

# 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21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	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	14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)
方 欣（特任研究員）	(H20. 4. 1～現職)

### 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成20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	3.264
(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	3.264

#### (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. Hokamura K, Inaba H, Nakano K, Nomura R, Katayama K, Nakajima A, Yoshioka H, Taniguchi K, Kamisaki Y, Ooshima T, Umemura K, Murad F, Wada K, Amano A. Upregulation of S100 calcium-binding protein A9 is required for induction of smooth muscle cell proliferation by a periodontal pathogen. FEBS Letters Jan 5; 583(1): 128-34 2009

インパクトファクターの小計 [3.264]

### 4 特許等の出願状況

	平成20年度
特許取得数（出願中含む）	0件

1. 高病原性口腔内細菌の高感度検出法

### 5 医学研究費取得状況

	平成20年度
(1) 文部科学省科学研究費	4件 （2995万円）
(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）	0件 （ 0万円）

#### (1) 文部科学省科学研究費

- ・ 外村和也 代表 基盤研究B 継続 歯周病菌による脳梗塞増悪のメカニズム解明 110万円
- ・ 山口博司 代表 若手スタートアップ 継続 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 135万円
- ・ 方欣 代表 若手B 新規 MPTPサルにおける脳深部電気刺激の分子イメージング研究 250万円
- ・ 間賀田泰寛, 梅村和夫, 外村和也, 山口博司, 方欣 他

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，文部科学省「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），事業総計2500万円

## 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	1件
(3) 学会座長回数	0件	0件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	0件
(6) 一般演題発表数	2件	

### (1) 国際学会等開催・参加

#### 5) 一般発表

##### ポスター発表

Fang X, Sugiyama K, Akamine S, Namba H, Yokoyama C, Shukuri M, Mizuma H, Magata Y, Umemura K, Hokamura K, Yamaguchi H, Tsukada H, Onoe H. H<sub>2</sub><sup>15</sup>O-PET study of motor control network activated by the deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in chronic Parkinsonian monkey model. 2008 World molecular imaging congress, 2009年9月 Nice (France).

Sun W, Xin F, Sugiyama K, Akamine S, Magata Y, Umemura K, Hokamura K, Yamaguchi H, Namba H. The difference of D2 receptor alteration between the unilateral striatal lesion and complete medial forebrain bundle lesion by 6-hydroxydopamine in rats, a PET study. 2008 World molecular imaging congress, 2009年9月 Nice (France).

### (2) 国内学会の開催・参加

#### 1) 主催した学会名

間賀田泰寛，山口博司 小動物インビボイメージング勉強会 2009.1 浜松市

#### 3) シンポジウム発表

外村和也，和田孝一郎，ミントウラ，梅村和夫．歯周病菌P.gingivalisはマウス光化学反応による内膜障害後の動脈硬化を増悪する．薬理学会（横浜）2008

## 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20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

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）口腔内細菌による動脈硬化発症及び脳出血のメカニズム解明

鈴木正昭（理化学研究所）脳梗塞急性期治療薬の開発

尾上浩隆（理化学研究所）サルパーキンソン氏病モデルの開発とPETによる機能評価

## 10 産学共同研究

	平成20年度
産学共同研究	0件

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. 脳保護作用を持つ化合物の評価

#### ①シクロペントノン型プロスタグランジン

シクロペントノン型プロスタグランジンA1/J2の誘導体であるGIF0173の保護作用およびメカニズム解明を行った。ラット中大脳閉塞モデル（Photochemical induced Thrombosis model）において、GIF0173の投与により脳梗塞面積の縮小を認めた。またGIF0173は神経細胞に対しても保護効果を持ち、特にグルタミン酸刺激による細胞内カルシウム濃度の上昇を抑制していることがわかった。DP1受容体拮抗薬の適用によりその作用は減弱したことから、GIF0173の作用機序はDP1受容体を介したものであることが示唆された。

#### ②プロスタサイクリン誘導体

プロスタサイクリン誘導体の脳保護作用について、ラット中大脳動脈閉塞モデルを用い検討を行った。その結果、15-deoxy-TICの誘導体であり、スルホンアミド構造を持つGIF0567が強い脳保護作用を持つ化合物であることがわかった。

#### ③ギンコライド誘導体

銀杏葉エキス由来の化合物、ギンコライドやその誘導体についてin vivo脳梗塞モデルを用い脳保護作用を検討した。ギンコライドBは用量依存的に脳梗塞面積を縮小し、神経症状を改善した。そしてin vitroの実験ではラット初代大脳皮質神経培養細胞を用い細胞内カルシウム濃度などを指標に検討を行った。ギンコライドBはグルタミン酸刺激による細胞内へのカルシウム流入を抑制し、また興奮毒性による細胞死を抑制した。

### 2. パーキンソン氏病モデルサルを用いたDBS治療効果に関するPET研究

サルにおける研究環境を整備した。訓練室，サル訓練，飼育，手術，PET計測，画像解析システム等を整備した。

麻酔下にてカニクイザル3頭にMPTP0.3 mg/kgを静注し，MPTP全身投与PDモデルを作成した。

これらのモデルについて、 $[^{14}\text{C}]$  CFTと  $[^{14}\text{C}]$  DOPA-PETを施行し、MPTP全身投与のPDモデルについて、モデル評価を行った。ついで、これらのPDサルモデルにおける、行動判定テストの訓練、施行、評価を行った。行動判定テストは、客観的評価法として我々の開発したfood reaching test, および主観的評価法としてPD monkey rating scaleを用いた。

このようにして作成したモデルサルに視床下核脳深部電気術 (STN-DBS) を施行した。すなわち、上記のサルに対して、MRIの画像を参考に、刺激電極をサルの左側視床下核に定位的に麻酔下で挿入した。STN-DBSの最適条件を探し、Food reaching testで、電気刺激の効果を確認した。ついで、H2150及び11C-MNPAを用い、PET計測を行った。今年度は一頭のデータのみ得た。DBS施行中、DBS側の運動野、補助運動野、上頭頂葉、視床、と対側の小脳の血流増加が認められた。この結果は、STN-DBS治療を行ったパーキンソン病患者に対するPET測定と一致する。この結果から得られた仮説は、DBSがSTNの過興奮を是正するため、GPI/SNrからの抑制性のoutputが減少し、視床が脱抑制するため、視床が連絡している同側の運動野や対側の小脳cortexが興奮するというものである。

有効な電気刺激又は手運動の条件下 MNPAを用いて、サルのドーパミンD2受容体の変化を測定した。DBS対側の淡蒼球、尾状核の一部におけるMNPAの取り込みが高くなり、前帯状回と刺激側のLIP野の一部では低くなった。引き続き、電気刺激と手運動なし、及び電気刺激なし、手運動のみという二条件下の測定を実施し、この結果の解析を行う。

### 3. 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。さらにこれまでインビボイメージングは困難と考えられていたI-125を用いるSPECTイメージングについて検討を行い、マウス甲状腺の明瞭な画像化にも成功した。

## 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

### 1. 口腔内細菌による脳出血のメカニズム解明

近年、様々な全身疾患に口腔内細菌が関与することが指摘されている。しかし、どのような口腔内細菌が心筋梗塞や脳出血といった致命的な疾患に関与するかを検出・特定することは困難で

ある。そこで、脳出血など重篤な傷害の原因となる口腔内細菌を簡易にスクリーニングできる方法を開発した。

## 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

### 1. 口腔内細菌による脳出血のメカニズム解明

口腔内細菌の種類による脳出血の可能性を予測するという、画期的な概念の元に作製された発明である。

これまでの検討から、高病原性を持つ口腔細菌の保菌者は1 - 2%，中程度危険菌種の保菌者は10 - 12%にのぼるものと推定される。実際に本研究で高病原性株と判定されているいくつかの菌株は、菌血症やくも膜下出血をおこした患者の血液から単離された菌であり、口腔細菌が全身性の疾患を引き起こす可能性を示唆している。

これまで口腔内細菌によって脳出血が引き起こされるという概念が全くないため、比較すべき従来技術自体存在しない。また、口腔内細菌による脳出血誘発の原因を解明した上で、その検出ターゲットとしてPAcとCBPを選定したことも画期的なものである。また、口腔内細菌増幅培地を使用することにより、少量の唾液で十分であり、含まれる細菌1個からでも検出できる。

本発明を基盤としたスクリーニング結果をもとに、危険口腔菌種を保菌している人に対し、除菌を含めた総合的な医療指導を行うことで脳出血のリスクを大幅に減らせるものと考えられる。