

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23年3月31日現在
教授	7人
准教授	4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)	0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)	0人
合計	11人

2 教員の異動状況

問賀田 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
 小川 美香子 准教授(兼) H22.3.1～現職

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成22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	9.42
(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)	3編 (3編)
そのインパクトファクターの合計	0.00
(4) 著書数(うち邦文のもの)	1編 (1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	0.00

(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, Yoshioka H, Taniguchi K, Ooshima T, Wada K*, Amano A, Umemura K: Molecular analysis of aortic intimal hyperplasia caused by Porphyromonas gingivalis infection in mice with endothelial damage. J Periodontal Res 2009 (*equal contribution)
2. Hokamura K, Umemura K. Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases--from molecular mechanisms to clinical cases: Porphyromonas gingivalis is the important role of intimal hyperplasia in the aorta. J Pharmacol Sci. 113(2):110-114, 2010. [2.176]
3. Ogawa M, Nishiyama S, Tsukada H, Hatano K, Fuchigami T, Yamaguchi H, Matsushima Y, Ito K, Magata Y. Synthesis and evaluation of new imaging agent for central nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subtype. Nucl Med Biol. 37:347-355 2010.

インパクトファクターの小計 [9.420]

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, Yamaguchi H, Ogawa M, Biao L, Nakayama M, Haratake M, Magata Y. Synthesis and biological evaluation of radio-iodinated benzimidazoles as SPECT imaging agents for NR2B subtype of NMDA receptor. Bioorg Med Chem. 18:7497-7506 2010.

インパクトファクターの小計 [0.00]

(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、近年の RI を用いる小動物イメージング研究をとりまく状況、PET ジャーナル、2010
2. 小川美香子、腫瘍の光イメージング、PET journal、12、24-26、2010
3. 外村和也、梅村和夫 ここまでわかった口腔細菌による全身疾患：最新の研究と臨床治験 新規脳卒中誘発口腔細菌の発見とそのメカニズム解明 Jpn J clin Pharmacol ther 42 (2) Mar 2011.

(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. 小川美香子, 第4章分子イメージングの基礎, 4. FDG、および第7章分子イメージングによる薬物治療の評価, 3. プロブコール, Jagat Narula・今泉 勉 監修、田原 宣広 編集, 『心・血管病の分子イメージング』永井書店, 東京, 2010

4 特許等の出願状況

	平成22年度
特許取得数(出願中含む)	1件

1. 抗原または薬物送達複合体

5 医学研究費取得状況

	平成22年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件 (690万円)
(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 (800万円)
(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 (3818万円)
(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(代表者) 基盤研究(C)、歯周病菌による脳梗塞増悪のメカニズム解明、平成20年～平成22年、130万円(継続)

間賀田泰寛(代表者) 基盤研究(B)、ミトコンドリア機能変化に着目したがん治療応答の新規画像法開発、430万円(新規)

小川美香子(代表者) 若手研究(B)、動脈硬化不安定プラークを特異的に検出する分子標的イメージング剤の開発、130万円(継続)

(3) 他政府機関による研究助成

間賀田泰寛(代表者) 小動物から霊長類までのPET研究人材育成、文部科学省分子イメージング研究戦略推進プログラム高度専門人材育成事業、800万円(新規)

(5) 受託研究または共同研究

新エネルギー・産業技術総合開発機構「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発／精神性疾患等の治療に貢献する次世代PET診断システムの研究開発」(代表尾内康臣) 3,818万円

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	1件	6件
(3) 学会座長回数	1件	4件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	1件	7件
(6) 一般演題発表数	4件	

(1) 国際学会等開催・参加

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

外村和也 Ginkgolide B prevented neuronal damage in acute cerebral ischemia, The 10th Kyungpook-Hamamatsu Joint Medical Symposium, Hamamatsu Meeting, 平成 22 年 9 月 17 日、浜松

4) 国際学会・会議等での座長

小川美香子 Stem Cell imaging, World Molecular Imaging Conference 2010、京都、2010 年 9 月

5) 一般発表

ポスター発表

間賀田泰寛、Semi-quantitative method for estimation of rat CMRglucose using F-18-FDG and small animal in vivo imaging system. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2010 年 10 月、ウィーン（オーストリア）

小川美香子 What can be seen by [¹⁸F]FDG-PET?: Changes in [¹⁸F]FDG uptake by foam cell formation, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Annual Conference 2010, 2010 年 4 月、サンフランシスコ（米国）

小川美香子 Multimodality molecular imaging with activatable fluorescence and radioscintigraphy for specific and quantitative targeted cancer detection, 2010 Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, 2010 年 6 月、ソルトレーク（米国）

小川美香子 Effect of foam cell formation on [¹⁸F]FDG uptake to macrophages in atherosclerosis, World Molecular Imaging Conference 2010, 2010 年 9 月、京都

(2) 国内学会の開催・参加

3) シンポジウム発表

間賀田泰寛 動物用 PET/SPECT/CTPET、サマーセミナー 2010 in 岡山、2010 年 8 月、岡山
 間賀田泰寛 浜松医科大学におけるイメージング研究と人材育成、分子イメージング研究戦略推進プログラム（J-AMP）キックオフシンポジウム 2010、2010 年 11 月、東京

小川美香子 インビボイメージングによる生体機能の解析分子モニタリングシンポジウム、2010 年 6 月 静岡

小川美香子 Seeing Cancer in a New Light: The development of activatable optical imaging probes

for in vivo imaging, 日本癌学会, 2010 年 9 月 大阪
 小川美香子 動脈硬化の分子イメージング, 第 50 回日本核医学会総会, 2010 年 11 月 大宮
 外村和也 Investigation on neuroprotective mechanism of two compounds for stroke therapy, 第 84 回日本薬理学会年会, 平成 22 年 3 月 24 日、横浜

4) 座長をした学会名

間賀田泰寛 第 5 回日本分子イメージング学会、2010 年 5 月、大津
 間賀田泰寛 第 70 回日本癌学会, 2010 年 9 月 大阪
 間賀田泰寛 PET 化学ワークショップ 2011、2011 年 2 月、新潟
 小川美香子 第 50 回日本核医学会総会, 2010 年 11 月 大宮

(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 幹事
 間賀田泰寛 放射性医薬品画像診断薬研究会 世話人
 間賀田泰寛 小動物イメージング研究会 世話人
 間賀田泰寛 日本核医学会中部地方会世話人
 間賀田泰寛 浜松核医学カンファレンス世話人
 小川美香子 World Molecular Imaging Conference, Program Committee

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22年度
(1)国際共同研究	0件
(2)国内共同研究	5件
(3)学内共同研究	4件

(2) 国内共同研究

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
 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
 高橋 和弘 (理化学研究所) 新規 PET イメージングプローブの開発

(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22年度
産学共同研究	1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

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

ギンコライド誘導体銀杏の葉由来のギンコライド B を用い、脳梗塞急性期の保護作用についてメカニズムの解明を行った。初代脳神経細胞を用いた実験において、ギンコライド B は、培養液中にグリシンを滴下した条件下で NMDA による刺激に対し、カルシウム流入抑制を示した。一方、培養液からマグネシウムを除いた条件では、ギンコライド B はカルシウムの流入を抑制しなかった。また、ギンコライド B は NMDA の刺激に対し、NMDA 受容体のグリシンサイト拮抗薬である DCKN と同様な結果を示したことから、ギンコライド B は NMDA 受容体のグリシンサイトへ拮抗的に作用し、細胞内へのカルシウム流入を抑制し、細胞保護効果を示していることが示唆された。以上の結果をまとめ、現在論文投稿 (Stroke) の準備中である。

2. パーキンソン氏病モデルラットを用いたバイオアッセイによるドパミン D₂ 受容体の変化

我々は 6-OHDA を用いてラットパーキンソン氏病モデルを作成しているが、本モデルには線状体に 6-OHDA を注入するモデルと MFB に注入するモデルが存在する。従来これら 2 つのモデルの差異は単に黒質でのドパミンニューロンの破壊度の違いと考えられていた。我々はこれらの 2 種類のパーキンソン病モデルにおいて、¹¹C]CFT によるドパミントランスポーター活性、¹¹C]Raclopride によるドパミン D₂ 受容体結合能を測定した。すると、¹¹C]CFT では両モデルともにドパミンニューロンの減少に伴ったドパミントランスポーター活性の低下が認められたが、¹¹C]Raclopride による D₂ 受容体結合能は、線状体への 6-OHDA 注入モデルでは正常に比して低下、MFB への注入モデルでは上昇と、全く正反対の結果が得られた。本年度には、6ヶ月後でこの upregulation が低下してくることが分かった。パーキンソン病でも初期には D₂ 受容体が upregulation し、続いてパーキンソン病の進行に伴って低下する事が報告されており、MFB への 6-OHDA 注入モデルはよりパーキンソン病に近い動物モデルであり、線状体への 6-OHDA 注入モデルはパーキンソン症候群により近いモデルであることが明らかとなった。以上を論文投稿 (Neuroscience letter) している。

3. パーキンソン氏病モデルサルを用いた、視床下核脳深部刺激の効果

我々はさらに、MPTPを用いたサルのパーキンソン氏病モデルを作成し、視床下核脳深部刺激を施行し、昨年まではその行動判定法を確立し、昨年度1頭、さらに本年度1頭を用いて、 $[^{11}\text{C}]\text{MNPA}$ を用いて、視床下核刺激および手の運動を付加した際の基底核でのD2受容体の結合能の変化を測定した。その結果、基底核では、上記の付加を行った場合も特にD2受容体の結合能に変化がなく、同部でドパミンの放出は行われていないものと推察された。また $\text{H}_2[^{15}\text{O}]$ を用いて、有効刺激である高頻度刺激(145 Hz)の刺激を与えた場合と、非有効刺激である低頻度刺激(30 Hz)を与えた場合の大脳賦活部位の違いを見た。2頭のパーキンソン病モデルサルの結果として、有効刺激である高頻度刺激時には、非有効刺激である低頻度刺激時に比し、刺激同側の視床、運動野、運動前野の賦活と、両側性に前頭葉背外側部、前頭前野などが賦活される傾向にあることが分かった。

4. パーキンソン氏病患者に対する脳深部電気刺激療法

パーキンソン氏病に対する治療は、従来よりL-dopaを中心に行われているが、罹病期間の長い重度のパーキンソン氏病患者ではL-dopaに対する抵抗性が出現し、さらにwearing off、on-offやdyskinesiaなどの副作用が報告されるようになった。このような重度のパーキンソン氏病患者に対し、視床、淡蒼球、視床下核などの脳深部構造を電気刺激することによって症状の改善を測るのが本プロジェクトの目的である。特に視床下核はパーキンソンモデルによる動物実験でもhyper activeとなっていることが報告されており、同部の高頻度刺激によって活動が抑制され、電気刺激によりパーキンソン症状が改善することが期待された。先年に引き続き、今年度も症例数を重ね、さらに術後6年以上経過した症例の数は増加した。視床下核深部刺激術は、いわゆるドパミン系運動症状と言われる固縮、振戦、寡動と症状の日内変動には術後12年たっても有効であるが、いわゆる非ドパミン系運動症状と言われる中軸症状である歩行・姿勢障害、言語機能には長期的には有効性に乏しく、また非運動症状にも効果がないという特徴は、昨年同様、症例数が増えても認められた。

5. パーキンソン病患者における視床下核刺激時のドパミンリリースに関する研究

視床下核脳深部刺激術がいわゆるドパミン系運動症状に有効であったことから、今回、以下の臨床実験を行った。視床下核脳深部刺激術を施行したパーキンソン病患者12名で、刺激のoff時とon時に足運動を負荷した際、脳内でドパミンが遊離されるかどうかを見る目的で、 $[^{11}\text{C}]\text{Raclopride}$ によるPETを施行し、関心領域でのドパミン遊離の有無を検討した。この結果、線状体でのドパミン遊離はほとんど認められず、D2の結合能が低下し、ドパミンが遊離したと思われる部位は、側座核、尾状核頭部などの中脳一辺縁系、または中脳一皮質系のドパミン経路に当たる部位であることが分かった。本現象が、視床下核脳深部刺激の効果がドパミン反応性と深く結びついていることの証拠となるか、または単なる合併症であるのかは、今後さらに検討しなければならない。

6. 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。これまで本装置を用いる種々の生理学的、病態機能分析学的研究を実施してきた。この際、定量的な測定値を得ることが重要であるが、装置の原理上の限界もある。そこで、低両性の問題を解決するため、今年度は一定放射エネルギーを入れたファントムを被写体横に設置し、被検物質の動態測定と共に撮像し、それぞれの時間変化率を比較することで補正することとした。その結果、視野外に存在する放射能の影響をファントム画像と比較することで補正可能であることが示され、種々麻酔下での脳糖代謝・脳血流について比較検討した。このような定量的データの担保は PET において重要なポイントとなるものと考えられる。

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. 脳保護作用を持つ化合物を探索し、銀杏の葉由来のギンコライド B が NMNDA 受容体のグリシンサイトへ拮抗的に作用し、細胞内へのカルシウム流入を抑制し、細胞保護効果を示していることを見出した。
2. パーキンソン氏病モデルラットでドパミン D₂ 受容体の変化をバイオアッセイ、行動評価、PET の三者で検討した報告は、我々が文献を渉猟出来た限りにおいて、最初の報告であった。これらの結果から、MFB の 6-OHDA 注入モデルの方が、よりパーキンソン病に近いモデルであることが確認された。今後は同一個体でのドパミン D₂ 受容体の変化を経時的に観察、測定してゆく予定である。
3. パーキンソン氏病モデルサルを用いて、視床下核脳深部刺激中、手の運動を行っている際の PET 測定を行うことが出来た。我々の予想に反し、視床下核刺激ではドパミンが基底核に対して放出促進されていない結果が示唆された。また視床下核刺激の高頻度刺激と低頻度刺激では、大脳の賦活部位が異なる可能性も示唆され、今後、さらに頭数を増やし、これらの点を統計的に解析してゆく予定である。
4. 重度パーキンソン氏病に対する視床下核脳深部刺激療法の長期効果とどのような症例が最も良い適応となるかを前年に検討したが、今回、我々の今回は長期観察症例で、振戦、固縮などのパーキンソン症状に比して、歩行・姿勢障害のみでなく同様に中軸症状である言語機能に関してもが戻りやすく、そのパターンが様々であることを示した。今後さらに長期予後に関する解析を行うとともに、言語障害などに対する有効なターゲットを模索してゆく必要がある。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. パーキンソン氏病に対する脳深部刺激療法は当施設で以前より積極的に推進している治療法であり、この数年間継続している研究である。脳深部刺激は広く施行されるようになっていくが、その機序に関しては不明のところが多く、機序が解明されれば多くの他疾患への応用がさらに広まることが期待される。そのため現在、パーキンソン氏病モデル動物を用いた種々の動物実験での DBS 効果発現機序の研究は重要性を増してくるものと思われる。