メディカルフォトニクス研究センター 応用光医学研究部門

分子病態イメージング研究室

1 構 成 員

	平成 24 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)	1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)	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~H19.3 助教; H19.4~現職)

斎藤 有里子(特任助教)(H22.4~H23.9)

高島 好聖(助教)(H23.3~現職)

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成 23 年度
(1) 原著論文数(うち邦文のもの)	5編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	17.09
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	1編
(3) 総説数 (うち邦文のもの)	2編 (0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)	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	0.00

(6) その他 (レター等)	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. Ogawa M, Nakamura S, Saito Y, Kosugi M, Magata Y., What can be seen by 18F-FDG PET in atherosclerosis imaging? The effect of foam cell formation on 18F-FDG uptake to macrophages in vitro., J Nucl Med., 53(1), 55-58, 2012.

インパクトファクターの小計

[7.022]

- 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)
 - W. Sun, K. Sugiyama, T. Asakawa, H. Yamaguchi, S. Akamine, Y. Ouchi, <u>Y. Magata</u> and H. Namba. Dynamic changes of striatal dopamine D(2) receptor binding at later stages after unilateral lesions of the medial forebrain bundle in Parkinsonian rat models Neurosci Lett 496(3) 157-62, 2011

インパクトファクターの小計

[2.055]

- 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
 - Mukai T, Hagimori M, Arimitsu K, Katoh T, Ukon M, Kajimoto T, Kimura H, Magata Y, Miyoshi E, Taniguchi N, Node M, Saji H. Synthesis and evaluation of a radioiodinated trisaccharide derivative as a synthetic substrate for a sensitive N-acetylglucosaminyltransferase V radioassay. Bioorg Med Chem. 19(14):4312-4321 2011.
 - 2. Fuchigami T, Haratake M, Magata Y, Haradahira T, Nakayama M. Synthesis and characterization of

[12 I]2-iodo N-[(S)-{(S)-1-methylpiperidin-2-yl}(phenyl)methyl]3-trifluoromethyl-benzamide as novel

imaging probe for glycine transporter 1. Bioorg Med Chem. 19(21):6245-6253 2011.

3. K. Ebihara, Y. Ishida, R. Takeda, H. Abe, H. Matsuo, K. Kawai, <u>Y. Magata</u> and T. Nishimori. Differential expression of FosB, c-Fos, and Zif268 in forebrain regions after acute or chronic l-DOPA treatment in a rat model of Parkinson's disease. Neurosci Lett 496(2). 90-4.

インパクトファクターの小計

[8.011]

(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. Ogawa M., Nakamura S., Saito Y., Kosugi M. and Magata Y. What Can Be Seen by 18F-FDG PET in Atherosclerosis Imaging? The Effect of Foam Cell Formation on 18F-FDG Uptake to Macrophages In Vitro. J Nucl Med 53(1), 55-58 (2012).

(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. <u>小川美香子</u>、アクチベータブル近赤外蛍光プローブの創製による蛍光がんイメージング、実験 医学、30(7)、1087-1093、2012

インパクトファクターの小計 [0.000]

- 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. 児島千恵・<u>小川美香子</u>、PEG 化デンドリマーを用いた X 線 CT 造影剤の開発とその応用、バイオマテリアル、29、88-94、2011

インパクトファクターの小計

[0.000]

4 特許等の出願状況

	平成 23 年度
特許取得数(出願中含む)	1 件

1. <u>間賀田泰寛、小川美香子</u>、松島芳隆、籏野健太郎、塚田秀夫、出願番号:特願 2006-232386、名称: 診断用薬剤、取得年月日 平成 24 年 3 月 9 日

5 医学研究費取得状況

	平成 23 年度
(1) 文部科学省科学研究費	11件 (1,063万円)
(2) 厚生労働科学研究費	1件 (455万円)
(3) 他政府機関による研究助成	4件 (1,484万円)
(4) 財団助成金	2件 (300万円)
(5) 受託研究または共同研究	3件 (8,792万円)
(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、平成22~24年度、270万円(23年度分)

間賀田泰寛(代表者)挑戦的萌芽、分子標的イメージングから分子標的放射線内用療法への展開、平成23~24年度、140万円(23年度分)

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、平成21-23年度、143万円 (平成23年度)

堺俊博(代表者)若手(B)アポトーシス検出を目指した新規イメージングプローブの創製 210 万円 新規

間賀田泰寛(分担者)挑戦的萌芽研究 脂肪組織の機能的変化の可視化を目指した生体イメージング法の確立と診断への応用(代表者 和歌山医大 井原勇人)50万円 新規

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(代表者 金沢大学 川井恵一)25万円 継続

間賀田泰寛、小川美香子、高島好聖、堺俊博(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(代表者 阪原晴海)各5万円 継続

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"(代表者 松島芳隆)5万円 継続

小川美香子 (分担者) 新学術領域研究 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 (代表者 松崎秀夫) 150万円 継続

間賀田泰寛、小川美香子(分担者)基盤研究(B)アルツハイマー病におけるアミロイド蛋白 生成Yセクレターゼ活性の生体画像法の開発(代表者 尾内康臣)各20万円 新規

間賀田泰寛(分担者)基盤研究(C)画像解析に基づくtissue dysoxia治療の実験的検討(代表者 青木克憲)10万円 継続

(2) 厚生労働科学研究費

小川美香子 (代表者) 医療機器開発推進研究事業 (医療機器開発 (ナノテクノロジー等) 総合 推進研究事業 特異性・汎用性に優れた動脈硬化不安定プラーク分子イメージング剤の開発 455 万円 新規

(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

小川美香子 (代表者) JST・研究成果展開事業・研究成果展開支援プログラム・フィージビリティスタディステージ・探索タイプ、近赤外蛍光を用いた新しい生体内分子イメージングプローブの開発 300 万円

小川美香子 (代表者) JST・研究成果展開事業・産学共創基礎基盤研究、ヒト生体イメージングを目指した革新的バイオフォトニクス技術の構築、499 万円

高島好聖(代表者)JST・研究成果展開事業・研究成果展開支援プログラム・フィージビリティスタディステージ・探索タイプ、研究題目:脳機能の解明を指向した NMDA 受容体イメージング剤開発、70万円

(4) 財団助成金

間賀田泰寛(代表者)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

小川美香子 (代表者) 財団法人スズキ財団 簡便な不安定プラークの検出装置開発を目指した 分子イメージング技術の開発 100万円

(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 者 尾内康臣) 6,700万円

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 (平成 21 年度より)

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	4件
(3) 学会座長回数	1 件	7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

Ogawa M. World Molecular Imaging Congress 2011 San Diego (USA) 9/7-10, 2011

5) 一般発表

口頭発表

Ogawa M. Effect of macrophage foam cell formation on [18F]FDG uptake in atherisclerotic plaques. Society of Nuclear Medicine 2011 6/6-9, 2011 San Antonio (USA)

ポスター発表

Ogawa M. Quanntification of central nicotinic acetylcholine receptor a7 subtype with [11C]®MeQAA in the monkey brain. International Society of Radiopharmaceutical Sciences 8/28-9/1, 2011 Amsterdam (Holland)

Ogawa M. Nicotinic acetylcholine receptor 7 subtype measurement by {11C]®MeQAA-PET in the monkey brain. World Molecular Imaging Congress 2011 9/7-10, 2011 San Diego (USA)

Ogawa M. Effects of nicotine treatment on [18F]FDG uptake to macrophages. XVI International Symposium on Atherosclerosis 3/24-29, 2012 Sydney (Australia)

(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

学研究会 3/16,2012 浜松市

間賀田泰寛 ハイライト講演 第 51 回日本核医学会学術総会 10/27~29,2011 つくば市 小川美香子 招待講演 動脈硬化の分子イメージング ~核医学を中心に~ 基礎 第 24 回 21 世紀カンファレンス 9/3,2011 福岡市

小川美香子 招待講演 Seeing Cancer in a New Light: The development of activatable optical imaging probes for in vivo imaging. NIH 東海会 in Japan 7/15,2011 名古屋市 小川美香子 招待講演 インビボ分子イメージングによる生体機能解析 第12回次世代医工

3) シンポジウム発表

間賀田泰寛 放射性医薬品の基礎 第11回核医学会春季大会 5/7,2011 大阪市

間賀田泰寛 TPET 技術によるニコチン受容体おび関連反応のインビボ画像化開発とその利用 喫煙科学研究財団シンポジウムー認知症と ニコチン・くすり - 「治療に役立つ脳のイメージング」 2/24,2012 新宿区

高島好聖 ISRS2011 学会報告 11C probe PET 化学ワークショップ 2012 2/23~24,2012 新潟県湯沢町

小川美香子 マルチモダル分子イメージングによる生体機能解析 震災復興分子イメージング化学シンポジウム 3/6,2012 仙台市

4) 座長をした学会名

間賀田泰寛 第 6 回日本分子イメージング学会「病態モデル動物のライブイメージング」 5/25~26,2011 神戸市

間賀田泰寛 第 51 回日本核医学会学術総会 PET・SPECT 薬剤、創薬 2 10/27~29,2011 つくば市

間賀田泰寛 小動物インビボイメージング研究会特別講演 1/21,2012 吹田市

間賀田泰寛 PET 化学ワークショップ 2012 2/23~24,2012 新潟県湯沢町

小川美香子 第 51 回日本核医学会学術総会 PET・SPECT 薬剤、創薬 3 $10/27\sim29,2011$ つくば市

小川美香子 PET 化学ワークショップ 2012 PET 化学<PET 化学の基礎知識 1>、PET 化学<ISRS2011 Amsterdam から $> 2/23\sim24,2012$ 新潟県湯沢町

小川美香子 第 80 回東海核医学セミナー分子イメージング: 光イメージングと核医学 5/21,2011 名古屋市

(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

Cancer Science(日本)3 回

Eur J Nucl Med Mol Image (Austria) 3 回

J Biophotonics (Germany) 1 回

J Nuc Med (USA) 3回

Nucl Med Commun (USA) 7 🗉

Bioorg Med Chem Lett (UK) 2 回

Bioorg Med Chem (UK) 1 🗉

Ann Nucl Med (日本) 3回

Nuc Med Biol (USA) 2回

Tetrahedron (UK) 1 回

9 共同研究の実施状況

	平成 23 年度
(1) 国際共同研究	0 件
(2) 国内共同研究	11 件
(3)学内共同研究	5 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(金沢大学薬学部) 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(神戸薬科大学) 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

井原 勇人(和歌山医科大学)脂肪代謝イメージングに関する研究

長野 哲雄(東京大学薬学部)新規 MRI 造影剤の開発研究

児島 千恵 (大阪府立大学) イメージングプローブの薬物送達学的研究

(3) 学内共同研究

尾内 康臣(メディカルフォトニクス研究センター) 小動物 PET による脳代謝機能変化に関する研究

岡崎 茂俊(メディカルフォトニクス研究センター) 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

10 産学共同研究

	平成 23 年度
産学共同研究	7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
- 7. 浜松ファーマリサーチ 病態モデルを用いたイメージング研究

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ー 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。本年度はさらにこれまでイメージングが成功していなかった脳アセチルコリンニコ チン性受容体 α7 サブタイプに対する新規 PET 用イメージングプローブの臨床応用可能な合成法を 確立した。今後ヒトでのイメージングを行うことで、当該受容体の First in Human 画像の取得が期 待される。また、上記のような方法論を用いて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。中でも、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行っている。 すなわち、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・合成し、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 24 時間後に明瞭な心筋イメージング像が得られることを示した。しかしながらより短時間内での画像化が必要と考えられたため、今年度はその脂溶性を低下させ、周辺臓器からより早くクリアランスされる化合物の開発を計画した。その結果、芳香環を適宜アルキル鎖に変換することで脂溶性が低下した。また、心筋への取込量は低下しないものの、周辺組織からのより早いクリアランスが観察され投与3時間後に明瞭な画像が得られることが示された。今後これらを用いる腫瘍イメージング剤への展開について検討を行う予定である。

3. 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22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。また、そのリポソームにフォスファチジルセリン(PS)で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ところ、所期の通り、有意に高く培養マクロファージへ取り込まれ、また、細網内皮系への取り込みが少ないことが示された。これらの結果を元に、平成23年度は、作成した111In標識リポソームをddYマウスに投与し、体内動態について検討を行った後、動脈硬化モデル動物であるapoEノックアウトマウスに投与し、インビボでのイメージングの可能性について検討を行った。この結果、動脈硬化病巣に一致した放射能の集積を認めた。さらに、WHHL ウサギにて SPECT イメージングを行ったところ、動脈病変を描出することに成功した。蛍光標識リポソームについても apoE ノックアウトマウスにて病変に一致した蛍光シグナルを認めることができた。

4. 小動物用 MRI イメージング用コイルの試作

本学では平成21年度に動物用として臨床機であるGE 社製3T-MRI 装置を動物実験施設に導入している。本装置は臨床用に設置されている装置と同系機種であるため、臨床での問題点を同じシーケンスを用いて動物で検証することが可能である。本装置で小動物撮像を施行しようとした場合、これまではヒト用リストコイルを用いて撮像を行っていた。しかしながら、ラットやマウスにおいてはリストコイルでも過大であり、それぞれの小動物に適した撮像用コイルが必要と考えられた。そこで、ラット用 MRI 撮像コイル、マウス用 MRI 撮像コイルおよびラット用 MRS データ収集用コイルを試作した。コイルと共に、動物固定用のベッドもそれぞれ試作し、この際、上記動物用PET/SPECT/CT 撮像にも使用し、画像の融合が容易となるような工夫を施した。その結果、リストコイルに比べて空間分解能はさらに向上するとともに、種々の撮像シーケンスも施行可能となった。また、MRS 用コイルを用いれば、ラット脳片側に ROI 設定が可能な大きさのボクセルでも好感度

なMRスペクトルを得ることが可能となった。現在、これらコイルを用いて、臨床では施行不可能 な超急性期梗塞における梗塞周辺部での機能変化について、MRI・MRS と PET・SPECT を融合さ せながら検討を行っている。

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の一環として、中枢性ニコチン受容体 $\alpha7$ サブタイプのヒトでのイメージング研究の開始を可能とした。

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・有効性が確認されれば臨床への利用性も高まるものと期待している。