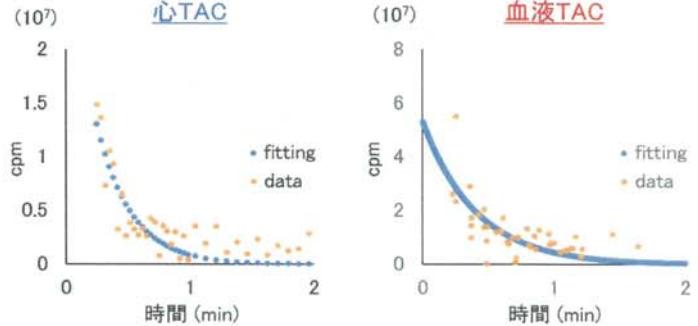


平成27年度 特別経費(プロジェクト分) 概算要求事業 学内公募申請書

「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使用経験	分子イメージング講義シリーズの受講の有無
研究組織 檜垣 佑輔 猪田 敏弘 羽原 彰吾 吹野 佑太 黒岡 勇斗	特任助教 大学院生 大学院生 大学院生 大学院生	研究統括・SPECT解析 SPECT解析 SPECT撮像・解析 SPECT合成 SPECT合成	PET 使用なし RI 使用あり	有
区分 区分 (該当区分に○) 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	主任教授氏名 研究許諾印	榎本 秀一 
区分 (該当区分に○) Phase 0 : 実現可能かどうかの提案, 研究相談のみが目的. Phase I : Phaseゼロの具体性が出た準備研究. 研究期間: 1年~2年. PET使用含まず. Phase II : 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。			
研究計画 【概要】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。				
【背景】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 ^{99m} Tc-mercaptoacetyltriglycine(^{99m} Tc-MAG ₃)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。				
【実験方法】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。 ^{99m} Tc-MAG ₃ 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。				
37 MBq/150 μLに調整した ^{99m} Tc-MAG ₃ 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、				

腎臓でのTACを算出する。

【評価方法】解剖法によって^{99m}Tc-MAG₃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・血清クリアランス値・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うことで、無採血法で定量的に評価できていることを確認する。

期待される効果 細胞も採血も行わないSPECT画像解析のみにより、腎集積および腎機能の定量的評価が可能であることを示す。この検討では1種類の核種・薬剤を用いた結果であるが、心臓へ滞留しない全ての核種・薬剤においても応用できる可能性が非常に高いため、今後の検討として行う。さらに、同じ分子イメージング装置である小動物用PET装置においても、同手法によって無採血による定量解析が可能であることを示唆する。

本プロジェクトに関連した過去の研究業績、受賞等

論文発表

Kobayashi M, Nakanishi T, Nishi K, Higaki Y, Okudaira H, Ono M, Tsujuchi T, Mizutani A, Nishii R, Tamai I, Arano Y, Kawai K: Transport Mechanisms of Hepatic Uptake and Bile Excretion in Clinical Hepatobiliary Scintigraphy with ^{99m}Tc-N-pyridoxyl-5-methyltryptophan. *Nuclear Medicine and Biology*. 2014; 41(4):38-42.

Yanagi M, Uehara T, Uchida Y, Kiyota S, Kinoshita M, Higaki Y, Akizawa H, Hanaoka H, Arano Y: Chemical design of ^{99m}Tc-labeled probes for targeting osteogenic bone region. *Bioconjug Chem*. 2013; 24(7):1248-55.

Higaki Y, Kobayashi M, Uehara T, Hanaoka H, Arano Y, and Kawai K: Appropriate collimators in a small animal SPECT scanner with CZT detector. *Annals of Nuclear Medicine*, 2013;27(3):71-8
Kobayashi M, Mori T, Kiyono Y, Tsujikawa T, Maruyama R, Higaki Y, Shikano N, Nishii R, Kawai K, Kudo T, and Okazawa H: Appropriate parameters of ordered-subset expectation maximization algorithm on measurement of myocardial blood flow and oxygen consumption with ¹¹C-acetate PET. *Nuclear Medicine Communications*, 2012; 33(2): 130-138.

Guerra Gomez F L, Uehara T, Rokugawa T, Higaki Y, Suzuki H, Hanaoka H, Akizawa H, and Arano Y: Synthesis and evaluation of Diastereoisomers of 1,4,7-triazzacyclononane-1,4,7-tris-(glutaric acid) (NOTGA) for multimeric radiopharmaceuticals of gallium. *Bioconjugate Chemistry*, 2012; 23(11): 2229-2238.

受賞等

研究費の概算

消耗品

- ⁹⁹Mo/^{99m}Tcジエネレータ : 925MBq 5万円×5個=25万円
- ^{99m}Tc-MAG₃ 標識キット : 2バイアル 2万円×10個=20万円
- 血清クリアランス評価キット : 2*96プレート 3.5万×2個=7万円
- 血清シスタチンC評価キット : 2*96プレート 8.5万×2個=17万円

- 4週齢ddy雄性マウス :
- 針付きシリソジ : 100本入り 2千円×50匹=10万円
- カテーテルPE10 : 30m 4千円×1個=0.4万円
- 紺製縫合糸 : 100本入り 1千円×2個=0.2万円

その他

- SPECT 使用料 :

$$2 \text{ 万円} \times 10 = 20 \text{ 万円}$$

(合計) 100 万円

※ 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、共同著者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となつたもの以上を記入してください。
※ 研究費の概算については、「項目・単価×数=金額」を記入し、一番下の行に合計金額を記入してください。
※ この様式に収まらない場合、体裁を変更せざるを得ない場合は、該欄を複数枚提出して下さい。
※ 申請に際しては、指導教授印のあるもののpdfファイル及びwordデータファイルをメールで同時に送りください。