

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659558

研究課題名(和文)細胞の遺伝子発現解析に基づく機能性分子発現系を利用した腫瘍診断薬の設計戦略の検証

研究課題名(英文)The design strategy for tumor diagnostic agents utilizing the functional biomolecule expression system based on gene expression analysis of tumor cells

研究代表者

川井 恵一(KAWAI, Keiichi)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：30204663

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、薬剤評価に用いるヒト培養細胞の遺伝子発現レベルをデータベース化し、癌細胞に高発現している機能性分子を予め探索するとともに、ヒト腫瘍培養細胞で高発現を確認した機能性分子安定発現系を分子プローブのスクリーニングに利用して、ポストFDG製剤の有力候補である標識アミノ酸製剤のアミノ酸トランスポータ及び薬物トランスポータに対する親和性を詳細に検討し、アミノ酸トランスポータ遺伝子発現と腫瘍集積性との関連からその設計戦略の妥当性を検証した。

研究成果の概要(英文)：In this study, while searching this research for the functional biomolecule used by the database for the gene expression level in the human cultured cells for evaluation of imaging probes, as well as human tumor culturing cells in a stable functional molecule was confirmed with high expression by using the expression system for the screening of molecular probes, the labeled amino acid derivatives are especially taken up also in a post-FDG candidate probe, and the accumulation mechanism of the labeled amino acids which shows high affinity to the amino acid transporters to which high revelation is specifically accepted by a tumor was examined in detail, and the validity of the design strategy was evaluated from correlation with amino acid transporter gene expression and tumor accumulation of the probes.

研究分野：放射性薬品学

キーワード：ヒト培養細胞 遺伝子発現解析 機能性分子発現系 ポストFDG 腫瘍診断薬 アミノ酸トランスポータ 薬物トランスポータ 設計戦略

1. 研究開始当初の背景

癌は我が国の死因の第一位を占め、癌を早期に検出し得る診断法の確立が強く望まれている。本邦では FDG-PET 検査が保険適用されたことから PET 施設が急増しているが、一方で正常組織への生理的集積などの問題点も指摘されており、アミノ酸のように糖とは異なる代謝亢進により特異的に高集積する FDG-PET の問題点を克服するポスト FDG 腫瘍診断薬の探索が急務となっている。

申請者は、高い代謝安定性と速やかな尿中排泄性を示す一方で、腫瘍細胞で活性が亢進しているアミノ酸膜能動輸送機構に親和性を有する種々の放射性ヨウ素標識アミノ酸誘導体を開発してきた[J Nucl Med 32:819-824(1991), J Cereb Blood Flow Metab 20:207-212(2000)]。加えて、標識アミノ酸の尿中排泄性に関連する腎尿細管におけるトランスポータの解析を進めてきた[J Nucl Med 44:625-631(2003), J Nucl Med 45:80-85, Nucl Med Biol 31:477-482(2004)]。その結果、アミノ酸トランスポータに親和性を有する標識アミノ酸でも、アイソフォームに対する選択性の違いにより、体内動態に大きな変化が見られることから[J Nucl Med 44:244-246(2003)]、個々の腫瘍系に適した腫瘍診断薬剤開発の可能性を見出した[Nucl Med Biol 34:1003-1008(2007), 37:903-910(2010)]。そこで、腫瘍細胞と正常組織におけるアミノ酸トランスポータアイソフォームの相違を利用し、標識アミノ酸の腫瘍細胞への集積性と正常組織との集積比を向上させることに加え、腎尿細管経細胞輸送により速やかな尿中排泄性を併せ持つことで、FDG-PET では判定が困難な腫瘍の検出に有用なポスト FDG 腫瘍診断薬設計戦略の構築が可能であると考え挑戦的萌芽研究として申請した。

2. 研究の目的

本研究は、ポスト FDG 腫瘍診断薬の開発において、確かな根拠と系統的な設計戦略を構築することを目的として、薬剤評価に用いられているヒト培養癌細胞の遺伝子発現レベルを解析し、予め癌細胞に高発現していることを確認した機能性分子安定発現系を分子プローブのスクリーニングに利用する世界でも初めての試みである。加えて、細胞外排出輸送系や腎尿細管における分泌・再吸収機構も併せて分析することにより、細胞内滞留性と速やかな尿中排泄性を有する分子標的腫瘍診断薬開発を試みる。中でも本研究ではポスト FDG 製剤の有力候補である標識アミノ酸製剤に関して、腫瘍で特異的に高発現が認められるアミノ酸トランスポータ及び細胞外排出や尿排泄に関与する薬物トランスポータに対する親和性をそれらの機能性分子強制発現細胞への集積性及び集積機序から評価するとともに、腫瘍集積性との相関から、その設計戦略の妥当性を検証する。

3. 研究の方法

本課題研究では、ポスト FDG の候補化合物

として、高い尿排泄性、生体内代謝安定性を有するとともに、腫瘍細胞で特異的に高発現しているアミノ酸トランスポータなどの細胞集積に関係する機能性分子に高い親和性を有し、腫瘍組織への高い集積・滞留性と正常組織からの速やかな排泄性を示す PET 用標識人工アミノ酸を開発する。また、臨床応用性を考慮し、尿排泄性、代謝安定性を具備する既に開発された放射性人工アミノ酸に関して、ヒト培養癌細胞への集積性・代謝親和性を検討し、それらの腫瘍診断薬としての可能性を評価すると共に、個々の癌細胞系におけるアミノ酸トランスポータの発現量と各アイソフォームに対する親和性を安定発現系(強制発現細胞/ベシクル)を用いて解析し、新たな人工アミノ酸ドラッグデザインの基盤を構築する。

本研究課題の基盤となる遺伝子発現レベルの解析に関しては、既に数種のヒト培養癌細胞を対象として、DNA チップを用いた発現レベル解析およびリアルタイム PCR (qPCR)による中性アミノ酸トランスポータ遺伝子の定量解析を実施してきた。本研究では、診断薬開発・評価に使用しているヒト培養癌細胞のマイクロアレイ解析を網羅的に解析し、癌細胞での高発現を確認したトランスポータ安定発現系(強制発現細胞/ベシクル)を用いてスクリーニングを実施し、ヒト癌細胞で特異的に高発現が認められるトランスポータに親和性を示す標識アミノ酸をポスト FDG 製剤の有力候補として選択する。

一方、申請者は放射性フッ素標識に関しても、米国国立衛生研究所 PET 部門との共同研究で、部位選択的固相標識法を確立した実績を有する[Nucl Med Biol 22:37-43(1995), Appl Radiat Isot 47:37-44(1996)]。本研究では、ヒト癌細胞に対する親和性を検討するとともに、各培養癌細胞に特異的に発現しているトランスポータアイソフォームに高い親和性を示す PET 用腫瘍診断薬の分子設計を行う。加えて、その標識体の腫瘍集積性及び集積機序の解析とともに、リアルタイム PCR (qPCR)による標的分子に関する特定遺伝子発現量の定量解析も実施し、腫瘍集積性との相関から、その設計戦略の妥当性を検証する。

4. 研究成果

ヒト腫瘍細胞におけるトランスポータなどの機能性分子の発現を網羅的に観察するため、アジレント社製 DNA チップを用いて細胞集積実験に用いられる 16 種類のヒト培養腫瘍細胞における 4 万配列以上の遺伝子発現レベルを測定した。加えて、遺伝子発現解析結果の信頼性を確認するために、新たなヒト培養細胞試料の解析にあたり、委託業者にも同一試料の解析を依頼し、両解析結果の近似曲線の相関係数を求めて比較した。また、リファレンス RNA の遺伝子発現量を用いて標準化し、これまでのヒト腫瘍細胞における遺伝子発現解析結果のデータベースを構築することにより、直接比較可能な特定機能分子の遺伝

子発現プロファイリングがすべての試料に対して可能となった。さらに、癌で高発現すると報告されている主要な癌関連アミノ酸トランスポータ発現量に関しては、リアルタイムPCR (qPCR)による絶対定量系を確立した。

このデータベースを用いてアミノ酸トランスポータの発現レベルが異なる数種のヒト腫瘍培養細胞を選択し、これらのトランスポータ遺伝子発現量と細胞集積性との比較検討のモデルとして、既に臨床使用されている¹¹C-L-Metとその光学異性体¹¹C-D-Metの細胞集積機序を検討した結果、L-体はsystem L、D-体ではsystem ASCの寄与も大きく、qPCRにより絶対定量したアミノ酸トランスポータ発現量は細胞集積率と良い相関を示した〔雑誌論文〕[ref. 28]。]

また、ポストFDG製剤の最有力候補であるtrans-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutanecarboxylic acid (¹⁸F-FACBC)の前立腺癌細胞への集積に関与を確認したアミノ酸トランスポータについて、単一発現細胞を作成して集積阻害を実施した。その結果、前立腺癌細胞で高発現を示したNa⁺依存性アミノ酸トランスポータであるASCT2とSNAT2の中でも、FACBCはASCT2に高い親和性を示した。またNa⁺非依存性アミノ酸トランスポータであるLAT1も取込みに一部寄与することが判明した[ref. 22]。加えて¹⁸F-FACBCの癌細胞への集積に關するアミノ酸トランスポータの薬剤誘導発現量との相関や細胞・炎症間の相異を比較検討した〔脳腫瘍：ref. 18〕, アンドロゲン誘導前立腺癌：ref. 7〕, 炎症との比較：ref. 12〕。さらに、新たに臨床使用が開始されたα-[N-methyl-¹¹C]-methylaminoisobutyric acid (¹¹C-MeAIB) [ref. 19]および中性子捕捉療法への応用が計画されている4-borono-2-¹⁸F-fluorophenylalanine [ref. 23]の腫瘍細胞集積機序とアミノ酸トランスポータ発現量との相関を比較検討した。

一方、薬剤の胆汁排泄に關する排泄型薬物トランスポータによる排泄機序解明のモデル化合物として、肝胆道系診断薬として臨床使用されている^{99m}Tc-PMTの胆汁排泄に關する薬物トランスポータを特定するために、ABCトランスポータの単一発現ベシクルを用いて親和性を評価した結果、P-glycoprotein (P-gp: MDR1)及びMRP2の關与による輸送が明らかとなった[ref. 13]。]

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29件)

- 1) Kobayashi M., Nishii R., Shikano N., Flores II L.G., Mizutani A., Ogai K., Sugama J., Nagamachi S., Kawai K.: Development of Radioiodine-labeled 4-Hydroxyphenylcysteamine for Specific Diagnosis of Malignant Melanoma. *Nucl. Med. Biol.*, in press, 2015 (reviewed).
- 2) Mizutani A., Matsunari I., Kobayashi M., Nishi K., Fujita W., Miyazaki Y., Nekolla S.G., Kawai K.: Impact of Injection Dose, Post-reconstruction Filtering, and Collimator Choice

on Image Quality of Myocardial Perfusion SPECT using Cadmium-zinc Telluride Detectors in the Rat. *EJNMMI Physics*, in press, 2015 (reviewed).

- 3) Ogata K., Takamura N., Tokunaga J., Ikeda T., Setoguchi N., Tanda K., Yamasaki T., Nishio T., Kawai K.: A Novel Injection Strategy of Flurbiprofen-axetil by Inhibiting Protein Binding with 6-Methoxy-2-naphthylacetic Acid. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacol.*, in press, 2015 (reviewed).
- 4) Ogura M., Shikano N., Nakajima S., Sagara J., Yamaguchi N., Kusanagi K., Okui Y., Mizutani A., Kobayashi M., Kawai K.: A Strategy for Improving FDG Accumulation for Early Detection of Metastasis from Primary Pancreatic Cancer: Stimulation of the Warburg Effect in AsPC-1 Cells. *Nucl. Med. Biol.*, **42**: 475-481, 2015 (reviewed).
- 5) Taguchi K., Chuang V.T., Yamasaki K., Urata Y., Tanaka R., Anraku M., Seo H., Kawai K., Maruyama T., Komatsu T., Otagiri M.: Cross-linked Human Serum Albumin Dimer has the Potential for Use as a Plasma-retaining Agent for the Fatty Acid-conjugated Antidiabetic Drugs. *J. Pharm. Pharmacol.*, **67**: 255-263, 2015 (reviewed).
- 6) Nishi K., Mizutani A., Shikano N., Fujita K., Kobayashi M., Ono M., Nishii R., Sasaki Y., Kinuya S., Kawai K.: In Vivo Radioactive Metabolite Analysis for Individualized Medicine: A Basic Study of a New Method of CYP Activity Assay using ¹²³I-IMP. *Nucl. Med. Biol.*, **42**: 171-176, 2015 (reviewed).
- 7) Okudaira H., Oka S., Ono M., Nakanishi T., Schuster D.M., Kobayashi M., Goodman M.M., Tamai I., Kawai K., Shirakami Y.: Accumulation of trans-1-Amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutanecarboxylic Acid in Prostate Cancer due to Androgen-induced Expression of Amino-acid Transporters. *Mol. Imaging Biol.*, **16**: 756-764, 2014 (reviewed).
- 8) Takeda R., Ishida Y., Ebihara K., Abe H., Matsuo H., Ikeda T., Koganemaru G., Kuramashi A., Funahashi H., Magata Y., Kawai K., Nishimori T.: Intraatrial Grafts of Fetal Ventral Mesencephalon Improve Allodynia-like Withdrawal Response to Mechanical Stimulation in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Neurosci. Lett.*, **573**: 19-23, 2014 (reviewed).
- 9) Kobayashi M., Wakabayashi H., Kayano D., Konishi T., Kojima H., Yoneyama H., Okuda K., Tsushima H., Onoguchi M., Kawai K., Kinuya S.: Application of a Medium-energy Collimator for I-131 Imaging after Ablation Treatment of Differentiated Thyroid Cancer. *Ann. Nucl. Med.*, **28**: 551-558, 2014 (reviewed).
- 10) Miyazaki Y., Kobayashi M., Komatsu R., Hayashi A., Yonezawa S., Kawai K., Matsudaira M., Shiozaki J., Matsunari I.: Effect of Surrounding Materials on Iterative Reconstruction Based Line-Source Response Function, and Annihilations outside the Source Assessed by a Small Animal PET Scanner. *Ann. Nucl. Med.*, **28**: 512-522, 2014 (reviewed).
- 11) Matsunari I., Miyazaki Y., Kobayashi M., Nishi K., Mizutani A., Kawai K., Hayashi A., Komatsu R., Yonezawa S., Kinuya S.:

- Performance Evaluation of the eXplore speCZT Preclinical Imaging System. *Ann. Nucl. Med.*, **28**: 484-497, 2014 (reviewed).
- 12) Oka S., Okudaira H., Ono M., Schuster D.M., Goodman M.M., Kawai K., Shirakami Y.: Differences in Transport Mechanisms of *Trans*-1-amino-3-[¹⁸F]fluorocyclobutanecarboxylic Acid in Inflammatory, Prostate Cancer, and Glioma Cells: Comparison with L-[Methyl-¹¹C]methionine and 2-Deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose. *Mol. Imaging Biol.*, **16**: 322-329, 2014 (reviewed).
 - 13) Kobayashi M., Nakanishi T., Nishi K., Higaki Y., Okudaira H., Ono M., Tsujiuchi 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. *Nucl. Med. Biol.*, **41**: 338-342, 2014 (reviewed).
 - 14) Totoribe K., Takamura N., Ogata K., Tokunaga J., Kawai K., Nakamura K., Ieiri I., Higuchi S.: Influences of Artificial Heart-lung Machine Operation on the Binding Sites of Albumin: Possibility of an Effective Administration Plan. *Int. J. Artif. Organs*, **37**: 99-108, 2014 (reviewed).
 - 15) Yoshimoto M., Hirata M., Kanai Y., Naka S., Nishii R., Kagawa S., Kawai K., Ohmomo Y.: Monitoring of Gefitinib Sensitivity with Radioiodinated PHY based on EGFR Expression. *Biol. Pharm. Bull.*, **37**: 355-360, 2014 (reviewed).
 - 16) Yamashita A., Zhao Y., Matsuura Y., Yamasaki K., Moriguchi-Goto S., Sugita C., Iwakiri T., Okuyama N., Koshimoto C., Kawai K., Tamaki N., Zhao S., Kuge Y., Asada Y.: Increased Metabolite Levels of Glycolysis and Pentose Phosphate Pathway in Rabbit Atherosclerotic Arteries and Hypoxic Macrophage. *PLoS One*, **9**: e86426, 2014 (reviewed).
 - 17) Kobayashi M., Wakabayashi H., Kojima H., Konishi T., Okuda K., Yoneyama H., Kayano D., Tobisaka M., Tsushima H., Onoguchi M., Kawai K., Kinuya S.: Prototype Imaging Protocols for Monitoring the Efficacy of Iodine-131 Ablation in Differentiated Thyroid Cancer. *Hell. J. Nucl. Med.*, **16**: 175-180, 2013 (reviewed).
 - 18) Ono M., Oka S., Okudaira H., Schuster D.M., Goodman M.M., Kawai K., Shirakami Y.: Comparative Evaluation of Transport Mechanisms of *Trans*-1-amino-3-[¹⁸F]fluorocyclobutanecarboxylic Acid and L-[Methyl-¹¹C]methionine in Human Glioma Cell Lines. *Brain Res.*, **1535**: 24-37, 2013 (reviewed).
 - 19) Nishii R., Higashi T., Kagawa S., Kishibe Y., Takahashi M., Yamauchi H., Motoyama H., Kawakami K., Nakaoku T., Nohara J., Okamura M., Watanabe T., Nakatani K., Nagamachi S., Tamura S., Kawai K., Kobayashi M.: Diagnostic Usefulness of an Amino Acid Tracer, α -[*N*-methyl-¹¹C]-methylaminoisobutyric Acid (¹¹C-MeAIB), in the PET Diagnosis of Chest Malignancies. *Ann. Nucl. Med.*, **27**: 808-821, 2013 (reviewed).
 - 20) Yamashita A., Zhao Y., Zhao S., Matsuura Y., Sugita C., Iwakiri T., Okuyama N., Ohe K., Koshimoto C., Kawai K., Tamaki N., Kuge Y., Asada Y.: Arterial ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Uptake Reflects Balloon Catheter-Induced Thrombus Formation and Tissue Factor Expression via Nuclear Factor- κ B in Rabbit Atherosclerotic Lesions. *Circ. J.*, **77**: 2626-2635, 2013 (reviewed).
 - 21) Nagamachi S., Nishii R., Wakamatsu H., Mizutani Y., Kiyohara S., Fujita S., Futami S., Sakae T., Furukoji E., Tamura S., Arita H., Chijiwa K., Kawai K.: The Usefulness of ¹⁸F-FDG PET/MRI Fusion Image in Diagnosing Pancreatic Tumor: Comparison with ¹⁸F-FDG PET/CT. *Ann. Nucl. Med.*, **27**: 554-563, 2013 (reviewed).
 - 22) Okudaira H., Nakanishi T., Oka S., Kobayashi M., Tamagami H., Schuster D.M., Goodman M.M., Shirakami Y., Tamai I., Kawai K.: Kinetic Analyses of *Trans*-1-amino-3-[¹⁸F]fluorocyclobutanecarboxylic Acid Transport in *Xenopus Laevis* Oocytes Expressing Human ASCT2 and SNAT2. *Nucl. Med. Biol.*, **40**: 670-675, 2013 (reviewed).
 - 23) Yoshimoto M., Kurihara H., Honda N., Kawai K., Ohe K., Fujii H., Itami J., Arai Y.: Predominant Contribution of L-Type Amino Acid Transporter to 4-Borono-2-[¹⁸F]fluorophenylalanine Uptake in Human Glioblastoma Cells. *Nucl. Med. Biol.*, **40**: 625-629, 2013 (reviewed).
 - 24) Higaki Y., Kobayashi M., Uehara T., Hanaoka H., Arano Y., Kawai K.: Appropriate Collimators in a Small Animal SPECT Scanner with CZT Detector. *Ann. Nucl. Med.*, **27**: 271-278, 2013 (reviewed).
 - 25) Nishi K., Kobayashi M., Nishii R., Shikano N., Takamura N., Kuga N., Yamasaki K., Nagamachi S., Tamura S., Otagiri M., Kawai K.: Pharmacokinetic Alteration of ^{99m}Tc-MAG3 using Serum Protein Binding Displacement Method. *Nucl. Med. Biol.*, **40**: 366-370, 2013 (reviewed).
 - 26) Shima T., Mizokami A., Miyagi T., Kawai K., Izumi K., Kumaki M., Ofude M., Zhang J., Keller E.T. and Namiki M.: Down-regulation of Calcium/calmodulin-dependent Protein Kinase Kinase 2 by Androgen Deprivation Induces Castration-resistant Prostate Cancer. *Prostate*, **72**: 1789-1801, 2012 (reviewed).
 - 27) Arakawa H., Nakanishi T., Yanagihara C., Nishimoto T., Wakayama T., Mizokami A., Kawai K., Tamai I.: Enhanced Expression of Organic Anion Transporting Polypeptides (OATPs) in Androgen Receptor-positive Prostate Cancer Cells: Possible Role of OATP1A2 in Adaptive Cell Growth under Androgen-depleted Conditions. *Biochem. Pharmacol.*, **84**: 1070-1077, 2012 (reviewed).
 - 28) Kobayashi M., Hashimoto F., Ohe K., Nadamura T., Nishi K., Shikano N., Nishii R., Higashi T., Okazawa H., Kawai K.: Transport Mechanism of ¹¹C-labeled L- and D-Methionine in Human-derived Tumor Cells. *Nucl. Med. Biol.*, **39**: 1213-1218, 2012 (reviewed).
 - 29) Fujita K., Sugiyama M., Akiyama Y., Hioki K., Kunishima M., Nishi K., Kobayashi M., Kawai K., Sasaki Y.: *N*-Isopropyl-*p*-iodo-amphetamine Hydrochloride (IMP) is Predominantly Metabolized by CYP2C19. *Drug Metab. Dispos.*, **40**(5): 843-846, 2012 (reviewed).

[学会発表](国際学会 計 25 件)

- 1) Ono M., Doi Y., Oka S., Okudaira H., Schuster D.M., Goodman M.M., Matsumoto H. Kawai K., Shirakami Y.: Transport mechanism of amino acid positron emission tomography tracer [¹⁸F]-Fluciclovine and its application to glioma diagnosis. 19th North American ISSX Meeting, Oct. 19, 2014, San Francisco Convention Center (U.S.A.).
- 2) Yoshimoto M., Kimura S., Hirata M., Ohmomo Y., Kawai K., Fujii H.: Pharmacokinetics and anti-tumor activity of AY002 with high affinity to EGFR-TK. The Society of Nuclear Medicine 61th Annual Meeting, Jun. 7, 2014, St. Louis Convention Center (U.S.A.).
- 3) Kagawa S., Nishii R., Higashi T., Yamauchi H., Kawai K., Watanabe H., Kimura H., Ono M., Saji H.: Radiosynthesis of [¹⁸F]FPYBF-2, a novel PET imaging probe for β-amyloid plaques in brain. The Society of Nuclear Medicine 61th Annual Meeting, Jun. 7, 2014, St. Louis Convention Center (U.S.A.).
- 4) Azim M.A., Kosaka T., Uno I., Miwa D., Kitamura Y., Ogawa K., Kawai K., Kiyono Y., Shiba K.: Introduction of radiobromine labeled decalinvesamicol analogue as a new and promising PET vesicular acetylcholine transporter (VAcHT) imaging probe. The Society of Nuclear Medicine 61th Annual Meeting, Jun. 7, 2014, St. Louis Convention Center (U.S.A.).
- 5) Yamashita A., Zhao Y., Matsuura Y., Yamasaki K., Moriguchi-Goto S., Iwakiri T., Okuyama N., Koshimoto C., Kawai K., Tamaki N., Zhao S., Kuge Y., Asada Y.: Increased metabolite levels of glycolysis and pentose phosphate pathway in rabbit atherosclerotic arteries and hypoxic macrophage. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2014, May. 1, 2014, Sheraton Centre Toronto Hotel (Canada).
- 6) Nagamachi S., Nishii R., Mizutani Y., Kiyohara S., Furukoji E., Sakae T., Tamura S., Wakamatsu H., Fujita S., Futami S., Kawai K.: The correlation between SUVmax of ¹⁸F-FDG PET/CT and apparent diffusion coefficients (ADC) in pancreas cancer and biliary cancer? Radiological Society of North America 2013, 99th Scientific Assembly and Annual Meeting, Dec. 4, 2013, McCormick Place, Chicago (U.S.A.).
- 7) Nishii R., Higashi T., Kagawa S., Kishibe Y., Takahashi M., Kobayashi M., Nagamachi S., Mizutani Y., Kawai K., Tamura S.: System A amino acid transport C-11 MeAIB PET/CT imaging for diagnosing prostate cancer. World Molecular Imaging Congress 2013, Sep. 18, 2013, Savannah International Trade (U.S.A.).
- 8) Okudaira H., Oka S., Nakanishi T., Kobayashi M., Tamagami H., Schuster D.M., Goodman M.M., Shirakami Y., Tamai I., Kawai K.: Transport mechanism of *trans*-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutanecarboxylic acid (¹⁸F-FACBC) PET radiotracer in human prostate cancer. The Society of Nuclear Medicine 60th Annual Meeting, Jun. 11, 2013, Vancouver Convention Centre (Canada).
- 9) Kobayashi M., Wakabayashi H., Kayano D., Nishi K., Onoguchi M., Kawai K., Kinuya S.: Comparison between a high- and medium-energy collimator for Na¹³¹I imaging of differentiated thyroid cancer. The Society of Nuclear Medicine 60th Annual Meeting, Jun. 10, 2013, Vancouver Convention Centre (Canada).
- 10) Nishi K., Kobayashi M., Matsunari I., Miyazaki Y., Shiba K., Kawai K., Kinuya S.: Development of ultra-high-resolution pinhole collimator for small-animal SPECT with CZT detector. The Society of Nuclear Medicine 60th Annual Meeting, Jun. 10, 2013, Vancouver Convention Centre (Canada).
- 11) Yoshimoto M., Kimura S., Hirata M., Ohmomo Y., Kawai K., Fujii H.: Development of novel EGFR-TK imaging agents based on anilino-pyrimidine structure. The Society of Nuclear Medicine 60th Annual Meeting, Jun. 9, 2013, Vancouver Convention Centre (Canada).
- 12) Kagawa S., Nishii R., Higashi T., Yamauchi H., Takemoto K., Tachibana A., Takahashi K., Mizuma H., Onoe H., Kawai K.: Novel approach for solid-phase radiosynthesis of ¹⁸F-Fluoroacetate: Comparison between one-pot and two-pot distillation procedure. The Society of Nuclear Medicine 60th Annual Meeting, Jun. 9, 2013, Vancouver Convention Centre (Canada).
- 13) Kosaka T., Miwa D., Uno I., Kitamura Y., Azim M.A., Ogawa K., Kinuya S., Kawai K., Shiba K.: The development of potential vesicular acetylcholine transporter (VAcHT) PET Imaging probes. The Society of Nuclear Medicine 60th Annual Meeting, Jun. 9, 2013, Vancouver Convention Centre (Canada).
- 14) Uno I., Kosaka T., Kitamura Y., Miwa D., Azim M.A., Ogawa K., Kawai K., Taki J., Kinuya S., Shiba K.: In vivo evaluation of radioiodinated *o*-iodo-*trans*-decalinvesamicol (OIDV) as a vesicular acetylcholine transporter (VAcHT) imaging agent. The Society of Nuclear Medicine 60th Annual Meeting, Jun. 9, 2013, Vancouver Convention Centre (Canada).
- 15) Washiyama K., Ogawa D., Yoshimoto M., Mitsugashira T., Kanayama Y., Haba H., Enomoto S., Kawai K., Kinuya S., Amano R.: Usefulness of DOTMP co-administered with ²²³Ra in targeted alpha therapy for bone metastases. 8th International Symposium on Targeted Alpha Therapy, Jun. 5, 2013, Oak Ridge National Laboratory (U.S.A.).
- 16) Kagawa S., Nishii R., Higashi T., Yamauchi H., Takemoto K., Hatano E., Tachibana A., Takahashi K., Mizuma H., Onoe H., Nagamachi S., Kawai K., Tamura S.: Radiosynthesis of [¹⁸F]Fluoroacetate by a one-pot distillation procedure: A novel approach of the solid-phase synthesis. 20th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, May. 16, 2013, International

- Convention Center Jeju (South Korea).
- 17) Yoshimoto M., Kimura S., Yamada K., Hirata M., Ohmomo Y., Kunishima M., Kawai K., Fujii H.: Synthesis and evaluation of iodinated cyclopropane-carboxylic acid {3-[6-(Phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-phenyl}-amides as EGFR-TK imaging agents. 20th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, May. 16, 2013, Jeju International Convention Center (South Korea).
 - 18) Yamashita A., Zhao Y., Zhao S., Matsuura Y., Sugita C., Iwakiri T., Ohe K., Koshimoto C., Kawai K., Tamaki N., Kuge Y., Asada Y.: ¹⁸F-FDG uptake reflects thrombus formation and tissue factor expression via nuclear factor-κB in rabbit atherosclerotic lesions. American Heart Association Scientific Sessions 2012, Nov. 5, 2012, Los Angeles Convention Centre (U.S.A.).
 - 19) Nagamachi S., Nishii R., Mizutani Y., Kiyohara S., Wakamatsu H., Fujita S., Futami S., Tamura S., Kawai K.: The Usefulness of ¹⁸F-PET/MRI fusion image in diagnosing pancreatic tumor: Comparison with ¹⁸F-FDG PET/CT. The Society of Nuclear Medicine 59th Annual Meeting, Jun. 13, 2012, Miami Beach Convention Center (U.S.A.).
 - 20) Kobayashi M., Ohe K., Nadamura T., Nishi K., Higashi T., Okudaira H., Shikano N., Nishii R., Kawai K.: Mechanism of hepatic uptake transport and bile excretion in hepatobiliary scintigraphy with a ^{99m}Tc Labeled pyridoxyl- amine group. The Society of Nuclear Medicine 59th Annual Meeting, Jun. 12, 2012, Miami Beach Convention Center (U.S.A.).
 - 21) Nishii R., Higashi T., Kagawa S., Kishibe Y., Takahashi M., Kobayashi M., Ohe K., Kawai K., Nagamachi S., Tamura S.: Usefulness of system A amino acid transport PET imaging with C-11-MeAIB in diagnosing brain tumors: A comparison study with C-11-methionine PET imaging. The Society of Nuclear Medicine 59th Annual Meeting, Jun. 12, 2012, Miami Beach Convention Center (U.S.A.).
 - 22) Kobayashi M., Wakabayashi H., Kojima H., Konishi T., Okuda K., Kayano D., Tobisaka M., Onoguchi M., Kawai K., Kinuya S.: Imaging acquisition and processing protocols during iodine-131 therapy for differentiated thyroid cancer. The Society of Nuclear Medicine 59th Annual Meeting, Jun. 11, 2012, Miami Beach Convention Center (U.S.A.).
 - 23) Higashi T., Nishii R., Kagawa S., Takahashi M., Kishibe Y., Yamauchi H., Ishitoya S., Oonishi H., Kawai K., Kobayashi M.: Assessment of efficacy of [¹¹C]MeAIB PET/CT as a biomarker of the system A amino acid transport: Comparison with [¹⁸F]FDG and MRI in the patients with prostate cancer. The Society of Nuclear Medicine 59th Annual Meeting, Jun. 11, 2012, Miami Beach Convention Center (U.S.A.).
 - 24) Kobayashi M., Hashimoto F., Ohe K., Nadamura T., Nishi K., Okudaira H., Higashi T., Shikano N., Nishii R., Kawai K.: Accumulation

mechanism of ¹¹C labeled D-methionine in human-derived tumor cells: Comparison with gene expression of amino acid transporter system. The Society of Nuclear Medicine 59th Annual Meeting, Jun. 11, 2012, Miami Beach Convention Center (U.S.A.).

- 25) Yoshimoto M., Hirata M., Magata Y., Nishii R., Kawai K., Ohmomo Y.: Evaluation of radiiodinated PYK for monitoring active mutation of EGFR-TK. The Society of Nuclear Medicine 59th Annual Meeting, Jun. 10, 2012, Miami Beach Convention Center (U.S.A.).

〔図書〕(計 4件)

- 1) 川井 恵一: 「放射線関係法規概説 -医療分野も含めて-」(第6版). 通商産業研究社, 東京, 2015, 1-238.
- 2) 川井 恵一, 他 68名: 「核医学技術総論」(第3版改訂版). 日本核医学技術学会編, 山代印刷, 京都, 2014, 12-23.
- 3) 飯田博美, 安東 醇, 川井 恵一: 放射線双書「放射線安全管理学」(改訂第2版). 通商産業研究社, 東京, 2014, 1-207.
- 4) 川井 恵一, 他 142名: 「図解診療放射線技術実践ガイド」(第3版). 遠藤啓吾編集主幹, 文光堂, 東京, 2014, 552-565, 737-739.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)
取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

金沢大学 研究紹介データベース:

<http://ridb.kanazawa-u.ac.jp/public/detail.php?id=2789&page=1&search=1&keyword=%E5%B7%9D%E4%BA%95&andor=AND&tgt1=1&tgt2=&tgt3=&tgt4=>

金沢大学医薬保健研究域保健学系 量子医療技術学講座 川井研究室:

<http://kawai.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川井 恵一 (KAWAI, Keiichi)
金沢大学・保健学系・教授
研究者番号: 30204663

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

玉井 郁巳 (TAMAI, Ikumi)
金沢大学・薬学系・教授
研究者番号: 20155237

岡沢 秀彦 (OKAZAWA, Hidehiko)
福井大学・高エネルギー医学研究センター・教授
研究者番号: 50360813