

第 12 回小動物インビボイメージング研究会

抄録集

開催日： 平成 28 年 7 月 30 日（土）

開催場所： 公立大学法人福島県立医科大学

第12回小動物インビボイメージング研究会プログラム

日時： 平成28年7月30日(土)

会場： 福島県立医科大学第二臨床講義室他

見学会

10:30 - 12:00 福島県立医科大学先端臨床研究センター

10:30 までに会場受付(第2臨床講義室)にお越し下さい。見学場所が離れておりますので、いくつかのグループに分かれて移動・見学を行います。途中からのご参加は、できる限りご遠慮ください。

昼食休憩

12:00 - 13:30

開会の辞

13:30 - 伊藤 浩(福島県立医科大学)

一般演題(1) 座長 渡部 浩司(東北大学)

13:35 - 13:50 自動採血装置を使用したマウスのCMRGlc定量解析

○竹中章倫¹, 乾好貴¹, 木村裕一², 山田貴史³, 伊藤健吾⁴, 三宅力⁵, 外山宏¹

¹藤田保健衛生大学医学部放射線医学教室, ²近畿大学生物理工学部システム生命科学科,

³中部大学応用生物学部, ⁴国立長寿医療研究センター放射線科, ⁵島津製作所基盤技術研究所

13:50 - 14:05 FDG constant infusion法を用いたwhisker stimulation時のCMRglu定量評価

○Tadashi Watabe, Mario Amend, Andre Thielcke, Jun Hatazawa, Bernd J. Pichler, Hans F. Wehrl

大阪大学大学院医学系研究科核医学講座, Eberhard Karls University Tuebingen

14:05 - 14:20 HMPAO-CBF定量のための血中放射能AUCの無採血評価法

○鈴木千恵, 木村伸太郎, 山中一哲, 小杉睦, 間賀田泰寛

浜松医科大学光先端医学教育研究センター

一般演題(2) 座長 岡沢 秀彦(福井大学)

14:30 - 14:45 PETおよびMRIを用いたタウオパチーモデルマウスの脳機能および構造イメージング

○水間広¹, 原裕子^{2,3}, 疋島啓吾^{4,5}, 松本信英², 岡野栄之^{4,6}, 青木茂樹⁷, 服部信孝^{2,3}, 本井ゆみ子^{2,3}, 尾上浩隆¹

¹理研・ライフサイエンス技術基盤研究センター, 順天堂大・医・²認知症診断予防治療学,

³神経学, ⁴慶應大・医・生理学, ⁵実験動物中央研究所, ⁶理研・脳科学総合研究センター,

⁷順天堂大・医・放射線医学

14:45 - 15:00 FMISO PET イメージングによるeribulinの腫瘍内低酸素状態解除作用の実証 —小動物用PETと乳癌モデルを用いた検討—

○趙松吉^{1,2}, 于聞文², 右近直之^{2,3}, 西嶋剣一^{2,3}, 志水陽一^{2,4}, 東川桂^{2,3}, 安井博宣^{2,3}, 山下啓子², 玉木長良², 久下裕司^{2,3}

①福島県立医科大学先端臨床研究センター，②北海道大学大学院医学研究科，③北海道大学
アイソトープ総合センター，④北海道大学大学院薬学研究院

教育講演

座長 外山 宏 (藤田保健衛生大学)

15:30 - 16:05

PET と生体光イメージングの融合研究 ～覚醒マウスの脳機能測定～

量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部 田桑 弘之

16:10 - 16:45

アミロイド・タウイメージングトレーサーの基礎と開発の最先端

東北大学サイクロトロン RI センター核薬学研究部 古本 祥三

特別講演

座長 伊藤 浩 (福島県立医科大学)

16:50 - 17:30

福島県立医科大学の挑戦 –分子イメージング技術を用いた一気通貫型創薬支援と前臨床・臨床研究–

福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター先端臨床研究センター 久保 均

閉会の辞 (次回開催案内)

17:30 -

伊藤 浩 (福島県立医科大学)

渡部 直史 (大阪大学)

情報交換会

19:00 - 21:00

ホテル福島グリーンパレス

(無料送迎バスは、18:00 に出発します.)

事務局連絡先

〒960-1295 福島市光が丘 1 番地
福島県立医科大学先端臨床研究センター
久保 均

TEL & FAX: 024-581-5167

E-mail: kubo-h@fmu.ac.jp

昼食に関してのご案内

今回、昼食は各自でお取りいただきますが、大学周囲 (学外) には飲食店はなく、コンビニが歩いて 10 分程度の所にあるのみです。ご参加の先生方には大変ご迷惑をおかけいたしますが、会場案内図青枠にあるお店をご利用いただくか、ご自身でご用意下さい。研究会会場での飲食は可能で、昼食時にご利用いただけます。

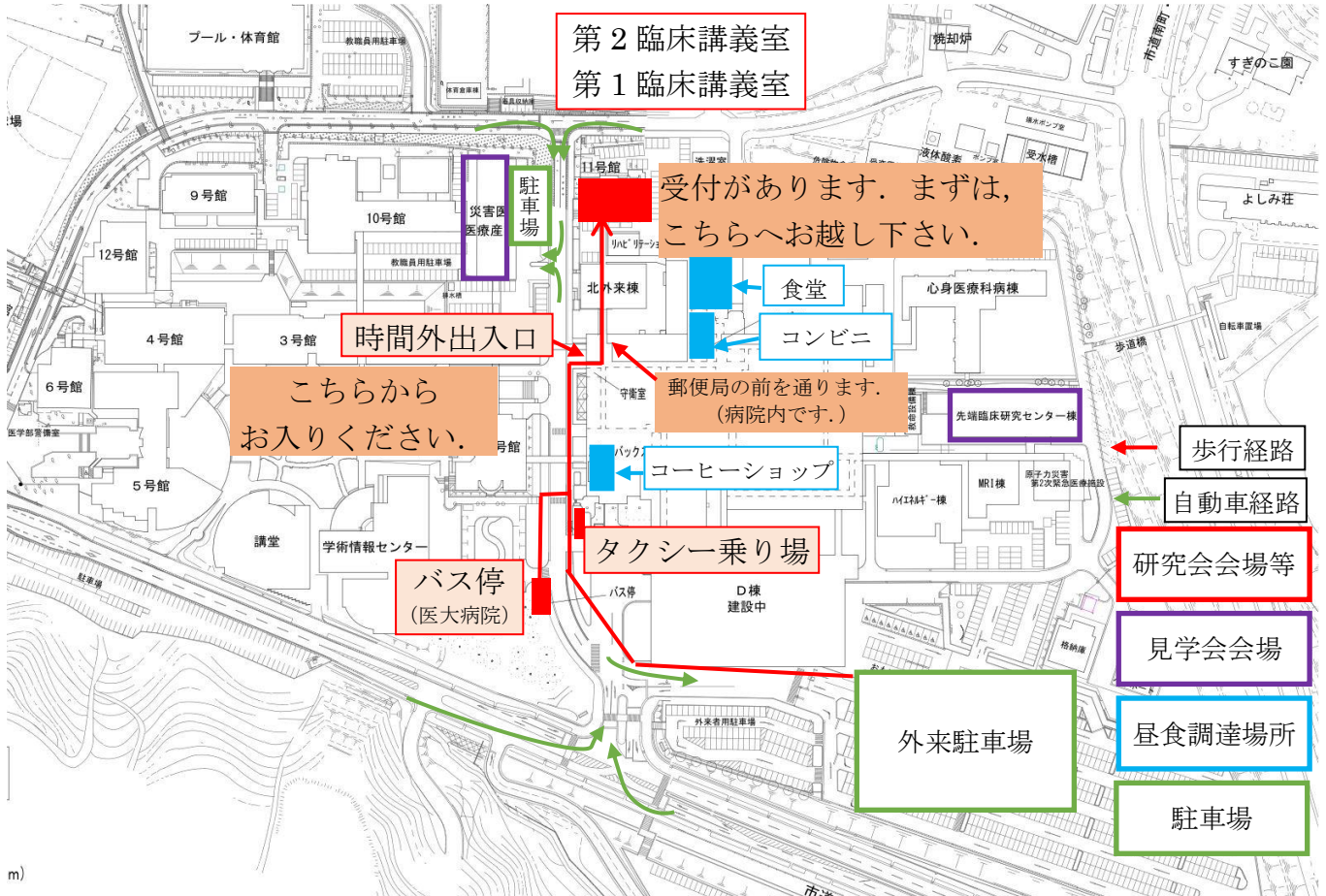
小動物インビボイメージング研究会へ初めて参加される方へ

当研究会では「研究会メンバーリスト(ML)」を運用しており、当 ML に登録されることで本研究会の会員とみなされ、ML を通じて研究会関連情報が配信されます。登録を希望される方は、世話人 木村裕一先生 (ukimura@ieee.org)宛てにメールにてご連絡ください。

第12回小動物インビボイメージング研究会会場・交通案内

会場： 公立大学法人福島県立医科大学
〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地 TEL 024-547-1111 (代表)

見学会： 第2臨床講義室，先端臨床研究センター棟，災害医学・医療産業棟
研究会： 第2臨床講義室
世話人会： 第1臨床講義室



交通案内：

- ・車 福島西 I.C.から福島県立医科大学まで約 6.7km，所要時間 約 13 分
福島松川スマート I.C.から福島県立医科大学まで約 3.8km，所要時間 約 7 分
駐車場は，上記緑枠のところをご利用ください。会場前の駐車場は，研究会当日のみ有効です。
外来駐車場もご利用可能です。ゲートは開放されています。
- ・タクシー JR 福島駅東口あるいは西口タクシー乗り場から約 25 分，料金は 3,200 円程度（道路状況により異なります）。
- ・路線バス JR 福島駅東口バス乗り場 5 番又は 6 番ポールより「医大」の表示があるバスにご乗車いただき，「医大病院」で下車してください。運賃は，福島駅東口より片道 490 円です。以下に，時刻表の一部を抜粋します（10:30 まで，および 13:30 前後に到着予定の便のみ）。

福島駅東口 5 番ポール出発のバス

9:15 (発)	-	9:49 (医大病院着)	南福島タウン・桜台経由医大 行き
9:30 (発)	-	9:55 (医大病院着)	伏拝・医大・美郷団地経由松川 行き
12:00 (発)	-	12:25 (医大病院着)	医大経由二本松 行き
12:35 (発)	-	13:09 (医大病院着)	南福島タウン・桜台経由医大 行き

福島駅東口 6 番ポール出発のバス

8:40 (発)	-	9:07 (医大病院着)	バイパス経由医大 行き
9:00 (発)	-	9:24 (医大病院着)	バイパス経由医大 行き
9:55 (発)	-	10:19 (医大病院着)	バイパス経由医大 行き
12:20 (発)	-	12:44 (医大病院着)	バイパス経由医大 行き
12:55 (発)	-	13:19 (医大病院着)	バイパス経由医大 行き
13:20 (発)	-	13:44 (医大病院着)	バイパス経由医大 行き

一般演題（1） 座長 渡部 浩司（東北大学）

13:35 - 13:50 自動採血装置を使用したマウスの CMRGlc 定量解析

○竹中章倫¹，乾好貴¹，木村裕一²，山田貴史³，伊藤健吾⁴，三宅力⁵，外山宏¹

¹藤田保健衛生大学医学部放射線医学教室，²近畿大学生物理工学部システム生命科学科，

³中部大学応用生物学部，⁴国立長寿医療研究センター放射線科，⁵島津製作所基盤技術研究所

【目的】我国で小動物 PET は普及しつつあるが，主に生体の全身分布評価に使用されており，生体の生理学的機能や疾患モデルの定量評価方法が確立されたとは言い難い。PET 定量解析では，動脈の全血及び血漿中の放射能濃度の測定が必要である。マウスのような小動物では採血量が 1 回当たり数 μL に制限される。また，静注直後の早い血中放射線濃度の変化を測定する為，短時間の採血が必要である。我々はマウスの cerebral metabolic rate of glucose (CMRGlc) を測定するため，CD-Well (1: Kimura, *Phy Med Biol*, 2013) を使用した Microfluidic Micro Plasma radioactivity Counting system (μFmPC) と自動採血装置を開発した。このシステムと自動採血装置を使用して収集した ICR 系正常雄マウス (計 9 匹) の CMRGlc 解析結果を報告する。【方法】CD-Well では，数 μL の全血から血漿を分離した上で，全血及び血漿中の放射線濃度の測定が可能である。本研究ではマウスの大腿動脈に PE-8 カテーテルを挿入した上で ^{18}F -FDG を尾静脈より投与した後，自動採血装置にて 10s \times 9，70s \times 2，120s \times 1，250s \times 1，10min \times 2，30min \times 1 の計 16 回 60 分間の動態収集を実施した。【結果及び結語】大脳皮質の CMRGlc は 5.43 ± 1.98 (mg/100g/min) で，(2: Toyama, *Nucl Med*, 2004) での報告と一致するものであった。以上から，自動化された μFmPC は，マウスの CMRGlc 解析に有用である。[1] Kimura Y, et al. *Phys Med Biol* 58:7889-903, 2013. [2] Toyama H, et al. *J Nucl Med* 45:1398-405, 2004.

13:50 - 14:05 FDG constant infusion 法を用いた whisker stimulation 時の CMRglu 定量評価
○Tadashi Watabe, Mario Amend, Andre Thielcke, Jun Hatazawa, Bernd J. Pichler,
Hans F. Wehrl
大阪大学大学院医学系研究科核医学講座, Eberhard Karls University Tuebingen

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the change in cerebral metabolic rate of glucose (CMRglu) during unilateral stimulation of the whisker pad in rats using constant infusion of ^{18}F -FDG within a single scanning session. Methods: Normal Lewis rats (male, 16 weeks old, 381.8 ± 6.1 g, $n=4$) were evaluated using a small animal PET system. Artificial ventilation was started after intratracheal intubation (60 breaths/min) and anesthesia was switched to intravenous anesthesia of alpha-chloralose (20 mg/kg/h) and pancuronium bromide (1mg/kg/h). After waiting for 40-50 min for animal stabilization, PET acquisition (80 min scan duration) was started with constant infusion of ^{18}F -FDG (total dose: 106 ± 5.6 MBq/0.5ml). Electrical stimulation (3 mA, 3 Hz) was performed in the left whisker pad during PET acquisition (20-30 min, 40-45 min, 55-65 min, and 75-80 min). Arterial blood sampling was taken using a CD-Well system (Shimadzu, Japan) with intervals of every 5 min until 20 min and every 2.5 min between 20 and 80 min (2-4 μl per each sampling). PET data were reconstructed into 80 frames (1 min data per frame). CMRglu was calculated using a two tissue compartment model (lumped constant=0.625) for total acquisition time (0-80min), during 10 min stimulation (20-30 min and 55-65 min), and baseline condition (30-40 min, 45-55 min, and 65-75min). CMRglu of the whole brain, the contralateral somatosensory cortex (SSC), and the contralateral cerebellum gray matter (CBGM) were compared between baseline condition and stimulation period using a paired t-test. Results: Time activity curves of ^{18}F -FDG showed a continuously increasing trend and a higher rate of increase was observed in the contralateral SSC compared to the contralateral CBGM. CMRglu values were 30.2 ± 8.6 ($\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$) in the whole brain, 33.0 ± 15.5 in the contralateral SSC, and 28.4 ± 7.24 in the contralateral CBGM for total acquisition time. CMRglu values were significantly increased during stimulation compared to baseline condition in the contralateral SSC (52.6 ± 17.3 and 31.9 ± 9.8 , $p=0.016$), in the contralateral CBGM (38.5 ± 4.2 and 32.0 ± 5.2 , $p=0.012$), and in the whole brain (46.2 ± 11.7 and 31.1 ± 6.1 , $p=0.022$), which suggested brain activation induced increased glucose consumption during stimulation. Conclusions: This study demonstrated that unilateral stimulation of the whisker pad triggered increase of CMRglu in the contralateral CBGM as well as in the whole brain. Although further validation is essential, quantitative PET with constant infusion of ^{18}F -FDG is a promising technique to evaluate the functional and metabolic processes in the brain within a single scanning session.

14:05 - 14:20 HMPAO-CBF 定量のための血中放射能 AUC の無採血評価法

○鈴木千恵, 木村伸太郎, 山中一哲, 小杉睦, 間賀田泰寛
浜松医科大学光先端医学教育研究センター

【目的】小動物の脳血流量 (CBF) 評価は、病態モデル動物の脳機能評価に有用な情報を与える。ARG 法による CBF 定量には、動脈血採血による血中放射能曲線下面積 (AUC) の算出が必要であり、同一個体における繰り返し測定の影響となる。我々はこれまでに、投与 30 秒後までの血中放射能 AUC を用いた Tc-99m-HMPAO (以下 HMPAO) -ARG 法で算出したラット CBF が、[I-125]IMP-ARG 法により算出した同一個体における CBF とよく一致することを報告してきた。そこで、本研究では動脈血採血を伴わない HMPAO 投与 30 秒後までの血中放射能 AUC 評価法を検討した。【方法】アセタゾラミド (0~50 mg/kg) 負荷ラットにペントバルビタール麻酔下、HMPAO を尾静脈より投与した。投与直後から 1 分間、シングルピンホールコリメータを用いた胸部ダイナミックプラナー撮像と、大腿動脈からの経時的な動脈血採血を施行した。プラナー画像の心腔に ROI を設定し、プラナー画像と動脈血採血から求めた血中放射能 AUC を比較した。【結果】プラナー画像と動脈血採血から求めた血中放射能 AUC は投与 14 秒後まではほぼ一致したが、それ以降はプラナー画像で高値を示した。動脈血採血により算出した投与 14 秒後までの AUC と投与 30 秒後までの AUC は一定の比を示したことから、プラナー画像から求めた投与 14 秒後までの AUC に一定値を乗じて投与 30 秒後までの AUC を算出したところ、動脈血採血から求めた血中放射能 AUC とほぼ一致した。【結論】本法により HMPAO 投与 30 秒後までのラット血中放射能 AUC の無採血評価が可能であり、CBF 無採血定量への応用が期待される。

一般演題 (2) 座長 岡沢 秀彦 (福井大学)

- 14:30 - 14:45 PET および MRI を用いたタウオパチーモデルマウスの脳機能および構造イメージング
○水間広¹, 原裕子^{2,3}, 疋島啓吾^{4,5}, 松本信英², 岡野栄之^{4,6}, 青木茂樹⁷, 服部信孝^{2,3},
本井ゆみ子^{2,3}, 尾上浩隆¹
¹理研・ライフサイエンス技術基盤研究センター, 順天堂大・医・²認知症診断予防治療学,
³神経学, ⁴慶應大・医・生理学, ⁵実験動物中央研究所, ⁶理研・脳科学総合研究センター,
⁷順天堂大・医・放射線医学

我々が以前に確立した無麻酔下マウスの脳 PET イメージング法により、これまで中枢神経疾患の病態モデルマウスを測定し、病態に深く関連する領域を特定することに成功してきた。今回、アルツハイマー病認知症モデルで wild-type human タウ蛋白質 (2N4R 型) を脳内に過剰発現させたタウオパチーモデルマウス (Tg601 マウス) の老齢期に認められる記憶障害と行動異常に関連する病態メカニズムを明らかにするために、^[18F]FDG-PET により脳機能を MRI による拡散テンソルイメージング (DTI) で神経線維連絡を測定した。6~8 ヶ月齢 (成獣期) および 16~18 ヶ月齢 (老齢期) のマウスから得られた^[18F]FDG-PET 画像からテンプレート画像を作製し統計画像解析を行った結果、認知症状が出現していない成獣期では Tg601 マウス群は non-Tg マウス群と比較し中隔核のみでグルコース代謝の有意な低下が認められたが、認知症状が出現する老齢群では中隔核に加えて腹側視床および海馬歯状回の広範囲にグルコース代謝の低下領域が検出された。この領域は、中隔核を起点とし海馬へと投射するコリン神経系連絡路の異常が考えられた事から、小動物用 7 テスラ MRI を用いて ex vivo DTI トラクトグラフィを解析した結果、Tg601 マウスの老齢群では中隔-海馬線維連絡が成獣群に比較して有意に低下していた。さらに、中隔核領域における組織化学染色の結果、老齢 Tg601 群ではコリン作動性ニューロンを示す ChAT 陽性細胞数は低下したが、GABA 作動性ニューロンを示すパラアルブミン陽性細胞数には変化が認められなかった。これらの結果から、Tg601 マウスにおける記憶、行動異常の発現には、コリン神経系連絡路の特異的な障害が起因している可能性が示唆された。

Reference: Hara Y et al. Involvement of the septo-hippocampal cholinergic pathway in association with septal acetylcholinesterase upregulation in a mouse model of tauopathy. *Curr Alzheimer Res.* in press.

14:45 - 15:00 FMISO PET イメージングによる eribulin の腫瘍内低酸素状態解除作用の実証 —小動物用 PET と乳癌モデルを用いた検討—

○趙松吉^{1,2}, 于聞文², 右近直之^{2,3}, 西嶋剣一^{2,3}, 志水陽一²⁻⁴, 東川桂^{2,3}, 安井博宣^{2,3}, 山下啓子², 玉木長良², 久下裕司^{2,3}

¹福島県立医科大学先端臨床研究センター, ²北海道大学大学院医学研究科, ³北海道大学アイソトープ総合センター, ⁴北海道大学大学院薬学研究院

【目的】Eribulinは血管リモデリング作用による腫瘍内低酸素状態の解除作用を有すると言われているが、未だ十分には検証されていない。今回、eribulinの低酸素解除作用について¹⁸F-FMISOと乳癌モデルマウスを用いて評価し、FMISO PETで実証した。【方法】ヒト乳癌細胞(MDA-MB435s)移植マウスをEx vivoとPET実験群に分けた。Ex vivo実験では、さらに治療群と対照群に分け、治療群には0.3mg/kgのeribulinを腹腔内に単回投与した。治療3日後に¹⁸F-FMISOを投与し、腫瘍内放射能を測定した。PET実験では、治療前に1回目のFMISO PETを行い、その後、0.3mg/kgのeribulin単回治療を行った。治療3日後に2回目のFMISO PETを行った。【結果】Ex vivo実験では、eribulin治療により¹⁸F-FMISOの腫瘍集積は対照群の37%まで有意に低下した。PET実験では、Ex vivo実験と同様に治療後の¹⁸F-FMISOの腫瘍集積は治療前の41%まで低下した。【結論】ヒト乳癌移植モデルにおいて、eribulin治療により¹⁸F-FMISOの腫瘍集積は減少した。Eribulinの低酸素解除作用をFMISO PETを用いて実証した。

15:30 - 16:05 PET と生体光イメージングの融合研究 ～覚醒マウスの脳機能測定～

量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部 田桑 弘之

PET は、生きたヒトの体内から疾患に関連する分子の動態を 3 次元的に可視化して病気を診断することができる有効なイメージング装置です。さらに小動物用の PET も、基礎研究において新規トレーサーの評価、病態メカニズムの解明や治療法の評価などに使われています。小動物 PET は、ヒト臨床 PET と共通の技術で測定できる点から、基礎と臨床をつなぐトランスレーショナルな研究ツールとして有効だと言えます。一方で、PET の空間解像度はミリメートル単位であり、時間分解能も数秒という点では、細胞レベルの微細な形態変化や高速な生理現象をとらえることができません。さらなる PET による病態診断技術の向上のためには、生体内の微細構造の変化や高速な生理機能をとらえて PET 測定値を比較し、両者の関連性を理解することが重要だといえます。我々は、これらの研究課題を解決するために、高い時空間解像度を持つ光学顕微鏡と小動物 PET と融合したマルチモーダルイメージング技術を新たに構築しました。具体的には、下記の 2 つの課題を行っています。1 つは、認知症の病原物質である異常なタウを標的とした PET トレーサーの PBB3 を利用しています。PBB3 は、蛍光物質を放射性標識することで PET (放射線) と二光子顕微鏡 (蛍光) の両方の装置で測定できます。異常なタウ蛋白の脳内への蓄積を小動物 PET と二光子顕微鏡でマイクロからマクロレベルまで多様な視点で測定し、相互比較を行っています。もう 1 つは、世界初の PET と光学顕微鏡の同時測定システムの開発を行いました。上述の動物実験は、覚醒下のマウスから測定しています。ここでは光と PET の融合研究に加えて、脳機能測定に麻酔を用いることによる測定データへの影響と、覚醒下のマウスから脳機能測定を行うための実験手法についても報告します。

認知症の主要原因疾患であるアルツハイマー病 (AD) では、アミロイド β やタウなどのタンパク質が異常凝集体を形成して不溶化し、脳内に蓄積する。その異常蓄積は AD 発症機序に深く関与していると考えられており、その抑止を目的とした根治療法の開発が進められている。そしてその治療標的であるタンパク質の異常蓄積を非侵襲的に画像定量化する技術の開発は、AD の早期診断法並びに根治療法の開発やその適切は治療方針の決定に役立つと期待されている。このような観点から、近年、アミロイド β やタウのイメージングプローブの開発が精力的に進められ、一部は医薬品として承認を得るまで発展してきた。初期に開発されたチオフラビン T 誘導体の ^{11}C -PiB はアミロイドプローブとして完成度が高く、現在に至るまでゴールドスタンダードとして最も利用されてきた。その成功を受けて、PiB 類似体の flutemetamol や flutafuranol (AZD 4694)、スチルベン類似体の florbetapir や florbetaben などが ^{18}F 標識アミロイドプローブとして開発が進んだ。一方、タウのイメージングプローブは、キノリン誘導体の ^{11}C -BF158 を皮切りに、 ^{18}F -THK シリーズ、 ^{18}F -T-807 (^{18}F -AV-1451)、 ^{18}F -T-808、 ^{11}C -PBB3 などの開発が進められてきた。Roche、Genentech、Merck などの製薬企業も独自の ^{18}F 標識タウプローブの開発を進めている。現状、医薬品として承認を受けたものはないが、臨床研究や治験でその有用性が検証されている。本教育講演では、アミロイド・タウプローブの構造や特徴、そして開発の経緯や最新の状況についてお話しする。

特別講演 座長 伊藤 浩 (福島県立医科大学)

16:50 - 17:30 福島県立医科大学の挑戦 –分子イメージング技術を用いた一気通貫型創薬支援と前臨床・臨床研究–

福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター先端臨床研究センター 久保 均

2011年3月11日、福島県立医科大学は新たな使命を授かった。震災からの復興支援である。この復興支援の一環としてふくしま国際医療科学センターが設置され、その中に最先端の医療機器による画像診断で各種疾病の早期診断等を実施する組織として、先端臨床研究センターが立ち上がった。

本講演では、福島県立医科大学先端臨床研究センターが目指す分子イメージング技術を用いた一気通貫型創薬支援と前臨床・臨床研究について概説すると共に、そのコンセプトを実現するために構築しているシステムや設備、構築にまつわる話題を提供したい。また、本邦1号機として導入された統合型PET/MR装置についても紹介する。