

# 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20年3月31日現在
教授	1人
准教授	0人
講師（うち病院籍）	0人（ 0人）
助教（うち病院籍）	2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）	0人
医員	0人
研修医	0人
特任研究員	1人
大学院学生（うち他講座から）	0人（ 0人）
研究生	2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）	2人
合 計	8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（助教）（H13.10. 1～H19. 3. 31助手；H19. 4. 1～現職）

淵上 剛志（助教）（H18. 4. 1～H19. 3. 31助手；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）	4編（ 0編）
そのインパクトファクターの合計	6.98
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	4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. 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. Nucl Med Biol. 35:203-212, 2008.

インパクトファクターの小計 [2.48]

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. Kiyono Y, Kuge Y, Katada Y, Kawashima H, Magata Y, Saji H. Applicability of a high-resolution small semiconductor gamma camera to small animal imaging. Nucl Med Commun. 28:736-741, 2007.
2. Handa N, Magata Y, Mukai T, Nishina T, Konishi J, Komeda M. Quantitative FDG-uptake by positron emission tomography in progressive hypertrophy of rat hearts in vivo. Ann Nucl Med. 21:569-576, 2007.
3. Ueda M, Iida Y, Kitamura Y, Kawashima H, Ogawa M, Magata Y, Saji H. 5-Iodo-A-85380, a specific ligand for alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors, prevents glutamate neurotoxicity in rat cortical cultured neurons. Brain Res. 14;1199:46-52, 2008.

インパクトファクターの小計 [4.50]

(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

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 a7 subtype. J Labelled Compd Radiopharm. 50, S294, 2007.
3. Magata Y. In vivo imaging to explore living human body. Proceedings of the 12th Shizuoka Forum on Health and Longevity. pp19, 2007

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. Hatano K, Adachi K, Iwasa S, Ogawa M, Magata Y, Sekimata K, Abe J, Ito K, Tabira T.

Design and synthesis of novel class radioligands for visualization of amyloid plaque. J Labeled Compd Radiopharm. 50, S414, 2007.

#### 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	6件 (573万円)
(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	3件 (608万円)
(4) 財団助成金	1件 (200万円)
(5) 受託研究または共同研究	1件 (46万円)
(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

1. 問賀田泰寛 基盤研究 (B) (一般) 代表 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 17-19年度, 260万円
2. 問賀田泰寛 基盤研究 (B) (一般) 分担 (代表; 金沢大学, 川井恵一) 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 17-20年度 20万円
3. 小川美香子 若手B 代表 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 18-19年度160万円
4. 淵上剛志 若手スタートアップ 代表 統合失調症の画像診断を目的としたNMDA受容体イメージング剤の開発 18-19年度 138万円
5. 問賀田泰寛 基盤研究 (B) (一般) 分担 (代表 阪原晴海) 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 17-19年度 0万円
6. 問賀田泰寛 基盤研究 (C) 分担 (代表 青木克憲) tissue dysoxiaの画像解析と蘇生法の検討 18-19年度 0万円

##### (3) 他政府機関による研究助成

1. 問賀田泰寛 連携融合事業 分担 (代表 寺川進) フォト・アクティブ・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 17-19年度 508万円
2. 問賀田泰寛 「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 0万円
3. 問賀田泰寛 21世紀COEプログラム 分担 (代表 寺川進) メディカルフォトリクス 100万円

##### (4) 財団助成金

間賀田泰寛 特定研究「長期ニコチン受容体刺激により誘発される生体機能変化」中枢型ニコチン受容体インビボイメージングプローブの開発と受容体機能変化の解析, 財団法人喫煙科学研究財団, 代表, 200万円

(5) 受託研究または共同研究

FDG-PET/CTを利用した動脈硬化不安定プラークイメージング試験 マイクロン株式会社 19年度代表 46万円

## 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	4件
(3) 学会座長回数	1件	2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	6件	

(1) 国際学会等開催・参加

5) 一般発表

口頭発表

Ogawa M, Tsukada H, Hatano K, Yamaguchi H, Abe J, Nishiyama S, Kakiuchi T, Oba H, Harada N, Matsushima Y, Fuchigami T, Ito K, Magata Y. Evaluation of a new imaging agent for central nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  subtype. Society of Nuclear Medicine, Jun 2-6, 2007, Washington DC

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  $^{18}\text{F}$  Labeled Fluorobenzoyl Pentapeptide ( $^{18}\text{F}$  TOM80) as a PET Imaging Agent for GPR54. Seventh Japan-China Joint Seminar on Radiopharmaceutical Chemistry (JCSRC 2007), Sep 27 - 29, 2007, Kyoto

ポスター発表

Ogawa M, Ouchi Y, Fuchigami T, Torizuka T, Futatsubashi M, Jin Y.B, Magata Y. Effects of lactate loading on brain glucose metabolism: Investigation with  $^{18}\text{F}$ FDG-PET in conscious rats. Brain '07 & BrainPET '07, May 20-24, Osaka

Temma T, Kuge Y, Sano K, Obokata N, Kamihashi J, Kawashima H, Magata Y, Saji H. Early disturbance of cerebral metabolic functions after the onset of stroke in spontaneously hypertensive rats (SHR). Brain '07 & BrainPET '07, May 20-24, Osaka

Temma T, Kuge Y, Sano K, Obokata N, Kamihashi J, Kawashima H, Magata Y, Saji H. Evaluation of the effects of hypertension on cerebral metabolic functions after the onset of stroke in spontaneously hypertensive rats (SHR) Society of Nuclear Medicine, Jun 2-6, 2007, Washington DC

Ogawa M, Ouchi Y, Torizuka T, Futatsubashi M, Yamaguchi H, Fuchigami T, Magata Y. Effects of lactate on brain glucose metabolism: investigation with [<sup>18</sup>F] FDG-PET in rats. Joint Molecular Imaging Conference, Sep 8-11, 2007, Providence

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

間賀田泰寛, 核医学技術による分子イメージング, 第27回日本画像医学会ワークショップ「分子イメージング」 2/22-23, 2007, 品川

間賀田泰寛, イメージング薬剤開発と小動物イメージング, 理研分子イメージング研究プログラムセミナー 11/27, 2007, 神戸

間賀田泰寛, ころとからだの分子が見える, 第12回静岡健康・長寿学術フォーラム「光を当てて, ころとからだの危険をさぐる-21世紀COEプログラム (メディカルフォトンクス) からの発信-」 10/19-20, 2007, 静岡

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

4) 座長をした学会名

間賀田泰寛, 第12回静岡健康・長寿学術フォーラム「光を当てて, ころとからだの危険をさぐる-21世紀COEプログラム (メディカルフォトンクス) からの発信-」 10/19-20, 2007, 静岡

間賀田泰寛 PET化学ワークショップ2008 (2/2008, 神戸)

(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 日本心臓核医学会評議員

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

Ann Nucl Med (日本) 1回

Biological Chem (USA) 1回

Nucl Med Commun (USA) 1回  
 Acta Pharmacologica Sinica (中国) 2回  
 J Nucl Med (USA) 1回  
 Eur J Nucl Med (USA) 1回

## 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	10件
(3) 学内共同研究	6件

### (2) 国内共同研究

浅井 章良 (静岡県立大学) 新規PDT薬の探索研究  
 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  
 佐治 英郎 (京都大学大学院薬学研究科) インジェクタブル酸素を用いるイメージング学的研究  
 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  
 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  
 平野 達 (光量子医学研究センター) 新規PDT薬の探索研究  
 青木 克憲 (救急医学) TissueDysoxiaの蘇生に関する実験的検討  
 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	5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. 富士フィルム 新規PDT治療薬開発に関する研究
4. 富士フィルムRIファーマ 新規イメージング剤開発に関する研究
5. メジフィジクス インビボ新規評価系に関する研究

## 11 受賞

### (1) 国際的な授賞

2007 The Journal of Nuclear Medicine Editor's Choice Award (Society of Nuclear Medicine, USA) Ogawa M, Magata Y, Kato T, Hatano K, Ishino S, Mukai T, Shiomi M, Ito K, , Saji H. Application of 18F-FDG PET for Monitoring the Therapeutic Effect of Antiinflammatory Drugs on Stabilization of Vulnerable Atherosclerotic Plaques (J Nucl Med. 2006;47:1845-1850)

## 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2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)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) 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ができた。さらにこれを用いて慢性高血圧と脳梗塞との関連性について自然発症高血圧ラットを用いて検討したところ、慢性高血圧では脳虚血発症後の機能的障害の進行が速やかであることが示され、慢性高血圧患者において予後不良を生じる可能性が示された。また、本法は脳機能のみならず心筋酸素代謝測定にも応用可能と考えられた。これまで心筋酸素代謝測定にはO-15-酸素ガスを吸気より摂取させていたが、心筋の場合は特に肺のバックグラウンドが大きいため、本方法の有用性が期待された。そこでブタを用いて検討したところ、所期の通り、肺のバックグラウンドを低減させて心筋での酸素代謝を定量的に評価可能であることが示された。

### 2. 動脈硬化インビボイメージングに関する研究

動脈硬化における血管内プラークには、破綻しにくい安定なものと同様に破綻しやすく心筋梗塞などの原因となる不安定なものがある。不安定プラークにはマクロファージの高い浸潤が知られており、FDGが活発なマクロファージに高く取り込まれることから、<sup>18</sup>F]FDGの取り込みを指標とした不安定プラークの早期発見を目的として検討を行ってきた。その結果、<sup>18</sup>F]FDG-PETにより不安定プラークを画像化できることを示してきた。さらに、不安定プラークの治療効果をPETにより評価できるか検討するため、不安定プラークを持つWHHLMIウサギに動脈硬化治療薬であるプロブコールを含む餌を与え、6ヶ月間経時的に<sup>18</sup>F]FDG-PET撮像を行った。コントロールには通

常餌を与えたWHHLMIウサギを用いた。その結果、プロブコール投与群の大動脈ではコントロール群に比べ $^{18}\text{F}$ FDGの集積量が低下していることが示された。このことは、不安定プラークの治療効果を $^{18}\text{F}$ FDG-PETによりモニタリングできる可能性を示すものと考えられた。

### 3. 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 $^{11}\text{C}$ 5Me-A-85380やSPECT用イメージング剤 $^{123}\text{I}$ 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。さらに光学分割を行い、R体がS体に比べて高い親和性を有することを見出した。また、C-11標識法を確立し、マウス体内動態を検討したところ、マウスでは $\alpha_7$ 受容体が多いと報告されている海馬にR体が高い取り込みを示し、阻害剤投与することでその結合は低下した。これらのことから本化合物の脳内 $\alpha_7$ 受容体イメージング剤としての可能性が示された。本化合物の選択性を評価したところ、5HT<sub>3</sub>への親和性も有していることが示された。また、サル脳内動態試験を実施したところ、サルでは多く受容体が存在していると報告されている視床に高い取り込みが認められ、本化合物の有用性が示された。現在さらに選択性の高い化合物の探索を継続している。

### 4. 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ー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。

## 5. 新規PDT治療薬の開発

これまでのPDT薬はポルフィリン骨格を基本構造とした誘導体であり、その臨床的有用性は高いものの、光線過敏症などの副作用低減の必要性に対し、ドラッグデザインによる解決が取りにくい難点があった。そこで構造を修飾させることが容易な、ポルフィリン骨格を有していない低分子化合物の中からPDT薬として有用な化合物を探索することを目的として検討を行った。その結果、静岡県立大学薬学部・静岡県との共同研究により、化合物ライブラリーよりインシリコ検索を行い、数種の候補物質を得た。その中からさらにレーザー照射により一重項酸素を発生する化合物を一種得た。これを用いて腫瘍細胞系における治療効果を評価したところ、現在臨床利用されているフォトリンほどではないものの、高い治療効果あることが示された。現在さらにインビボでの評価を検討中である。

## 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

### 1. 新規PDT治療薬の探索

ポルフィリン誘導体ではない新しいタイプのPDT治療薬探索を目的として、静岡県立大学薬学部・静岡県との共同研究を実施し、化合物ライブラリーよりインシリコ検索を行い、数種の候補物質を得た。その中からさらにレーザー照射により一重項酸素を発生する化合物を一種得た。本化合物はインビトロ腫瘍細胞実験系にて現在臨床利用されているフォトリンほどではないものの、高い治療効果あることが示された。

## 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。