

# 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23年3月31日現在
教授	1人
准教授	1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)	1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)	2人 (1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)	3人
合計	9人

## 2 教員の異動状況

間賀田 泰寛(教授) (H14.1～現職)

小川 美香子(准教授) (H14.10～H22.2 助教；H22.3～現職)

淵上 剛志(助教) (H18.4～H21.9)

山口 博司(特任助教) (H19.4～H22.3)

## 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	10.97
(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)	5編 (5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. 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.
2. 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 [ 5.278 ]

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. Ueda M, Iida Y, Yoneyama T, Kawai T, Ogawa M, Magata Y, Saji H\*. In vivo relationship between thalamic nicotinic acetylcholine receptor occupancy rates and antiallodynic effects in a rat model of neuropathic pain: Persistent agonist binding inhibits the expression of antiallodynic effects. **Synapse.** 65:77-83 2011.
2. Kojima C\*, Umeda Y, Ogawa M, Harada A, Magata Y, Kono K. X-ray computed tomography contrast agents prepared by seeded growth of gold nanoparticles in PEGylated dendrimer. **Nanotechnology.** 21:245104 2010.

インパクトファクターの小計 [ 5.694 ]

(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. 小川美香子、小林久隆、蛍光プローブによる微小癌細胞の生体イメージング、Surgery Frontier、18(1)、19-28、2011
4. 小川美香子、小林久隆、蛍光複合プローブの課題、BIO Clinica、25(9)、24-29、2010
5. 小川美香子、小林久隆、腫瘍の光イメージング、JSMI report: 3(1)、8-13、2010.

インパクトファクターの小計 [ 0.00 ]

(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	7件 (765万円)
(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 (615万円)
(4) 財団助成金	2件 (230万円)
(5) 受託研究または共同研究	4件 (7561万円)
(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)

間賀田泰寛(分担者) 基盤研究(A) 脳内神経変性疾患に対する再生医療・遺伝子治療効果判定に有用な放射性診断薬の開発 40万円(継続) 代表者 川井恵一(金沢大学 医薬保健研究域 保健学系)

間賀田泰寛(分担者) 基盤研究(B) 血管内滞留型新規 X 線 CT 用造影剤の開発 5万円(継続) 代表者 阪原晴海(浜松医科大学医学部放射線医学)

間賀田泰寛(分担者) 基盤研究(C) アルツハイマー病の発症前診断を目指した新規イメージング剤の開発 5万円(継続) 代表者 松島芳隆(浜松医科大学医学部化学)

小川美香子(分担者) 新学術領域 脂肪酸代謝疾患として捉える自閉症の生物学的基盤の解明 150万円(継続) 代表者 松崎秀夫(大阪大学大学院医学系研究科)

小川美香子(分担者) 基盤研究(B) 血管内滞留型新規 X 線 CT 用造影剤の開発 5万円(継続) 代表者 阪原晴海(浜松医科大学医学部放射線医学)

##### (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、615万円(新規)

##### (4) 財団助成金

間賀田泰寛 財団法人喫煙科学研究財団 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 200万円(継続)

小川美香子(代表者) 金原一郎記念医学医療振興財団 研究交流助成金、30万円(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

動脈硬化評価法としての 18F-Fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG PET) の有用性に関する検討：Intravascular ultrasound (IVUS) との比較 企業 1,651 万円

SPECT および PET を用いた脳イメージングの薬効評価系としての有用性に関する研究 企業 1,022 万円

カニクイザルを用いた Tocilizumab の SPECT イメージングに関する研究 企業 1,070 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	4件
(2)シンポジウム発表数	0件	5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

#### 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 radioscinigraphy 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

#### 2) 学会における特別講演・招待講演

間賀田泰寛 放射性医薬品の概要、第10回日本核医学会春季大会核医学基礎セミナー共通プログラム、2010年5月、東京

間賀田泰寛 PET用放射性薬剤の取扱、第10回日本核医学会春季大会核医学基礎セミナー薬剤師および薬剤調製者コース、2010年5月、東京

間賀田泰寛 放射性医薬品の基礎知識、第10回日本核医学会春季大会核医学核医学専門医受験者コース、2010年5月、東京

小川美香子 動脈硬化イメージングの基礎、東海循環器画像研究会、2010年7月名古屋

### 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

### 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

### (3) 国内外の英文雑誌のレフリー

J Nuc Med (USA) 2 回  
 Nucl Med Commun (USA) 5 回  
 Bioorg Med Chem (英国) 3 回  
 Nuc Med Biol (USA) 2 回  
 Cancer Sci(日本)1 回

## 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	9件
(3)学内共同研究	6件

### (2) 国内共同研究

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  
 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  
 荒野 泰（千葉大学薬学部） 新規 CT 造影剤の開発研究  
 向 高弘（九州大学薬学部） サイクロトロンを必要としない PET 薬剤の開発研究  
 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  
 岡崎 茂俊（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22年度
産学共同研究	6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. 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
3. メジフィジクス インビボ新規評価系に関する研究

4. 武田薬品工業株式会社 動脈硬化インビボ評価法に関する研究
5. 武田薬品工業株式会社 脳機能画像化法に関する研究
6. 中外製薬株式会社 放射性標識抗体を用いる SPECT イメージング研究

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. 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。このようなインビボイメージング手法の特徴は個体を生かしたまま各種機能イメージングを可能とすることであり、同一個体を経時的に追跡する研究プロトコルを計画することが重要である。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 および SPECT が連続的に収集可能であることをこれまでに示してきた。I-125 を核種として用いて SPECT 撮像を行う場合には先に I-125 による SPECT データ収集後に、引き続き PET イメージングプローブを投与して PET 撮像が可能であり、また、I-125 以外の低～中エネルギーのガンマ線を放出する核種を用いる SPECT 撮像の場合には、先に PET データ収集を行い、その後 SPECT イメージングプローブを投与して SPECT 撮像を行うことでデータ収集が可能であることを示した。これにより、異なる生体機能情報を個体の状態が変化しないような短時間内に連続的に評価可能となる。これらの方法論を用いて本年度は数社の製薬企業との共同研究を実施した。これらを通して、新規イメージング手法等の開発につながっている。

### 2. 新規がんイメージングプローブ開発

がん治療法選択・効果予測、治療効果の早期判定を目的として、アポトーシス、酸素といったキーワードと関連の深いミトコンドリア機能変化を非侵襲的にかつ、利用の広汎性の高い手法により評価可能なイメージング法の開発を行っている。本研究により新規がん診断用放射性医薬品を開発し、臨床応用可能な治療応答判定システムの確立を目指すものである。本年度はミトコンドリア膜電位依存的に集積するイメージング薬剤の開発を目的として、また、今般の Mo-99 の供給不足のような事態の回避が可能で、利用の広汎性の高い放射性ヨウ素で標識された薬剤開発を計画した。そこで、従前よりインビトロにおいてミトコンドリア膜電位の測定剤として使用されていた、H-3-tetraphenylphosphonium (H-3-TPP) の誘導体として I-125-ITPP をデザインし、合成検討を行ったところ、予定していた合成ルートと異なる合成法を取ることで、I-125-ITPP の合成に成功した。本化合物を用い、上記の動物用 SPECT 装置を用いてマウスにおける画像評価を行ったところ、正常部位としてはミトコンドリア膜電位が高いことで知られている心筋に投与初期から高い取り込みを示し、投与 24 時間後には周辺臓器からも放射能がクリアランスされ明瞭な心筋イメージング像が得られた。今後さらに短時間内でイメージングを可能とする化合物開発と、腫瘍イメージ

ングについて検討を行う予定である。

### 3. 新規中枢機能イメージングプローブ開発とその利用

中枢神経疾患の画像評価を目的として、特にアセチルコリンニコチン受容体のイメージング法開発に関する検討を行っている。今年度は県西部浜松医療センター先端医療技術センターとの共同研究により中枢性ニコチン受容体  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプの臨床でのイメージング研究を目的とした。イメージングプローブとして F-18 標識 2FA を用いることとし、標識反応について検討を行い、臨床利用可能な合成法を確立した。これに基づき倫理委員会に必要な無菌試験等を行い、データを収集し、県西部浜松医療センター倫理委員会にてその臨床利用を承認頂き、正常ボランティアでの試験を開始した。さらに新規ニコチン受容体イメージングプローブの臨床応用を目的として、浜松ホトニクス PET センターとの共同研究により、 $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプを対象とした C-11 標識 5MA および  $\alpha 7$  サブタイプを対象とした C-11 標識 MeQAA の安定供給に向けた自動合成装置による合成法の確立と、それぞれの化合物について安全性試験を行った。その結果、通常の投与量における化学量では毒性量に対して必要な安全マージンが確保できることが示された。

### 4. 動脈硬化不安定プラークイメージングプローブの開発

メタボリックシンドロームは動脈硬化の原因となり、さらに動脈硬化病変に生じる不安定プラークは、心筋梗塞や脳梗塞を引き起こす。一方、動脈硬化病変が進行しても不安定プラークであればこのような病態を生じない。したがって、動脈硬化性疾患の予防のためには、不安定プラークを早期に検出し治療を行うことが重要である。本研究では、分子標的化機能性リポソームを基盤とした、不安定プラークの分子イメージング剤を開発する。平成 21 年度までに、蛍光標識リポソームを作成し培養マクロファージにて蛍光顕微鏡にて観察を行い、100-200nm のリポソームはマクロファージに取り込まれることを見いだした。この結果を基に平成 22 年度は、リポソームに表面修飾を施しマクロファージへの標的性を高める検討を行った。すなわち、不安定プラークに存在するマクロファージは、フォスファチジルセリン (PS) を認識し PS を発現した細胞を取り込むことが知られていることから、構成脂質として PS を組み込んだリポソームを作成した。作成したリポソームは、 $^{111}\text{In}$  を内包することにより放射性標識をした。放射化学的収率は 98% であり、極めて効率よく標識することに成功した。次に、作成したリポソームを用い、培養マクロファージへの取り込みについて、定量的に検討を行った。この結果、100nm の PS 修飾リポソームでは、100nm の非修飾リポソームおよび 200nm の PS 修飾リポソームに比較し、有意に高く取り込まれることがわかった。そこで、作成したリポソームをマウスに投与し体内動態を検討したところ、PS 標識リポソームは非標識リポソームに比較し脾臓への蓄積が少なく、細網内皮系への取り込みが少ないと考えられた。今後、動脈硬化モデル動物である apoE ノックアウトマウスや WHHL ウサギを用い、解剖法さらに SPECT にて検討を行っていく予定である。



### 13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

中枢神経疾患の画像評価を目的として、特にアセチルコリンニコチン受容体のイメージング法開発を行っているが、県西部浜松医療センター先端医療技術センターとの共同研究により中枢性ニコチン受容体  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプのヒトでのイメージング研究を開始した。

### 14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

種々のイメージング対象に関し、それぞれ最適なイメージングプローブを開発している。新規化合物開発を目的とするため、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。また、これらイメージングプローブを用いた評価系の開発も同時に行っている。今後さらに、これらイメージング手法のエビデンス蓄積を目的として、インビトロ、インビボにおける基礎的検討を行い、そ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、安全性試験等を行い、その安全性・有効性が確認できれば臨床への利用性も高まるものと期待している。