

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 27 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)
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	2 人	
大学院学生（うち他講座から）	1 人	(0 人)
研究生	0 人	
外国人客員研究員	1 人	
技術職員（教務職員を含む）	0 人	
その他（技術補佐員等）	4 人	
合計	10 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（助教）（H14.10～H19.3 准教授 H19.4～H27.3）

淵上 剛志（助教）（H18.4～H21.9）

山口 博司（特任助教）（H19.4～H22.3）

斎藤 有里子（特任助教）（H22.4～H23.9）

高島 好聖（助教）（H23.3～H25.6）

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 26 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	9 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	31.26	
(2) 論文形式のプロシーディングズ及びレター	0 編	
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(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	0.00	
(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	

(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, Uchino R, Kawai A, Kosugi M, Magata Y. PEG modification on 111In-labeled phosphatidyl serine liposomes for imaging of atherosclerotic plaques. Nucl Med Biol. 42(3):299-304 2015. 【核医学】、[2.41]

インパクトファクターの小計 [2.41]

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. Oboshi Y, Kikuchi M, Shimizu Y, Yoshimura Y, Hiraishi H, Okada H, Magata Y, Ouchi Y. Pre-task prefrontal activation during cognitive processes in aging: a near-infrared spectroscopy study. PLoS One. 9(6):e98779 2014. 【神経内科学】、[3.53]
2. Fujiwara M, Sawada M, Kasuya A, Matsushita Y, Yamada M, Fukamizu H, Magata Y, Tokura Y, Sakahara H. Measurement of cutaneous lymphatic flow rates in patients with skin cancer: area extraction method. J Dermatol. 41(6):498-504 2014. 【皮膚科学】、[2.35]
3. Zhu HJ, Ogawa M, Magata Y, Hirata M, Ohmomo Y, Sakahara H*. Relationship between uptake of a radioiodinated quinazoline derivative and radiosensitivity in non-small cell lung cancer. Am J Nucl Med Mol Imaging. 4(4):293-302 2014. 【核医学】、[0.000]

インパクトファクターの小計 [5.88]

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. Takeda R, Ishida Y, Ebihara K, Abe H, Matsuo H, Ikeda T, Koganemaru G, Kuramashi A, Funahashi H, Magata Y, Kawai K, Nishimori T. Intrastratial grafts of fetal ventral mesencephalon improve allodynia-like withdrawal response to mechanical stimulation in a rat model of Parkinson's disease. Neurosci Lett. 573:19-23 2014. 【脳科学】、[2.06]
2. Sano K, Iwamiya Y, Kurosaki T, Ogawa M, Magata Y, Sasaki H, Ohshima T, Maeda M, Mukai T*. Radiolabeled γ -polyglutamic acid complex as a nano-platform for sentinel lymph node imaging. J Control Release. 194:310-315 2014. 【薬物動態学】、[7.26]
3. Kojima C, Niki Y, Ogawa M, Magata Y. Prolonged local retention of subcutaneously injected polymers monitored by noninvasive SPECT imaging. Int J Pharm. 476(1-2):164-168 2014. 【薬物学】、[3.79]
4. Yamamoto M, Nakajima K, Takaishi M, Kitaba S, Magata Y, Kataoka S, Sano S. Psoriatic inflammation facilitates the onset of arthritis in a mouse model. J Invest Dermatol. 135(2):445-453 2015. 【皮膚科学】、[6.37]

5. Iwaki S, Hokamura K, Ogawa M, Takehara Y, Muramatsu Y, Yamane T, Hirabayashi K, Morimoto Y, Hagsawa K, Nakahara K, Mineno T, Terai T, Komatsu T, Ueno T, Tamura K, Adachi Y, Hirata Y, Arita M, Arai H, Umemura K, Nagano T, Hanaoka K. A design strategy for small molecule-based targeted MRI contrast agents: their application for detection of atherosclerotic plaques. *Org Biomol Chem.* 12(43):8611-8618 2014. 【医薬品化学】、[3.49]

インパクトファクターの小計 [22.97]

(2-1) 論文形式のプロシーディングズ

(2-2) レター

(3) 総説

(4) 著書

(5) 症例報告

4 特許等の出願状況

	平成26年度
特許取得数（出願中含む）	0件

5 医学研究費取得状況

(万円未満四捨五入)

	平成26年度
(1) 文部科学省科学研究費	10件 (1,370万円)
(2) 厚生労働科学研究費	1件 (25万円)
(3) 他政府機関による研究助成	2件 (2,591万円)
(4) 財団助成金	1件 (200万円)
(5) 受託研究または共同研究	2件 (307万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	1件 (50万円)

(1) 文部科学省科学研究費

- ・ 間賀田泰寛（代表者）基盤研究(B)、治療応答に伴うミトコンドリア機能変化に反応する新規がんイメージング薬剤の開発、平成25～27年度、320万円（26年度分）
- ・ 間賀田泰寛（代表者）挑戦的萌芽研究、生体内金属関連反応の画像化を目指した金属核種を必要としない低分子PET薬剤の開発、平成26～28年度、90万円（26年度分）
- ・ 間賀田泰寛（分担者）基盤研究(B)、精神神経疾患の個体差を克服する個別化薬物療法に有用な分子標的放射性診断薬の開発（川井恵一）、平成25～28年度、20万円（26年度分）
- ・ 間賀田泰寛（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（尾内康臣）、平成26～28年度、10万円（26年度分）
- ・ 間賀田泰寛（分担者）基盤研究(B)、自閉症の脳内ニコチン様アセチルコリン受容体：PETによる研究（鈴木勝昭）、平成26～28年度、100万円（26年度分）
- ・ 間賀田泰寛（分担者）基盤研究(C)、パーキンソン病ー脳深部刺激モデルラットでのPETによるドパミン放出の研究（杉山憲嗣）、平成26～28年度、10万円（26年度分）
- ・ 小川美香子（代表者）若手研究(A)、不安定プラークの診断・薬物治療効果評価を合目的的に

施行するためのシステムの構築、平成24-26年度、680万円（26年度分）

- ・ 小川美香子（代表者）挑戦的萌芽研究、PETプローブのチェレンコフ光を利用した光イメージングと光治療法への技術展開、平成25-27年度、110万円（26年度分）
- ・ 小川美香子（分担者）基盤研究(B)、薬剤送達に対するリンパ管の役割：転写因子FOXC2に着目したリンパ管機能解析（平川聡史）、平成26-28年度、10万円（26年度分）
- ・ 小川美香子（分担者）基盤研究(C)、オールイン型 dendromer を用いた癌の「見張り」リンパ節のイメージング・薬物送達（児島千恵）、平成26-28年度、20万円（26年度分）

(2) 厚生労働科学研究費

- ・ 間賀田泰寛（分担者）厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）中性脂肪蓄積心筋血管症の診断法、治療法の実用化に関する研究（代表者、大阪大学平野賢一）「放射性標識脂肪酸誘導体を用いる薬効評価に関する研究」平成 24～27 年度、25 万円（26 年度分）

(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、平成 22～26 年度、538 万円（平成 26 年度分）
- ・ 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、平成 23～28 年度、2,053 万円（平成 26 年度）

(4) 財団助成金

- ・ 間賀田泰寛（代表者）インビボイメージング手法による脳血管性疾患時におけるニコチン受容体の意義に関する検討、喫煙科学研究財団研究費、平成 24～26 年度、200 万円（平成 26 年度分）

(5) 受託研究または共同研究

企業 2 件、307 万円

6 新学術研究などの大型プロジェクトの代表、総括

1. 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、平成 23～28 年度、2053 万円（平成 26 年度）

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	9 件
(3) 学会座長回数	1 件	5 件
(4) 学会開催回数	1 件	0 件
(5) 学会役員等回数	1 件	8 件
(6) 一般演題発表数	4 件	

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

小川美香子 WMIC2014 Program Committee (ソウル・韓国)、2014年9月

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

間賀田泰寛 IAEA/RCA RAS6061 Improving Cancer Management on Hybrid Nuclear Medicine Imaging、教育講演 Radiotracer chemistry for oncology in PET/CT and SPECT/CT 2014年7月

4) 国際学会・会議等での座長

小川美香子 WMIC2014 (ソウル・韓国)、2014年9月

5) 一般発表

口頭発表

小川美香子、Evaluation and comparison of [18F]FDG and [11C]choline as atherosclerosis imaging agents、SNM2014、6/8～11/2014、セントルイス (アメリカ)

ポスター発表

小川美香子、Optimization of Radiolabeled Liposomes for in vivo Atherosclerosis Imaging by SPECT、ATVB2014、5/1～3/2014、トロント (カナダ)

小川美香子、Development of ICG-labeled liposome for atherosclerotic plaque imaging、WMIC2014、9/17～20/2014、ソウル (韓国)

小川美香子、Molecular & Multimodality Imaging: Biology, Optical Imaging & Misc.、EANM2014、10/18～22/2014、イエテボリ (スウェーデン)

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

2) 学会における特別講演・招待講演

3) シンポジウム発表

・ 間賀田泰寛、「^{99m}Tc を用いた核医学診断薬剤」、加速器中性子を用いた ^{99m}Mo 等医療用放射性同位体の生成研究公開シンポジウム 2015/2、東京

・ 間賀田泰寛、放射性医薬品の概要、日本核医学会春季大会、2014年4月、東京

・ 間賀田泰寛、施設認証の実際、日本核医学会春季大会、2014年4月、東京

・ 小川美香子、藤田保健衛生大学第 195 回 医学セミナー「がんの光イメージング ～マルチモダルイメージングと光治療～」5/9/2014、豊明

・ 小川美香子、マルチモダル分子イメージングに向けたリポソーム製剤の開発、ナノバイオ国際共同研究教育拠点第3回若手国内シンポジウム NanoBio 第7回若手ネットワークシンポジウム 6/13～14/2014、福岡

・ 小川美香子、ナノ粒子を利用したインビボ分子イメージング、第 53 回日本生体医工学会大会、6/24～26/2014、仙台

・ 小川美香子、光を使った医学・薬学研究～イメージングから治療まで～、第 58 回日本薬学会関東支部大会、10/4/2014、東京

- ・小川美香子、マルチモダル分子イメージングによる病態解析、87 回日本生化学会大会、10/15～18/2014、京都
- ・小川美香子、金沢大学薬学シンポジウム 2014 ～分子イメージングは治療に役立つ？～生体イメージングが切り開く個別化医療」12/12/2014、金沢

4) 座長をした学会名

- ・間賀田泰寛、第 9 回日本分子イメージング学会
- ・間賀田泰寛、PET サマーセミナー2014
- ・間賀田泰寛、第 54 回日本核医学会
- ・小川美香子、第 73 回日本癌学会
- ・小川美香子、PET 化学ワークショップ 2015

(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 理事
- ・間賀田泰寛、日本分子イメージング学会 理事
- ・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）	2 件	2 件

(1) 国内の英文雑誌等の編集

- ・間賀田泰寛、Annals of Nuclear Medicine、Pubmed 有り、Editorial Board、IF1.51
- ・小川美香子、Annals of Nuclear Medicine、Pubmed 有り、編集委員会委員、IF1.51

(2) 外国の学術雑誌の編集

- ・間賀田泰寛、Nuclear Medicine and Biology, Editorial Board、Pubmed 有り、IF2.41
- ・小川美香子、American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Senior Editorial Board、Pubmed 有り、IF 無し

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

9 共同研究の実施状況

	平成 26 年度
(1) 国際共同研究	0 件
(2) 国内共同研究	7 件

(3) 学内共同研究	4 件
------------	-----

(1) 国際共同研究

(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
- ・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
- ・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
- ・児島 千恵（大阪府立大学） ナノ粒子の生体内への利用に関する研究

(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
- ・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
- ・梅村 和夫（薬理学） 脳梗塞超急性期における脳機能のイメージング学的評価
- ・森 則夫（精神科学） 統合失調症早期発見のためのイメージングプローブ開発研究

10 産学共同研究

	平成 26 年度
産学共同研究	6 件

1. 企業 1 脳ニコチンレセプターイメージング剤の開発
2. 企業 2 新規イメージング剤開発に関する研究
3. 企業 3 インビボ新規評価系に関する研究
4. 企業 4 動脈硬化インビボ評価法に関する研究
5. 企業 4 脳機能画像化法に関する研究
6. 企業 5 開発薬剤の脳血流、糖代謝に及ぼす研究

11 受賞

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および製薬関連企業との共同研究を実施した。また、これに加えてヒト用 3T-MRI 装置とこれに用いる小動物用コイルを作成し、臨床利用もされる種々のシーケンスを小動物に適用することで小動物イメージングを可能とした。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。これまでに、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て検討を行っている。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)の誘導體として I-125-ITPP をデザインし、合成検討を行い、上記の動物用 SPECT 装置を用いてインビボで腫瘍イメージングについて画像評価を行ったところ、これらの化合物は排出輸送機構により細胞外へ排出されているものと考えられた。そこで、現在、この点を改良すべくドラッグデザインを施し、新規化合物開発を行うとともにその体内動態などを評価することによりその有効性について検討を行っているところである。

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。これまで、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遂行するとともに、 $\alpha 7$ サブタイプを対象とした C-11 標識 MeQAA の安定供給についても、合成法の確立を行ってきた。今年度も引き続き本方法を用いてメディカルフォトニクス研究センター尾内教授と臨床研究を遂行している。

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。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、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、¹¹¹In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。そこで、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 にて検討を行ったところ、動脈硬化病変を画像化することに成功した。現在、近赤外蛍光標識することにより、ハンディタイプ蛍光カメラでのより特異的で簡便なイメージングを進めているところである。

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

1. 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。

15 新聞，雑誌等による報道