

# 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16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	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
技官（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	0人
合 計	3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15年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	3編（ 0編）
そのインパクトファクターの合計	9.58
(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）	4編（ 4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）	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

### (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, Temma T, Iida H, Ogawa M, Mukai T, Iida Y, Morimoto T, Konishi J, Saji H :

Development of Injectable O-15 Oxygen and Estimation of Rat OEF. J Cereb Blood Flow Metabol 23 : 371-373, 2003.

2. Magata Y, Kawaguchi T, Ukon M, Yamamura N, Uehara T, Ogawa K, Arano Y, Temma T, Mukai T, Tadamura E, Saji H : A Tc-99m-Labeled Long Chain Fatty Acid Derivative for Myocardial Imaging. Bioconj Chem 15 : 389-393, 2004.

インパクトファクターの小計 [8.23]

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. Okazawa H, Yamauchi H, Sugimoto K, Magata Y, Kudo T, Yonekura Y : Effects of metabolite correction for arterial input function on quantitative receptor images with 11C-flumazenil in clinical PET studies. J Comput Assist Tomogr 28 : 428-435, 2004.

インパクトファクターの小計 [1.35]

## (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 : 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 : 125-127, 2003.
2. 小川美香子 : アミロイドβプラークの核医学イメージング RADIOISOTOPES 52 : 315-317, 2003
3. 間賀田泰寛 : Clinical Nuclear Medicine : EBMに基づく核医学の選択 Iプロローグ 2. 「これからの放射性医薬品」月刊インナービジョン18 : 112-115, 2003.
4. 間賀田泰寛 : セロトニン神経伝達機能の画像化PET薬剤 RADIOISOTOPES 52 : 471-474, 2003.

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

1. 間賀田泰寛, 工藤崇「基礎編 心臓核医学で用いる放射性薬剤 PET用製剤」心臓核医学の基礎と臨床改訂版—最新の心臓核医学の手法と臨床応用への手がかり— 玉木長良 編 メジカルセンス pp24-25, 2003

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

### 4 特許等の出願状況

	平成15年度
特許取得数 (出願中含む)	1件

1. 放射性ヨウ素標識化合物

### 5 医学研究費取得状況

	平成15年度
(1) 文部科学省科学研究費	5件 (660万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 (0万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	2件 (150万円)

(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」140万円 (継続)

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」30万円 (継続) 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評価法とレーザーの開発」200万円（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）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」200万円（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」90万円（継続）

## 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	2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	0件
(6) 一般演題発表数	8件	

### (1) 国際学会等開催・参加

#### 5) 一般発表

##### ポスター発表

50th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting (2003年6月，New Orleans, 米国)

Ogawa M, Mukai T, Ishino S, Asano D, Teramoto N, Watabe H, Kudomi N, Shiomi M, Magata Y, Iida H, Saji H. [18F]FDG accumulation to the atherosclerotic vulnerable plaque : Correlation with infiltrated macrophage number. No 701, P189, J Nucl Med 44 (5) suppl, 2003

Kubo S, Tadamura E, Toyoda H, Mamede M, Yamamuro M, Magata Y, Mukai T, Tamaki N, Konishi J. The effect of caffeine intake on myocardial hyperemic flow induced by adenosine triphosphate and dobutamine. No 738, P200, J Nucl Med 44 (5) suppl, 2003

Iida Y, Morimoto T, Magata Y, Mukai T, Saga T, Saji H. Development of a radioiodinated electron-delocalized lipophilic cation as a new SPECT radiopharmaceutical for cancer diagnosis. No 1088, P304, J Nucl Med 44 (5) suppl, 2003

15th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry (2003年8月，Sydney, オーストラリア)

Magata Y, Yano T, Ukon M, Oki R, Tabata Y, Saji H. Effect of particle size of DTPA-Dextran derivatives on sentinel lymph node uptake. J Labelled Comp Radiopharm Chem 46

suppl, S300, 2003

Magata Y, Temma T, Mukai T, Kitano H, Ogawa M, Saji H. Simple CBF estimation for rat experimental model with raioiodinated IMP. J Labelled Comp Radiopharm Chem 46 suppl, S375, 2003

International Symposium for PET and Molecular Imaging (2003年11月, Sapporo, 日本)  
Temma T, Magata Y, Iida Y, Ogawa M, Mukai T, Iida Y, Ueda M, Konishi J, Saji H. DEVELOPMENT OF INJECTABLE O-15 OXYGEN AND ESTIMATION OF OEF IN A TRANSIENT ISCHEMIA-REPERFUSION RAT MODEL

International Workshop on Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI (2004年1月, Osaka, 日本)

Mikako Ogawa, Takahiro Mukai, Seigo Ishino, Noboru Teramoto, Hiroshi Watabe, Nobuyuki Kudomi, Masashi Shiomi, Yasuhiro Magata, Hidehiro Iida, Hideo Saji. Imaging of vulnerable atherosclerotic plaque with [18F]FDG-PET : an animal atherosclerosis model study

Takashi Temma, Yasuhiro Magata, Hidehiro Iida, Takuya Hayashi, Mikako Ogawa, Takahiro Mukai, Yasuhiko Iida, Hideo Tsukada, Junji Konishi, Hideo Saji. Development of Injectable O-15 Oxygen and its Application for Estimation of OEF

## (2) 国内学会の開催・参加

### 2) 学会における特別講演・招待講演

第65回東海核医学セミナー特別講演「核医学イメージング薬剤の開発とその応用」

間賀田泰寛, 2004年12月20日 (名古屋, ホテルグランコート名古屋)

第15回PET核医学研究会『次世代の血管PET検査・不安定プラークの映像化』

小川美香子, 2004年10月3日 (新大阪ワシントンホテルプラザ)

### 3) シンポジウム発表

第43回日本核医学会総会

パネル討論 核医学診療における危機管理「放射性医薬品の調製と品質管理」

間賀田泰寛, 2004年10月27日 (東京, 京王プラザホテル)

日本薬学会関東支部第17回シンポジウム

ポジトロンCT (PET) 画像診断～臨床薬学との関わり「PET薬剤の合成と前臨床研究」

間賀田泰寛, 2004年11月29日 (千葉, 千葉大学けやき会館大ホール)

PET化学ワークショップ2004

— PET化学の新潮流 — 「 $\beta$ アミロイドイメージング」

小川美香子, 2004年2月13-14日 (蒲郡, 三谷温泉ホテル明山荘)

#### 4) 座長をした学会名

PET化学ワークショップ2004

新製品紹介, 間賀田泰寛, 2004年2月13-14日 (蒲郡, 三谷温泉ホテル明山荘)

### 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, Journal of Chromatography B (Austria)

### 9 共同研究の実施状況

	平成15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15年度
産学共同研究	4件

1. 浜松ホトニクス 静注15O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。最終生成物はNMR, マスペクトルによりその構造を確認した。Tc-99mによる標識反応を上記のMAMA-HDDAと同様の方法により検討したところ, 所期の通り, Tc-99m標識体を得ることが出来た。現在さらにインビボでの動態について検討中である。

(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 ( $^{15}\text{O}$ ) $_2$ ) 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 $^{15}\text{O}$ ) $_2$ 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 $^{15}\text{O}$ ) $_2$ 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。さらにラットMCA梗塞モデルにおいて梗塞後時間を変化させることにより臨床で観察される貧困環流および贅沢環流の現象を再現することが出来, 本法の有用性が示された。

(間賀田泰寛)

## 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

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。脳には神経細胞の他, グリア細胞も多く存在する。なかでもグリア細胞の一種アストロサイトは, 脳のエネルギー代謝において大きな役割を果たしていることが近年報告され, アストロサイトでは解糖によるグルコース代謝が, また, 神経細胞

ではグルコースではなく、アストロサイトにより作られた乳酸を基質にしたエネルギー代謝がそれぞれ進行するとの仮説が提示されている。しかしながら本仮説は明確な実験的証拠に基づくものではなく、神経細胞選択的なイメージングをするためには、本仮説を直接的に評価するような検討が必要である。本年度はこれまでに確立した生きた脳スライスのイメージングシステムを利用し、脳のエネルギー代謝における乳酸の役割およびアストロサイトの寄与について、臨床上汎用されているPET薬剤である[18F]FDGを用いて検討を行った。昨年度に[18F]FDGが経時的にスライスへ取り込まれていくことを観察した。そこで、この取り込みが神経細胞によるものなのかグリア細胞によるものなのかについて、さらに、エネルギー代謝における乳酸の役割を明らかにするために、乳酸のグリア細胞から神経細胞への取り込みを阻害する物質(4-CIN)をスライス培養液中に添加し検討を行った。この結果、4-CIN添加により定常状態では[18F]FDGの取り込みには変化が認められなかったが、KClにより神経細胞の活動度を上げると[18F]FDGのスライスへの取り込みが上昇した。したがって、脳の活動時には神経細胞はグルコースだけでなくグリア細胞で作られた乳酸も利用していることが示唆された。このことは、乳酸代謝を核医学イメージングするイメージング剤を用いれば、神経細胞の活動を描出することができる可能性を示すものである。

(小川美香子)

#### 4. 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。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[<sup>123</sup>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[<sup>11</sup>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[<sup>11</sup>C]5Et-A-85380の開発を検討した。非標識5Et-A-85380を合成し受容体への親和性を調べた結果、 $K_d=0.38$  (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、残念ながら[<sup>11</sup>C]ethyl基が $\beta$ 脱離することにより分解することが判明し、本法では所期の化合物を得られなかった。今後さらにドラッグデザインを行い、新規化合物を開発する予定である。

(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. 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

昨年度開発した静脈内投与可能な[<sup>15</sup>O]<sub>2</sub>製剤を用い、ラットMCA梗塞モデルにおいて梗塞後時間を変化させることにより臨床で観察される貧困環流および贅沢環流の現象を再現することが出来、本法の有用性が示された。

#### 2. 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

脳スライスのイメージングシステムを利用し、脳の活動時には神経細胞はグルコースだけでな



くグリア細胞で作られた乳酸も利用していることが示された。このことは、乳酸代謝を核医学イメージングするイメージング剤を用いれば、神経細胞の活動を描出することができる可能性を示すものである。

#### 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。

#### 15 新聞、雑誌等による報道