

# 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18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
技術職員（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	1人
合 計	4人

## 2 教員の異動状況

間賀田泰寛（教授）（H13. 1. 1～現職）

小川美香子（助手）（H13. 10. 1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成17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	6.21
(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（ 0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, Watabe H, Teramoto N, Miyake Y, Hayashi T, Iida H, Murata T, Magata Y.:

Understanding of cerebral energy metabolism by dynamic living brain slice imaging system with [<sup>18</sup>F]FDG. Neurosci Res, 52, 357-361, 2005.

2. Ogawa M, Iida Y, Nakagawa M, Kuge Y, Kawashima H, Tominaga A, Ueda M, Magata Y, Saji H. Change of central cholinergic receptors following lesions of nucleus basalis magnocellularis in rats: Search for an imaging index suitable for the early detection of Alzheimer's disease. Nuc Med Biol, 33, 249-254, 2006

インパクトファクターの小計 [4.31]

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. Ishida Y, Kawai K, Magata Y, Abe H, Yoshimoto M, Takeda R, Hashiguchi H, Mukai T, Saji H: Alteration of striatal [(11)C]raclopride and 6-[(18)F]fluoro-l-3,4-dihydroxyphenylalanine uptake precedes development of methamphetamine-induced rotation following unilateral 6-hydroxydopamine lesions of medial forebrain bundle in rats. Neurosci Lett, 389, 30-34, 2005.

インパクトファクターの小計 [1.90]

#### 4 特許等の出願状況

	平成17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17年度
(1) 文部科学省科学研究費	6件 (800万円)
(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	1件 (330万円)
(4) 財団助成金	1件 (200万円)
(5) 受託研究または共同研究	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（代表）基盤研究（B）ガン治療効果予測を可能とする指標および放射性薬剤の開発 — 酸素効果を中心として540万円（新規）

間賀田（代表）萌芽研究 統合失調症の定量的評価を目的とする分子イメージング法の開発研究 130万円（新規）

間賀田（分担）基盤研究（B）ミトコンドリア膜電位依存的腫瘍集積性を示す放射性薬剤の集積意義と新規薬剤への展開（新規）代表者 医学部 阪原晴海

間賀田（分担）基盤研究（C）tissue dysoxiaの画像解析と蘇生法の検討（継続）代表者 医学部 青木克憲

間賀田（分担）基盤研究（B）脳内神経変性疾患に対する再生医療効果判定を可能にする新規放射性診断薬の開発（新規）30万円 代表者 金沢大学医学部 川井恵一

小川（代表者）若手研究B神経細胞選択的なエネルギー代謝活動イメージング法の開発100万円  
（新規）

(3) 他政府機関による研究助成

間賀田（代表）連携融合事業 フォト・アクチブ・ドラッグの創薬開発システムの構築と開発  
研究についての連携融合事業330万円（新規）

(4) 財団助成金

間賀田（代表者）財団法人喫煙科学研究財団 喫煙と統合失調症との関連解明を目的とするニコチン性アセチルコリン受容体  $\alpha 7$ サブタイプイメージング薬剤の開発200万円（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	1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	6件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

口頭発表

T Temma, Y Magata, Y Kuge, H Kawashima, T Mukai, M Ueda, M Ogawa, H Watabe, H Iida, H Saji. ESTIMATION OF OXYGEN METABOLISM WITH INJECTABLE 15O-O2 IN A RAT MODEL OF PERMANENT CEREBRAL ISCHEMIA. 52th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting (Canada), Jun 19-22, 2005

M Ogawa, R Tatsumi, M Fujio, J Katayama, Y Magata. SYNTHESIS AND EVALUATION OF A NEW IMAGING AGENT FOR CENTRAL NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR  $\alpha 7$  SUBTYPE. 52th Society of Nuclear Medicine Annual Meeting (Canada), Jun 19-22, 2005

ポスター発表

M Ogawa, H Watabe, N Teramoto, T Hayashi, Y Miyake, H Iida, Y Magata. A ROLE OF LACTATE IN NEURONAL ENERGY METABOLISM: INVESTIGATION WITH DYNAMIC LIVING BRAIN SLICE IMAGING SYSTEM. XXIIInd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function & VIIth International Conference on Quantification of Brain Function with PET, (Amsterdam),

Jun 7-11, 2005

Y Magata, T Temma, M Ogawa, T Mukai, H Kawashima, Y Kuge, H Watabe, H Iida, H Saji. ALTERATION OF OXYGEN METABOLISM IN MCA OCCCLUSION RAT MODEL BY POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY WITH INJECTABLE O-15-OXYGEN. XXIIInd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function & VIIth International Conference on Quantification of Brain Function with PET, (Amsterdam), Jun 7-11, 2005

M Ogawa, K Hatano, J Abe, K Ito, Y Magata. SYNTHESIS AND EVALUATION OF [11C] EMMP AS A BRAIN NPY-Y1 RECEPTOR IMAGING AGENT FOR POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY. 16th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry (Iowa), Jun 24-28, 2005

M Ogawa, S Nishiyama, H Tsukada, Y Iida, H Saji, Y Magata. SYNTHESIS OF 5-[11C] ETHYL-A85380 ([11C]5EA) AS A BRAIN NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR IMAGING AGENT FOR POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY. 16th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry (Iowa), Jun 24-28, 2005

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

間賀田泰寛 「PETによるインビボでの薬理学イメージングとその応用」シンポジウム7「医用画像のバイオマーカーとしての限界と最適化」臨床薬理学会年会（12/1-3 大分県別府市 ビーコンプラザ）

4) 座長をした学会名

間賀田泰寛 第45回日本核医学会総会（11/11-13, 東京江戸川区, タワーホール船堀）放射性薬剤（2）

(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

4回, Ann Nucl Med(日本), Bioorgan Med Chem(), J Nucl Med(USA), Brain Res()

## 9 共同研究の実施状況

	平成17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

佐藤 康二（解剖学）動脈硬化イメージングに関する検討

## 10 産学共同研究

	平成17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

## 11 受賞

### (1) 国際的な授賞

小川美香子 Society of Nuclear Medicine, Alavi-Mandell Award

小川美香子 Society of Nuclear Medicine, 2004 First Place Award Outstanding Basic Science Investigations “Ogawa M, Ishino S, Mukai T, Asano D, Teramoto N, Watabe H, Kudomi N, Shiomi M, Magata Y, Iida H, Saji H: <sup>18</sup>F-FDG Accumulation in Atherosclerotic Plaques: Immunohistochemical and PET Imaging Study.”

### (3) 国内での受賞

小川美香子 日本核医学会第2回日本核医学会最優秀研究奨励賞平成17年11月

## 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<sup>15</sup>O標識酸素ガス（<sup>15</sup>O<sub>2</sub>）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る。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<sup>15</sup>O<sub>2</sub>製剤（injectable酸素）を開発し、ラットにおいて初めて脳局所OEF測定を可能とし、臨床的に観察される脳梗塞初期の貧困還流とそれに続く贅沢還流をラットモデルでも観察することできた。本年度はさらに、本法を心筋酸素代謝評価に応用した。すなわち、これまでの動物実験における心筋酸素代謝評価はガス吸入法で行われていたが、心臓周囲にある肺内の放射能が強く、評価の困難な部分があったので、ブタにおける実験系に本法を応用することとした。その結果、静注された酸素は肺循環の際に一部が肺より放出されることが認められ、これは大気中の酸素によるキャリアー効果と考えられた。結果的に肺のサブトラクションは必要であることが判ったが、AVバイパスを作成しここに人工肺を接続することによりガス吸引させること無く酸素代謝評価が可能であることが示された。

### 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。これまでに、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PET用イメージング剤<sup>11</sup>C]5Me-A-85380やSPECT用イメージング剤<sup>123</sup>I]5I-A-85380を開発した。もう一つのサブタイプである $\alpha_7$ 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 $\alpha_7$ 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 $\alpha_7$ 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、 $\alpha_7$ 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と動物体内・脳内動態試験を実施している。

## 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<sup>15</sup>O<sub>2</sub>製剤（injectable酸素）を用い、心筋酸素代謝評価系への応用が可能であることが示された。

## 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 $\alpha_7$ 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。