

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03635

研究課題名（和文）膜貫通AMPA受容体調節性タンパク質-8を標的とするPETプローブの開発

研究課題名（英文）Development of PET probes for gamma 8-dependent transmembrane AMPA receptor regulatory protein

研究代表者

張 明栄（Zhang, Ming-Rong）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・部長

研究者番号：80443076

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,500,000円

研究成果の概要（和文）：ヒト脳内におけるAMPA補助サブユニットの一つであるTARP-8を標的とするPETプローブを創出することを目的とした。その結果、TARP-8をin vivoで画像化できる新規PETプローブとして[11C]TARP-2105を見出すことができた。また、[11C]TARP-2105を使用し、PETによる各種の定量方法を詳細に検討し、比較を行ったことにより、生きたラット脳におけるTARP-8をPETで定量することを確立した。[11C]TARP-2105は世界初のFirst-in-Human研究へのPETプローブ候補として、ヒト脳内TARP-8の画像化及び機能解明に役立つことが期待できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究ターゲットとしたのは脳内に存在するAMPA受容体の補助サブユニット膜貫通AMPA受容体調節性タンパク質の一種、TARP-8である。TARP-8阻害剤は海馬における興奮性亢進を抑えることにより、副作用を軽減しながら、てんかん及びうつ病に対する高い治療効果が期待されているが、TARP-8が脳内分布、各領域における量は必ずしも明確でない。今回開発した有用なPETプローブ[11C]TARP-2105を使用して、TARP-8の脳内分布を解明し、また、各領域における受容体密度を測定し、ヒト応用への扉を開くことができた。さらに、TARP-8阻害剤が医療への応用貢献することが期待できた。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to develop a PET probe that targets TARP-8, one of the AMPA auxiliary subunits in the human brain. As a result, we discovered [11C]TARP-2105 as a new PET probe that can image TARP-8 in vivo. By using [11C]TARP-2105 and conducting in vivo evaluation study and comparison of various PET quantitative methods, we established that PET can be used to quantify TARP-8 in living rat brains. As the first PET probe candidate for first-in-human study, [11C]TARP-2105 was expected to be useful for imaging and functional elucidation of TARP-8 in the human brain.

研究分野：放射性医薬品科学

キーワード：AMPA受容体 膜貫通AMPA受容体調節性タンパク質-8 PET オートラジオグラフィ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

AMPA 受容体は中枢神経系に広く分布し、記憶や学習などに大きく関与する。また、AMPA 受容体は本体サブユニットとその活性を制御する補助サブユニットからなる。現在臨床で使用される AMPA 型阻害剤は主に本体サブユニットに対して非競合的な拮抗作用を示すため、高い治療効果と同時に顕著な副作用も生じやすい。一方、補助サブユニット TARP は本体サブユニットと特異的に結合し、AMPA 受容体発現量、シナプス局在、チャネル活性を制御する。近年、TARP の機能解明や阻害剤開発の研究が活発になりつつある。特に、そのアイソフォームの1つで、海馬に限定的に存在する TARP- 8 を選択的に結合する阻害剤は、海馬における興奮性亢進を抑えることにより、副作用を軽減しながら、運動障害、双極性障害及びうつ病に対する高い治療効果が期待される。しかし、TARP- 8 の機能が必ずしも明確でないなどの理由から、それらの阻害剤の臨床開発は遅れている。また、機能解明や治療薬開発の研究に役立つ、ヒト脳内 TARP- 8 を画像化できる PET プローブは開発されていない。

2. 研究の目的

化学構造、活性、体内動態の三者間の関係に基づき、多くのプローブ候補を化学合成し、開発する。その中から、AMPA 受容体の補助サブユニット TARP- 8 を画像化できる、臨床有用な PET プローブを開発する。また、プローブ開発を通じて、新たな標識技術や標識法を開発することを目指す。

3. 研究の方法

- (1) 低分子量の PET プローブの化合物候補を設計し、探索する。その際に、計算化学的手法を取り入れながら、構造活性相関の研究を展開する。
- (2) 上記化合物の化学合成を行う。また、標識できることを念頭に、標識前駆体の化学構造を設計する。
- (3) 種々の化合物が TARP- 8 に対する結合特性と選択性を調べる。また、TARP- 8 だけでなく、各種の AMPA、NMDA 及び代謝型グルタメートの各種の受容体に対する親和性を測定し、in vitro 評価へ展開できる化合物候補を決定する。
- (4) 化合物の脂溶性や各種の薬物トランスポートへの結合特性を測定する。その際に、数種の計算ソフトで数値を予測しながら、液体クロマトグラフィなどで実測して、計算値と実測値との乖離を明らかにし、真の脂溶性データを得る。
- (5) TARP- 8 との結合性や選択性が高く、優れる物理化学的な性質を有する化合物を選択する。これらの化合物に対して、当施設で保有する標識技術や多数の標識合成中間体を駆使して、 ^{18}F あるいは ^{11}C にて標識合成を行う。その際に、標識に必要な標識前駆体を随時に合成する。また、標識合成の自動化と合成装置の作成も検討しながら、評価研究に提供できるように、安定した放射化学収率で、高い比放射能と安定性を有する目的化合物を得る。
- (6) 正常及び病態モデル動物に対し、インビトロ及びインビボの手法を用い、PET プローブとしての特性及び有用性の評価を行う。その際、解剖法、オートラジオグラフィ及び小動物 PET スキャンナーを活用して、PET プローブの性質を総合的に評価する。また、血液や脳内におけるプローブの安定性を測定し、代謝物分析を行う。また、必要に応じ、代謝物の化学構造

を同定する。さらに、ヒトへの応用や外挿を念頭に、PET による脳内 TARP- 8 の定量法を確立することを目指す。

4 . 研究成果

- (1) 30 種の新規化合物を設計し、合成することができた。その中から、TARP- 8 に対し、高い親和性を持ち、かつ他の AMPA 受容体及び NMPA 受容体に高い選択性を示す数種の化合物を見出した。
- (2) 合成した新規化合物に対し、標識技術を駆使し、種々の標識合成中間体を利用し、¹¹C あるいは ¹⁸F で標識した放射性化合物を自動合成装置にて合成した。また、化合物の標識を行う際に、新規な標識法や標識技術を確立することにより、構造-活性-体内動態研究へのさらなる展開に新たな評価ツールを提供することができた。
- (3) 標識合成した放射性化合物に対し、正常及び病態モデル動物の分布試験、オートラジオグラフィ、PET スキャン及び代謝物分析試験を行った。その結果、臨床研究での有用性が期待できる標識候補化合物を見出すことができた。

今回の研究を通じて、有用な新規 PET プローブとして [¹¹C]TARP-2105 を創出することに成功した。 [¹¹C]TARP-2105 は脳移行性が比較的よく、インピトロ及びインピボにおいて、ラット脳内 TARP- 8 に対して特異結合を示した。さらに、このプローブを使用して、ラット脳内 TARP- 8 を PET で定量することができた。(Yu et al, J Med Chem, 2022, Yamasaki et al, J Cereb Blood Flow Metab, 2023)。以上の結果により、今回の研究で開発した [¹¹C]TARP-2105 は臨床トランスレーション研究の有用な PET プローブ候補になり得ることが明らかとなった。また、 [¹¹C]TARP-2105 を用いて、動物モデルを使用した研究まで展開することによって、薬剤のさらなる有用性を証明することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件 / うち国際共著 20件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yu Qingzhen, Kumata Katsushi, Rong Jian, Chen Zhen, Yamasaki Tomoteru, Chen Jiahui, Xiao Zhiwei, Ishii Hideki, Hiraishi Atsuto, Shao Tuo, Zhang Yiding, Hu Kuan, Xie Lin, Fujinaga Masayuki, Zhao Chunyu, Mori Wakana, Collier Thomas, Haider Ahmed, Tomita Susumu, Zhang Ming-Rong, Liang Steven	4. 巻 65
2. 論文標題 Imaging of Transmembrane AMPA Receptor Regulatory Proteins by Positron Emission Tomography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 9144 ~ 9158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.2c00377	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Fujinaga Masayuki, Ohkubo Takayuki, Yamasaki Tomoteru, Kumata Katsushi, Nengaki Nobuki, Zhang Ming-Rong	4. 巻 24
2. 論文標題 Scandium Triflate-Catalyzed N-[18F]Fluoroalkylation of Aryl- Or Heteroaryl-Amines with [18F]Epifluorohydrin under Mild Conditions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4024 ~ 4028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c01459	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Cheng Ran, Fujinaga Masayuki, Yang Jing, Zhang Ming-Rong, Liang Steven et al	4. 巻 43
2. 論文標題 A novel monoacylglycerol lipase-targeted 18F-labeled probe for positron emission tomography imaging of brown adipose tissue in the energy network	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Pharmacologica Sinica	6. 最初と最後の頁 3002 ~ 3010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41401-022-00912-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yamasaki Tomoteru, Ishii Hideki, Hiraishi Atsuto, Kumata Katsushi, Wakizaka Hidekatsu, Zhang Yiding, Kurihara Yusuke, Ogawa Masanao, Nengaki Nobuki, Chen Jiahui, Li Yinlong, Liang Steven, Zhang Ming-Rong	4. 巻 43
2. 論文標題 Small-animal PET study for noninvasive quantification of transmembrane AMPA receptor regulatory protein 8 (TARP -8) in the brain	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X231152025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kikuchi Tatsuya, Ogawa Masanao, Okamura Toshimitsu, Gee Antony D., Zhang Ming-Rong	4. 巻 13
2. 論文標題 Rapid 'on-column' preparation of hydrogen [11C]cyanide from [11C]methyl iodide via [11C]formaldehyde	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 3556 ~ 3562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1SC07033A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Okamura Toshimitsu, Tsukamoto Satoshi, Okada Maki, Kikuchi Tatsuya, Aizawa Ryutaro, Wakizaka Hidekatsu, Nengaki Nobuki, Ogawa Masanao, Ishii Hideki, Zhang Ming-Rong	4. 巻 33
2. 論文標題 11C-Labeled Radiotracer for Noninvasive and Quantitative Assessment of the Thiocyanate Efflux System in the Brain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 1654 ~ 1662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.2c00277	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamasaki Tomoteru, Kumata Katsushi, Hiraishi Atsuto, Zhang Yiding, Wakizaka Hidekatsu, Kurihara Yusuke, Nengaki Nobuki, Zhang Ming-Rong	4. 巻 7
2. 論文標題 Synthesis of [11C]carbonyl-labeled cyclohexyl (5-(2-acetamidobenzo[d]thiazol-6-yl)-2-methylpyridin-3-yl)carbamate ([11C-carbonyl]PK68) as a potential PET tracer for receptor-interacting protein 1 kinase	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41181-022-00156-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhang Lulu, Zhang Siqi, Wu Wenyu, Wang Xingkai, Shen Jieting, Wang Dongyuan, Hu Kuan, Zhang Ming-Rong, Wang Feng, Wang Rui	4. 巻 4
2. 論文標題 Development of a 68Gallium-Labeled D-Peptide PET Tracer for Imaging Programmed Death-Ligand 1 Expression	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/65047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Haider Ahmed, Zhao Chunyu, Wang Lu, Zhang Ming-Rong, Liang Steven et al	4. 巻 14
2. 論文標題 Assessment of cholesterol homeostasis in the living human brain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.adc9967	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Xie Lin, Zhang Lulu, Hu Kuan, Hanyu Masayuki, Zhang Yiding, Fujinaga Masayuki, Minegishi Katsuyuki, Ohkubo Takayuki, Nagatsu Kotaro, Jiang Cuiping, Shimokawa Takashi, Ashisuke Kazuma, Okonogi Noriyuki, Yamada Shigeru, Wang Feng, Wang Rui, Zhang Ming-Rong	4. 巻 4
2. 論文標題 A 211At-labelled mGluR1 inhibitor induces cancer senescence to elicit long-lasting anti-tumor efficacy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports Medicine	6. 最初と最後の頁 100960 ~ 100960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xcrm.2023.100960	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamasaki Tomoteru, Okada Maki, Hiraishi Atsuto, Mori Wakana, Zhang Yiding, Fujinaga Masayuki, Wakizaka Hidekatsu, Kurihara Yusuke, Nengaki Nobuki, Zhang Ming-Rong	4. 巻 40
2. 論文標題 Upregulation of striatal metabotropic glutamate receptor subtype 1 (mGluR1) in rats with excessive glutamate release induced by N-acetylcysteine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurotoxicity Research	6. 最初と最後の頁 26-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12640-021-00449-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamasaki Tomoteru, Hatori Akiko, Zhang Yiding, Kurihara Yusuke, Ogawa Masanao, Wakizaka Hidekatsu, Rong Jian, Wang Lu, Huan Liang, Zhang Ming-Rong	4. 巻 11
2. 論文標題 Neuroprotective effects of minocycline and KML29, a potent inhibitor of monoacylglycerol lipase, in an experimental stroke model: a small-animal positron emission tomography study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Theranostics	6. 最初と最後の頁 9492 - 9502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/thno.64320	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hattori Yasushi, Yamasaki Tomoteru, Ohashi Tomohiro, Miyanohana Yuhei, Kusumoto Tomokazu, Maeda Ryouta, Miyamoto Maki, Debori Yasuyuki, Hata Akito, Zhang Yiding, Wakizaka Hidekatsu, Wakabayashi Takeshi, Fujinaga Masayuki, Yamashita Ryo, Zhang Ming-Rong, Koike Tatsuki	4. 巻 64
2. 論文標題 Design, Synthesis, and Evaluation of ¹¹ C-Labeled 3-Acetylindole Derivatives as Novel Positron-Emission Tomography Imaging Agent for Diacylglycerol Kinase Gamma (DGK) in Brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 11990 - 12002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c00584	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rong Jian, Mori Wakana, Xia Xiaotian, Zhang Ming-Rong, Liang Steven	4. 巻 64
2. 論文標題 Novel Reversible-Binding PET Ligands for Imaging Monoacylglycerol Lipase Based on the Piperaziny Azetidine Scaffold	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 14283 - 14298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c00747	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kawamura Kazunori, Hashimoto Hiroki, Ohkubo Takayuki, Hanyu Masayuki, Ogawa Masanao, Nengaki Nobuki, Arashi Daisuke, Kurihara Yusuke, Fujishiro Tomoya, Togashi Takahiro, Sakai Toshiyuki, Muto Masatoshi, Takei Makoto, Ishii Hideki, Saijo Takeaki, Matsumura Takehiko, Obokata Naoyuki, Zhang Ming-Rong	4. 巻 65
2. 論文標題 Automated radiosynthesis of [¹¹ C]MTP38; a phosphodiesterase 7 imaging tracer; using [¹¹ C]hydrogen cyanide for clinical applications	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jlcr.3965	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sun Jiyun, Chen Jiahui, Kumata Katsushi, Xiao Zhiwei, Rong Jiang, Haider Ahmed, Shao Tuo, Wang Lu, Xu Hao, Zhang Ming-Rong, Liang Steven	4. 巻 70
2. 論文標題 Imaging the trace amine-associated receptor 1 by positron emission tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hu Kuan, Wu Wenyu, Xie Lin, Geng Hao, Zhang Yiding, Hanyu Masayuki, Zhang Lulu, Liu Yinghuan, Nagatsu Kotaro, Suzuki Hisashi, Guo Jialin, Wu Yundong, Li Zigang, Wang Feng, Zhang Ming-Rong	4. 巻 12
2. 論文標題 Whole-body PET tracking of a D-dodecapeptide and its radiotheranostic potential for PD-L1 overexpressing tumors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Pharmaceutica Sinica B	6. 最初と最後の頁 1363-1376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.apsb.2021.09.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohkubo Takayuki, Kurihara Yusuke, Ogawa Masanao, Nengaki Nobuki, Fujinaga Masayuki, Mori Wakana, Kumata Katsushi, Hanyu Masayuki, Furutsuka Kenji, Hashimoto Hiroki, Kawamura Kazunori, Zhang Ming-Rong	4. 巻 6
2. 論文標題 Automated radiosynthesis of two 18F-labeled tracers containing 3-fluoro-2-hydroxypropyl moiety, [18F]FMISO and [18F]PM-PBB3, via [18F]epifluorohydrin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry	6. 最初と最後の頁 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41181-021-00138-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Xie Lin, Hu Kuan, Duo Yanhong, Shimokawa Takashi, Kumata Katsushi, Zhang Yiding, Jiang Cuiping, Zhang Lulu, Nengaki Nobuki, Wakizaka Hidekatsu, Cao Yihai, Zhang Ming-Rong	4. 巻 9
2. 論文標題 Off-tumor ID01 target engagements determine the cancer-immune set point and predict the immunotherapeutic efficacy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e002616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-002616	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Chen Zhen, Wakana Mori, Rong Jian, Schafroth Michael A, Ogasawara Daisuke, Yamasaki Tomoteru, Hiraishi Atsuto, Hatori Akiko, Zhang Yiding, Hu Kuan, Fujinaga Masayuki, Cravatt Benjamin F., Josephson Lee, Zhang Ming-Rong, Liang Steven	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of a highly-specific 18F-labeled irreversible positron emission tomography tracer for monoacylglycerol lipase mapping	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Pharmaceutica Sinica B	6. 最初と最後の頁 1686 - 1695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.apsb2021.01.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamasaki Tomoteru, Zhang Xiaofei, Kumata Katsushi, Zhang Yiding, Deng Xiaoyun, Fujinaga Masayuki, Chen Zhen, Mori Wakana, Hu Kuan, Wakizaka Hidekatsu, Hatori Akiko, Xie Lin, Ogawa Masanao, Nengaki Nobuki, Van Richard, Shao Yihan, Sheffler Douglas J., Cosford Nicholas D. P., Liang Steven H., Zhang Ming-Rong	4. 巻 63
2. 論文標題 Identification and Development of a New Positron Emission Tomography Ligand 4-(2-Fluoro-4-[11C]methoxyphenyl)-5-((1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methoxy)picolinamide for Imaging Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 2 (mGlu2)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 11469 ~ 11483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.9b01991	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kumata Katsushi, Zhang Yiding, Ogawa Masanao, Kurihara Yusuke, Mori Wakana, Hu Kuan, Fujinaga Masayuki, Nengaki Nobuki, Zhang Ming-Rong	4. 巻 30
2. 論文標題 3-(Cyclopropylmethyl)-7-((4-(4-[11C]methoxyphenyl)piperidin-1-yl)methyl)-8-(trifluoromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine: Synthesis and preliminary evaluation for PET imaging of metabotropic glutamate receptor subtype 2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127555 ~ 127555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2020.127555	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhang Xiaofei, Zhang Yiding, Chen Zhen, Shao Tuo, Van Richard, Kumata Katsushi, Deng Xiaoyun, Fu Hualong, Yamasaki Tomoteru, Rong Jian, Hu Kuan, Hatori Akiko, Xie Lin, Yu Qingzhen, Ye Weijian, Xu Hao, Sheffler Douglas J., Cosford Nicholas D. P., Shao Yihan, Tang Pingping, Wang Lu, Zhang Ming-Rong, Liang Steven H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Synthesis and preliminary studies of 11C-labeled tetrahydro-1,7-naphthyridine-2-carboxamides for PET imaging of metabotropic glutamate receptor 2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Theranostics	6. 最初と最後の頁 11178 ~ 11196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/thno.42587	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sun Ji-yun, Kumata Katsushi, Chen Zhen, Zhang Yi-ding, Chen Jia-hui, Hatori Akiko, Fu Hua-long, Rong Jian, Deng Xiao-yun, Yamasaki Tomoteru, Xie Lin, Hu Kuan, Fujinaga Masayuki, Yu Qing-zhen, Shao Tuo, Collier Thomas Lee, Josephson Lee, Shao Yi-han, Du Yun-fei, Wang Lu, Xu Hao, Zhang Ming-rong, Liang Steven H	4. 巻 42
2. 論文標題 Synthesis and preliminary evaluation of novel 11C-labeled GluN2B-selective NMDA receptor negative allosteric modulators	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Pharmacologica Sinica	6. 最初と最後の頁 491 ~ 498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41401-020-0456-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Deng Xiaoyun, Zhang Yiding, Chen Zhen, Kumata Katsushi, Van Richard, Rong Jian, Shao Tuo, Hatori Akiko, Mori Wakana, Yu Qingzhen, Hu Kuan, Fujinaga Masayuki, Wey Hsiao-Ying, Shao Yihan, Josephson Lee, Murtas Giulia, Pollegioni Loredano, Zhang Ming-Rong, Liang Steven	4. 巻 30
2. 論文標題 Synthesis and preliminary evaluation of 4-hydroxy-6-(3-[11C]methoxyphenethyl)pyridazin-3(2H)-one, a 11C-labeled -amino acid oxidase (DAAO) inhibitor for PET imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127326 ~ 127326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2020.127326	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mori Wakana, Yamasaki Tomoteru, Hattori Yasushi, Zhang Yiding, Kumata Katsushi, Fujinaga Masayuki, Hanyu Masayuki, Nengaki Nobuki, Zhang Hong, Zhang Ming-Rong	4. 巻 11
2. 論文標題 Radiosynthesis and evaluation of 4-(6-[18F]Fluoro-4-(5-isopropoxy-1H-indazol-3-yl)pyridin-2-yl)morpholine as a novel radiotracer candidate targeting leucine-rich repeat kinase 2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 676 ~ 684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9md00590k	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamasaki Tomoteru, Ohya Tomoyuki, Mori Wakana, Zhang Yiding, Wakizaka Hidekatsu, Nengaki Nobuki, Fujinaga Masayuki, Kikuchi Tatsuya, Zhang Ming-Rong	4. 巻 373
2. 論文標題 Development of an In Vivo Method to Estimate Effective Drug Doses and Quantify Fatty Acid Amide Hydrolase in Rodent Brain using Positron Emission Tomography Tracer [11C]DFMC	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 353 ~ 360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.119.263772	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yu Qingzhen, Kumata Katsushi, Li Hua, Zhang Yiding, Chen Zhen, Zhang Xiaofei, Shao Tuo, Hatori Akiko, Yamasaki Tomoteru, Xie Lin, Hu Kuan, Wang Gangqiang, Josephson Lee, Sun Shaofa, Zhang Ming-Rong, Liang Steven H.	4. 巻 30
2. 論文標題 Synthesis and evaluation of 6-(11C-methyl(4-(pyridin-2-yl)thiazol-2-yl)amino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one for imaging -8 dependent transmembrane AMPA receptor regulatory protein by PET	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 126879 ~ 126879
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2019.126879	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 20件)

1. 発表者名 Mori Wakana, Yusuke Kurihara, Yamasaki Tomoteru, Hatori Akiko, Yiding Zhang, Fujinaga Masayuki, Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 Synthesis and evaluation of PET ligands for monoacylglycerol lipase in brain
3. 学会等名 iSRS (International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Qingzhen Yu, Kumata Katsushi, Thomas Lee Collier, Susumu Tomita, Zhang Ming-Rong, Steven Liang
2. 発表標題 Radiosynthesis of 6-(2-cyclobutyl-5-(methyl-11C)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)benzo[d]thiazol-2(3H)-one and (2-cyclobutyl-3-(1H-indazol-5-yl)-5-[11C]methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine for imaging -8 dependent transmembrane AMPA receptor regulatory protein
3. 学会等名 iSRS (International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fujinaga Masayuki, Ogawa Masanao, Nengaki Nobuki, Kumata Katsushi, Mori Wakana, Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 The fully-automated synthesis of [11C]CF ₃ -aryl derivatives with [11C]fluoroform
3. 学会等名 iSRS (International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takayuki Ohkubo, Shimojo Masafumi, Ono Maiko, Fujinaga Masayuki, Ogawa Masanao, Nengaki Nobuki, Nagai Yuji, Minamimoto Takafumi, Higuchi Makoto, Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 Development of [¹⁸ F]FHP-TMP as a PET gene reporter tracer for imaging of E.coli dihydrofolate reductase in the mammalian brain
3. 学会等名 iSRS (International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kumata Katsushi, Yamasaki Tomoteru, Hiraishi Atsuto, Yiding Zhang, Wakizaka Hidekatsu, Ogawa Masanao, Nengaki Nobuki, Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 Radiolabeling and evaluation of cyclohexyl (5-(2-acetamidobenzo[d]thiazol-6-yl)-2-methylpyridin-3-yl) carbamate (PK68), a potent inhibitor for receptor interacting protein 1 kinase (RIP1)
3. 学会等名 iSRS (International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 A Platform for Radiopharmaceuticals Development and Production
3. 学会等名 Molecular Imaging Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 Innovation of Radiopharmaceuticals from PET to TRT
3. 学会等名 Nuclear Technology Application Development Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 Recent Advances on Radiopharmaceuticals in Brain PET Imaging and Targeted Radionuclide Therapy
3. 学会等名 Global Distinguished Scientists Forum on Molecular Imaging, Molecular Medicine and Pharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 Standard Production and Quality Control of PET Drugs in Japan
3. 学会等名 Forum on Nuclear Medicine and Quality Control in China (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 免疫チェックポイントPETプローブが免疫治療への応用現状と展望
3. 学会等名 中国核学会核医学科分会/遼寧省核学会定期会議 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yu Qingzhen, Liang Steven, Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 Development of a novel PET tracer for imaging of α -8 dependent transmembrane AMPA receptor regulatory protein
3. 学会等名 eSRS, Society of Radiopharmaceutical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Haider Ahmed, Sun Jiyun, Chen Jiahui, Rong Jian, Shao Tuo, Wang Lu, Xu Hao, Zhang Ming-Rong, Liang Steven
2. 発表標題 Synthesis, Radiolabeling and Biological Evaluation of a Novel Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1) PET radioligand
3. 学会等名 eSRS, Society of Radiopharmaceutical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 認知症PETプローブ開発と応用
3. 学会等名 17th Nuclear Medicine Academic Conference of Jiangsu Medical Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 Development and Production of Radiopharmaceuticals in National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST)
3. 学会等名 PETセミナー in Yale University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 Radiolabeling agents for development of novel PET tracers for neuroimaging
3. 学会等名 The 7th PET/CT-MRI Multimodal Molecular Imaging Summit Forum, The 3rd International symposium on PET Ligand Developmen (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 張 明栄
2. 発表標題 PETプローブの開発と臨床応用
3. 学会等名 順天堂大学大学院医学研究科循環器内科 循環器セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hu Kuan, Xie Lin, Zhang Yiding, Hanyu Masayuki, Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 Whole-body PET Tracking of a D-dodecapeptide and its Radiotheranostic Potential for PD-L1 overexpressed tumors
3. 学会等名 SNMMI2021, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hattori Yasushi, Tomoteru Yamasaki, Ohashi Tomohiro, Miyanoohana Yuhei, Kusumoto Tomokazu, Maeda Ryouta, Miyamoto Maki, Debori Yasuyuki, Hata Akiko, Zhang Yiding, Wakizaka Hidekatsu, Wakabayashi Takeshi, Fujinaga Masayuki, Yamashita Ryo, Zhang Ming-Rong, Koike Tatsuki
2. 発表標題 Design, Synthesis, and Evaluation of ¹¹ C-Labeled 3-Acetyl-indole Derivatives as Novel Positron-Emission Tomography Imaging Agent for Diacylglycerol Kinase Gamma (DGK) in Brain
3. 学会等名 AIMECS 2021, Asian Federation for Medicinal Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hu Kuan, Xie Lin, Hanyu Masayuki, Zhang Yiding, Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 PET imaging of PD-L1 overexpressing tumors with a ⁶⁸ Ga labeled D-dodecapeptide
3. 学会等名 eSRS, Society of Radiopharmaceutical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hu Kuan, Xie Lin, Zhang Yiding, Hanyu Masayuki, Zhang Ming-Rong
2. 発表標題 Imaging urokinase plasminogen activator with a cyclic peptide-based PET tracer
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会, 日本核医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wang Lu, Xiaofei Zhang, Zhen Chen, Hao Xu, Yihan Shao, Douglas Sheffler, Ming-Rong Zhang, Steven H. Liang
2. 発表標題 Preclinical evaluation of radiolabeled negative allosteric modulators for PET imaging of metabotropic glutamate receptor 2
3. 学会等名 SNMMI 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jiyun Sun, Zhen Chen, Jiahui Chen, Hualong Fu, Tuo Shao, Wang Lu, Hao Xu, Ming-Rong Zhang, Steven H. Liang
2. 発表標題 Synthesis and preclinical evaluation of 11C-labeled (6-aryl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)acetamide for imaging GluN2B subunit of NMDA receptors
3. 学会等名 SNMMI 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 張 一鼎, 熊田 勝志, 小川 政直, 栗原 雄祐, 念垣 信樹, 張 明栄
2. 発表標題 脳内D - アミノ酸オキシダーゼの新規PETプローブ[11C]DAO-1903の合成と評価
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 熊田 勝志, 張 一鼎, 山崎 友照, 念垣 信樹, 張 明栄
2. 発表標題 脳内NMDA受容体を標的としたPET薬剤の合成と評価
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 張 明栄
2. 発表標題 グルタミン酸受容体サブタイプ特異的なPETプローブの開発
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Xiaofei Zhang, Zhiwei Xiao, Kumata Katsushi, Yamasaki Tomoteru, Lee Josephson, Zhang Ming-Rong, Wang Lu, Steven H. Liang	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Humana, New York, NY	5. 総ページ数 314
3. 書名 Positron Emission Tomography (PET) Imaging of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 2 (mGlu2) Based on a Negative Allosteric Modulator Radioligand.	

1. 著者名 Toshimitsu Okamura, Tatsuya Kikuchi, Ming-Rong Zhang	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer, Cham	5. 総ページ数 1132
3. 書名 Attempts to Image MRP1 Function in the Blood-Brain Barrier Using the Metabolite Extrusion Method	

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	胡 寛 (Hu Kuan) (00827678)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・研究員 (82502)	
研究分担者	謝 琳 (Xie Lij) (30623558)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・主任研究員 (82502)	
研究分担者	河村 和紀 (Kawamura Kazunori) (50401766)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・グループリーダー (82502)	
研究分担者	藤永 雅之 (Fujinaga Masayuki) (70623726)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・主任研究員 (82502)	
研究分担者	山崎 友照 (Yamasaki Tomoteru) (80627563)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・主任研究員 (82502)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関