

# 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 14 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 （ 人）
助手（うち病院籍）	0 人 （ 人）
医員	0 人
研修医	0 人
特別研究員	0 人
大学院学生（うち他講座から）	0 人 （ 人）
研究生	0 人
外国人客員研究員	0 人
技官（教務職員を含む）	0 人
その他（技術補佐員等）	0 人
合 計	1 人

### 2 教官の異動状況

間賀田泰寛（教授）昇任（H14.1.1～現職）

### 3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 13 年度
(1) 原著論文数（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
(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）	0 編 （ 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 （ 編）
そのインパクトファクターの合計	0
(6) 国際学会発表数	0 編

#### (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

## (2) 論文形式のプロシーディングズ

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

## (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

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

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

## (5) 症例報告

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

## (6) 国際学会発表

### 4 特許等の出願状況

	平成 13 年度
特許取得数（出願中含む）	0 件

### 5 医学研究費取得状況

	平成 13 年度
(1) 文部科学省科学研究費	0 件 ( 万円)
(2) 厚生科学研究費	0 件 ( 万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0 件 ( 万円)
(4) 財団助成金	0 件 ( 万円)
(5) 受託研究または共同研究	0 件 ( 万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	0 件 ( 万円)

### 6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

### 7 学会活動

	平成 13 年度
(1) 特別講演・招待講演回数	0 件
(2) 国際・国内シンポジウム発表数	0 件
(3) 学会座長回数	0 件
(4) 学会開催回数	0 件
(5) 学会役員等回数	2 件

#### (5) 役職についている学会名とその役割

1. 間賀田泰寛 日本心臓核医学会 評議員
2. 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

	平成 13 年度
学術雑誌編集数	0 件

### 9 共同研究の実施状況

	平成 13 年度
(1) 国際共同研究	0 件
(2) 国内共同研究	3 件
(3) 学内共同研究	0 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

## 10 産学共同研究

	平成 13 年度
産学共同研究	0 件

## 11 受 賞（学会賞等）

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. Tc-99 m 標識長鎖脂肪酸の開発とその心機能診断薬としての評価に関する研究

心筋におけるエネルギー産生系としての脂肪酸代謝は心筋がその機能を維持するために根元的な生化学的反応であり、診断対象組織の質的診断を目的とする核医学検査において、この心筋脂肪酸代謝機能評価は重要な診断目標である。事実、我国においても C-11-パルミチン酸を用いた PET 診断、I-123-BMIPP を用いた SPECT 診断が行われており、被験者の治療指針に大して有益な情報を与えている。しかしながら、心筋疾患は緊急を要する症例が多く、医薬品メーカーから供給される I-123 製剤や院内サイクロトロンを必要とする PET 製剤では緊急性、利便性という観点から使用しづらく、ジェネレーターシステムにより容易に得られる Tc-99m を用いて同様の診断が可能となることが強く望まれている。我々はこれまでに肝細胞内で中鎖脂肪酸として認識され  $\beta$  酸化を受ける中鎖脂肪酸誘導体である MAMA-HA の開発に成功しているが、その結果を元に、MAMA 骨格に種々の炭素鎖の長さを有する脂肪酸誘導体を合成し、その Tc 標識体を用いて動物体内分布を比較検討し、炭素鎖 15 を有する長鎖脂肪酸 (MAMA-HDA) が最も高い心筋への取り込みを示すことを見いだした。さらに、その化合物が実際に心筋細胞により  $\beta$  酸化を受けているのかどうかを確認するために、成熟ラット心筋より調整した心筋細胞を用いる代謝実験を行い、MAMA-HDA は心筋により代謝され炭素鎖の短い MAMA 誘導体に代謝されていることが示唆された。

(間賀田泰寛)

### 2. 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、半減期二分のポジトロン産生核種である  $^{15}\text{O}$  標識酸素ガス ( $[^{15}\text{O}]\text{O}_2$ ) 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

常に困難であり、これまでに小動物モデルにおける  $[^{15}\text{O}] \text{O}_2$  ガスを用いた OEF 測定は報告されていない。そのため、臨床で広く行われている OEF による脳機能評価は小動物における基礎実験に裏打ちされたものではなく、経験則の域を出ていない。加えて、最近の遺伝子技術の発展によりラットやマウス等の小動物においてノックイン、ノックアウトなどの様々なトランスジェニックモデルの作成が可能となったことに伴い、小動物モデルにおける OEF 測定法の開発が強く望まれるようになってきた。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  $[^{15}\text{O}] \text{O}_2$  製剤を開発し、ラットにおいて世界で初めて脳局所 OEF 測定を可能とした。この結果は脳循環障害の本態解明への基礎研究における重要なツールを与えるものと考えられる。また、本酸素ガス製剤を用いることにより肺での放射能の影響を考慮する必要がなくなるため従来吸入法が可能であった中、大動物においても OEF 測定範囲の拡大を実現し、さらに非麻酔下における脳局所 OEF 測定を可能とする可能性を有していると考えられる。

(間賀田泰寛)

### 3. 特異的体内動態を指向する新規 MRI 造影剤の開発

センチネルリンパ節は腫瘍周囲のリンパ液が最初に流入するリンパ節として定義され、癌細胞が最初にリンパ節転移を起こす部位といわれている。従ってこのリンパ節の発見を正確に行うことができれば、患者の負担が軽減され、QOL (生活の質) の向上に繋がる。そこで、核磁気共鳴イメージング (MRI) によるセンチネルリンパ節検出を計画し、リンパ節移行性 MRI 造影剤の開発を行っている。リンパ管への移行性は一般に化合物の分子サイズが大きく影響するといわれており、5nm 以下ではリンパ管にとどまらず、100nm 以上ではリンパ管に入りにくいとされている。そこでまず、種々の粒子径作成の可能性がある PLGA 粒子を用いて、その中に強い常磁性体であるガドリニウムイオン ( $\text{Gd}^{3+}$ ) を封入することを試みた。さらに、種々の粒径を得ることのできる Dextran に  $\text{Gd}^{3+}$  を結合させた化合物を作成することを計画し、一方で Dextran に結合し他方に  $\text{Gd}^{3+}$  を結合させる部位を有する 2 官能性キレート試薬として、DTPA 誘導体を用いることとした。この際、分子内架橋を抑えるため、反応部位を一ヶ所だけ有する MonoreactiveDTPA を用いることとし、その合成を行った。また、2 官能性キレート試薬を介して  $\text{Gd}^{3+}$  を結合させた長鎖脂肪酸分子より構成されるミセルを用いることを考え、DTPA 結合ペンタデカン酸 ( $C = 15$ ) の合成を検討している。これまで特定部位への集積性を有する MRI 造影剤は開発されておらず、部位特異的移行性を有する新規 MRI 造影剤の開発は、今後の MRI 画像診断の発展にも非常に意義のあるものと考えられる。

(間賀田泰寛)

## 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

### 1. Tc-99 m 標識長鎖脂肪酸の開発とその心機能診断薬としての評価に関する研究

MAMA 骨格に種々の炭素鎖の長さを有する脂肪酸誘導体を合成し、その Tc 標識体を用いて動物体内分布を比較検討し、炭素鎖 15 を有する長鎖脂肪酸 (MAMA-HDA) が最も高い心筋への取り込みを示すことを見いだした。

## 2. 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

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 [<sup>15</sup>O] O<sub>2</sub> 製剤を開発し、ラットにおいて世界で初めて脳局所 OEF 測定を可能とした。

## 3. 特異的体内動態を指向する新規 MRI 造影剤の開発

MRI 造影剤に使用する Gd<sup>3+</sup> を担体に結合させるため、2 官能性キレート試薬として、分子内架橋を抑えることが可能な、反応部位を一ヶ所だけ有する DTPA 誘導体である MonoreactiveDTPA の合成を行った。

## 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

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。

## 15 新聞、雑誌等による報道