

第14回 小動物インビボイメージング研究会

The 14th Small Animal In-vivo Imaging Meeting

プログラム／予稿集

2018. 7. 28

長崎大学医学部ポンペ会館

第14回 小動物インビボイメージング研究会 プログラム

【施設見学】

10:30 - 11:30	長崎大学アイソトープ実験施設2F 感染症分子イメージングセンター
---------------	-------------------------------------

【研究会】

13:00 - 13:30	受付
13:30 - 13:35	開会挨拶

一般演題 セクション1	
13:35 - 14:50	1-1 インビボイメージング装置の新しい展開 東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター：渡部 浩司 核種ごとのCross Calibration Factor (CCF) 測定は必要か？
	1-2 ～小動物用PET/CT装置における検討～ 福島県立医科大学：右近 直之
	1-3 アストロサイト障害時の脳酸素消費量評価：O-15ガスPETとC-14 Acetate ARGによる検討 大阪大学大学院医学系研究科：渡部 直史
	1-4 前立腺癌のホルモン療法前後でPSMA発現はどう変化するか？ 大阪大学大学院医学系研究科：添田 文彦
	1-5 Enhancement of At-211 uptake in the thyroid gland- SPECT study in rats 大阪大学大学院医学系研究科：劉 雨薇

14:50 - 15:45	講演1 トランスレーショナル研究と分子イメージング 国立循環器病研究センター研究所：樋口 隆弘 先生
---------------	--

15:45 - 15:55	休憩
---------------	----

一般演題 セクション2	
15:55 - 16:55	2-1 胃がんに対する ⁶⁴ Cu標識抗CDH17ミニボディのPETイメージング 放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部：藤原 健太郎 核医学イメージングを用いた脳梗塞に対する骨髄間質細胞治療による
	2-2 脳局所の代謝・機能変化の評価 福島県立医科大学：趙 松吉
	2-3 マウス全身イメージングで明らかになってきた、酸化LDLの新たな代謝経路 国立循環器病研究センター研究所・血管生理学部：中野 厚史
	2-4 新規 ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Gaジェネレータシステムの開発と新興・再興感染症イメージングへの応用 長崎大学医歯薬学総合研究科：淵上 剛志

16:55 - 17:45	講演2 高度封じ込め実験施設における感染症研究 長崎大学熱帯医学研究所：早坂 大輔 先生
---------------	--

17:45 - 17:50	閉会挨拶、次回開催案内
17:50 - 18:00	写真撮影

一般演題 1

座長：西井 龍一（放射線医学総合研究所）

：和田 康弘（理化学研究所）

1-1. インビボイメージング装置の新しい展開

東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター：渡部 浩司

1-2. 核種ごとの Cross Calibration Factor (CCF) 測定は必要か？

～小動物用 PET/CT 装置における検討～

福島県立医科大学：右近 直之

1-3. アストロサイト障害時の脳酸素消費量評価：O-15 ガス PET と

C-14 Acetate ARG による検討

大阪大学大学院医学系研究科：渡部 直史

1-4. 前立腺癌のホルモン療法前後で PSMA 発現はどう変化するか？

大阪大学大学院医学系研究科：添田 文彦

1-5. Enhancement of At-211 uptake in the thyroid gland- SPECT study in rats

大阪大学大学院医学系研究科：劉 雨薇

インビボイメージング装置の新しい展開

東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター 渡部浩司

現在、分子イメージングのための小動物用インビボイメージング装置の開発フェーズはほぼ終了し、国内における設置施設の大幅な増加は見込めないと考えられる。このような装置は多数の精密機器からできており、維持コストは相当な負担となっている。そのため、多くの施設でその維持費の捻出に苦慮しているのが現状であろう。一つの方策として、新たな利用者の開拓が急務となっている。本施設では、文部科学省の支援を受け、「短寿命 RI 供給プラットフォーム」事業を展開しており、これまで分子イメージングとは縁がなかった分野のユーザー獲得を進めている。また、インビボイメージング装置の新しい使い方を模索中である。本発表では、我々の試みの一端を紹介したい。

核種ごとの Cross Calibration Factor (CCF) 測定は必要か？～小動物用 PET/CT 装置における検討～

右近 直之、趙 松吉、下山 彩希、久保 均、伊藤 浩
福島県立医科大学

目的: 治療薬そのものを放射性同位体で標識して可視化することで、診断、治療、予後観察という一連の医療行為を統合する **Theranostics** を実現するため、核医学では従来の核種だけでなく、様々な放射性核種が使用されている。特に、薬剤開発では薬物の体内動態を正確に把握するため、PET 核種では従来の ^{18}F ($T_{1/2} = 110 \text{ m}$) などの短半減期核種よりも長い半減期の陽電子放出核種 ^{64}Cu ($T_{1/2} = 12.7 \text{ h}$)、 ^{124}I ($T_{1/2} = 4.2 \text{ d}$)、 ^{89}Zr ($T_{1/2} = 78.4 \text{ h}$) などが使用されている。PET の有用性の一つに定量性が挙げられるが、定量を実現するための重要な因子として **Cross calibration factor (CCF)** がある。そこで本研究では、PET 装置に対する核種ごと (^{18}F および ^{64}Cu) の CCF が定量性に与える影響を評価した。

方法: **cm CF** を測定するためのファントムとして円柱ファントムを使用し、 ^{18}F および ^{64}Cu をそれぞれ 0.37 MBq/ml , 0.20 MBq/ml の濃度で封入し小動物用 PET/CT 装置 Inveon で撮像し、CCF を算出した。画像再構成には **Filtered back projection (FBP)**法及び **Maximum a posteriori (MAP)**法を用いた。同時に撮像した CT 画像により吸収補正を行った。算出した CCF を用いた定量性および画質評価のため、NEMA NU4-2008 ファントムを使用し測定を行った。NEMA NU4-2008 ファントムに ^{64}Cu を 0.80 MBq/ml の濃度で封入し 10 分間の撮像を行った。 ^{18}F および ^{64}Cu の CCF を使用し、それぞれの画像再構成を行い得られた画像の放射能濃度を比較した。

結果: ^{18}F における FBP および MAP 再構成の CCF はそれぞれ、 175.5 , $166.1 \text{ MBq/ml/count/pixel}$ であった。一方、 ^{64}Cu の FBP および MAP 再構成の CCF は 193.5 , $183.2 \text{ MBq/ml/count/pixel}$ であった。NEMA NU4-2008 ファントム中央の均一領域に ROI を設定し放射能濃度を求めた。FBP 法では ^{18}F の CCF を使用した放射能濃度は $0.71 \pm 0.06 \text{ MBq/ml}$ であり ^{64}Cu の CCF を使用した放射能濃度は $0.79 \pm 0.07 \text{ MBq/ml}$ となった。FBP、MAP のどちらも ^{18}F から算出した CCF では実際の放射能濃度に比べ過小評価となった。

結論: 核種ごとの CCF を算出し、定量性に与える影響を評価した。より正確な定量を行うためには、使用されている半減期や陽電子放出確率などの原子核データを含む装置の特性を把握し、それぞれの核種で CCF を算出することが必要である。

Preserved cerebral oxygen metabolism against astrocytic dysfunction: a combination study of ¹⁵O-gas PET with ¹⁴C-acetate autoradiography

Tadashi Watabe¹⁾, Carla Mari Macaísa¹⁾, Yuwei Liu¹⁾, Victor Romanov¹⁾, Yasukazu Kanai²⁾, Genki Horitsugi²⁾, Hiroki Kato¹⁾, Eku Shimosegawa²⁾, Jun Hatazawa¹⁾

¹⁾ Department of Nuclear Medicine and Tracer Kinetics, ²⁾ Department of Molecular Imaging in Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

BACKGROUND: Fluorocitrate (FC) is a metabolic inhibitor of tricarboxylic acid (TCA) cycle specifically in the astrocytes. In the previous studies, intrastriatal injection of FC induced significant reduction in ¹⁴C-acetate uptake, indicating reduced activity of astrocytic TCA cycle in the brain. Oxygen-15 (¹⁵O) gas PET is the reference standard for quantitative assessment of cerebral blood flow (CBF) and cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂). The purpose of this study was to evaluate whether the inhibition of astrocytic TCA cycle metabolism by FC will affect the oxygen metabolism in the rat brain.

METHODS: A total of 9 male Wistar rats (BW: 198 ± 20g) under anesthesia were investigated. All rats were injected with FC solution intrastriatally [0.33 nmol/ul (low dose, n=3) and 1.0 nmol/ul (high dose, n=6) in the unilateral striatum]. Saline solution was also infused into the contralateral side. After 4 hours of intrastriatal FC infusion, the rats were investigated by ¹⁵O labeled gas PET with arterial blood sampling. CBF, CMRO₂, oxygen extraction fraction (OEF), and cerebral blood volume (CBV) were measured with ¹⁵O-CO₂, ¹⁵O-O₂, and ¹⁵O-CO gases. After ¹⁵O-gas PET (six hours later from the time of FC injection), the rats were given ¹⁴C-acetate intravenously. Five minutes later, the rats were sacrificed by euthanasia and the brains were removed and frozen. Coronal sections were prepared using a cryostat and placed in contact with an imaging plate for autoradiography. Quantitative values of ¹⁵O-gas PET (CBF, CMRO₂, OEF, and CBV) and ¹⁴C-acetate uptakes were compared between ipsilateral and contralateral sides by paired t-test.

RESULTS: There were no significant differences between the ipsilateral and contralateral striatum in each parameter using the ¹⁵O-gas PET. The following are the results of the high dose group: [Ipsilateral and contralateral striatum: CBF (75.1 ± 38.8 and 64.1 ± 15.3 mL/100mL/min), CMRO₂ (8.61 ± 2.70 and 8.28 ± 1.82 mL/100mL/min), OEF (71.0 ± 9.6 and 72.6 ± 7.6 %), and CBV (4.10 ± 0.53 and 4.09 ± 0.64 mL/100mL), respectively]. In ¹⁴C-acetate autoradiography results, there is a significant inhibition in the astrocyte metabolism after FC injection in the ipsilateral striatum. The percentage reduction rates in low and high doses of FC were 17.5 ± 2.0 % and 37.6 ± 6.2 %, respectively.

CONCLUSION: Regional cerebral oxygen consumption as well as hemodynamic parameters was maintained against the inhibition of astrocytic TCA cycle metabolism in the rat brain.

前立腺癌のホルモン療法前後で PSMA 発現はどう変化するか？

Preclinical evaluation of [¹⁸F]PSMA-1007 uptake in the prostate cancer mouse model: a comparison study between androgen deprivation therapy (ADT) and control group.

Fumihiko Soeda¹; Tadashi Watabe¹; Sadahiro Naka²; Yuwei Liu¹; Oliver C. Neels³; Klaus Kopka³; Mitsuaki Tatsumi⁴; Eku Shimosegawa⁵; Frederik Giesel⁶, Jun Hatazawa¹

Department of Nuclear Medicine and Tracer Kinetics, Osaka University Graduate School of Medicine ¹, Department of Pharmaceutical, Osaka University Hospital ², Division of Radiopharmaceutical Chemistry, German Cancer Research Center (dkfz), Heidelberg, Germany ³, Department of Radiology, Osaka University Hospital ⁴, Department of Molecular Imaging in Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine ⁵, Department of Nuclear Medicine, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany ⁶

[Objectives] Prostate-specific membrane antigen (PSMA) is a promising target of theranostics in the prostate cancer. Targeted radionuclide therapy is often performed clinically after androgen deprivation therapy or chemotherapy. Our aim is to evaluate the change in PSMA upregulation after androgen deprivation therapy (ADT) using the tumor xenograft model.

[Methods] LNCaP (PSMA-positive prostate cancer cell line) was subcutaneously inoculated bilaterally into male SCID mice (n=5). When the tumor size reached 0.05 – 0.33 cm³ (seven tumors in five mice), 1st static PET/CT scan was performed one hour post injection of [¹⁸F]PSMA-1007 (18.8 ± 4.1 MBq). After 1st PET scan, mice in ADT group (n=3) were orally administered bicaltamide (100mg/kg) five days per week for six weeks and 2nd static PET/CT scans were performed one hour post injection of [¹⁸F]PSMA-1007 (15.6 ± 2.6 MBq). Tumoral uptakes on PET were compared by the paired or unpaired t-test. Finally, immunohistochemical staining and western blot analyses were performed to confirm the upregulation of PSMA in LNCaP tumor using anti-PSMA antibody (ab140348, Abcam).

[Results] The 1st PET/CT scan showed high uptake in the tumor (SUVmean=1.84 ± 1.02). ADT significantly inhibited tumor growth (ADT: 158 ± 123mm³ : control: 1,171 ± 760mm³). The 2nd PET/CT scan showed that SUVmean in ADT group was significantly higher than in control group (ADT group: 2.70 ± 0.62, control group: 1.23±0.40, p<0.05). Moreover, SUVmean in ADT group increased significantly (p<0.05). Finally, PSMA immunohistochemical analysis showed PSMA-positive cells in both group, and western blot analysis confirmed PSMA expression in all LNCaP tumors.

[Conclusions] This study suggested that ADT increases PSMA expression in the prostate cancer.

Enhancement of At-211 uptake in the thyroid gland: SPECT study in rats.

Yuwei Liu¹; Tadashi Watabe¹; Kazuko Kaneda-Nakashima²; Yoshifumi Shirakami¹; Atsushi Toyoshima²; Mitsuaki Tatsumi³; Eku Shimosegawa⁴; Mitsuhiro Fukuda⁵; Atsushi Shinohara⁶; Jun Hatazawa¹

¹ Department of Nuclear Medicine and Tracer Kinetics, Osaka University Graduate School of Medicine

² Core for Medicine and Science Collaborative Research and Education, Project Research Center for Fundamental Sciences, Osaka University Graduate School of Science

³ Department of Radiology, Osaka University Hospital

⁴ Department of Molecular Imaging in Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

⁵ Research Center for Nuclear Physics, Osaka University

⁶ Department of Chemistry, Graduate School of Science, Osaka University, Toyonaka Osaka Japan

[Background]

Astatine (At) is increasingly focusing attention in theragnostics because of its similar chemical properties to iodine and of its alpha particles which have shorter range in tissue compared with beta particles. However, previous studies on the biodistribution of At-211 in rats have shown that the uptake of At-211 in thyroid gland was not as high as expected compared to extrathyroidal organs like stomach. The purpose of this study was to evaluate the uptake of At-211 solution treated with reducing agent in the thyroid gland.

[Methods]

Two groups of male Wistar rats (total n=6, body weight=295.2 ± 16.2g) were injected with At-211 solution through tail vein [group 1: crude At-211 solution (3.58 ± 0.65MBq), group 2: At-211 solution treated with ascorbic acid (2.72 ± 0.12MBq)]. SPECT images were acquired 3, 6, and 24 hrs after injection targeting the X-rays emitted from the daughter nuclide (Po-211). Volumes of interest were placed on the thyroid gland, the stomach and the bladder. SPECT counts (cps) were normalized by the injected dose (MBq). Radioactivity of the major organs were measured by gamma counter after euthanasia and dissection at 24 hrs. Uptakes were compared between the two groups by Mann-Whitney U test.

[Results]

SPECT images revealed that uptakes were significantly higher in the thyroid gland of the group 2 than those of the group 1 (p<0.05). Mean normalized counts in the thyroid gland were 0.18 ± 0.01 (3hr), 0.22 ± 0.04 (6hr), 0.12 ± 0.02 (24hr) in the group 1, and 0.39 ± 0.07 (3hr), 0.34 ± 0.03 (6hr), 0.28 ± 0.13 (24hr) in the group 2. Uptakes in the stomach or the bladder showed no significant difference between the two groups. Radioactivity measurement after dissection showed significantly higher uptakes in the thyroid gland of group 2 than those of the group 1 (p<0.05), but there was no significant difference in other organs. Counts in the thyroid gland were 3,283 ± 479 kcps/g in the group 1 and 17,080 ± 3,984 kcps/g in the group 2.

[Conclusions]

This study showed significant enhancement of uptake of At-211 in the thyroid gland using the solution treated with ascorbic acid compared to the crude solution, suggesting the possible application of At-211 to the targeted radionuclide therapy of the thyroid cancer as a substrate of sodium iodine symporter.

特別講演 1

座長：工藤 崇（長崎大学原爆後障害医療研究所）
西 弘大（長崎大学原爆後障害医療研究所）

トランスレーショナル研究と分子イメージング

国立循環器病研究センター研究所：樋口 隆弘 先生

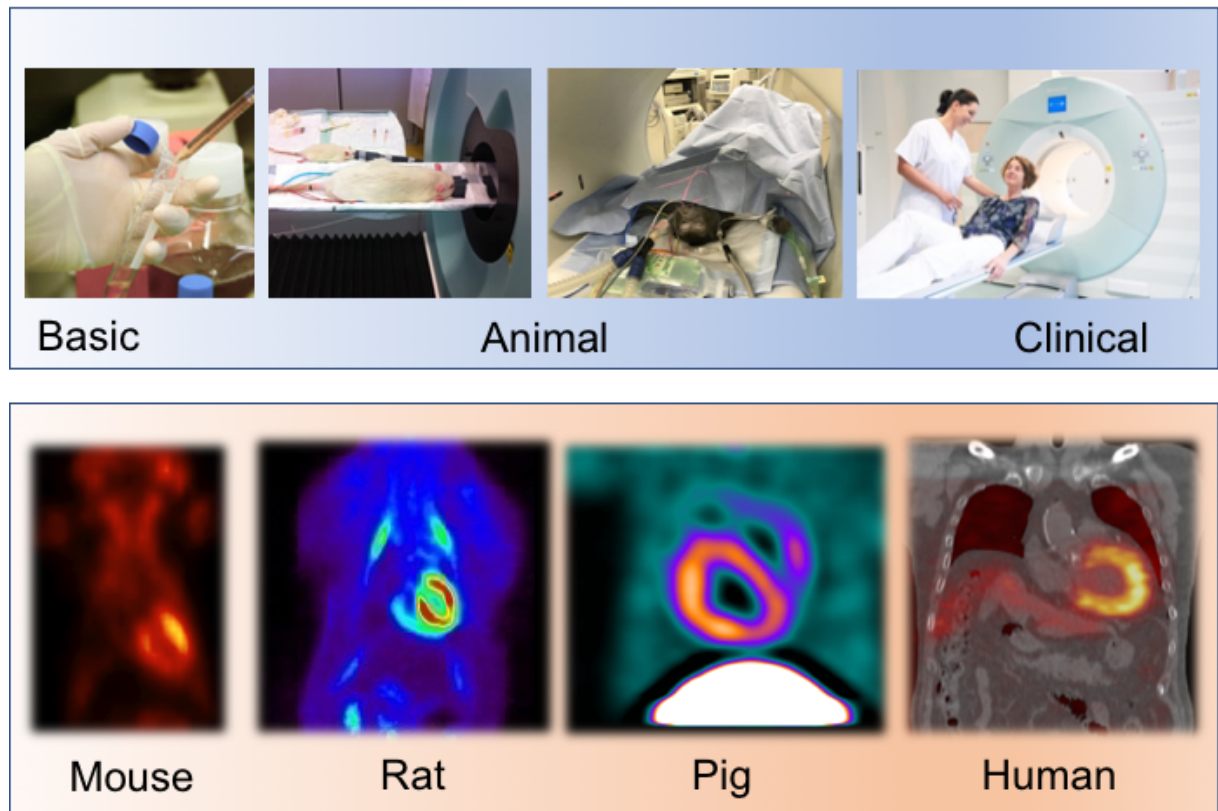
トランスレーショナル研究と分子イメージング

国立循環器病研究センター・Wuerzburg 大学

樋口隆弘

分子イメージングは、“分子又は細胞レベルの生体活動を、非侵襲的に可視化・計測する技術”と定義され、様々な放射性核種によって標識されたトレーサーにより分子病態を定量画像化する核医学的手法は、その中心に位置づけられる。このイメージング技術は、疾患の早期診断、治療効果モニター及び予後評価に有用であることはもとより、病態を理解し、治療法の開発にも力を発揮する。近年では、高分解能の小動物用のイメージング装置が開発されている。マウスやラットなどの小型動物疾患モデルにおいて、分子レベルの異常を経時的に追跡することもできるようになり、応用の裾野が広がっている。基礎実験と臨床現場での研究を双方向性に結びつけ、新たな診断や治療法の開発をスピードアップする“トランスレーショナルリサーチ”にも貢献できると期待されている。このプレゼンテーションでは、演者らが取り組んでいる前臨床の心臓 PET 分子イメージング研究、臨床応用が期待される新規 F18 標識心筋トレーサー等について紹介する予定。

トランスレーショナル研究



一般演題 2

座長：外山 宏（藤田保健衛生大学）
：間賀田 泰寛（浜松医科大学）

2-1. 胃がんに対する ^{64}Cu 標識抗 CDH17 ミニボディの PET イメージング
放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部：藤原 健太郎

2-2. 核医学イメージングを用いた脳梗塞に対する骨髄間質細胞治療による
脳局所の代謝・機能変化の評価
福島県立医科大学：趙 松吉

2-3. マウス全身イメージングで明らかになってきた、酸化 LDL の
新たな代謝経路
国立循環器病研究センター研究所・血管生理学部：中野 厚史

2-4. 新規 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータシステムの開発と
新興・再興感染症イメージングへの応用
長崎大学医歯薬学総合研究科：淵上 剛志

胃がんに対する ^{64}Cu 標識抗 CDH17 ミニボダイの PET イメージング
藤原健太郎 ¹⁾、須藤仁美 ¹⁾、須堯綾 ¹⁾、辻厚至 ¹⁾、東達也 ¹⁾

1) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所
分子イメージング診断治療研究部

【目的】 カドヘリン 17 (CDH17) は胃がん等の消化器腺がんで高発現しており、リンパ節転移でも発現が認められることから、イメージング標的として有用である。本研究では、胃がん移植腫瘍への高集積が認められた抗 CDH17 IgG を改変し、小分子化抗体ミニボダイを開発した。体内分布実験および PET イメージングを用いて、体内動態を評価した。

【方法】 体内分布実験として、 ^{64}Cu 標識抗 CDH17 ミニボダイを胃がんモデルマウスの尾静脈より投与した ($10\ \mu\text{Ci}/10\ \mu\text{g}$)。投与 3,6,24 時間後に臓器を摘出し、集積率 (%ID/g) を評価した。PET イメージング実験では、同モデルマウスに同ミニボダイ $100\ \mu\text{Ci}/10\ \mu\text{g}$ を投与した。投与後 3,6,24 時間時点で Inveon による PET 撮像を実施した。

【結果】 ^{64}Cu 標識抗 CDH17 ミニボダイは投与後 24 時間時点で腫瘍集積 $11.2\% \text{ID/g}$ 、腫瘍血液比 11.0 の結果を示した。PET イメージングにより、移植腫瘍が描出され、迅速な血中クリアランスが確認された。

【結論】 本プローブでの CDH17 陽性胃がんの非侵襲的画像化の可能性が示された。

核医学イメージングを用いた脳梗塞に対する骨髄間質細胞治療による脳局所の代謝・機能変化の評価

趙松吉^{1, 2}、譚成博^{1, 2}、右近直之^{1, 2}、西嶋剣一^{1, 2}、東川桂²、安井博信²、七戸秀夫²、
玉木長良²、久下裕司²
福島県立医科大学¹、北海道大学²

目的：脳梗塞に対する骨髄間質細胞 (BMSC) 移植が機能改善を促すことが報告されているが、客観的な治療効果判定法は確立されていない。本研究では ¹⁸F-FDG PET、¹²³I-*iomazenil* (IMZ)、¹¹¹In-BMSC SPECT および ¹⁸F-DPA-714 PET イメージングを用いて、ラット脳梗塞に対する BMSC 移植の治療効果を経時的に追跡評価を行い、その有用性を検討した。方法：ラット中大脳動脈永久閉塞モデルを作成し 7 日後に BMSC を同側線条体に定位的に移植した。移植前日と 4 週後に BMSC 直接移植群と vehicle 移植群の脳局所糖代謝、神経受容体機能を ¹⁸F-FDG PET と ¹²³I-IMZ SPECT を用いて半定量的に測定して比較した。¹¹¹In-BMSC SPECT イメージングを用いて、移植した BMSC の脳梗塞病変への移動を追跡評価した。またラット一過性局所脳虚血モデルを作成し、虚血 3 時間後に BMSC または生食を頸静脈投与した。虚血後 3、10 日目に ¹⁸F-DPA-714 PET を用いて、脳画像評価を行った。

結果：脳梗塞近傍の背側新皮質の脳局所糖代謝の左右比は、移植前には BMSC 群、vehicle 群で同程度低下したが、移植 4 週間後には BMSC 群の方が有意に局所糖代謝の改善が顕著であった。また脳梗塞近傍の背側新皮質における ¹²³I-IMZ 集積の患側/健側比は、移植前は BMSC 群、Vehicle 群で同程度低下したが、移植 4 週後、BMSC 群で有意に上昇していた。また ¹¹¹In-BMSC SPECT 追跡では、¹¹¹In-BMSC が脳梗塞病変周囲への移動が観察された。また PET と ARG の所見では、両群とも梗塞部位に ¹⁸F-DPA-714 が集積していた。梗塞 3 日目に比べ 10 日目は集積値が上昇したが、BMSC 群ではその程度が抑制されていた。

結語：脳梗塞に対する BMSC 移植は、局所糖代謝と神経の viability を改善させる可能性があり、¹⁸F-FDG PET および ¹²³I-IMZ SPECT は BMSC 移植の治療効果判定に有用である。また ¹¹¹In-BMSC SPECT イメージングにより移植 BMSC の追跡が可能であった。また、¹⁸F-DPA-714 PET は脳内の炎症性変化の評価に有用であると考えられる。

マウス全身イメージングで明らかになってきた、酸化 LDL の新たな代謝経路

中野厚史

国立循環器病研究センター研究所・血管生理学部

【目的】細胞レベルでの研究を論拠として動脈硬化等の各種循環器病疾患における原因因子及び憎悪因子として酸化 LDL の重要性が注目されてきた。RI 標識を行った酸化 LDL を動物へ投与しての代謝実験では、その大半が肝臓に取り込まれ血中からはすぐにクリアランスされると報告され、酸化 LDL と循環器疾患との関連に懐疑的な議論も数多くなされた。しかし、血中の微量酸化 LDL 計測手法が開発され疫学的研究により、改めて循環器疾患と高い相関を示すことが認められている。我々は、酸化 LDL の体内動態を改めて見直すために、nanoSPECT/CT を用いた酸化 LDL のインビボイメージング手法の開発を行った。

【方法】Na¹²³I と Chloramine T を用いた直接標識法により ¹²³I-oxLDL の合成を行った。30 MBq/10 µg of protein をマウスに尾静脈投与し、10 分後に全身灌流固定して nanoSPECT で全身撮影を行った後、摘出組織の放射能を well counter で定量した。また、一部の摘出組織の実験では同様に作成した ¹²⁵I-oxLDL を用いて評価を行った。

【結果・考察】全身イメージングの結果、¹²³I-oxLDL は従来報告されていた肝臓以外にも、心臓、肺、脾臓への集積が認められた。更に、頸部から肩部への非常に高密度な集積があることが検出された。この部位は形態的に褐色脂肪と予測されたため、UCP1 による免疫染色を行い、褐色脂肪に酸化 LDL が集積することが確定した。さらに、寒冷刺激等の褐色脂肪の活性化に伴い酸化 LDL の集積量が亢進することが明らかになった。

褐色脂肪での酸化 LDL の受容体が何であるかを明らかにするために、いくつかの酸化 LDL 受容体をノックアウトしたマウス数系統を用いて同様の全身イメージングを行ったところ、1つの系統で褐色脂肪への集積が完全に消失することが明らかになった。のみならず、このノックアウトマウスでは全身への濃度は低いものの総量としては肝臓への集積に匹敵する量の集積が、消失することが明らかになった。詳細な組織分布の解析を行ったところ、酸化 LDL の取込が全身の骨格筋への集積伴っていることが明らかになった。さらに筋肉の種類により取込量が異なることや、運動や薬物刺激によっても酸化 LDL の骨格筋への取込が亢進することが明らかになってきている。

【結果】酸化 LDL の代謝には従来考えられてきた肝臓のみならず、驚くほど多くの臓器が関わっていることが明らかになってきた。特に骨格筋への取込の事実は、漠然と考えられている「運動が身体に良い」という事項に1つの論拠を与えるものとなりうる可能性があります。本研究はまだ褐色脂肪や骨格筋に酸化 LDL が取り込まれることを新たに示したところであり、そうした組織に取り込まれた結果どう代謝されていくのかについてはさらに研究を進める必要がある。

新規 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータシステムの開発と新興・再興感染症イメージングへの応用

○淵上 剛志, 小野 北斗, 親泊 広大, 岩竹 真弓, 早坂 大輔, Akbari Masoud, 由井 克之, 西 弘大, 工藤 崇, 吉田 さくら, 原武 衛, 中山 守雄 (長崎大院医歯薬)

【目的】我々はこれまでに、 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータのための ^{68}Ge 吸着剤として、*N*-メチルグルカミン基 (MG) を有する有機系ポリマーPGMA-EG を既に報告してきた。そこで、本研究では、より親水性の高い高分子母体としての多糖系高分子に着目し、架橋型デキストランに MG を導入した新規 ^{68}Ge 吸着剤を開発した。さらに本吸着剤を用いて小動物実験から、ヒトへの臨床応用も想定した $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータを構築し、 ^{68}Ga がジェネレータからクエン酸ガリウム(^{68}Ga)として得られるという特徴を活かし、新興・再興感染症イメージングへの応用を検討した。

【方法】多糖系ポリマーである Sephadex(G-10~G-75)に MG を導入し ^{68}Ge 吸着剤を合成した(Sepha-MG)。これらの Sepha-MG を小型カラムに充填し、3.7 MBq, 74 MBq もしくは 342 MBq の ^{68}Ge を吸着させてジェネレータを作製した。 ^{68}Ga 溶出液として、0.1 M のクエン酸三ナトリウム水溶液を用い、 ^{68}Ga の溶出率と ^{68}Ge の漏出率を測定した。新興・再興感染症モデルとして、リーシュマニア症マウスモデル、重症熱性血小板減少症候群(severe fever with thrombocytopenia syndrome, SFTS)マウスモデル、脳マラリアマウスモデルを作成し、それぞれクエン酸ガリウム(^{68}Ga)を用いた PET/CT 撮像を行った。

【結果および考察】5種類の Sephadex のうち、Sephadex G-15 を母体とした Seph(15)-MG が、ジェネレータのための ^{68}Ge 吸着剤として最適な特性を示した。そこで、カラムに充填した Seph(15)-MG に 74 MBq の ^{68}Ge を吸着させて、小動物 PET 撮像のためのジェネレータを作成した。ミルキングを行うと、溶離剤 2 mL で 80%以上の溶離率で ^{68}Ga が溶出でき、長期間の繰り返し使用が可能であった。続いて、クエン酸ガリウム(^{68}Ga)を用いた感染症マウスモデルの PET/CT イメージングを行ったところ、投与後 3 時間以内の撮像にて、それぞれのマウスの炎症部位への ^{68}Ga の集積に基づく明瞭な PET 画像が得られた。続いて、臨床応用を考慮した 342 MBq の ^{68}Ge を吸着させた $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータを作成し、約 4 mL 程度の通液にて 263 MBq の ^{68}Ga が溶出され、溶離率は 78%であった。

【結論】多糖系高分子に基づく新たな ^{68}Ge 吸着剤を用いたジェネレータを用いて、臨床レベルに近い ^{68}Ga の高効率な溶離が達成された。また、溶出液のクエン酸ガリウム(^{68}Ga)は単離することなく感染症モデルの PET イメージングに用いることが可能であった。従って、本研究にて開発した新規 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータシステムの簡便な臨床 PET 診断のための新たなツールとしての有用性が示された。

特別講演 2

座長：工藤 崇（長崎大学原爆後障害医療研究所）
西 弘大（長崎大学原爆後障害医療研究所）

高度封じ込め実験施設における感染症研究

長崎大学感染症共同研究拠点、熱帯医学研究所：早坂 大輔 先生

高度封じ込め実験施設における感染症研究

早坂 大輔

長崎大学感染症共同研究拠点 施設・安全管理部門

感染症を引き起こす病原体には、ウイルス、細菌、寄生虫（蠕虫、原虫）、真菌、プリオンなど様々な種類が知られており、予防や治療法に関する研究や病原体の生物学的性状、感染様式、疫学調査、消毒や滅菌法など、幅広い研究が活発に行われている。

病原体を扱う実験は、ヒトや動物、環境に影響がないように、またバイオテロなどに悪用されないように、安全対策が施されたバイオセーフティ施設において行われる必要がある。

バイオセーフティレベル（BSL）はWHOの指針により4段階に分けられ、数字が大きいほど安全性の高い実験施設となる。流行地や病原性、予防や治療法の有無などにより、病原体ごとに扱うBSLが決められており、特にBSL-3およびBSL-4は、ヒトや動物の重篤な感染症の原因となる病原体を扱うために高度な封じ込め機能が施された仕様をもつ施設となる。

BSL-3実験室は、全国の研究施設や衛生研究所、企業、大学などに多数設置されている。長崎大学にも複数のBSL-3実験室が設置されており、マダニが媒介するSFTSウイルスやダニ媒介性脳炎ウイルスなどの研究が行われている。特筆すべきは、長崎大学アイソトープセンターのBSL-3実験室に、小動物用のPET/SPECT/CT装置が設置されており、おそらく全国で唯一、BSL-3レベルで病原体感染の分子イメージングが可能となっている。

BSL-4施設は、エボラウイルスやクリミア・コンゴ出血熱ウイルスなどを扱う施設であり、世界で50カ所以上設置・稼働されている。国内においては国立感染症研究所の1カ所にBSL-4施設が設置されているが、実際にはBSL-4で扱う病原体が取扱われたことがない。そこで、国内においても、研究や調査が出来るBSL-4施設が設置されることが長年求められてきたなかで、現在、長崎大学にBSL-4施設を設置する計画が進んでいる。

本演題では、長崎大学で行われているBSL-3のウイルス感染の分子イメージング研究、および長崎大学に設置予定のBSL-4施設について紹介したい。

< MEMO >

当番世話人

長崎大学原爆後障害医療研究所 アイソトープ診断治療学研究分野

工藤 崇 / 西 弘大