

平成 22 年 5 月 28 日現在

研究種目：	基盤研究(A)
研究期間：	2007～2009
課題番号：	19209041
研究課題名（和文）	アルツハイマー病のシステム解析のための分子プローブの開発 ：新しい画像診断法の構築
研究課題名（英文）	Development of probes for the systematic analysis of Alzheimer's disease: establishment of a new diagnostic imaging.
研究代表者	
	佐治 英郎 (SAJI HIDEO)
	京都大学・薬学研究科・教授
	研究者番号：40115853

研究成果の概要（和文）：アルツハイマー病の脳病態を分子レベルで解明するため、本疾患の神経病理学的なイベントに関与する複数の生体分子を標的とし、これらを高感度に描出する放射性分子イメージングプローブを開発した。インビトロ、インビボでの評価から、各プローブはアルツハイマー病の早期診断、進行度診断、薬物治療の効果判定に向けて有用な知見を与えた。開発した分子イメージングプローブを活用することで、アルツハイマー病の新規臨床画像診断法の構築が可能となった。

研究成果の概要（英文）：In order to reveal the brain dysfunction of Alzheimer's disease in molecular level, we developed several radiolabeled imaging probes targeting biomolecules which is concerned in neuropathological events on this disease. *In vitro* and *in vivo* experiments showed that synthesized probes were available for the early detection, staging and determination of the medication effects of Alzheimer's disease. An innovative clinical diagnostic imaging method for Alzheimer's disease would be established by the utilization of developed molecular imaging probes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	16,200,000	4,860,000	21,060,000
2008年度	11,100,000	3,330,000	14,430,000
2009年度	11,100,000	3,330,000	14,430,000
総計	38,400,000	11,520,000	49,920,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：アルツハイマー病・分子イメージング・放射線画像診断・トランスレーショナルリサーチ

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病罹患者数の増加は、介護者負担、医療行政、医療経済の各方面において深刻な社会問題となっている。一方、近年では治療薬の開発も進みつつあり、アルツハイマー病の客観的診断基準の確立が強く望まれている。現在では、2-deoxy-2-^[18F]

fluoro-D-glucose (^[18F]FDG) 等を用いた核医学診断が普及しているものの、本疾患を病理学的に確定するに至る画像診断技術は開発されていない。

これまでの研究において、研究代表者らは放射性分子イメージングプローブを用い、脳の病態生理機能の描出を幅広く行ってきた。

特にアルツハイマー病に関しては、疾患関連分子を標的としたプローブを開発し、動物・ヒトでの定量的な画像解析を精力的に進めている。そこで、本研究では、これらの研究成果を進展させ、各標的分子を高感度に画像化する分子プローブとイメージング法を有機的に組み合わせることにより、アルツハイマー病における脳の多角的解析を高精度かつ効率的に推進することを目指した。

2. 研究の目的

本研究では臨床で有効なアルツハイマー病診断法を構築するため、以下に掲げる標的分子に応じたポジトロン断層撮像法(PET)、シングルフォトン断層撮像法(SPECT)プローブの開発を目的とした。すなわち、イメージングの対象には(1)アルツハイマー病の病因と考えられている老人斑形成の律速酵素： β セクレターゼ(BACE)、(2)老人斑の構成成分： $A\beta$ プラーク、(3)炎症反応：シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)、(4)神経伝達機能変化(酵素)：アセチルコリンエステラーゼ(AChE)、(5)神経伝達機能変化(受容体)：ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)、(6)神経細胞死(アポトーシス)：カスパーゼ-3(Cas-3)を選択し、 $A\beta$ プラーク形成の前段階から神経細胞死に至る種々の脳病理変化を時間的・空間的に評価することが可能なプローブの作製を試みた。

さらに、これらプローブを活用し、PET や SPECT にて脳病理を描出するための画像撮像および解析技術の構築を検討した。

3. 研究の方法

(1) 分子イメージングプローブの開発研究方法を標的分子ごとに記す。

① BACE：新規プローブは、docking study から得られる結合自由エネルギーの指標である PMF スコアをもとに分子設計した。まず、BACE の基質であるアミロイド前駆タンパクの遷移状態を模倣した構造の BACE 阻害剤、hydroxyethylamine dipeptide isoster 誘導体：F-HEA を母核として選択した(図 1)。

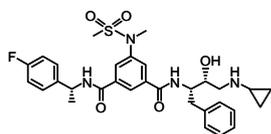


図 1 F-HEA

本骨格に I-123 を導入することを考え、ヨウ素誘導体について、BioMedCACHe を用いた BACE とのドッキングシミュレーションを行った。その中で最も高い BACE 親和性が期待された化合物について放射性ヨウ素(I-125)標識体($[^{125}\text{I}]$ I-HEA)を合成した。

非放射性 I-HEA の BACE 阻害活性は、BACE1 FRET Assay Kit を用いて測定した。

また、BACE を遺伝子導入した HEK293 細胞に $[^{125}\text{I}]$ I-HEA を添加し、細胞単位タンパク量あたりの放射能取込みを経時的に測定した。

さらに、ddY マウス(6 週齢)に $[^{125}\text{I}]$ I-HEA を静脈内投与し、経時的に全脳を摘出し、放射能集積を % ID/g にて算出した。一方、SD ラット(3 週齢)にも本プローブを同様に投与し、脳を摘出、作製した切片を用いて *ex vivo* ARG を行った。この時、BACE 阻害剤を同時に静脈内投与し、 $[^{125}\text{I}]$ I-HEA の脳集積性の変化を測定した。

② $A\beta$ プラーク：種々の置換基を導入した 24 種類の新規フッ素化 chalcone 誘導体および flavone 誘導体を合成した(図 2)。 $A\beta$ 凝集体を用いた *in vitro* 競合阻害実験と遺伝子改変マウス(Tg2576)脳切片を用いた蛍光染色実験より、 $A\beta$ への結合性を検討した。

また、脳への移行性とクリアランスを評価するため、chalcone 誘導体および flavone 誘導体の F-18 標識体を合成し、正常マウスにおける体内放射能分布を検討した。

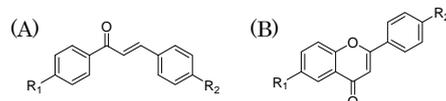


図 2 chalcone 誘導体(A)、flavone 誘導体(B)

③ COX-2：本酵素への選択的阻害活性が高い lumiracoxib に I-123 を導入することを計画した。結合様式予測には BioMedCACHe を用い、COX-2 と誘導体との親和性を PMF スコアで評価することにより行った。これをもとに、 $[^{123}\text{I}]$ FIMA を設計した(図 3)。

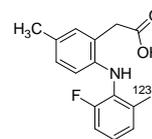


図 3 $[^{123}\text{I}]$ FIMA

COX の酸化作用に対する FIMA の阻害活性は比色法にて測定した。すなわち、吸光度の値から COX-1、COX-2 それぞれに対する 50% 阻害濃度(IC_{50})と、COX アイソフォーム選択性の指標となる IC_{50} 比(COX-1/COX-2)を算出した。

COX-2 誘導細胞への $[^{125}\text{I}]$ FIMA の集積実験は、lipopolysaccharide(LPS)と interferon- γ を付加した JA-4 細胞(マウスマクロファージ様細胞)を用いて行った。

さらに、12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate を耳に塗布することで作製した COX-2 発現浮腫モデルラットについて、耳介への経時的放射能集積を % ID/g にて算出した。

④ AChE：AChE 阻害薬の galanthamine に着目し、その骨格に C-11 を組み入れた化合物、(-)- $[^{11}\text{C}]$ galanthamine を合成した(図 4)。

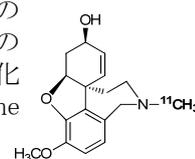


図 4 (-)- $[^{11}\text{C}]$ galanthamine

すなわち、(±)-norgalanthamine を合成し、キラルカラムを用いた光学分割により目的とする前駆体の (-)-norgalanthamine を分離した。本化合物を $[^{14}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$ と反応させ、(-)- $[^{14}\text{C}]\text{galanthamine}$ を合成した。

本プローブを ddY マウス (7 週齢) に静脈内投与し、その脳内放射能分布を % ID/g で算出した。また、PET 撮像を行った。

一方、小動物用 PET を用いる脳内 AChE 活性の定量解析法を確立する目的で、SD ラット (9 週齢) に対し、既報の AChE イメージング薬 $[^{14}\text{C}]\text{MP4P}$ を静脈内投与し、60 分間のダイナミック PET 撮像を行うとともに、動脈入力関数を求めた。PET 画像上に関心領域を設定し、そこに集積した放射能と動脈入力関数から、3 コンパートメント 4 パラメータモデルに基づく速度論解析を行い、脳内 AChE 活性を表す速度定数 k_3 を算出した。

⑤ nAChR: $\alpha 4 \beta 2$ 型 nAChR に高い親和性を有する薬物である A-85380 を母体化合物として、これに Tc-99m を導入した分子プローブの開発を試みた。まず、Protein Data Bank に報告されている *Aplysia Californica* の nAChR の X 線結晶構造から、MOE (Molecular Operating Environment) を用いてラット $\alpha 4 \beta 2$ 型 nAChR のホモロジーモデルを作成し、A85380 とのドッキングシミュレーションを行った。その結果から、受容体との結合に関与せず、空間的に余裕があると予測された pyridine 環の 5 位にリンカーを介して Tc-99m トリカルボニル錯体を形成させることを計画し、この位置に iminodiacetic acid (IDA) を導入した化合物: $^{99\text{m}}\text{Tc-A-YN-IDA-C4}$ を、マイクロウェーブを用いた反応にて標識合成した (図 5)。

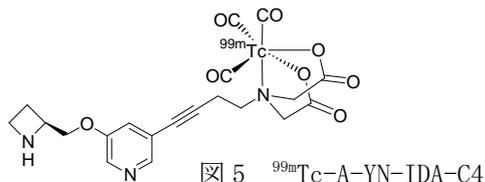


図 5 $^{99\text{m}}\text{Tc-A-YN-IDA-C4}$

$^{99\text{m}}\text{Tc-A-YN-IDA-C4}$ の nAChR への結合選択性は、ラット大脳皮質粗シナプス膜画分を用い、薬物同時添加による競合阻害実験にて評価した。

また、 $^{99\text{m}}\text{Tc-A-YN-IDA-C4}$ の脳内局所分布を *in vitro* ARG にて評価すると同時に、静脈内投与時の脳内放射能集積を測定した。

⑥ Cas-3: 本酵素への高い親和性を有する isatin sulfonamide 誘導体を母体化合物とした新規アポトーシス診断薬剤の開発を検討した。すなわち、種々の isatin sulfonamide 誘導体と Cas-3 とのドッキングシミュレーションに基づき、放射性ヨウ素を導入すること

が可能な官能基としてベンゼン環を有し、かつ IC_{50} が低かった pyrrolidine 環あるいは azetidone 環を有した二種類の化合物をリード化合物として選択、それぞれを I-125 標識した化合物、 $[^{125}\text{I}]\text{IPPI}$ および $[^{125}\text{I}]\text{IPAI}$ を合成した (図 6)。

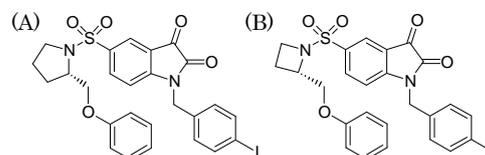


図 6 IPPI (A)、IPAI (B)

IPPI、IPAI の Cas-3 阻害活性は、Cas-3 の蛍光性基質を用いて測定し、 IC_{50} を求めた。

また、Jurkat 細胞 (ヒト白血病 T 細胞) に camptothecin を付加することによりアポトーシスを誘導した。 $[^{125}\text{I}]\text{IPPI}$ または $[^{125}\text{I}]\text{IPAI}$ を添加し、細胞単位タンパク量あたりの放射能取込みを経時的に測定した。

さらに、BALB/c (nu/nu) マウスに HT29 細胞 (ヒト大腸癌細胞) を接種することで担癌モデルを作製した。本モデル動物に抗癌剤の cyclophosphamide を前投与した後、 $[^{125}\text{I}]\text{IPAI}$ を投与し、組織における % ID/g を測定した。

(2) 臨床における PET、SPECT 画像撮像および解析技術の構築は、以下の 2 つのプローブについて検討した。

① $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$: 健忘型軽度認知障害 (MCI) の状態にある高齢者を対象に、遅延再生記憶と実行機能の障害および脳糖代謝低下との関連を、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ を用いた PET により検証した。

30 名の健忘型 MCI 群 (69.8 ± 7.3 歳) と 15 名の健常高齢者群 (70.9 ± 4.2 歳) を対象とした。遅延再生記憶について、言語性再生記憶はミニメンタルステートテストの 3 単語遅延再生記憶、視覚性再生記憶はレイ複雑図形検査の 3 分後遅延再生記憶で評価した。実行機能はレーブン色彩マトリックス検査に含まれる 2 因子関連類推で評価した。一方、脳糖代謝は安静時の $[^{18}\text{F}]\text{FDG-PET}$ で評価し、脳糖代謝の群間比較および健忘型 MCI 群における各心理検査成績と脳糖代謝の相関を求めた。

② $[^{123}\text{I}]\text{5-iodo-3-(2(S)-azetidinylmethoxy)pyridine}$ ($[^{123}\text{I}]\text{5IA}$): $[^{123}\text{I}]\text{5IA-SPECT}$ にて、生理/病理条件下でのヒト脳内 nAChR 密度変化を測定した。

若年男性 (非喫煙者 6 名: 23 ± 6 歳、喫煙者 5 名: 28 ± 4 歳) を対象として撮像を行った。喫煙者には 10 日間の禁煙期間を設定した (禁煙者群)。また、高齢者 (健常者: 20-71 歳、男性 7 名・女性 3 名、アルツハイマー病患者:

73-76 歳、男性 1 名・女性 3 名)を対象として撮像を行った。被験者には ^{123}I 5IA を静脈内にボラス投与し、120 分後まで連続的に SPECT 撮像した。さらに 1 時間ごとに 20 分間のスタティック撮像を投与 6 時間後まで行うとともに、動脈入力関数を求めた。高齢者を対象とした場合は、 ^{123}I 5IA を静脈内にボラス投与し、60-90 分後まで連続的に撮像した。受容体密度の指標である分布容積(DV)は、2 コンパートメント 2 パラメータモデルによる解析から算出した。

4. 研究成果

(1) 分子イメージングプローブの開発研究方法を標的分子ごとに示す。

① BACE : I-HEA は BACE に対して濃度依存的な阻害を示し、 IC_{50} は 49 nM であった。同時に測定した母体化合物、F-HEA の IC_{50} 値は 25 nM であったことから I-HEA は高い BACE 阻害活性を有することが明らかとなり、BACE に対する親和性が示唆された。

BACE を遺伝子導入した HEK293 細胞への ^{125}I I-HEA の取込み率は経時的に増加し、30 分後における値は正常 HEK293 細胞の 1.58 倍と有意に高い値を示したことから、 ^{125}I I-HEA は細胞内 BACE に結合することが示された。

さらに、マウスを用いた体内放射能分布実験において、脳への放射能集積量は投与後 10 分の時点で 0.10% ID/g を示した。そこで、ラットにて *ex vivo* ARG を施行した結果、 ^{125}I I-HEA は脳実質に集積を認めた。また、大脳皮質での単位組織重量あたりの放射能集積は、BACE 阻害剤の同時投与により 46% まで有意に低下した(図 7)。以上より、 ^{125}I I-HEA は末梢投与後に血液脳関門を透過し、脳内 BACE に結合することが示された。

これらの結果から、HEA 骨格が *in vivo* BACE イメージング薬としての基本的性質を有することが示された。

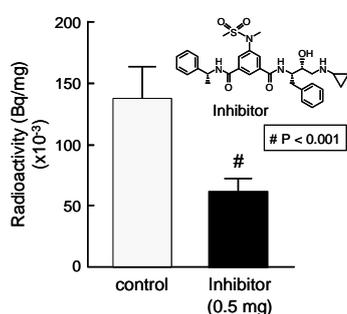


図 7 ^{125}I I-HEA の *ex vivo* ARG 定量結果

② A β プラーク : chalcone 骨格および flavone 骨格への fluoroethoxy 基の導入により化合物の脂溶性は低下し、エチレンオキシ鎖の長さの増加に伴い化合物の脂溶性が減少することが示された。また、*in vitro* 競合

阻害実験において、何れの化合物も A β 凝集体への結合性が示唆された。A β への結合性は、図 2 の R₂ に導入した置換基によって異なり、NH₂ < NHMe < NMe₂ の順に結合性の増大を認めた。さらに、これら化合物は Tg マウス脳切片上のアミロイド斑への結合性を示した。

正常マウスを用いた体内放射能分布実験において、R₁ に F(CH₂CH₂O)₃ を、R₂ に NMe₂ をそれぞれ導入した化合物が良好な放射能挙動を示し、その ^{18}F 標識体は、特に chalcone 誘導体について、脳への高い移行性と速やかなクリアランスを示した。

本検討結果より、フッ素化 chalcone 誘導体およびフッ素化 flavone 誘導体は新たな PET 用アミロイドイメージングプローブとなる可能性が示された。

③ COX-2 : COX-1、COX-2 各々に対する阻害曲線を作成して算出した結果、FIMA の COX-1 に対する IC_{50} は 446 μM 、COX-2 に対する IC_{50} は 2.46 μM であった。すなわち、 IC_{50} 比は 182 となり、本化合物は母体化合物の lumiracoxib (IC_{50} 比 214) と同等の、高い COX-2 選択性を有していた。

また、 ^{125}I FIMA は、通常条件下で培養したコントロール細胞に比べ、COX-2 誘導細胞に 3.2 倍高い集積率を示した。さらに、COX-2 結合阻害薬(非放射性 FIMA)の添加により、COX-2 誘導細胞でのみ濃度依存的な集積阻害が認められた。したがって、 ^{125}I FIMA は細胞内で誘導された COX-2 に結合し、保持されていると考えられた。

モデル動物においては、浮腫誘発側(左耳)では、無処置側(右耳)に比べ、投与 10 分後から 180 分後にかけて有意に高い放射能集積を認めた。また、左耳と右耳との集積比は経時的に増加し、投与 180 分後には 1.4 倍となった。

以上、 ^{125}I FIMA が COX-2 発現に依存した細胞内集積、体内分布を示したことから、本化合物が COX-2 選択的イメージング剤となる可能性が示された。

④ AChE : (-)- ^{14}C galanthamine はマウスに投与 30 分後の時点で AChE の発現量が低い小脳(1.7% ID/g)と比較し、発現量が高い線条体(2.1% ID/g)に有意に高く集積した。また、本プローブの投与 30 分前に、AChE 阻害薬の donepezil(4.6 mg/kg)を静脈内投与することにより、線条体への集積は 1.3% ID/g まで有意に低下した。

一方、(-)- ^{14}C galanthamine をラットに投与し、10-30 分後に得られた PET 像では、マウスでの検討と同様、線条体を含む前脳部に高い放射能集積を認めた(図 8)。すなわち、画像上の放射能分布は脳内 AChE 発現を表していることが示唆された。

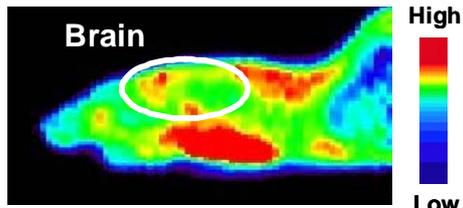


図8 (-)-[¹⁴C]galanthamine 投与ラットの PET 像 (Sagittal 断面)

また、[¹⁴C]MP4P を用いた検討においても、線条体に最も高い放射能集積が認められた一方、大脳皮質や小脳への集積は低かった。算出した k3 も、同様に線条体で最も大きく、大脳皮質や小脳では小さくなった。

以上の結果より、適切な放射性分子プローブを用いることで、非侵襲的な脳内 AChE イメージングが可能であることが示された。

⑤ nAChR: *in vitro* 結合阻害実験において、^{99m}Tc-A-YN-IDA-C4 のラットシナプス膜画分への結合は、α4β2 型 nAChR に親和性を有する cytisine で阻害されたが、α7 型 nAChR、ムスカリン性受容体にそれぞれ親和性を有する methyllycaconitine、scopolamine では阻害されなかった。これにより、本プローブの nAChR に対する結合は、α4β2 サブタイプへの選択性を保持していることが示された。

また、ラット脳切片に ^{99m}Tc-A-YN-IDA-C4 を添加し、*in vitro* ARG を施行した結果、nAChR の発現量が高い視床 (Thalamus) に最も高く集積する一方で、発現量が低い小脳 (Cerebellum) への集積は低かった (図 9)。既報のラット脳局所 nAChR 密度と ^{99m}Tc-A-YN-IDA-C4 の脳内複数の関心領域における集積量との間には高い相関性を認め、本プローブの局所放射能集積量が nAChR 密度を反映したものであることが示された。

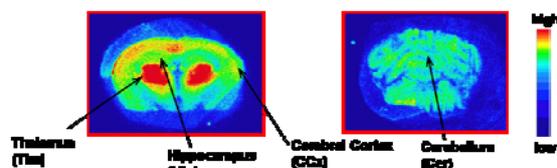


図9 ^{99m}Tc-A-YN-IDA-C4 の脳局所分布 (*in vitro* ARG)

一方、ラットに ^{99m}Tc-A-YN-IDA-C4 を静脈内投与し、脳局所分布を測定した結果、本化合物は脳に移行し、放射能の視床/小脳比は投与後 15 分で最も高い値 (5.19) を示した。

以上、^{99m}Tc-A-YN-IDA-C4 が、nAChR を標的とした分子イメージングプローブとして有効な性質を有することが示唆された。

⑥ Cas-3 : IPPI および IPAI は Cas-3 への強い阻害活性を示し (IC₅₀ = 53.6 nM, 42.3 nM)、

これらの値はヨウ素を導入していないリード化合物と同等であった。

Jurkat 細胞への取込み実験では、両化合物とも時間依存的な細胞内移行を認め、さらに camptothecin 処置群では非処置群と比較して、インキュベーション開始後、非常に短時間のうちに有意に高い取込みを示した。また、30 分後の時点における処置群の、非処置群に対する取込み比は [¹²⁵I]IPPI で 2.3 倍、[¹²⁵I]IPAI で 2.1 倍であった。

担癌マウスを用いた [¹²⁵I]IPAI の体内分布実験において、cyclophosphamide 前投与群では、非投与群よりも腫瘍および脾臓で有意に高い放射能集積を認めた。腫瘍の組織切片を TUNEL 染色および Cas-3 の免疫化学染色にて観察したところ、薬物処置群ではアポトーシスの惹起を示す知見を得た。

以上より、新規に設計・合成した放射性ヨウ素標識 isatin sulfonamide 誘導体がアポトーシスを描出する SPECT 診断薬となる可能性が示唆された。

(2) 臨床における PET、SPECT 画像撮像および解析技術の構築に関する成果を以下に示す。

① [¹⁸F]FDG : MCI 群は何れの心理検査でも成績が有意に低下していた。また、健忘型 MCI 群は健常高齢者群と比較して後部帯状回で有意な [¹⁸F]FDG 取込みの低下を認め、同部位の糖代謝が低下していることが示唆された。

ミニメンタルステートテストの結果と比較すると、健忘型 MCI の状態にある高齢者の遅延再生記憶の障害に、右内側側頭葉、右前頭前皮質、左頭頂葉、両側後部帯状回の糖代謝低下が関連していることが示唆された。一方、2 因子関連類推の障害は、右前頭前皮質の糖代謝低下と関連している可能性を認めた。したがって、これらの領域の糖代謝低下は、健忘型 MCI からアルツハイマー型認知症への移行を予測する因子として有用な情報を供する可能性が示された。

② [¹²⁵I]5IA : 非喫煙者群において、[¹²⁵I]5IA 投与 10 分後では血流を反映した画像が得られたが、次第に脳内 nAChR 密度に応じた分布を示し、投与 5 時間後では受容体密度が最も高い視床が明瞭に描出された。算出した DV は視床で 34、大脳皮質で 15 であり、他の部位のデータも含めて剖検脳で報告されたヒト脳内 nAChR 密度との相関を調べたところ、両者の間には相関係数が 0.9 以上と非常に高い有意な正の相関が認められた。

さらに禁煙者群では、算出した DV は視床 > 脳幹 > 小脳 > 大脳皮質の順となり、[¹²³I]5IA の分布パターンは非喫煙者群との間で差は認められなかった。しかし、非喫煙

者群と比較して大脳皮質で 24%、小脳で 31%と有意な DV 増加を認めた。これは喫煙による nAChR 密度増加を反映した結果と考えられ、剖検脳データとの高い相関と合わせて、今回開発した定量解析法の妥当性を示す結果と考えられた。

また、健常者と AD 患者の典型的な SPECT 画像を示す(図 10)。健常者で DV を算出したところ、視床で 26、大脳皮質で 15 であった。一方、AD 患者では視覚的にも集積が低下しており、算出した DV は健常者と比較すると大脳皮質で 30%、視床で 40%低下していた。

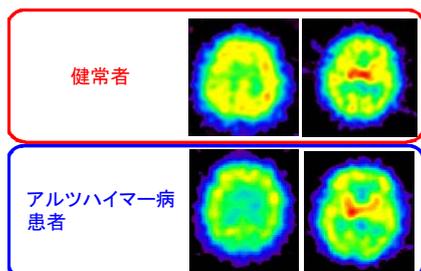


図 10 [125I]5IA-脳 SPECT 画像の健常者/アルツハイマー病患者比較

以上、本研究ではアルツハイマー病における脳病理変化の多角的な解析を実現しうる放射性分子イメージングプローブの開発に成功した。さらに、PET や SPECT にて脳病理を描出するための画像撮像および解析技術についても有益な知見を得た。以上の成果は今後のアルツハイマー病画像診断に大きく貢献するものである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

- ① Kuge Y, Obokata N, Kimura H, Saji H, et al., Synthesis and evaluation of a radioiodinated lumiracoxib derivative for the imaging of cyclooxygenase-2 expression, *Nuclear Medicine and Biology*, 査読有, Vol. 36, 2009, pp. 869-876
- ② Ono M, Watanabe R, Kawasima H, Saji H, et al., Fluoro-pegylated chalcones as positron emission tomography probes for *in vivo* imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's disease, *Journal of Medicinal Chemistry*, 査読有, Vol. 52, 2009, pp. 6394-6401

[学会発表] (計 15 件)

- ① Kuge Y, Obokata N, Kimura H, Saji H, et al., A radioiodinated lumiracoxib derivative: synthesis and *in vitro/in vivo* evaluation as a SPECT tracer for

cyclooxygenase-2 expression, International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, 2009/7/13-16, Edmonton

- ② Kawashima H, Kawai T, Kuge Y, Saji H, et al., A Novel Non-peptidergic Tracer for PET Imaging of BACE1 Density in Alzheimer's Disease Brain, World Molecular Imaging Congress, 2008/9/12, Nice

[産業財産権]

○出願状況 (計 4 件)

名称: コンフォメーション病診断のための組成物

発明者: 佐治英郎、小野正博 他

権利者: 京都大学

種類: 特許

番号: 特願 2009-222156

出願年月日: 2009 年 9 月 28 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐治 英郎 (SAJI HIDEO)

京都大学・薬学研究科・教授

研究者番号: 40115853

(2) 研究分担者

久下 裕司 (KUGE YUJI)

北海道大学・医学研究科・教授

研究者番号: 70321958

福山 秀直 (FUKUYAMA HIDENAO)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号: 90181297

小野 正博 (ONO MASAHIRO)

京都大学・薬学研究科・准教授

研究者番号: 80336180

河嶋 秀和 (KAWASHIMA HIDEKAZU)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号: 70359438

天満 敬 (TEMMA TAKASHI)

京都大学・薬学研究科・助教

研究者番号: 90378787

上田 真史 (UEDA MASASHI)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号: 40381967

石津 浩一 (ISHIZU KOICHI)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号: 50314224

入江 俊章 (IRIE TOSHIAKI)

独立行政法人放射線医学総合研究所・

分子認識研究グループ・専門業務員

研究者番号: 40160072

(H20-H21: 連携研究者)