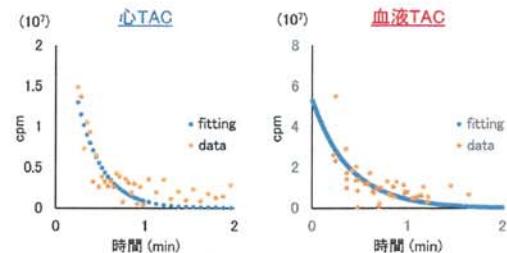


## 平成27年度 特別経費(プロジェクト分) 概算要求事業 学内公募報告書

「分子イメージング・マイクロドーズ(第0相)臨床試験体制を擁する分子標的治療研究・教育拠点の構築」事業

	研究者名簿(大学院生をなるべく含むこと)	役職	役割	PET・RIの利用		本報告書のホームページでの開示の可否
研究組織	檜垣 佑輔	特任助教	研究統括・SPECT解析	R I 有・無	P E T 有・無	可・否
	猪田 敬弘	大学院生	SPECT解析			
	羽原 彰吾	大学院生	SPECT撮像・解析			
	吹野 佑太	大学院生	SPECT合成			
	黒岡 勇斗	大学院生	SPECT合成			
区分	1. 機器開発, 2. がん, 3. 炎症・再生, 4. 脳機能, ⑤. その他	登録(該当区分に○)	①. 分子イメージングコース 2. それ以外の分野	准教授氏名・印		上田 真史 
区分 (該当区分に○)	Phase 0 : 実現可能かどうかの提案, イメージング実験が可能かの研究相談, 基礎的アプローチ. Phase I : Phaseゼロの具体性が出たイメージング準備研究. 研究期間: 1年~2年. PET使用含まず. <b>Phase II :</b> Phase Iを終え、成果の出始めた実現性の高いもの. PETなどの専門家の共同研究体制が確立している. 研究期間: 1年~2年. PET/SPECTの使用1~2回程度. Phase III : Phase II レベルを終え、具体的な合成行程を含めて完成度が高く、本格的研究に入っているもの. 研究期間: 1年~3年 PET/SPECT使用3回以上.					
プロジェクト名	小動物用SPECT/CT装置を用いた急性腎不全モデルマウスにおける無採血定量解析法の開発。					
利用予定の核種と動物 (該当区分に○)	動物	①. マウス 2. ラット 3. ラビット	核種	<sup>18</sup> F-FDG, <sup>18</sup> F合成有, <sup>11</sup> C合成有, <sup>64</sup> Cu合成有, <sup>68</sup> Ga合成有, <sup>89</sup> Zr合成有, <b>SPECT核種既製品</b> , SPECT核種合成有		
研究計画	<p><b>【概要】</b>心臓へ滞留しない放射性薬剤を用いて、3種類の急性腎不全モデルマウスに尾静脈投与を行うと同時に経時的にSPECT撮像を行う。画像解析から、投与後早期の下大静脈・左心臓・全心臓の3か所における経時的なSPECT値を算出し、それぞれの時間放射能曲線(Time-Activity-Curve:TAC)を求める。この結果を用いて無採血法で算出した腎機能評価を行い、従来の採血法と同等であることを示すことで、SPECT画像解析による急性腎不全モデルマウスにおける無採血定量解析法を確立する。</p> <p><b>【背景】</b>SPECTはPETと比較して定量性が悪いことが知られており、定量解析のほとんどの場合において採血が必要であるが、小動物用SPECTにおいては定量解析の研究がほとんど行われていない。申請者等はこれまでに、腎診断薬剤である<sup>99m</sup>Tc-mercaptoacetyltriglycine (<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>) 投与後早期の心臓における放射能集積およびそのTACが投与放射能と優れた相関性を示すこと、心TACから血液TACの推測が可能であること(無採血法)を明らかにし、無採血法により腎機能評価が可能であることを示した。申請課題では、2013年度に導入された小動物用SPECT/CT装置FX-3000 (TriFoil Imaging社) を用いて、急性腎不全モデルマウスにおける無採血による定量解析法開発を目的とした研究を引き続き行う。また、申請者はSPECT使用経験が多く、実験従事者として大学院生を加えることで、分子イメージング研究遂行のための実践的教育も同時に行う。</p> <p><b>【実験方法】</b>SPECT撮像は、全てFX-3000を用いる。腎機能評価法が確立されている腎動脈狭窄症、腎動脈閉塞症および再灌流モデルマウスを作成し、イメージングに用いる。モデルマウスは、5週齢の雄性ICRマウスに市販されている絹製縫合糸で一時的に腎動脈を狭窄・閉塞することで作成する。<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>の標識および放射化学的純度は、標識キットに準じた方法を用いる。</p> <p>37 MBq/150 μLに調整した<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>をマウス尾静脈に投与し、同時に20分間の経時的なSPECT撮像を行う。画像解析では、投与2分後までの下大静脈・左心臓・全心臓、投与20分後までの腎孟・腎皮質・全腎臓に关心領域を置き、SPECT値を得る。SPECT撮像終了後に2分間のX線CT撮像を行うことで、心臓と腎臓の位置をより正確に求める。投与放射活性のカウントをキュリーメータとガンマカウンタで算出し、SPECT値とのTACの積算値を求める。同様に投与20分後までの積算画像を作成し、腎臓</p>					



	<p>でのTACを算出する。</p> <p>【評価方法】解剖法によって<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>の各時間での腎臓集積量を生体内分布で算出する。SPECT撮像における生体内分布もこれまでの研究から明らかになっているため、無採血法で得た採血値から集積量を推測し、解剖法と比較することで定量的な評価を行う。腎機能評価として、糸球体濾過値推算値・血清クレアチニン値・血清シスタチンC濃度の評価は、市販されているキットを用いて行う。また、血液クリアランス値の評価では、採血法と無採血法で得られた値を、臨床評価などで用いられる式に代入して算出し、それぞれを比較する。計4点の評価法の結果から、採血法による評価と無採血法による評価の両方を行ふことで、無採血法で定量的に評価できていることを確認する。</p>
得られた成果	<p>本検討は、「腎機能評価法の一つである<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>投与時における血中クリアランス(CL<sub>MAG3</sub>)を無採血で定量評価が可能である」という昨年度に得られた結果を前提に研究を行った。</p> <p>急性腎不全モデルマウスは、腎障害に起因する血清クレアチニン値の増加を認めた。無採血法によるCL<sub>MAG3</sub>は、正常群(0.89±0.22 mL/min)、軽症群(0.46±0.13 mL/min)、重症群(0.37±0.13 mL/min)となり、軽症/重症群では正常群と比較して有意に減少し、腎障害に起因する腎機能の低下を認めた。また、血清クレアチニン濃度による急性腎不全モデル群の重篤度評価とCL<sub>MAG3</sub>評価による腎機能の低下は良い相関を示し(<math>R^2&gt;0.8</math>)、腎機能評価により腎障害重篤度の定量評価が可能であることを示した。</p> <p>無採血法SPECT解析法により腎機能および障害の重篤度の定量評価法を開発した。しかし、SPECT収集条件の異なる条件下における定量解析が可能となる「収集条件-核種が放出するカウント-臓器集積量」の多変数からなる数式の開発が必要であり、広く汎用できる無採血定量解析法としては今後さらなる検討が必要である。また、本研究活動を通じて、大学院4生名に対して分子イメージング研究遂行のための教育も同時に行つた。本研究の成果を大学院生が学会発表するなど、実践的な教育を行うことができた。</p>
本プロジェクトに関連した研究業績、知財、受賞等	<p>論文・研究発表</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>檜垣佑輔</u>、<u>羽原彰吾</u>、上田真史、榎本秀一: 小動物用SPECTを用いた腎障害マウスにおける<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>無採血腎機能定量評価. 日本薬学会136年会(神奈川)(2016/3/26-29)</li> <li>・<u>檜垣佑輔</u>、<u>羽原彰吾</u>、上田真史、榎本秀一: 小動物用SPECTを用いた超短時間撮像時における定量性の評価. 第11回小動物インビオイメージング研究会(岡山)(2015/07/25)</li> <li>・<u>羽原彰吾</u>、<u>檜垣佑輔</u>、上田真史、榎本秀一: 小動物用SPECTを用いた<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>血液クリアランスの無採血評価法の検討. 第11回小動物インビオイメージング研究会(岡山)(2015/07/25)</li> <li>・<u>檜垣佑輔</u>、<u>羽原彰吾</u>、上田真史、榎本秀一: 小動物用SPECTを用いた流動的対象における撮像法の評価. 第10回日本分子イメージング学会総会・学術集会(東京)(2015/05/19-21)</li> </ul> <p>知財</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul> <p>受賞等</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul>
研究費の用途	<p>消耗品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実験動物: 8万円</li> </ul> <p>旅費</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul> <p>その他</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・学内共同施設利用料(OMIC・SPECT): 21万円</li> <li>・液体窒素使用料: 1万円</li> </ul> <p>合計: 30万円</p>

※ 研究業績については、論文名・著書名・著者名・学会誌名・巻(号)・最初と最後の頁・発表年(西暦)の各項目を記入してください。共同、共著の場合は全員を掲載順に記入し、研究組織メンバーに下線を付してください。In pressとなったもの以上を記入してください。

※ 研究費の使途については内容を簡潔に記入してください。

※ この様式のスペースの調整は構いませんが、全体で2ページに収まるように記入ください。

※ 本報告書は、データファイルをメールで、また捺印後、原紙を学内便で、森 <hotetsu1@md.okayama-u.ac.jp>までお送りください。