

# 光量子医学研究センター ゲノムバイオフィotonクス

## 1 構 成 員

	平成15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）	1人（0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（0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	2人

## 2 教官の異動状況

- 間賀田泰寛（教授）（H13. 1. 1～現職）  
小川美香子（助手）（H14. 10. 1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成14年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	2編（0編）
そのインパクトファクターの合計	6.38
(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）	2編（2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）	1編（1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. Magata Y, Mukai T, Ihara M, Nishizawa S, Kitano H, Ishizu K, Saji H, Konishi J: Simple

analytical method of [<sup>11</sup>C]-flumazenil metabolite in blood. J Nucl Med 44: 417-421, 2003.

インパクトファクターの小計 [4.51]

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. Handa N, Magata Y, Tadamura E, Mukai T, Nishina T, Miwa S, Sakakibara Y, Nomoto T, Konishi J, Nishimura K, Komeda M: Quantitative FDG-uptake by myocardial positron emission tomography in rats. J Nucl Cardiol 9: 616-621, 2002.

インパクトファクターの小計 [1.87]

## (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

1. 間賀田泰寛：特集加速するPET導入と核医学－PET薬剤の現状とその利用－ 月刊新医療 30: 124-127, 2003
2. 間賀田泰寛：核医学検査の現状と将来 核医学技術22: 290-293, 2002

インパクトファクターの小計 [0.00]

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

1. 佐治英郎, 大桃善朗, 間賀田泰寛; 新放射化学・放射性医薬品学 (佐治英郎, 前田稔, 小島周二編) 第7章 放射性医薬品, 123-181, 南江堂, 2003年

#### (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

### 4 特許等の出願状況

	平成14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14年度
(1) 文部科学省科学研究費	6件 (1,065.8万円)
(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	1件 ( 80万円)
(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)	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 (C) (2) 「心筋機能診断を目的とするTc-99m標識長鎖脂肪酸誘導体の開発研究」210万円 (新規)

間賀田泰寛 (分担) 基盤研究 (B) (1) 「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」50万円 (新規) 代表者 金沢大学医学部 川井恵一

間賀田泰寛 (分担) 基盤研究 (B) (2) 「脳ミトコンドリア障害のPETによるin vivo評価法とトレーサーの開発」260万円 (継続) 代表者 浜松医科大学光量子医学研究センター 山本清二

間賀田泰寛 (分担) 萌芽的研究「二官能性キレートによる放射性レニウム骨腫瘍治療薬剤の開発」80万円 (継続) 代表者 京都大学大学院薬学研究科 佐治英郎

間賀田泰寛 (分担) 基盤研究 (B) (2) 「膜電位依存性トラップ機構によるがんの核医学診断用放射性薬剤の開発」380万円 (継続) 代表者 京都大学大学院薬学研究科 佐治英郎

小川美香子（代表者）若手研究（B）「神経細胞選択的なエネルギー代謝イメージング法の開発」  
85.8万円（新規）

(4) 財団助成金

間賀田泰寛（代表者）島津科学技術振興財団「インビボ画像化による細胞環境計測を目的とする  
ミトコンドリア膜電位依存型集積機構を有する新規PET薬剤の開発研究」  
80万円

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

	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	1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	1件	

(1) 国際会議等開催・参加：

4) 一般発表

ポスター発表

Magata Y, Mukai T, Ihara M, Kitano H, Ishizu K, Saji H, Konishi J: Simple analytical method of  
[<sup>11</sup>C] flumazenil metabolite in blood. 49th Society of Nuclear Medicine: 2002.6,  
LosAngeles (USA).

(2) 国内学会の開催・参加

2) シンポジウム発表

間賀田泰寛（2002）「核医学機能検査の現状と将来」第22回日本核医学技術学会，7月

間賀田泰寛（2002）「放射性薬剤の進歩」（教育講演）第42回日本核医学会，10月

間賀田泰寛（2003）「薬をターゲットとしたPETトレーサーの開発とその利用」第76回日本薬理  
学会，3月

3) 座長をした学会名

間賀田泰寛 第12回PET化学ワークショップ

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

	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  
1回 Bioconj Chem（米国）

## 9 共同研究の実施状況

	平成14年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	4件
(3) 学内共同研究	0件

### (2) 国内共同研究

佐治英郎（京都大学大学院薬学研究科）新規放射性薬剤の開発とその応用研究

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14年度
産学共同研究	4件

1. 浜松ホトニクス 静注<sup>15</sup>O酸素ガスを用いる局所酸素代謝測定技術の確立
2. 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
3. 富士フイルム ミトコンドリア膜電位差に基づくイメージング薬剤の開発
4. 大正製薬 小動物における各種臓器の血流評価法の検討

## 11 受賞

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. Tc-99m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。この誘導体として $\beta$ 位の炭素に側鎖を持つ長鎖脂肪酸の開発を試み、合成を行った。本年度は最終生成物の2段階前までの合成が完了した。

（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。そのため、サルにおいて吸入法による酸素摂取率値との比較検討を行っている。

（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

Gd<sup>3+</sup>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Gd<sup>3+</sup>を結合させる部位を有する二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。本年はGdの代用としてIn-111を用いて体内分布の検討を行ったところ、ラット動物実験によりリンパ節移行性を有することが示され、MRIによるリンパ節のイメージング剤としての可能性が示された。このような特定部位への集積性を有するMRI造影剤はこれまで開発されておらず、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)

#### 4. ミトコンドリア機能を画像化する新規SPECT用放射性薬剤の開発

多くの腫瘍細胞において、エネルギー代謝異常に伴うミトコンドリア膜電位の低下が認められているが、最近、この性質を利用して腫瘍に特異的に集積する薬剤 ( $\pi$  electron-delocalized lipophilic cation (DLC)) が報告され、その選択的な抗癌作用が注目されている。そこで我々は、代表的な DLC化合物であるMKT077のN-メチル基を放射性ヨードフェニル基に置き換えた [<sup>123</sup>I/<sup>125</sup>I] iodophenyl MKT077 (IPMKT) を合成し、そのSPECT用放射性腫瘍診断剤としての有用性を検討している。 [<sup>125</sup>I] IPMKTを合成し、腫瘍細胞 (U87MG, LS180, SHIN-III) と正常細胞 (NIH3T3) への取り込みを比較した結果、正常細胞に比べ、腫瘍細胞への高い取り込みが認められた。ミトコンドリアメンブランポテンシャルとの相関を調べたところ、本化合物の取り込みと良く相関していることが示され、ミトコンドリア機能を本薬剤で評価しうる可能性が示された。

(間賀田泰寛)

#### 5. 神経細胞選択的なエネルギー代謝イメージング法の開発

脳循環障害や神経変性疾患において、生理機能を保った神経細胞を特異的に描出することが、適切な治療や病態解明のために重要である。脳は主としてグルコースをエネルギー源とし、嫌氣的な過程である解糖、および、これに続く酸素消費を伴う好氣的な過程であるTCAサイクルを経て、ATPを合成している。ポジトロン断層撮像法 (PET) によれば、グルコース代謝イメージング剤 [<sup>18</sup>F] FDGおよび酸素代謝イメージング剤 [<sup>15</sup>O] O<sub>2</sub>によりエネルギー代謝画像を得ることができるが、脳には神経細胞の他、グリア細胞も多く存在するため、これらの画像には両種の細胞によるものが含まれることとなる。したがって、まず脳エネルギー代謝における神経細胞とグリア細胞の寄与を明確にし、さらに神経細胞によるエネルギー代謝を選択的に捉えることができるイメージング法の開発を行うことを計画し、検討をおこなった。まず、ラット脳スライス恒温チャンバー内で培養し、スライスをイメージングするシステムを構築した。さらに経時的に結果を解析するための、各スライスの自動位置合わせソフトを開発した。このシステムを用い検討を行ったところ、 [<sup>18</sup>F] FDGの時間依存的なスライスへの取り込みが観察され、低酸素条件においてはより多くの脳組織内への [<sup>18</sup>F] FDGの取り込みが認められた。これは、低酸素ではTCAサイクルが回らずATP合成効率が低下するので、より多くの糖をとりこむことによりATP合成量を上げるためであると考えられる。またこの [<sup>18</sup>F] FDG取り込みの上昇がグリア細胞に依るのか神経細胞に依るのか明らかにするために、グリア細胞のTCAサイクルのみを阻害することが知られているモノフルオロ酢酸をチャンバー内に添加し検討を行ったところ、通常条件下ではモノフルオロ酢酸添加による影響は認

められなかった。しかし、KClを負荷し神経細胞の活動度を上げたところ、モノフルオロ酢酸非添加条件では [ $^{18}\text{F}$ ] FDG取り込みが上昇したのに対し、モノフルオロ酢酸添加条件ではこの取り込み上昇は認められなかった。また、インキュベーション溶液中の乳酸濃度は、どちらの条件においてもKCl負荷により大きく上昇した。現在、本現象をもたらす原因について調査中である。さらに、モノカルボン酸トランスポータの阻害剤添加によりグリア細胞から神経細胞への乳酸のトランスポートを阻害する検討を進めている。

(小川美香子)

## 6. 血管内不安定プラークの核医学イメージング

急性冠疾患や脳梗塞をはじめとする虚血性疾患は、血管内プラーク（粥種）の破裂、崩壊とそれに続く血栓症が主な原因となる。このプラークには易破裂性の不安定なものと長期間安定に存在するものがあり、この不安定なプラークを破裂以前に判別することができれば、臨床的意義が大きい。現在、 [ $^{18}\text{F}$ ] FDGを用いたプラークのイメージングが試みられつつあり血管への集積が認められているが、この集積機構については解明されていない。そこで、 [ $^{18}\text{F}$ ] FDGの集積が何に依存するのかを明らかにし、 [ $^{18}\text{F}$ ] FDGによる不安定プラークの選択的イメージングの可能性について検討した。動脈硬化病変を持つWHHLウサギに [ $^{18}\text{F}$ ] FDGを投与しPETおよびCT撮像実験を行ったところ、動脈への放射能の集積が認められた。さらに、この血管を摘出し、病理像を観察することにより浸潤マクロファージ数を計測したところ、放射能の集積量が浸潤マクロファージ数と高く相関 ( $R=0.81$ ) していることがわかった。プラークの安定性にマクロファージが大きく依存していることから、 [ $^{18}\text{F}$ ] FDGによって不安定プラークが選択的にイメージング可能であると示唆された。また、このことから、スタチン系化合物のような治療薬剤の効果判定にも [ $^{18}\text{F}$ ] FDGイメージングが役立つ可能性があると考えられる。

(小川美香子)

## 7. 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、ニコチン受容体が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。現在、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SPECT用イメージング剤 [ $^{123}\text{I}$ ] 5I-A-85380が開発され有用性が報告されている。これまでにPET用イメージング剤として [ $^{11}\text{C}$ ] 5Me-A-85380を合成したが脳への取り込みがやや低かった。そこで、より脂溶性が高く脳への取り込みが高くなると予想される [ $^{11}\text{C}$ ] 5Et-A-85380の開発を行っている。非標識5Et-A-85380を合成し受容体への親和性を調べた結果、  $K_d=0.38\pm 0.09$  nMと高い親和性を持つことが判った。そこでPd錯体を介したアルキル化反応を行ったところ、原料のtributyltin基を [ $^{11}\text{C}$ ] ethyl基に変換することに成功した。現在、本標識薬剤の収量改善を試みており、さらに動物における検討を行いたいと考えている。

また、海馬に多く局在することが知られており、学習機能や統合失調症に関与する可能性が報告されている  $\alpha_7$ サブタイプのイメージング剤の開発も試みている。本サブタイプのイメージング剤

は未だ世界において成功例がなく、さらに高親和性の低分子リガンドも開発されていない。現在、選択的リガンドの開発を行っている。

(小川美香子)

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

#### 1. 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 $Gd^{3+}$ 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の合成を行い、デキストランに結合させ、基礎検討としてIn-111で標識シラットにおける体内分布を検討したところ、リンパ節移行性を示す化合物を得ることが出来た。

#### 2. ミトコンドリア機能を画像化する新規SPECT用放射性薬剤の開発

代表的なDLC化合物であるMKT077のN-メチル基を放射性ヨードフェニル基に置き換えた [ $^{123}I$ / $^{125}I$ ] iodophenyl MKT077 (IPMKT) を合成し、腫瘍細胞と正常細胞への取り込みを比較し、正常細胞に比べ、腫瘍細胞への高い取り込みが認められた。この取り込みが腫瘍細胞のミトコンドリア膜電位に依存した取り込みであることを認めた。

#### 3. 神経細胞選択的なエネルギー代謝イメージング法の開発

ラット脳スライスを恒温チャンバー内で培養し、スライスをイメージングするシステムを構築した。さらに経時的に結果を解析するための、各スライスの自動位置合わせソフトを開発した。

#### 4. 血管内不安定プラークの核医学イメージング

動脈硬化病変を持つWHHLウサギに [ $^{18}F$ ] FDGを投与しPETおよびCT撮像実験を行ったところ、動脈への放射能の集積が認められた。さらに、放射能の集積量が浸潤マクロファージ数と高く相関 ( $R=0.81$ ) していることを見出し、 [ $^{18}F$ ] FDGによって不安定プラークが選択的にイメージング可能であると示唆された。

#### 5. 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

現在、脳内ニコチン受容体の主なサブタイプの一つである $\alpha_4\beta_3$ 受容体のPET用イメージング剤として [ $^{11}C$ ] 5Me-A-85380を合成したが脳への取り込みがやや低かったため、より脂溶性が高く脳への取り込みが高くなると予想される [ $^{11}C$ ] 5Et-A-85380の開発を計画した。非標識5Et-A-85380を合成し受容体への親和性を調べた結果、 $K_d=0.38\pm 0.09$  nMと高い親和性を持つことが判った。そこでPd錯体を介したアルキル化反応を行ったところ、原料のtributyltin基を [ $^{11}C$ ] ethyl基に変換することに成功した。

### 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