者、尾内康臣）
- ・ 小川美香子（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、平成22～24年度、10万円（24年度分）（代表者、尾内康臣）
- ・ 間賀田泰寛（分担者）挑戦的萌芽研究、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、平成23～24年度、20万円（24年度分）（代表者、井原勇人）

（2）厚生労働科学研究費

- ・ 間賀田泰寛（分担者）厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）中性脂肪蓄積心筋血管症の診断法、治療法の実用化に関する研究「放射性標識脂肪酸誘導体を用いる薬効評価に関する研究」平成24～27年度、138万円（24年度分）、分担（代表者、大阪大学医学部平野

賢一)

- ・ 小川美香子（代表者）厚生労働科学研究費補助金・医療機器開発推進研究事業、特異性・汎用性に優れた動脈硬化不安定plaques分子イメージング剤の開発、平成23年度-平成24年度、604.5万円（平成24年度）

（3）他政府機関による研究助成

- ・ 間賀田泰寛（代表者）小動物から靈長類までのPET研究人材育成、文部科学省分子イメージング研究戦略推進プログラム高度専門人材育成事業、平成27年3月31日まで 代表、615万円
- ・ 間賀田泰寛（代表者）脳神経疾患の解明と早期診断を指向したニコチン受容体 $\alpha 7$ サブタイプイメージングプローブの開発、JST研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラムA-STEP、FS探索タイプ 平成24～25年度、代表、50万円（平成24年度分）

（4）財団助成金

- ・ 間賀田泰寛、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24～26年度、代表、200万円（平成24年度分）

（5）受託研究または共同研究

- ・ 間賀田泰寛（代表者）SPECTおよびPETを用いた脳イメージングの薬効評価系としての有用性に関する研究 企業 平成25年3月31日まで 代表1,022万円（平成21年度より）
- ・ 間賀田泰寛（分担者）開発薬剤の脳血流、糖代謝に及ぼす研究 企業 平成24～26年度 分担 76万円（代表 医学部梅村和夫）
- ・ 間賀田泰寛（代表者）新規ニコチン受容体イメージングプローブの探索研究 企業 平成24～25年度 代表18万円

## 6 新学術研究などの大型プロジェクトの代表、総括

小川美香子（代表者）JST・研究成果展開事業・産学共創基礎基盤研究、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、平成23年12月～平成29年3月、代表者、1,307万円（平成24年度）

## 7 学会活動

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

小川美香子、In vivo molecular imaging by various modalities., 慶北一浜松合同医学シポジウム,  
September 26, 2012, Hamamatsu.

3) 國際学会・會議等でのシポジウム発表

4) 國際学会・會議等での座長

5) 一般発表

口頭発表

- ・小川美香子 Development of  $^{111}\text{In}$ -labeled liposomes for vulnerable atherosclerotic plaque imaging.  
World Molecular Imaging Conference 2012, September 5-8, 2012, Dublin.

- ・高島好聖 One-pot sequential reaction: simple and efficient methodology for the preparation of  
 $^{11}\text{C}$ -labeled molecular framework International Isotope Society 2012 Sep 9-13, Heidelberg

ポスター発表

- ・小川美香子 Nicotine treatment changes the  $[^{18}\text{F}]$ FDG and  $[^{18}\text{F}]$ 2FA uptake level to cultured macrophages., Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Annual Conference 2012, April 17-19, 2012, Chicago.

- ・小川美香子 Development of  $^{111}\text{In}$ -labeled phosphatidylserine liposomes for detection of atherosclerotic plaques. 2012 Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, June 9-13, 2012, Miami

- ・高島好聖 Efficient Synthesis of  $[^{11}\text{C}]$ Am80, a PET probe for a retinoic acid receptor, via a novel rapid Pd0-mediated methoxy $[^{11}\text{C}]$ carbonylation using boronic acid ester and  $[^{11}\text{C}]$ carbon monoxide in MeOH-DMF under atmospheric pressure World Molecular Imaging Conference 2012, September 5-8, 2012, Dublin.

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

- ・間賀田泰寛、日本分子イメージング学会開催、平成 24 年 5 月 24~25 日、アクトシティ浜松 浜松

2) 学会における特別講演・招待講演

- ・間賀田泰寛、小動物インビオイメージング研究の現状と展望について、小動物イメージング研究会、基調講演平成 24 年 7 月 28 日、札幌

- ・間賀田泰寛、放射性医薬品の化学構造と体内動態 日本医学放射線技術学会専門講座 教育講演、平成 24 年 4 月 15 日、横浜

- ・間賀田泰寛、放射性医薬品の概要、第 12 回日本核医学会春季大会核医学基礎セミナー共通プログラム、教育講演 平成 24 年 4 月 27 日、東京

- ・間賀田泰寛、Living Whole Body Imaging using Radioisotopes- from molecular biology to clinical studies - 高柳シポジウム 招待講演 平成 24 年 11 月 28 日、浜松

- ・間賀田泰寛、脳および腫瘍を対象とする分子イメージング薬剤の開発 日本核医学会関東甲信

越地方会 招待講演、平成 25 年 1 月 26 日、東京

- ・小川美香子、In vivo molecular imaging by Cerenkov luminescence imaging (CLI)、第 7 会 IVIS ユーザー会、2012 年 10 月 5 日、東京
- ・小川美香子、Seeing Cancer in a New Light: The development of activatable optical imaging probes for in vivo imaging, For the Better Forum 2012、2012 年 11 月 5 日、東京
- ・小川美香子、インビボ分子イメージングで探る生体機能、静岡三大学連携講義「分子イメージングの最前線」、2012 年 12 月 10 日、静岡
- ・小川美香子、生体イメージング研究が切り開く個別化医療、金沢大学戦略的研究推進プログラム（拠点形成型）次世代重点研究プログラム学術講演会、2013 年 1 月 25 日、金沢

3) シンポジウム発表

- ・小川美香子、Development of new molecular imaging probes for in vivo atherosclerotic plaque imaging、第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2012 年 7 月 19-20 日、福岡

4) 座長をした学会名

間賀田泰寛、日本分子イメージング学会、平成 24 年 5 月 24~25 日、アクトシティ浜松 浜松

小川美香子、日本分子イメージング学会、平成 24 年 5 月 24~25 日、アクトシティ浜松 浜松

間賀田泰寛、第 52 回日本核医学会、平成 24 年 10 月 11~13 日、札幌

間賀田泰寛、小動物イメージング研究会、平成 25 年 2 月 3 日、北海道大学、札幌

高島好聖、放射性医薬品・画像診断薬研究会、平成 24 年 12 月 15 日、京都

高島好聖、PET 化学ワークショップ、平成 25 年 2 月 8-10 日、大分

(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、日本核医学会 評議員

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

間賀田泰寛、放射性医薬品画像診断薬研究会 世話人

間賀田泰寛、小動物イメージング研究会 世話人

間賀田泰寛、日本核医学会中部地方会世話人

間賀田泰寛、浜松核医学カンファレンス世話人

小川美香子、World Molecular Imaging Conference, Program Committee

小川美香子、American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Senior Editorial Board

## 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

(1) 国内の英文雑誌等の編集

(2) 外国の学術雑誌の編集

(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 24 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	4 件

### (1) 国際共同研究

### (2) 国内共同研究

- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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

### (3) 学内共同研究

- ・ 尾内 康臣（分子イメージング先端研究センター） 小動物 PET による脳代謝機能変化に関する研究
- ・ 岡崎 茂俊（メディカルフォトニクス研究センター） 新規 PDT 薬の探索研究
- ・ 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
- ・ 松島 芳隆（化学） 新規イメージングプローブの合成研究

## 10 産学共同研究

	平成 24 年度
産学共同研究	6 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 新規イメージング剤開発に関する研究
3. 企業 3 インビボ新規評価系に関する研究
4. 企業 4 動脈硬化インビボ評価法に関する研究
5. 企業 5 脳機能画像化法に関する研究
6. 企業 6 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

## 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、同一個体を経時に追跡する研究プロトコー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。これらの方針論を用いて本年度は数社の製薬企業との共同研究を実施した。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。本年度は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た。そこで、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、合成検討を行ったところ、予定していた合成ルートと異なる合成法を取ることで、I-125-ITPP の合成に成功した。本化合物を用い、上記の動物用 SPECT 装置を用いてマウスにおける画像評価を行ったところ、正常部位としてはミトコンドリア膜電位が高いことで知られている心筋に投与初期から高い取り込みを示し、投与 24 時間後には周辺臓器からも放射能がクリアランスされ明瞭な心筋イメージング像が得られた。また、さらに短時間内でイメージングを可能とする化合物開発を目的として、IDPP、IMPP を合成し、それらの構造と体内動態について比較検討した。その結果、IDPP がバックグラウンドからの早い放射能クリアランスを示した。しかしながら、インビボで腫瘍イメージングについて検討を行ったところ、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、今後さらにこの点について改良を加えて薬剤の開発を進める予定である。

### 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。今年度は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目的とした。イメージングプローブとしてF-18標識2FAを用いることとし、標識反応について検討を行い、臨床利用可能な合成法を確立した。これに基づき倫理委員会に必要な無菌試験等を行い、データを収集し、県西部浜松医療センター倫理委員会にてその臨床利用を承認頂き、正常ボランティアでの試験を開始した。さらに新規ニコチン受容体イメージングプローブの臨床応用を目的として、浜松ホトニクスPETセンターとの共同研究により、 $\alpha 4\beta 2$ サブタイプを対象としたC-11標識5MAおよび $\alpha 7$ サブタイプを対象としたC-11標識MeQAAの安定供給に向けた自動合成装置による合成法の確立と、それぞれの化合物について安全性試験を行った。その結果、通常の投与量における化学量では毒性量に対して必要な安全マージンが確保できることが示された。その結果を元に、メディカルフォトニクス研究センター尾内康臣教授と共に本イメージングプローブのFirst in Human試験を実施し、対象とする受容体画像を得ることが出来た。

#### 4. 動脈硬化不安定プラーカイメージングプローブの開発

メタボリックシンドロームは動脈硬化の原因となり、さらに動脈硬化病変に生じる不安定plaerは、心筋梗塞や脳梗塞を引き起す。一方、動脈硬化病変が進行しても安定plaerであればこのような病態を生じない。したがって、動脈硬化性疾患の予防のためには、不安定plaerを早期に検出し治療を行うことが重要である。本研究では、分子標的化機能性リポソームを基盤とした、不安定plaerの分子イメージング剤を開発する。平成21年度までに、蛍光標識リポソームを作成し培養マクロファージにて蛍光顕微鏡にて観察を行い、100-200nmのリポソームはマクロファージに取り込まれることを見いたした。この結果を基に平成22年度は、リポソームに表面修飾を施しマクロファージへの標的性を高める検討を行った。すなわち、不安定plaerに存在するマクロファージは、フォスファチジルセリン(PS)を認識しPSを発現した細胞を取り込むことが知られていることから、構成脂質としてPSを組み込んだリポソームを作成した。作成したリポソームは、<sup>111</sup>Inを内包することにより放射性標識をした。放射化学的収率は98%であり、極めて効率よく標識することに成功した。次に、作成したリポソームを用い、培養マクロファージへの取り込みについて、定量的に検討を行った。この結果、100nmのPS修飾リポソームでは、100nmの非修飾リポソームおよび200nmのPS修飾リポソームに比較し、有意に高く取り込まれることがわかった。そこで、作成したリポソームをマウスに投与し体内動態を検討したところ、PS標識リポソームは非標識リポソームに比較し脾臓への蓄積が少なく、細網内皮系への取り込みが少ないと考えられた。今後、動脈硬化モデル動物であるapoEノックアウトマウスやWHHLウサギを用い、解剖法さらにSPECTにて検討していく予定である。

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

- 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を行っているが、中枢性ニコチン受容体 $\alpha 7$ サブタイプのヒトでのイメージング研究を開始した。

### 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關し、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、その獨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・有効性が確認され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