

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659255

研究課題名(和文) 小型霊長類マーモセットを用いた分子イメージング薬理学の創生

研究課題名(英文) Generation of molecular imaging pharmacology using small primate marmosets

研究代表者

谷内 一彦 (YANAI, KAZUHIKO)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50192787

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：マーモセットを飼育してPET研究を行っている施設見学や東北大学内の規定・法規制等を調べる調査研究を行った。現状では炭素11やフッ素18標識薬剤を投与した動物は1週間以上RI施設内に飼育する必要がある。併行して小動物PET/CTを用いた分子イメージング研究を行った。東北大学で開発している分子イメージング・プローブを用いて、マウス・ラットの齧歯類において体内動態を測定して体内動態データから被ばく量を計算することを行った。分子イメージングにより使用する動物を減らしてデータを得ることができる点が良い点である。

研究成果の概要(英文)：The marmoset animals are very useful for translational research. In order to keep marmosets in the PET facility and use the animals for small animal PET imaging, we investigated the regulations on animal breeding in the restricted areas of short half-life radioisotopes. We recognized that the animals administered with carbon-11 (half-life 20 min) and fluorine-18 (half-life 110 min) should be kept inside the PET centers for one week. In parallel, we performed molecular imaging studies on small animals. It is possible to estimate the radiation dosimetry in humans from distribution data obtained by small animal PET. The advantage of molecular imaging is reduction of used animals for translational research.

研究分野：臨床薬理学

科研費の分科・細目：医歯薬学・境界医学

キーワード：分子イメージング マーモセット 小動物用PET 被ばく線量

## 1. 研究開始当初の背景

現在までの創薬・薬理学研究は、個々の分子メカニズムを理解する分子薬理学と遺伝子ノックアウトマウスを含む個体レベルの研究が主体である。マウスやラット（遺伝子改変動物を含む）が薬理学研究に大きく貢献してきたが、ヒト疾患の研究やその治療法開発のためには、生理・薬理機能や解剖学的特性が格段にヒトに類似した霊長類を用いた動物実験が求められている。マウス・ラットによる薬理実験では遺伝的均一性のより再現性が担保できるが、日本ザルなどの霊長類を用いた動物実験ではそれをどのように担保するかが難しい問題であった。マーモセットは平均体重 300g で飼育も簡便であり、また高品質の集団規格化された実験動物としてのコロニーが確立され、均質で計画的な繁殖の総合的な技術開発に成功している（日本クレア）。また、2002 年以降はコモンマーモセットの生殖工学の研究が開始され、ES 細胞の樹立、体外受精法、配偶子の培養技術をはじめとした生殖工学も行われ、大きく注目されている（Nature 459, 523-527）。さらに創薬研究には分子イメージング基盤技術の開発が必須である。研究代表者は、[11C]BF-227 による amyloid imaging (Curr Med Imaging Rev. 2008, 4, 56-62; Brain 2010, 133, 1772-8)、Acetylcholinesterase imaging (Br J Clin Pharmacol. 65, 472-9, 2008; Neuroimage 2009, 46, 616-23)、histamine H1 receptor imaging (Pharmacol Ther. 2007, 113: 1-15; J Clin Psychopharm. 2010, 30: 694-701)を開発して探索的臨床試験を行い、創薬における分子イメージングの有用性を世界で最も古くから研究している。最近、我々は小動物用 PET/CT を導入して分子イメージング創薬・薬理学研究を開始しており、マウス・ラット・モルモット・マーモセット・ヒトへの連続的イメージング研究によるトランスレーショナル創薬分子イメージング研究の必要性を強く感じている。

## 2. 研究の目的

遺伝子改変マウスの薬理的解析は飛躍的に進み、医学生物学に大きな貢献をしている。しかし、ヒトに特異的な薬理的反応や薬物動態学的モデルとしては、マウス・ラットは系統発生樹の上からもヒトからかけ離れていて適切とはいえない。一方、ヒトと同じ真猿類に属するコモンマーモセット（以下マーモセット）は、他の霊長類と異なって実験動物としての資質が整っており、目的繁殖されているため動物福祉上の問題は少なく、EU 諸国では他の真猿類に変わって研究に使用され始めている。しかし、マーモセットと分子イメージングを用いた創薬・薬理学研究は充分になされていない。本研究では、ヒトへの早期探索的臨床試験におけるマーモセットを用いた分子イメージング薬理学の役割と位置付けを明確にするために、萌芽的研

究を実施する。

## 3. 研究の方法

小動物用 PET/CT を用いた分子イメージング研究：サイクロトロンで合成された短寿命放射線医薬品を小動物に静脈内投与して分子イメージング法により PET イメージングする。東北大学で合成されている分子イメージング・プローブ [11C]Doxepin、[11C]Donepezil、[11C]Raclopride、[11C]BF227、[18F]THK 化合物、その他を用いて、マウス・ラットの齧歯(げし)類で体内動態を比較した。左下図に示す小動物用 PET/CT (島津製作所 Clairvivo PET/CT) を用いて、静脈投与後の PET イメージを撮影した。



図 1. 小動物用 PET/CT

またヒトは 2 台の研究専用 PET カメラ (島津製作所 SET2400W (図 2 上図: 20 年前より使用) と Eminence STARGATE (図 2 下図: 最近導入) を使用して PET 研究を行った。



図 2. ヒト臨床研究用 PET/CT

## 4. 研究成果

今まで臨床試験として行われていなかった抗ヒスタミン薬の受容体占拠率測定を[11C]ドキセピンを用いて、マーモセットと同じ体重のモルモットを用いて行った。レボセチリジン (1 mg/kg, PO) がモルモットの脳内のH1Rにほとんど影響を及ぼさなかったのに対して、第一世代抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミン (20 mg/kg, PO) は多くの受容体を占拠していた。脳内移行性に関する小動物 PET/CT を用いた分子イメージングは前臨床試験として有用な方法であることを明らかにできた。

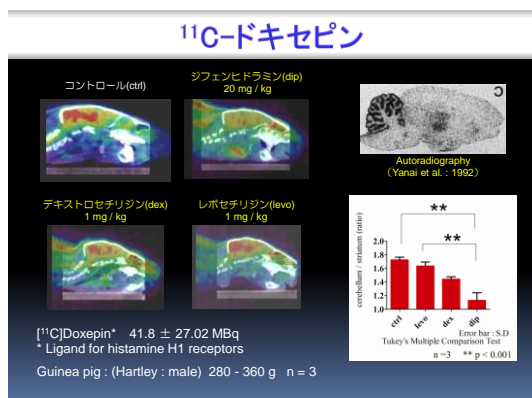


図3. 小動物用 PET を用いた抗ヒスタミン薬の鎮静作用評価

小動物用 PET/CT を用いた脳内ミスフォルディング蛋白質の分子イメージング: 神経変性疾患に蓄積する異常蛋白質 (アミロイドβ、タウ、αシヌクレインなど) に結合する低分子標識化合物による分子イメージングの開発のために前臨床評価を行った。神経変性疾患に蓄積する異常蛋白質であるアミロイドβ、αシヌクレイン、プリオンに結合する低分子リード化合物 BF-227 誘導体を用いて PET 分子イメージング法の前臨床研究を行った。またタウ蛋白質に結合特性がある THK523 とその誘導体をポジトロン (18F) で標識して基礎研究を行い、インビトロ、インビボにおいてタウ蛋白質に特異的結合することを見出した。さらに小動物用 PET を用いて評価し、タウトランスジェニックマウスでのタウ蛋白質の分子イメージングに成功した。

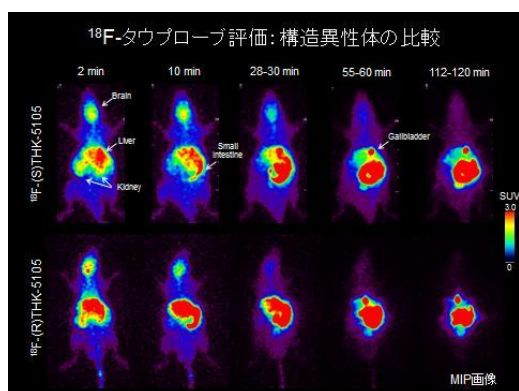


図4. 小動物用 PET を用いた神経変性疾患の超早期診断法の開発

## 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32件)

英文原著

- Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, Pejaska S, Kudo Y, Masters CL, Yanai K, Rowe CC, Villemagne VL. Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET. *Brain*. 2014 in press 査読有
- Fodero-Tavoletti MT, Furumoto S, Taylor L, McLean CA, Mulligan RS, Birchall I, Harada R, Masters CL, Yanai K, Kudo Y, Rowe CC, Okamura N, Villemagne VL. Assessing THK523 selectivity for tau deposits in Alzheimer's disease and non Alzheimer's disease tauopathies. *Alzheimers Res Ther*. 2014 Feb 26;6(1):11. doi: 10.1186/alzrt240. eCollection 2014 査読有
- Mohsen A, Yoshikawa T, Miura Y, Nakamura T, Naganuma F, Shibuya K, Iida T, Harada R, Okamura N, Watanabe T, Yanai K. Mechanism of the histamine H3 receptor-mediated increase in exploratory locomotor activity and anxiety-like behaviours in mice. *Neuropharmacology*. 2014 Jun;81:188-94. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.02.003. 査読有
- Villemagne VL, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Hodges J, Harada R, Yates P, Piguet O, Pejaska S, Doré V, Yanai K, Masters CL, Kudo Y, Rowe CC, Okamura N. In vivo evaluation of a novel tau imaging tracer for Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 May;41(5):816-26. doi: 10.1007/s00259-013-2681-7. 査読有
- Naganuma F, Yoshikawa T, Nakamura T, Iida T, Harada R, Mohsen AS, Miura Y, Yanai K. Predominant role of plasma membrane monoamine transporters in monoamine transport in 1321N1, a human astrocytoma-derived cell line. *J Neurochem*. 2014;129(4):591-601. doi: 10.1111/jnc.12665. 査読有
- Tago T, Furumoto S, Okamura N, Harada R, Ishikawa Y, Arai H, Yanai K, Iwata R, Kudo Y. Synthesis and preliminary evaluation of 2-arylhydroxyquinoline derivatives for tau imaging. *J Label Compd Radiopharm*. 2014 Jan;57(1):18-24. doi: 10.1002/jlcr.3133. 査読有
- Kaneta T, Okamura N, Arai A, Takanami K, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Iwata R,

- Takahashi S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Analysis of early phase [11C]BF-227 PET, and its application for anatomical standardization of late-phase images for 3D-SSP analysis. *Jpn J Radiol. Jpn J Radiol.* 2014;32(3):138-44. doi: 10.1007/s11604-013-0276-7. 査読有
8. Guo Y, Niu K, Okazaki T, Wu H, Yoshikawa T, Ohrui T, Furukawa K, Ichinose M, Yanai K, Arai H, Huang G, Nagatomi R. Coffee treatment prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro. *Exp Gerontol.* 2014 Feb;50:1-8. doi: 10.1016/j.exger.2013.11.005. 査読有
  9. Ito H, Shinotoh H, Shimada H, Miyoshi M, Yanai K, Okamura N, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Kodaka F, Ono M, Eguchi Y, Higuchi M, Fukumura T, Suhara T. Imaging of amyloid deposition in human brain using positron emission tomography and [18F]FACT: comparison with [11C]PIB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(4):745-54. 査読有
  10. Nakamura T, Yoshikawa T, Noguchi N, Sugawara A, Kasajima A, Sasano H, Yanai K. The expression and function of histamine H3 Receptor in Pancreatic  $\beta$ -cells. *Br. J. Pharmacol. Br J Pharmacol.* 2014;171(1):171-85. 査読有
  11. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Yoshikawa T, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Use of a Benzimidazole Derivative BF-188 in Fluorescence Multispectral Imaging for Selective Visualization of Tau Protein Fibrils in the Alzheimer's Disease Brain. *Mol Imaging Biol.* 2014 Feb;16(1):19-27. 査読有
  12. Yoneda H, Nijima-Yaoita F, Tsuchiya M, Kumamoto H, Watanabe M, Ohtsu H, Yanai K, Tadano T, Sasaki K, Sugawara S, Endo Y. Roles played by histamine in strenuous or prolonged masseter muscle activity in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013 Dec;40(12):848-55. doi: 10.1111/1440-1681.12167. 査読有
  13. Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavoletti M, Mulligan RS, Villemagne VL, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Novel 18F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease. *J Nucl Med.* 2013; 54(8):1420-7. doi: 10.2967/jnumed.112.117341. 査読有
  14. Furumoto S, Shinbo R, Iwata R, Ishikawa Y, Yanai K, Yoshioka T, Fukuda H. In vitro and in vivo characterization of 2-deoxy-2-18F-fluoro-D-mannose as a tumor-imaging agent for PET. *J Nucl Med.* 2013; 54(8):1354-61. doi: 10.2967/jnumed.112.113571. 査読有
  15. Sato H, Ito C, Tashiro M, Hiraoka K, Shibuya K, Funaki Y, Iwata R, Matsuoka H, Yanai K. Histamine H1 receptor occupancy by the new-generation antidepressants fluvoxamine and mirtazapine: a positron emission tomography study in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2013 Nov;230(2):227-34. doi: 10.1007/s00213-013-3146-1. 査読有
  16. Hamaguchi T, Kano M, Kanazawa M, Itoh M, Yanai K, Fukudo S. Effects of Preceding Stimulation on Brain Activation in Response to Colonic Distention in Humans. *Psychosom Med.* 2013 Jun;75(5):453-62. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182926682. 査読有
  17. Niu K, Guo H, Guo Y, Ebihara S, Asada M, Ohrui T, Furukawa K, Ichinose M, Yanai K, Kudo Y, Arai H, Okazaki T, Nagatomi R. Royal Jelly Prevents the Progression of Sarcopenia in Aged Mice In Vivo and In Vitro. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Dec; 68(12):1482-92. doi: 10.1093/gerona/glt041. 査読有
  18. Shidahara M, Tashiro M, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Watanuki S, Hiraoka K, Miyake M, Iwata R, Tamura H, Arai H, Kudo Y, Yanai K. Evaluation of the biodistribution and radiation dosimetry of the 18F-labelled amyloid imaging probe [18F]FACT in humans. *EJNMMI Res.* 2013; 3(1):32. doi: 10.1186/2191-219X-3-32. 査読有
  19. Yoshikawa T, Naganuma F, Iida T, Nakamura T, Harada R, Mohsen AS, Kasajima A, Sasano H, Yanai K. Molecular mechanism of histamine clearance by primary human astrocytes. *Glia.* 2013 Jun; 61(6):905-16. doi: 10.1002/glia.22484. 査読有
  20. Furumoto S, Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Ishikawa Y, Sugi K, Tomita N, Waragai M, Harada R, Tago T, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. A 18F-Labeled BF-227 Derivative as a Potential Radioligand for Imaging Dense Amyloid Plaques by Positron Emission Tomography. *Mol Imaging Biol.* 2013;15(4):497-506. doi: 10.1007/s11307-012-0608-5. 査読有
  21. Tomita N, Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Une K, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Brain accumulation of amyloid  $\beta$  protein visualized by positron emission tomography and BF-227 in Alzheimer's disease patients with or without diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int.* 2013 Jan;13(1):215-21. doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00880.x. 査読有
  22. Ogura T, Tashiro M, Masud M, Watanuki S, Shibuya K, Yamaguchi K, Itoh M, Fukuda H, Yanai K. Cerebral metabolic changes in men after chiropractic spinal manipulation for neck pain. *Altern Ther Health Med.* 2011

- Nov-Dec;17(6):12-7. 査読有
23. Hiraoka K, Okamura N, Funaki Y, Hayashi A, Tashiro M, Hisanaga K, Fujii T, Takeda A, Yanai K, Iwata R, Mori E. Cholinergic deficit and response to donepezil therapy in Parkinson's disease with dementia. *Eur Neurol.* 2012;68(3):137-43. 査読有
  24. Shibuya K, Funaki Y, Hiraoka K, Yoshikawa T, Naganuma F, Miyake M, Watanuki S, Sato H, Tashiro M, Yanai K. [11C]Doxepin binding to histamine H1 receptors in living human brain: reproducibility during attentive waking and circadian rhythm. *Front Syst Neurosci.* 2012;6:45. doi: 10.3389/fnsys.2012.00045. 査読有
  25. Tomita N, Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Une K, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Brain accumulation of amyloid  $\beta$  protein visualized by positron emission tomography and BF-227 in Alzheimer's disease patients with or without diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int.* 2013 Jan;13(1):215-21. doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00880.x. 査読有
  26. Nijima-Yaota F, Tsuchiya M, Ohtsu H, Yanai K, Sugawara S, Endo Y, Tadano T. Roles of histamine in exercise-induced fatigue: favouring endurance and protecting against exhaustion. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(1):91-7. 査読有
  27. Furukawa K, Ikeda S, Okamura N, Tashiro M, Tomita N, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Cardiac positron-emission tomography images with an amyloid-specific tracer in familial transthyretin-related systemic amyloidosis. *Circulation.* 2012; 125(3):556-557. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.045237. 査読有
  28. Harada R, Furumoto S, Yoshikawa T, Ishikawa Y, Shibuya K, Okamura N, Iwata R, Yanai K. Synthesis of [11C]interleukin 8 using a cell-free translation system and L-[11C]methionine. *Nucl Med Biol.* 2012; 39(1):155-160. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2011.07.005. 査読有

#### 日本語総説

1. 飯田智光、三浦 大和、長沼史登、中村正帆、吉川雄朗、谷内一彦 ヒスタミンの生理作用：“善玉”としてのヒスタミン 皮膚アレルギーフロンティア vol.11: 65-70, 2013. 査読無
2. 中村正帆、長沼史登、谷内一彦、吉川雄朗 非鎮静性抗ヒスタミン薬の薬理学的特徴 アレルギーの臨床 33: 22-26, 2013 査読無
3. 長沼史登、谷内一彦 「抗ヒスタミン薬はなぜ眠気を誘発するのか？」「数多く存在する抗ヒスタミン薬はどのように分類して考えればよいのか？」「抗ヒ

スタミン薬同士の併用は意味があるのか？」抗ヒスタミン薬：達人の処方箋 メディカルレビュー社 総ページ数 301、2013 査読無

4. 古本祥三、田代学、岩田錬、谷内一彦。日本をリードする PET 橋渡し研究拠点：東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター PET Journal 18: 4-6, 2012 査読無

#### 〔学会発表〕（計 4 件）

1. Kazuhiko Yanai. Antihistamine Update 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2013/11/28～11/30 日本国内学会 [基調講演：英語発表] 東京、日本
2. Kazuhiko Yanai. Villemagne. Molecular imaging of disease-related pathology in neurodegenerative disorders. The 12<sup>th</sup> meeting of the Asia Pacific Federation of Pharmacologists (APFP). 2013/7/10～2013/7/12 海外・国際 研究会 [特別講演・招待講演：英語発表] 上海、中国
3. 谷内一彦 「遺伝子・組織バンクと医療情報の電子化」第 33 回日本臨床薬理学会 2012/11/29～2012/12/1 日本国内 学会 [基調講演] 沖縄、日本
4. Kazuhiko Yanai. Molecular imaging of disease-related pathology in neurodegenerative dementia. The 21st Korea-Japan Joint Seminar on Pharmacology. 2012/10/30～2012/11/1 海外・国際 研究会 [特別講演・招待講演：英語発表] チェジュ島、韓国

#### 〔図書〕（計 1 件）

宮地良樹、岡本美孝、谷内一彦（編・著）ファーマーナビゲーター：抗ヒスタミン薬編 メディカルレビュー社 総ページ数 300（谷内一彦執筆 pp42-48, p224）、2012

#### 〔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：特になし

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者  
谷内 一彦 (YANAI, KAZUHIKO)  
 東北大学・大学院医学系研究科・教授  
 研究者番号：50192787

#### (2) 研究分担者

吉川 雄朗 (Yoshikawa, Takeo)

東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：70506633

渋谷 勝彦 (Shibuya, Katsuhiko)  
東北大学・大学院医学系研究科・技術職員  
研究者番号：30596268