

光量子医学研究センター ゲノムバイオフィotonics

1 構 成 員

	平成17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
技術職員（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16年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	6編 （ 0編）
そのインパクトファクターの合計	17.44
(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, Ishino S, Mukai T, Asano D, Teramoto N, Watabe H, Kudomi N, Shiomi M,

Magata Y, Iida H, Saji H : [¹⁸F]FDG accumulation in vulnerable atherosclerotic plaques : An immunohistochemical and PET imaging study. J Nucl Med, 45, 1245-1250, 2004.

インパクトファクターの小計 [4.90]

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. Ueda M, Iida Y, Mukai T, Mamede M, Ishizu K, Ogawa M, Magata Y, Konishi J, Saji H : 5-[¹²³I]Iodo-A-85380 : assessment of pharmacological safety, radiation dosimetry and SPECT imaging of brain nicotinic receptors in healthy human subjects. Ann Nucl Med, 18, 337-344, 2004.
2. Temma T, Magata Y, Mukai T, Kitano H, Konishi J, Saji H : Availability of N-isopropyl-p-[¹²⁵I]iodoamphetamine (IMP) as a practical cerebral blood flow (CBF) indicator in rats. Nucl Med Biol 31, 811-814, 2004.
3. Iida Y, Ogawa M, Ueda M, Tominaga A, Kawashima H, Magata Y, Nishiyama S, Tsukada H, Mukai T, Saji H : Evaluation of 5-[¹¹C]Methyl-A-85380 as An Imaging Agent for PET Investigations of Brain Nicotinic Acetylcholine Receptors. J Nucl Med, 45, 878-884, 2004.
4. Kubo S, Tadamura E, Toyoda H, Mamede M, Yamamuro M, Magata Y, Mukai T, Kitano H, Tamaki N, Konishi J : Effect of Caffeine Intake on Myocardial Hyperemic Flow Induced by Adenosine Triphosphate and Dipyridamole. J Nucl Med, 45, 730-738, 2004.
5. Ishida Y, Kawai K, Magata Y, Takeda R, Hashiguchi H, Abe H, Mukai T, Saji H : Changes in dopamine D2 receptors and 6-[¹⁸F]fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine uptake in the brain in 6-hydroxydopamine lesioned rats, Neurodegenerative Disease, 1, 109-112 2004.

インパクトファクターの小計 [12.54]

(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：機能解析を可能とする化合物群のデザイン 臨床検査48, 1605-1612, 2004

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16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16年度
(1) 文部科学省科学研究費	2件 (170万円)
(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	2件 (195万円)

(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)	1件 (100万円)

(1) 文部科学省科学研究費

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

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」140万円(継続)

(4) 財団助成金

間賀田泰寛(代表者) 平成16年度(第3回) 循環医学研究助成 財団法人先進医薬研究振興財団 「脳局所循環機能を指標とする脳虚血時の病態解明とグリア細胞の役割」170万円(新規)

小川美香子(代表者) 第29回(平成16年度) がんその他の悪性新生物研究助成 財団法人愛知県がん研究振興会 「メタスチンをドラッグキャリア母体構造とするインビボがん診断薬開発に関する基礎的検討」25万円(新規)

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	3件
(6) 一般演題発表数	3件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

ポスター発表

Ogawa M, Watabe H, Teramoto N, Hayashi T, Miyake Y, Iida H, Magata Y : Neuronal energy metabolism by dynamic positron autoradiographic study with [18F]FDG. 51th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, Jun 20-23, 2004, Philadelphia (USA)

Kuge Y, Kiyono Y, Magata Y, Saji H : A high resolution small gamma camera based on semiconductor detector : applicability to small animal imaging. 51th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, Jun 20-23, 2004, Philadelphia (USA)

Magata Y, Shibasaki T, Ogawa M, Saji H : Development of a radioiodinated glucose derivative for SPECT. 51th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, Jun 20-23, 2004, Philadelphia (USA)

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

1. 間賀田泰寛：マイクロPET，第41回理工学における同位元素・放射線研究発表会，7月，東京
2. 間賀田泰寛：新しい薬剤のクリニカルPET利用へのプロセス，第25回PETサマーセミナー，8月，東京
3. 間賀田泰寛：小動物用PET装置を中心とした小動物用核医学イメージング装置とその利用，第3回情報科学技術フォーラム，9月，京都

4) 座長をした学会名

間賀田泰寛 第36回腫瘍免疫核医学研究会シンポジウム

(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世話人

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 Ann Nucl Med（日本）

1回 Brain Res

9 共同研究の実施状況

	平成16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

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

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

(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

武井 教使 (精神医学) 統合失調症におけるニコチンレセプター密度変化

10 産学共同研究

	平成16年度
産学共同研究	3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 小動物における各種臓器の血流評価法の検討
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

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、半減期二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り、これまでに小動物モデルにおける [¹⁵O]O₂ガスをを用いたOEF測定は報告されていない。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、ラットにおいて世界で初めて脳局所OEF測定を可能としてきた。本年度はさらに、片側性ラットMCA梗塞モデルを作成し、injectable 酸素を用いて梗塞作成後、1時間および24時間後のCBFおよびOEF, CMRO₂の測定を行った。その結果、梗塞1時間後では梗塞側でCBFが低下しているものの、OEFが上昇し、CMRO₂が保たれていることが示され、いわゆる貧困環流現象を認めた。また、梗塞24時間後にはこの代償機構はすでに破綻が始まっており、CBFの低下とCMRO₂の低下が認められた。これらの結果は、ラット梗塞モデルを用いて新規治療薬の検討等の評価系として有用であるものと考えられた。

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、これらのレセプター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、ニコチンレセプター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α₄β₃受容体のSPECT用イメージング剤 [¹²³I]5I-A-85380が開発され有用性が報告されている。もう一つのサブタイプであるα₇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α₇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α₇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。現在本化合物の放射性標識体合成を検討しているところである。

また、同様に三菱ウェルファーマ株式会社と共同研究を行い、同社が開発した α_7 受容体親和性を有する化合物の誘導体を用いてイメージング剤としての可能性について検討を行った。その結果、インビトロでは高い親和性を有することが認められ、また、 α_7 受容体と高い相同性を持つ5HT₃受容体との選択性もこれまでに報告されている化合物群の中では非常に高い値を示した。さらにインビボでの検討を行ったところ、脳内受容体への結合を認めた。しかしながら、同時に高い非特異的結合を有することが判明し、今後のこの点に関して改良を行っていく予定である。

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

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

我々が開発した静脈内投与可能な [¹⁵O]O₂製剤 (injectable 酸素) 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. 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と選択性を有する化合物を開発することが出来た。

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。