

機関番号：15301
研究種目：国際共同研究加速基金（帰国発展研究）
研究期間：2016～2019
課題番号：15K21774
研究課題名（和文）心臓分子イメージング国際共同研究による心不全個別化医療戦略の構築
研究課題名（英文）Construction of heart failure personalized medicine strategy by heart molecular imaging international collaborative research
研究代表者
樋口 隆弘（HIGUCHI, Takahiro）
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：30739850
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）44,000,000円

研究成果の概要（和文）：本帰国発展研究プロジェクトは、新規 PET 分子イメージング技術を開発し、心不全に対する新たな治療戦略確立を目指している。研究主任者は、国立循環器病研究センター画像診断部部長として新たな研究拠点を日本に立ち上げた。世界の第一線で得た様々な知見や技術を日本の研究者に譲渡しながら、海外と同じレベルの研究ができる環境を整備した。昨年度より岡山大学特任教授として着任、海外との技術・若手研究者交流を更に加速し、新たな国内研究拠点の構築も開始した。本研究事業で開発・評価した新規のトレーサ技術により、心不全の診断に有効性が高いと見られる複数のトレーサ候補を見出しており、臨床応用に向けてさらなる検討を継続する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全の個別化医療戦略の基盤となる心臓 PET 分子イメージング技術の開発を通して、国内に最先端の国際共同研究拠点を立ち上げた。今後も、この研究環境をベースに、腫瘍、脳、老化などの様々な疾患や病態をターゲットにした分子イメージング開発へ発展可能である。

研究成果の概要（英文）：

This research project aims to develop a new PET molecular imaging technology and establish a new treatment strategy for patients with heart failure. The principle investigator (PI) has set up a new research base in Japan as the director of the bio-medical imaging department of the National Cardiovascular Research Center. While transferring various knowledge and technologies to Japanese researchers, we have created an environment that enables to conduct state of the art PET imaging research. Since last year, PI has been a professor at Okayama University and has been accelerating the exchange of technology and young researchers with various countries. Furthermore, among the new tracer technology developed in this research project, we have identified multiple tracer candidates that are considered to be highly effective in diagnosing heart failure and will continue further study for clinical application.

研究分野：医学

キーワード：心不全、分子イメージング、核医学、PET、画像診断

1. 研究開始当初の背景

心不全は、生活習慣の変化や高齢化に伴い、急速な増加傾向を見せている。現在の心不全患者の治療は、 β ブロッカー、レニン・アンジオテンシン系抑制薬などが広く臨床応用されており、一定の予後の改善につながっている。しかし、一部の症例では、副作用の出現や薬剤の効果は少ないなどの問題点も多く残る。そこで、心不全の進行メカニズムの理解を深め、そこで得られた基礎的な研究結果を臨床に結びつける研究(トランスレーショナル研究)、早期診断法の確立、個々の病態に応じた個別化治療のアルゴリズムの確立が重要であると考えられる。これらを実現する上で、心不全の病態を分子レベルで局所画像化できる PET 分子イメージングが、基盤技術として重要と考えられる。

2. 研究の目的

心臓交感神経や生理活性物質の局所活動を画像化する新規 PET 分子イメージング技術基盤を確立し、新たな診断治療戦略に応用することを目的とする。特に、心不全の病態に深くかかわっているとされる心臓神経液性の分子機能を画像化する技術を確立し、この技術を心不全の診断や治療へ臨床応用するための基盤となる研究を行う。

- 1) 新規 F-18 標識 PET トレーサの合成及び基本性能評価。
- 2) 培養心筋細胞(ヒト iPS 細胞由来)・体外循環臓器における高感度トレーサ分析評価法の確立。
- 3) 小動物疾患モデルを用いた神経生理活性物質の経時的かつ局所的な変化の解明。
- 4) 大動物疾患モデルと臨床 PET 撮像機器による臨床応用に向けた基盤技術の開発。
- 5) PC シミュレーションによる撮像プロトコルおよび定量解析の最適化。

3. 研究の方法

- 1) 臨床応用可能な新規 F-18 標識 PET トレーサの新規設計、合成法の改善及び基本性能の評価を行う。特に、交感神経活性を標的にしたノルアドレナリンアナログ製剤、アンジオテンシン受容体拮抗薬をベースにしたトレーサの開発を行う。
- 2) 培養心筋細胞・体外灌流心を用いた、高分解能・高感度のトレーサ定量の評価方法の確立、装置開発を行う。
- 3) 小動物心不全モデルを用いて、神経生理活性物質の経時的かつ局所的な変化と治療による変化をモニターし、心不全の病因・病態との相関を調べる。
- 4) 大動物心不全モデル(豚虚血再灌流モデル)と臨床 PET 撮像機器を組み合わせ、心臓神経液性画像を作成、臨床応用した際の解析法を含めて、臨床応用に向けた基盤技術を確立する。
- 5) コンピューターシミュレーション技術を導入し、バーチャル PET 撮像を行い、臨床撮像プロトコルおよび定量解析の最適化を行う。

4. 研究成果

本研究プロジェクトにより、PET 画像技術による心臓の神経液性因子活性化を可視化するいくつかの F18 標識 PET トレーサを開発し、その評価に成功した。この技術を用いることにより、従来の SPECT 技術では不可能であった局所の交感神経の神経伝達の様子などを定量的かつ局所評価が可能である。このトレーサで評価できる局所神経液性活性上昇やノルエピネフリン濃度上昇は、心臓疾患において突然死の原因となる致死性の不整脈の発生とも関連が示唆されている。したがって、局所交感神経活性の定量的評価を行うことで、虚血性心疾患や心不全などの心臓疾患における精密な予後予測が可能となり、薬剤治療の最適化や植込み型除細動器の適応判定にも有用性が期待される。この交感神経活性を PET で可視化するには、従来技術として C11 で標識した PET トレーサが存在していた。C11 は物理学的半減期が約 20 分と短いために、小型サイクロトロン施設と合成ホットラボが、撮像施設に併設することが必要であるため、薬剤合成のコストが高く、広く臨床利用するための大きなハードルであった。一方、我々の開発したトレーサが用いている F18 は、物理学的半減期が約 110 分と比較的長いために、サイクロトロンと合成ラボがある施設と撮像する施設を分けることができる。実際、保険診療を行っている F18-FDG は、製造工場からデリバリー販売を行っている。トレーサ製造コストが低減されるだけでなく、撮像プロトコルにも余裕が生まれ、臨床利用の実践に即した核種と考えられる。さらに、このノルエピネフリンアナログトレーサは、心臓交感神経の評価以外にも、褐色細胞腫や神経芽細胞腫などの腫瘍の診断やパーキンソン病の鑑別などにも応用可能な範囲は広い。

我々の開発した F18-PET 製剤のなかでも、ビュルツブルグ大学、金沢大学及び京都薬科大学との国際共同開発を行ったノルエピネフリン構造をベースにした F18 による放射性標識化合物の一つである AF78 は、臨床応用にむけて好ましい性能を有していることが、我々の細胞実験や動物実験により明らかになった。褐色種から分離した細胞(PC12)を用いた実験により、AF78 によるノルエピネフリンの取り込み阻害実験を行ったところ、MIBG に比較しても強い阻害効果がみられた。さらに、F18 による標識実験では、Radiochemical yield が約 30% と高い値を示しており、今後のルーチン合成も可能な値である。最後に行った動物実験では、ラット、ラビット及びサルと異なる種を用いて検討を行っている。以前の経験により、ノルエピネフリンをベースにしたトレーサの体内動態は動物種によって異なることがわかっており、今回も複数種で検討

を行った。AF78 トレーサ投与後のダイナミック PET 撮像後にはトレーサが速やかに左室壁に均一に分布しており、左室壁を綺麗に描画することに成功した。周辺臓器への集積では、肝臓への強い集積が心臓の下壁の評価を邪魔することが多いが、AF78 の肝臓への集積は一過性に見られるものであり、撮像プロトコルを調整することで対処できるものであった。Desipramine はノルエピネフリントランスポートの特異的阻害剤として知られているが、AF78 の集積は Desipramine により完全に抑えることが出来ており、AF78 の集積が交感神経末端への集積であることも確認されている。さらなる疾患モデルでの検討や臨床応用へ向けて、検討を継続しているところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 85 件)

- ① Akiko Ohki, Shigeyoshi Saito, Eri Hirayama, Yusuke Takahashi, Yuko Ogawa, Masahiro Tsuji, Takahiro Higuchi, Kazuki Fukuchi, Comparison of Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging with Diffusion-weighted Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy in a Rat Model of Hypoxic-ischemic Encephalopathy., *Magn Reson Med Sci.*, 査読有、2020、印刷中、DOI: 10.2463/mrms.mp.2019-0128.
- ② Wojciech Cytawa, Anna Katharina Seitz, Stefan Kircher, Kazuhiro Fukushima, Johannes Tran-Gia, Andreas Schirbel, Tomasz Bandurski, Piotr Lass, Markus Krebs, Wojciech Polom, Marcin Matuszewski, Hans-Jürgen Wester, Andreas K Buck, Hubert Kübler, Constantin Lapa, ⁶⁸Ga-PSMA I&T PET/CT for primary staging of prostate cancer., *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, 査読有、Vol.47, No.1, 2020, pp.168-177, DOI: 10.1007/s00259-019-04524-z.
- ③ Tomo Hiromasa, Junichi Taki, Hiroshi Wakabayashi, Anri Inaki, Koichi Okuda, Takayuki Shibutani, Kazuhiro Shiba & Seigo Kinuya, Serial examination of cardiac function and perfusion in growing rats using SPECT/CT for small animals., *Sci Rep.*, 査読有、Vol. 10, No.1, 2019, pp.160, DOI: 10.1038/s41598-019-57032-3.
- ④ Hideaki Tashima, Eiji Yoshida, Yuma Iwao, Hidekatsu Wakizaka, Takamasa Maeda, Chie Seki, Yasuyuki Kimura, Yuhei Takado, Makoto Higuchi, Tetsuya Suhara, Taichi Yamashita, Taiga Yamaya, First prototyping of a dedicated PET system with the hemisphere detector arrangement., *Phys Med Biol.*, 査読有、Vol. 64, No.6, 2019, pp.65004, DOI: 10.1088/1361-6560/ab012c.
- ⑤ Takashi Ohgita, Yuki Takechi-Haraya, Ryo Nadai, Mana Kotani, Yuki Tamura, Karin Nishikiori, Kazuchika Nishitsuji, Kenji Uchimura, Koki Hasegawa, Kumiko Sakai-Kato, Kenichi Akaji, Hiroyuki Saito, A novel amphipathic cell-penetrating peptide based on the N-terminal glycosaminoglycan binding region of human apolipoprotein E., *Biochimica et biophysica acta Biomembr.*, 査読有、Vol. 1861, No.3, 2019, pp.541-549 DOI: 10.1016/j.bbmem.2018.12.010
- ⑥ Werner RA, Koshino K, Arimitsu K, Lapa C, Javadi MS, Rowe SP, Nose N, Kimura H, Fukushima K, Higuchi T, Stability of Distribution of F18 Flurpiridaz After Transient Coronary Occlusion in Pigs., *JACC Cardiovasc Imaging.*, 査読有、Vol.12, No.11Pt1, 2019, pp.2269-2271, DOI:10.1016/j.jcmg.2019.05.018
- ⑦ Hoffmann M, Chen X, Hirano M, Arimitsu K, Kimura H, Higuchi T, Decker M, 18 F-Labeled Derivatives of Irbesartan for Angiotensin II Receptor PET Imaging., *Chem Med Chem.*, 査読有、Vol.13, No.23, 2018, pp.2546-2557, DOI:10.1002/cmdc.201800638.
- ⑧ Chen X, Werner RA, Lapa C, Nose N, Hirano M, Javadi MS, Robinson S, Higuchi T, Subcellular storage and release mode of the novel 18F-labeled sympathetic nerve PET tracer LMI1195., *EJNMMI Res.*, 査読有、Vol.8, No.1, 2018, pp.12-12, DOI: 10.1186/s13550-018-0365-9
- ⑨ Werner RA, Chen X, Maya Y, Eissler C, Hirano M, Nose N, Wakabayashi H, Lapa C, Javadi MS, Higuchi T, The Impact of Ageing on 11C-Hydroxyephedrine Uptake in the Rat Heart., *Sci Rep.*, 査読有、Vol.8, No.1, 2018, pp. 11120-11120, DOI: 10.1038/s41598-018-29509-0
- ⑩ Naoko Nose, Rudolf A Werner, Yuichiro Ueda, Katharina Günther, Constantin Lapa, Mehrbod S Javadi, Kazuhiro Fukushima, Frank Edenhofer, Takahiro Higuchi, Metabolic substrate shift in human induced pluripotent stem cells during cardiac differentiation: Functional assessment using in vitro radionuclide uptake assay., *Int J Cardiol.*, 査読有、Vol.269, 2018, pp. 229-234, DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.06.089.

〔学会発表〕(計 34 件)

- ① 樋口 隆弘、最新ドイツ事情：前立腺癌の放射能標識 PSMA 標的診断・療法の夜明け、第 322 回日本泌尿器科学会 岡山地方会、2020
- ② 樋口 隆弘、不全心筋の微小循環障害、第 29 回 日本心臓核医学学会総会・学術大会、2019
- ③ 樋口 隆弘、In vivo イメージング技術を用いた投与細胞体内動態評価、日本薬物動態学会 第 34 回年会 - 第 13 回日本薬物動態学会ショートコース、2019
- ④ 福地 一樹、樋口 隆弘 他、Examination of radioisotope labeling methods with 18F-FDG for in vivo T-cell tracking、第 59 回日本核医学会学術総会、2019

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

- ⑤ 瀧 淳一、基礎から学ぶ・虚血評価モダリティ 運動・薬剤負荷心筋シンチグラム、Functional Revascularization Encouraged by optimal Diagnostic Strategy Live 2019、2019
- ⑥ 鳥海 不二夫 他、Multiple World Genetic Algorithm to Analyze Individually Advantageous Behaviors in Complex Networks、GECCO2019、2019
- ⑦ Nakajima K, Nakata T, Matsuo S, Doi T, Jacobson AF、Machine Learning Model for Predicting Sudden Cardiac Death and Heart Failure Death Using 123I-meta-iodobenzylguanidine、International Conference of Nuclear Cardiology and cardiac CT 2019、2019
- ⑧ 福島 和人、長谷川 功紀、樋口 隆弘 他、国内未承認 RI 内用療法に関する海外動向ならびに国内導入に向けた臨床サイドから見たニーズ・問題点に関する調査研究、第 58 回日本核医学学会学術総会、2018
- ⑨ 樋口 隆弘、ドイツにおける PSMA による前立腺がん診断・治療の実際、第 31 回 臨床核医学研究会、2018
- ⑩ 樋口 隆弘、Development of Nuclear Cardiology PET Tracers、2018 Annual Congress of East Asia Nuclear Medicine Association、2018

〔図書〕(計 3 件)

- ① 樋口 隆弘 他、羊土社、実験医学増刊「心不全のサイエンス」、2019、221
- ② 森川幸人・松原仁・一倉宏・伊藤毅志・鳥海不二夫 他、サイエンス・アイ新書、僕らの AI 論 9 名の識者が語る人工知能と「こころ」、2019、216
- ③ 樋口 隆弘 他、株式会社インナービジョン、月刊インナービジョン、2018、90

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

シンポジウム・ワークショップ発表 (計 3 件)

- ① 樋口 隆弘、第 1 回がん治療関連心血管疾患ワークショップ、2020
- ② 樋口 隆弘、第 3 回長崎大学 - ヴェルツブルク大学合同シンポジウム、2019
- ③ 樋口 隆弘、第 7 回 JSURT (泌尿器画像診断・治療技術研究会)、2019

国際研究集会開催 (計 1 件)

- ① The 1st International Collaborative Research Meeting in Naoshima、2019

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：福島 和人

ローマ字氏名：FUKUSHIMA, Kazuhito

所属研究機関名：国立循環器病研究センター

部局名：画像診断医学部

職名：客員研究員

研究者番号 (8 桁)：90393347

研究分担者氏名：木村 寛之

ローマ字氏名：KIMURA, Hiroyuki

所属研究機関名：京都薬科大学

部局名：代謝分析学分野

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：50437240

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

研究分担者氏名：長谷川 功紀

ローマ字氏名：HASEGAWA, Koki

所属研究機関名：京都薬科大学

部局名：共同利用機器センター

職名：准教授

研究者番号 (8桁)：50525798

研究分担者氏名：福地 一樹

ローマ字氏名：FUKUCHI, Kazuki

所属研究機関名：大阪大学

部局名：大学院医学系研究科保健学専攻・医療技術科学分野医用物理工学講座

職名：教授

研究者番号 (8桁)：50720687

研究分担者氏名：齋藤 茂芳

ローマ字氏名：SAITO, Shigeyoshi

所属研究機関名：大阪大学

部局名：大学院医学系研究科保健学専攻・放射線技術科学専攻医用物理学講座

職名：助教

研究者番号 (8桁)：40583068

研究分担者氏名：福島 賢慈

ローマ字氏名：FUKUSHIMA, Kenji

所属研究機関名：埼玉医科大学

部局名：・医学部

職名：非常勤講師

研究者番号 (8桁)：50408613

研究分担者氏名：銭谷 勉

ローマ字氏名：ZENIYA, Tsutomu

所属研究機関名：弘前大学

部局名：大学院理工学研究科

職名：教授

研究者番号 (8桁)：50443487

研究分担者氏名：中嶋 憲一

ローマ字氏名：NAKAJIMA, Kenichi

所属研究機関名：金沢大学

部局名：医薬保健研究域医学系核医学

職名：准教授・病院臨床教授

研究者番号 (8桁)：00167545

研究分担者氏名：瀧 淳一

ローマ字氏名：TAKI, Junichi

所属研究機関名：金沢大学

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

部局名：附属病院

職名：講師

研究者番号 (8桁)：10251927

研究分担者氏名：山谷 泰賀

ローマ字氏名：YAMAYA, Taiga

所属研究機関名：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

部局名：計測・線量評価部

職名：チームリーダー

研究者番号 (8桁)：40392245

研究分担者氏名：鳥海 不二夫

ローマ字氏名：TORIUMI, Fujio

所属研究機関名：東京大学

部局名：大学院工学系研究科システム創生学専攻

職名：准教授

研究者番号 (8桁)：30377775

研究分担者氏名：塩谷 恭子

ローマ字氏名：SHIOYA, Kyoko

所属研究機関名：国立循環器病研究センター

部局名：研究推進支援部

職名：特任室長

研究者番号 (8桁)：50426516

(2)研究協力者

該当者なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。