

# 分子イメージング先端研究センター 動物イメージング研究部門

## 1 構 成 員

	平成20年3月31日現在
教授	7人
准教授	3人
講師（うち病院籍）	0人（0人）
助教（うち病院籍）	0人（0人）
助手（うち病院籍）	0人（0人）
特任教員（特任教授，特任准教授，特任助教を含む）	2人
医員	0人
研修医	0人
特任研究員	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）	1人
合 計	13人

## 2 教員の異動状況

間賀田泰寛（教授(兼)）	(H19. 1. 1～現職)
梅村 和夫（教授(兼)）	(H19. 1. 1～現職)
難波 宏樹（教授(兼)）	(H19. 1. 1～現職)
渡辺 恭良（客員教授）	(H19. 3. 1～現職)
鈴木 正昭（客員教授）	(H19. 3. 1～現職)
尾上 浩隆（客員教授）	(H19. 3. 1～現職)
塚田 秀夫（客員教授）	(H19. 3. 1～現職)
和田 康弘（客員准教授）	(H19. 3. 1～現職)
土居 久志（客員准教授）	(H19. 3. 1～現職)
高松 宏幸（客員准教授）	(H19. 3. 1～現職)
外村 和也（特任助教）	(H19. 1. 1～現職)
金 勇豹（特任助教）	(H19. 1. 1～H19. 3. 31)
山口 博司（特任助教）	(H19. 4. 1～現職)

### 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成19年度
(1) 原著論文数 (うち邦文のもの)	1編 ( 0編)
そのインパクトファクターの合計	2.12
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	2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)	1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)

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)

1. Fuchigami T, Haradahira T, Fujimoto N, Okauchi T, Maeda J, Suzuki K, Suhara T, Yamamoto F, Sasaki S, Mukai T, Yamaguchi H, Ogawa M, Magata Y, Maeda M.: Difference in brain distributions of carbon 11-labeled 4-hydroxy-2(1H)-quinolones as PET radioligands for the glycine-binding site of the NMDA ion channel. Nuclear medicine and biology 35(2): 203-212, 2008

インパクトファクターの小計 [2.12]

#### (2) 論文形式のプロシーディングズ

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)

1. Fuchigami T, Harada N, Tsukada H, Ogawa M, Yamaguchi H, Raku H, Tomita K, Ohishi S, Fujii N, Magata Y. Synthesis and in Vivo Evaluation of <sup>18</sup>F Labeled Fluorobenzoyl Pentapeptide ([<sup>18</sup>F]TOM80) as a PET Imaging Agent for GPR54. Seventh Japan-China Joint Seminar on Radiopharmaceutical Chemistry (Sep 27-29, 2007)
2. Ogawa M, Hatano K, Abe J, Yamaguchi H, Ito K, Nishiyama S, Tsukada H, Matsushima Y, Fuchigami T, Magata Y. Synthesis of a new imaging agent for a central nicotinic acetylcholine receptor α7 subtype. J Labelled Compd Radiopharm. 50, S294, 2007.

#### (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. 外村和也, 鈴木康裕, 梅村和夫 t-PAの薬理作用 Brain Rescue No. 16, P16-19, 2007年8月

#### 4 特許等の出願状況

	平成19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19年度
(1) 文部科学省科学研究費	1件（133万円）
(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（2,000万円）
(4) 財団助成金	0件（0万円）
(5) 受託研究または共同研究	1件（50万円）
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	0件（0万円）

(1) 文部科学省科学研究費

山口博司（代表者）若手研究（スタートアップ）多剤耐性腫瘍の検出を目的とした放射性イメージング剤の開発 133万円（新規）

(3) 他政府機関による研究助成

間賀田泰寛、梅村和夫「分子イメージング研究プログラム」に関する高度専門人材育成事業 分担（代表 寺川進）霊長類を中心とした疾患モデル動物を用いた分子イメージング研究に係る人材育成 18-21年度 2000万円

(5) 受託研究または共同研究

山口博司（代表者）平成19年度若手研究プロジェクト ペプチドの結合特異性を利用した放射性イメージング剤の開発 50万円（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	2件
(3) 学会座長回数	0件	0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	3件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

ポスター発表

- Kazuya Hokamura, Min Thura, Seiji Yamamoto, Masahide Meda, kyoji Furuta, Masaaki Suzuki, Kazuo Umemura.: NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF GIF0173, A DERIVA-

TIVE OF CYCLOPENTENONE PROSTAGLANDIN IN A RAT STROKE MODEL, Brain 07, May 2007, Osaka.

2. Kazuya Hokamura, Min Thura, Seiji Yamamoto, Masahide Meda, kyoji Furuta, Masaaki Suzuki, Kazuo Umemura.: GIF 0173 protects cerebral infarction in in vivo and in vitro models via DP1 receptor activation, 37th annual meeting of the Society for Neuroscience, November 2007, San Diego.
3. Yamaguchi H. Hatano K. Abe J. Ito K. Development of PET Radiopharmaceutical Targeting Abeta Oligomer. 17<sup>th</sup> International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, April 2007, Aachen, Germany.

(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, 浜松医科大学における霊長類を中心とした疾患モデル動物を用いた分子イメージング研究に関わる人材育成, 分子イメージング研究シンポジウム Molecular Imaging 1/28, 2008, 東京
2. 外村 和也, 和田 孝一郎, ミン・トゥラ, 梅村 和夫 歯周病菌P. gingivalisはマウス光化学反応による内皮傷害後の動脈硬化を増悪する, 第81回日本薬理学会年会ミニシンポジウム, 2007年3月, 横浜

## 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

## 9 共同研究の実施状況

	平成19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	4件

(2) 国内共同研究

- 鈴木 正昭 (岐阜大学, 理化学研究所) 脳保護効果を持つ化合物の探索的研究  
 和田 孝一郎 (大阪大学歯学部) 口腔内細菌と全身疾患の因果関係について  
 小川 数馬 (金沢大学RIセンター) ラット骨腫瘍モデルにおけるイメージング学的研究  
 大桃 義朗 (大阪薬科大学) I-125標識薬剤の腫瘍イメージング研究  
 松本 圭一 (京都医療科学大学) 動物用PETのCTによる吸収補正法に関する研究  
 河津 省司 (協立総合病院) 新規PET画像再構成法に関する研究

### (3) 学内共同研究

尾内 康臣（分子イメージング先端研究センター）小動物PETによる脳代謝機能変化に関する研究

難波 宏樹（脳外科学）ラットパーキンソンモデルを用いたイメージング学的研究

松島 芳隆（化学）新規イメージングプローブの合成研究

杉原一廣（産婦人科学）ペプチド製剤による分子標的治療のイメージング学的研究

## 10 産学共同研究

	平成19年度
産学共同研究	3件

1. 富士フイルムRIファーマ 新規イメージング剤開発に関する研究
2. メジフィジクス インビボ新規評価系に関する研究
3. マイクロン マイクロドーズ試験およびPET臨床試験のシステムの構築

## 11 受賞

### (3) 国内での受賞

外村 和也 第81回日本薬理学会年会年会優秀発表賞 歯周病菌*P. gingivalis*はマウス光化学反応による内皮傷害後の動脈硬化を増悪する 2007年 3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. サル・脳深部刺激によるパーキンソン氏病治療効果の神経メカニズムの解明

カンクイサルの内頸動脈より1-methyl 4-phenyl 1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) を投与し、片側だけにパーキン様症状を示すヘミ・パーキンソンモデルを作製し、モデルの確立を神経症状およびPETを使った脳機能のイメージングという側面から評価を行った。

### 2. シクロペンテノン型プロスタグランジンの脳梗塞急性期における脳保護メカニズムの解明

シクロペンテノン構造を持つプロスタグランジンの脳保護メカニズムについては不明な点が多く、これまでは抗アポトーシス作用による脳保護だといわれてきた。我々の研究によってシクロペンテノンプロスタグランジン誘導体、GIF0173が脳梗塞急性期においても脳保護作用を有することを証明し、またそのメカニズムを解明した。

### 3. 歯周病菌*P. gingivalis*と動脈硬化との因果関係

これまで歯周病菌をはじめとする口腔内細菌が全身疾患に影響をおよぼすという報告はされてはいたが、詳細なメカニズムは不明なままであった。我々は歯周病菌、*P. gingivalis*と動脈硬化との因果関係を薬理学教室で開発された動物モデルを用い、またヒトの培養細胞および動脈瘤の組織においてシステミックに解明した。

### 4. 多剤耐性腫瘍の検出を目的とした放射性イメージング剤の開発

目的である多剤耐性腫瘍をターゲットにしたイメージング剤を合成するために、基本ペプチド骨格の合成、置換基誘導をおこなってきた。過去に報告の文献、資料をもとに、分子量、脂溶性などから化合物の選定をおこないグルタチオン骨格を有したトリペプチドを母体骨格とすることとした。置換基導入や改変を可能とするため、保護アミノ酸を用いたペプチド合成をおこなった。平成19年度において、前駆体合成が完了しているが、一回で合成できる量は非常に微量である。そこで、反応スケールアップ、収率アップによる大量合成をおこない、平成20年度にコールド体（標品）の合成、前駆体標識、また標識体を用いた*vitro*系実験、動物を用いた実験を進めていく。*vitro*系実験では、腫瘍細胞を用い化合物の細胞への取り込み実験を、またその腫瘍細胞を動物に移植し、化合物の集積分布を計測していく。

また、第一段階として、SPECT核種である<sup>125</sup>Iを用いた標識を試み、化合物の評価、動物を用いた検討を進めていくが、より臨床などに向けての実用化に適していると考えられる<sup>18</sup>F標識の検討を進めていく。

#### 5. 動物用PET/SPECT/CTを用いる小動物イメージング法の確立とその利用

平成18年9月に本学RI実験施設内に米国GMI (Gamma Medica Idea) 社製動物用PET/SPECT/CT装置が導入された。本装置は一つの筐体内にPET, SPECT, CT装置を内蔵するものであり、小動物を中心として放射性薬剤の体内・脳内動態を測定出来ると共に、各モダリティの画像をコンピュータ上で融合画像として表示できるものである。平成18年度中は本装置の使用訓練を中心として運用を行い、要求通りの性能であることを確認した。また、これまでの小動物イメージングは麻酔下で行われることが一般的であったが、特に脳内機能イメージング剤を用いる検討の際には麻酔の影響が大きく出ることが予想される。そこで無麻酔下で測定することを計画し、F-18-FDGを用いてラット脳糖代謝を定量評価した。また、多くの麻酔剤の比較検討のため、ガス麻酔を始め、計5種の麻酔剤に関しても糖代謝に与える影響について比較検討した。さらに、SPECT装置とPET装置が一つの筐体内にあることを利用して、PET収集直後にSPECT収集が可能であることを示した。このことはPET収集のための放射能が体内に残ったままでSPECT収集が可能であることを示し、異なる生体機能情報を短時間内に連続的に評価可能であることを示している。現在、本装置を用いる多くの共同研究を開始し、今後の成果が期待される。

#### 6. マイクロドーズ試験及びPET臨床試験の実施に向けて組織の構築や手順書等の準備

臨床用PETセンターが共同利用となり、当大学の探索的臨床研究施設と臨床用PETセンターとの連携で臨床試験を実施できる体制の整備を進めた。

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. カニクイサルの内頸動脈にMPTPを投与し、片側だけにパーキン様症状を示すヘミ・パーキンソンモデルを作製した。MPTPの投与用量により症状が異なるため、適切な用量の設定を検討した。振戦、固縮、寡動、姿勢の異常などを観察し、神経症状による重篤度をスコア化した。浜松ホトニクス中央研究所にてPET装置 (SHR 7700) を用い、麻酔下条件でドーパミントランス

ポータ（11C-CFT）およびD1受容体（11C-SCH 23390）のイメージングを行った。患側のドーパミントランスポータの機能は健常側に比べ約1/3であった。自然科学研究機構 生理学研究所のMRI施設を用い、カニクイサル3頭でMRIによる頭部の撮像を行った。脳組織の形態学的変化は認められなかった

2. 脳梗塞急性期においてシクロペントノン型プロスタグランジンが脳保護作用を有するのは、DP1受容体を介した作用であり、結果として細胞内カルシウムの濃度上昇を抑制していることを解明した。今後はこれを骨格としたPETイメージング剤を開発し、脳機能評価に用いる予定である。
3. 動脈硬化モデル作製から28日目の血管組織を評価したところ、*P. gingivalis*は他の口腔内細菌と比べ有意に動脈硬化を悪化させていた。しかし、血管組織からは*P. gingivalis*がほとんど検出されておらず、菌が直接動脈硬化を悪化させているのではなかった。そしてマイクロアレイを用いた様々な条件下でmRNAの発現を網羅的に探索してみたところ、*P. gingivalis*群においてカルシウム結合タンパクS100A9（S100A9）の産生が亢進していることがわかった。ヒトの平滑筋を用いた実験においても血漿+*P. gingivalis*により平滑筋の増殖を亢進しており、また口腔内に*P. gingivalis*を持つ患者の大動脈瘤病変部からS100A9が検出されたことから、*P. gingivalis*が血液に入り、菌血漿を起こすことでS100A9が発現し、動脈硬化を悪化させているということが示唆された。

#### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. 今後は脳深部刺激装置をサルの視床下核内に留置し、無麻酔下でPETイメージを撮像することにより、脳深部刺激療法メカニズムを解明する予定である。
2. 岐阜大学大学院医学研究科、鈴木正昭教授は不正炭素の合成においてトップレベルの研究者であり、さまざまな化合物を合成している。これまで我々が研究を行ったシクロペントノン型プロスタグランジンだけでなく、プロスタサイクリン誘導体や銀杏の葉エキス由来の誘導体などの合成も手がけており、共同研究を行うことで創薬につながる脳保護薬の開発をすることができる。
2. 口腔内細菌は動脈硬化だけでなく、様々な疾病の原因となっている可能性がある。現在は菌周病菌が脳梗塞を悪化させているという現象を、動物モデルを用いて捉えたところであり、メカニズム解明に向けて研究を進めていく予定である。