

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08047

研究課題名(和文) 心筋梗塞後の病態変化と左室リモデリングに関する生体シグマ-1受容体イメージング

研究課題名(英文) Sigma-1 receptor imaging after myocardial infarction and left ventricular remodeling

研究代表者

瀧 淳一 (Taki, Junichi)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：10251927

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：生体内でのSigma-1 receptor (Sig-1R) の発現分布を画像化するために、アイソトープで標識可能なSig-1Rに高い親和性を有するリガンドO15Vを作成した。ラット30分虚血再灌流心筋梗塞モデルを用いてI-125-O15Vを投与し、その分布からSig-1Rの発現と病理組織学的関連を評価検討した。O15V集積は心筋生存性が低下し、マクロファージ浸潤を示す部を反映し、障害心筋の評価に有用なイメージングであった。doxorubicin心筋障害モデルでの集積変化を経時的に検討した。左心機能低下の2週間前からO15V集積の低下を認め、抗癌剤の心毒性の早期検出が可能であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Sig-1Rは元々脳で発見された受容体である。近年心臓にもその発現が報告され、種々の病態変化に関与し、治療のターゲットとなる可能性が示唆されているが、梗塞心筋や抗がん剤による心筋障害での画像化は未だ未知の領域であった。そこでSig-1Rに高い親和性を示す、O15Vを開発し、ラットの梗塞心筋、doxorubicin心筋障害モデルを用いてそのイメージングの意義を示すことができた。心筋梗塞では心筋viabilityが低下し、macrophage浸潤の関与する部に集積し、doxorubicin心筋障害では心機能障害の発生2週間前より心筋集積が低下することが画像として示された。

研究成果の概要(英文)：To image the spatiotemporal expression of sigma-1 receptor (Sig-1R), we made the ligand, O15V, that have high affinity for Sig-1R. Three to 7 day after 30min myocardial ischemia and reperfusion, I-125-O15V accumulation corresponded to the area with reduced myocardial viability demonstrated by reduced Tl-201 uptake in area at risk and with macrophage infiltrations or adjacent to macrophage infiltrations area. Therefore, O15V imaging is considered useful method to evaluate damaged myocardium by ischemia. In rats with doxorubicin treatment, O15V uptake of the heart declined before 2 weeks earlier than the beginning of the left ventricular ejection fraction deterioration. Then the O15V imaging should be useful for the monitoring the doxorubicin induced cardiomyopathy.

研究分野：核医学

キーワード：sigma-1 receptor myocardial infarction ischemia and reperfusion ventricular remodeling I-125 O15V

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

急性心筋梗塞は救急での血行再建や薬物療法の急速な進歩により救命率は飛躍的に向上した。しかしその後の左室リモデリングによる心不全の発症が長期予後改善の大きな障害となっており、解決すべき重要な問題点の一つとして注目されている。従って、心筋梗塞後の左室リモデリングの発生メカニズムの解明、そのモニタリングと予測は重要であり、かつ治療介入における病態評価や効果判定が出来るような分子イメージングの開発が強く望まれている。

従来からの左室リモデリングに関する評価項目は梗塞サイズ、血流分布、左室壁運動でありこれらを組み合わせて発症を予測するものであった。我々は梗塞後の病理学的変化に着目し、その複雑な病態変化を種々の分子イメージングにより直接画像化することを試みてきた。梗塞直後から心筋細胞のアポトーシス、壊死が生じ、それに伴って修復過程として間質への炎症細胞浸潤が始まり、デブリスの除去が行われ、細胞と細胞外物質との相互作用を多彩な生物活性により仲介するマトリセルラール蛋白が出現し、血管新生による組織の修復などの協調的变化により心筋組織全体が修復されてゆく。しかしこれらの変化が順調に進行しないと組織修復障害の悪循環に陥り左室リモデリングが生じると考えられる。

これらの病態変化に対して我々は心筋細胞の変化、間質組織の変化、炎症性変化に対する分子イメージング法の確立とその意義に関して研究を行ってきた。心筋細胞に関してはTc-99m-annexin Vによる心筋アポトーシスの画像化を行い、梗塞後1時間以内から強いアポトーシスが起り数日間ダイナミックに変化することを突き止めた。この研究は高く評価され、Journal of Nuclear Medicineの表紙を飾ることとなった(J Nucl Med 2004;45:1536-41)。また心筋アポトーシスは虚血時間に依存し、種々の治療的インターベンションで軽減できることをアポトーシスイメージングで示した(J Nuc Med 2007;48:1301-7, Circ J 2007;71:1141-6)。心筋間質の変化としては、多彩な生物活性により細胞と細胞外の物質との相互的作用を仲介し、組織再構築や心室リモデリングに重要な役割を担っているmatricellular proteinに着目し、その代表的な蛋白であるテネイシンCの発現の画像化をI-125標識抗テネイシンC抗体を用いて検討した。その結果、虚血部位にて3日後に発現がピークとなり2週間以上発現が持続し、1か月で消退することを報告してきた(J Nucl Med. 2010;51:1116-1122)。またpostconditioningによりこの発現が抑制され、同時にリモデリングが軽減されることが判明した(Eur J Nucl Med Mol Imaging Research. 2015;5:21)。梗塞後の炎症性変化に関しては適切なトレーサが無かったが、C-14-methionineがマクロファージ浸潤を反映して集積することを証明し(J Nucl Med. 2013;54: 431-6)、postconditioningにより炎症細胞浸潤の抑制及び左室リモデリングの抑制が確認された(Circ J. 2019; 83: 252-26)。

これらの分子イメージングの組み合わせにより梗塞後の修復過程における病態変化を多角的にイメージングできることが示され、治療のターゲットも浮かび上がってきた。しかし心筋細胞そのものに存在する保護作用を評価活用するすべがないものか検討した結果、Sigma-1 receptorの役割が示唆されるに至った。これはもともと中枢神経系に発現が確認され、1996年にクローニングされるとともに、種々の脳神経疾患で異常を呈することが確認されている。近年心臓でもその発現が確認され、心筋保護作用を有する可能性が示されている。従ってこの画像化が可能となれば、これまでのイメージングとの組み合わせで病態解明がより進み、治療の新たなターゲットの可能性も見えてくることが期待される。

2. 研究の目的

本研究の第一の目的は心筋梗塞後の病態変化における多角的な分子イメージングの確立の一つとして、これまで全く報告のないSigma-1 receptor (Sig-1R)の心筋発現のダイナミックな変化をイメージング評価することにある。また間質における炎症性変化及び血管新生イメージング等との関連性も検討することを目的としている。

Sigma receptorは中枢神経にその存在が1976年に報告された。1990年に2つのサブタイプがあることが判明し、そのうちの一つであるSig-1Rが研究対象とされてきた。mitochondria-associated endoplasmic reticulumに主に発現することが示され、分子chaperonとして作用しミトコンドリアでのATP産生促進やストレスセンサーとしての役割が報告されている。ストレスにより細胞膜にも発現し細胞保護への関与が示唆されている。そこで心筋虚血という強いストレスによりSig-1R発現が促進されるのか否か、どのような時間経過でどのような分布で発現するのかをイメージングにより解析したいと考えた。

心筋におけるSig-1Rの発現の画像化の本格的な検討は未だ行われておらず、脳での発現に関連して、PET製剤で全身像をみると、心臓や他の臓器に比較的軽度びまん性に集積することは報告されていた。また大動脈狭窄による心肥大モデルにおいてSig-1Rを刺激する薬剤を全身投与することで心筋障害を抑制するとの報告があるが、心筋Sig-1R発現の画像化に関しては行われていない。そこで我々はパイロットスタディとしてSig-1R に特異的なリガンドを作成し、SPECT製剤として放射性ヨードで標識し画像化を試みた結果、脳での発現に関してはイメージングが可能と判断した。そこで未知の領域である心筋虚血再灌流による心筋梗塞モデルラットを用い、I-125、I-123標識Sig-1R親和性リガンドによる画像化を試みることにした。これにより心筋梗塞という強いストレスに対してのSig-1Rの発現の動態を解明するとともに、今まで開発した間質の炎症細胞浸潤、血管新生との相互関連もイメージングにより継時的に観察し、全く新しいイメージング手法を確立したい。また近年癌患者の抗癌剤治療が多様化し、それに伴った心筋障害の報告が増加しておりoncocardiologyなる分野が誕生している。この心筋障害を早期に適切に検知し治療することは患者の予後改善に不可欠である。心筋障害を惹起する抗癌剤の代表格としてのdoxorubicinによる心筋障害がSig-1Rの発現に及ぼす影響も画像化が可能か否か評価したい。

3. 研究の方法

Sig-1Rに特異的な高い親和性を有するリガンドであるOI5Vをo-bromobenzaldehydeから3ステップを経て作成する。OI5VのVAcHT, σ -1 and σ -2受容体に対する親和性をラットの組織とRI標識リガンドを用いてin vitro competitive binding assaysで検討した。I-125-OI5Vの生体分布はラットへの投与2, 10, 30, 60分後での各種臓器への集積を検討し評価した。もともとSig-1Rの発現が確認されている脳組織における検討を主体に行い、生体でのブロック実験とオートラジオグラフィをI-125-OI5VのSig-1Rに対する選択性を評価するために施行した。SPECT-CTでのイメージング評価のためI-123-OI5Vにて画像評価を施行した。

ついでラット心筋虚血再灌流モデルにおける心筋梗塞において、I-125-OI5Vの心筋集積を、オートラジオグラフィを用い継時的にその分布を検討した。左冠動脈を30分間閉塞させ再還流した。再灌流後1, 3, 7, 14日、1か月後にI-125-OI5Vの分布集積度を2核種オートラジオグラフィにて画像化し測定した。各測定時にまずI-125-OI5Vを投与し、30分後に左冠動脈を再開塞させ、直後にTc-99m-MIBIを投与した(虚血領域の画像を得るため)。ただし虚血再還流7日後ではI-125-OI5Vを投与し、20分後に心筋生存性の評価のためのTI-201の投与を追加した。さらに10分後には同様に左冠動脈を再開塞させ、直後にTc-99m-MIBIを投与し(虚血領域の画像を得るため)3核種オートラジオグラフィを施行した。生体イメージングとしてI-123-OI5Vを30分虚血再還流モデルに投与しSPECT-CTを施行した。

虚血時間によるSig-1Rの発現の程度と病理学的な変化を対比検討するために以下の実験を行った。虚血時間は10分、20分、30分とし、虚血再還流3日、7日後にI-125-OI5VとTc-99m-MIBIによる2核種オートラジオグラフィを施行した。さらに虚血再還流3日モデルでは心筋生存性の画像評価を加味して3核種オートラジオグラフィを追加施行した。

心筋梗塞後のSig-1R発現に対しての直接的介入により、心機能や心筋リモデリングの抑制の可能性を検討した。20分虚血再還流モデルを用いてSig-1Rアゴニストであるfluvoxamine (10 μ g/Kg/day)を2週間腹腔内投与し、心機能の改善の有無を対照群と比較検討した。

抗癌剤による心毒性の病態に関して、Sig-1Rの発現の関与の有無を検討するために、ラットdoxorubicin心筋障害モデルにおけるSig-1Rの発現の変化をI-125-OI5Vを用いて経時的に検討した。Doxorubicin 2mg/Kgを毎週投与する群と生食を投与する群に対して、3, 5, 7, 8週後に心、肺、肝、腎、膈、骨格筋、血液、心筋のI-125-OI5V集積を組織カウントにより測定した。また同時期に心筋血流製剤であるTc-99m-MIBIを用いた心電図同期心筋SPECTによる心機能測定と心筋集積を測定した。

4. 研究成果

OI5Vは試験管内でSig-1Rに対す高い選択性と親和性を示した。生体内分布の検討では脳血液関門の通過性は良好で脳皮質に投与2分後から高集積を認めた(2.00%ID/g)。ブロッキング実験ではI-125-OI5Vの脳の集積は0.5 μ mol のSA4503 と1.0 μ mol の pentazocineにより有意に抑制された。オートラジオグラフィではI-125-OI5Vの集積はSig-1Rの分布をよく反映し、I-123-OI5VによるSPECT-CTにてもSig-1Rの分布を反映した画像を示した。以上より、I-125, I-123標識OI5Vはラット脳において選択的にSig-1Rに結合することが示され、I-123-OI5VはSPECTに適した放射性トレーサであることが示された。

ラット30分虚血再還流モデルにおいてI-125-OI5Vによるオートラジオグラフィでの集積を検討した結果、再灌流1日モデルでは集積を示さなかった。が、3日では有意な集積を虚血領域 (area at risk) 内に認めた。非虚血領域に対する虚血領域のI-125-OI5Vの集積比は 1.89 ± 0.19 であった。その後集積は徐々に低下していった (7日で 1.52 ± 0.17 、14日で 1.34 ± 0.13 、28日で 1.16 ± 0.14)。虚血再還流7日後の3核種オートラジオグラフィによる解析ではTI-201集積が非虚血部の60%以上であれば再灌流でサルベージされたと判断してI-125-OI5Vの集積を解析した。その結果サルベージされた領域はarea at riskの $67 \pm 13\%$ であり、I-125-OI5Vの集積はサルベージされた領域の 1.46 ± 0.14 に対してサルベージされなかった領域では 2.11 ± 0.30 でありSig-1Rの高発現が示された。したがって虚血による心筋ダメージが大きいほど、Sig-1Rの発現が増加することが示された。

またI-125-OI5Vの心筋集積における特異性を見るためのSig-1R特異的な拮抗薬投与によるブロッキングスタディにて集積は 1.89 ± 0.20 から 1.13 ± 0.18 と有意に抑制され、Sig-1Rに特異的なトレーサであることが示された。

I-123で標識したI-123-OI5Vにて30分虚血再灌流モデルにてSPECT/CTを施行した結果、生体画像として心筋の血流低下部に一致したI-123-OI5Vの集積を示したため、経時的な生体画像による評価も可能とであることが確認できた。

虚血時間がSig-1R発現に及ぼす影響についての2核種オートラジオグラフィによる検討結果は、虚血再還流3日後では30分虚血でI-125-OI5Vの心筋集積比 (非虚血部に対する虚血部すなわちarea at risk部のI-125-OI5Vの集積比) は 1.89 ± 0.20 であった。20分虚血では心筋集積比は 1.60 ± 0.15 へと低下し、10分虚血では 1.34 ± 0.21 とさらに低下した($P < 0.05$)。虚血再還流7日後では同様に虚血時間が短くなると集積は低下しており、それぞれ集積比は 1.52 ± 0.17 、 1.30 ± 0.09 、 1.18 ± 0.16 であった。従って、虚血時間が長いほどSig-1Rの発現が高度であることが示された。

3核種オートラジオグラフィによる虚血再還流3日後の解析では、I-125-OI5Vの心筋集積比は心筋全体に対する非サルベージ領域の割合と正の相関を示した($y = 2.04x + 1.17$, coefficient of determination = 0.45)。しかしI-125-OI5Vの心筋集積比は心筋全体に対する虚血領域の割合とは相関がなかった。一方でI-125-OI5Vの心筋集積比はTI-201の心筋集積比(非虚血部に対する虚血部すなわちarea at risk部のTI-201の集積比)と負の相関を示した($y = -1.84x + 3.14$, coefficient of determination = 0.52)。従って、I-125-OI5Vの集積すなわちSig-1Rの発現は虚血領域の中で特に心筋ダメージが大きく心筋viabilityが低下している領域を反映していることが示された。

病理組織学的検討ではCD36/DAP染色との比較を行った。I-125-OI5Vの集積は主にarea at risk内のマクロファージ浸潤領域とその隣接部に一致した。しかも心筋がサルベージされなかった瘢痕形成部には集積していなかった。10分虚血心筋ではサルベージされた領域には集積はなく、マクロファージ浸潤も認めなかった。20分、30分虚血ではI-125-OI5Vの心筋全体に対する、集積領域の割合は、心筋全体に対するマクロファージ浸潤領域の割合と正の相関を示した($y = 0.44x - 0.09$, coefficient of determination = 0.44)。以上より、OI5V集積すなわちSig-1R発現部は心筋viabilityが低下し、マクロファージ浸潤を示す心筋ダメージ部を反映すると考えられ、OI5Vは障害心筋の評価に有用なイメージング法であると考えられた。

20分虚血再還流ラット心筋梗塞モデルにおいて、Sig-1R が治療のターゲットになるか否かの可能性について検討した。Sig-1R agonistであるfluvoxamine (10 μ g/Kg/day)を2週間腹腔内投与したF群では左室駆出分画(LVEF)は2週後に $6 \pm 7\%$ 改善したが ($p = 0.03$)、非投与の対照C群では不変であった($-1 \pm 11\%$, $p = ns$)。さらに2週間追跡した4週後では、LVEFの改善度はF群で $8 \pm 5\%$ ($p < 0.01$)であったが、C群では $1 \pm 10\%$ ($p = ns$)であった。拡張末期容積(EDV)と収縮末期容積(ESV)の増加もF群ではC群より小さかった。従ってSig-1Rを刺激することにより心筋保護的治療効果が期待でき、左心機能の改善と左室リモデリングの抑制がある程度可能であることが示された。

抗癌剤による心毒性の病態に関してdoxorubicin (2 mg/kg/week, 腹腔内投与) 投与モデルラットにおいて、左心機能(Tc-99m-MIBIを用いた心電図同期心筋SPECTによる心機能測定と心筋集積を測定)とSig-1R発現すなわちI-125-OI5Vの集積を継続的に3, 5, 7, 8週後に検討した。その結果、左室容積はdoxorubicin投与開始5週後から拡大し始め、LVEFは7週後から低下し始めた。肺、肝、脾、骨格筋のOI5V集積は全経過において不変であったが、心筋と腎の集積は5週後から低下した。心筋のOI5VとMIBIの集積は良好な相関関係を示した($r^2 = 0.8$)。以上よりSig-1R発現をOI5Vイメージングによってモニターすることで、doxorubicinの心毒性によるLVEFの低下より早期に異常を検出することが可能であることが示された。

最終結論として、虚血心筋においてはSig-1Rの発現はアイソトープ標識OI5Vによって画像化が可能であり、マクロファージが浸潤している状況でかつ心筋viabilityがある程度低下している部位を主に反映し集積してくることが判明した。それに加えSig-1Rは心筋梗塞後の左心機能低下の改善、左室リモデリングの抑制を目的とした治療のターゲットとなり得ることが判明した。一方、doxorubicinによる心筋毒性はSig-1Rの発現低下を惹起し、その後2週間の経過で心機能が低下することが判明した。従ってOI5Vによるイメージングにてdoxorubicinによる心筋毒性の早期のモニタリングの可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 11件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Yamase Takafumi, Taki Junichi, Wakabayashi Hiroshi, Inaki Anri, Hiromasa Tomo, Mori Hiroshi, Akatani Norihito, Ogawa Kazuma, Shiba Kazuhiro, Kinuya Seigo | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 Feasibility of 125I-RGD uptake as a marker of angiogenesis after myocardial infarction | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine | 6. 最初と最後の頁 235 ~ 243 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01695-4 | 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 Mishiro Kenji, Nishii Ryuichi, Sawazaki Izumi, Sofuku Tomoki, Fuchigami Takeshi, Sudo Hitomi, Effendi Nurmaya, Makino Akira, Kiyono Yasushi, Shiba Kazuhiro, Taki Junichi, Kinuya Seigo, Ogawa Kazuma | 4. 巻 65 |
| 2. 論文標題 Development of Radiohalogenated Osimertinib Derivatives as Imaging Probes for Companion Diagnostics of Osimertinib | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry | 6. 最初と最後の頁 1835 ~ 1847 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c01211 | 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 Wakabayashi Hiroshi, Mori Hiroshi, Hiromasa Tomo, Akatani Norihito, Inaki Anri, Kozaka Takashi, Kitamura Yoji, Ogawa Kazuma, Kinuya Seigo, Taki Junichi | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 125I-labeled 2-[4-(2-iodophenyl)piperidino]cyclopentanol (125I-015V) imaging visualized augmented sigma-1 receptor expression according to the severity of myocardial ischemia | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Nuclear Cardiology | 6. 最初と最後の頁 653 ~ 661 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12350-022-03064-8 | 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 Mori H, Taki J, Wakabayashi H, Hiromasa T, Inaki A, Ogawa K, Shiba K, Kinuya S. | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 Colchicine treatment early after infarction attenuates myocardial inflammatory response demonstrated by 14C-methionine imaging and subsequent ventricular remodeling by quantitative gated SPECT. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine | 6. 最初と最後の頁 253-259 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01559-3 | 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 Shigeno T, Kozaka T, Kitamura Y, Ogawa K, Taki J, Kinuya S, Shiba K. | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 In vitro and in vivo evaluation of [(125/123)I]-2-[4-(2-iodophenyl)piperidino]cyclopentanol([(125/123)I]-015V) as a potential sigma-1 receptor ligand | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine | 6. 最初と最後の頁 167-175 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01552-w | 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 Wakabayashi H, Taki J, Mori H, Hiromasa T, Akatani N, Inaki A, Kozaka T, Shiba K, Ogawa K, Kinuya S | 4. 巻 85 |
| 2. 論文標題 Visualization of Dynamic Expression of Myocardial Sigma-1 Receptor After Myocardial Ischemia and Reperfusion Using Radioiodine-Labeled 2-[4-(2-iodophenyl)piperidino]cyclopentanol (015V) Imaging | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Circ J | 6. 最初と最後の頁 2102-2108 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0320 | 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 Yoneyama H, Nakajima K, Taki J, Wakabayashi H, Konishi T, Shibutani T, Okuda K, Onoguchi M | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Comparison of Myocardial Ischemia Detection Between Semiconductor and Conventional Anger-type Three-detector SPECT | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Ann Nucl Cardiol | 6. 最初と最後の頁 49-56 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Effendi N, Mishiro K, Wakabayashi H, Gabryel M, Shiba K, Taki J, Jastrz R, Kinuya S, Ogawa K | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Synthesis and evaluation of radiogallium-labeled long-chain fatty acid derivatives as myocardial metabolic imaging agents | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Plos One | 6. 最初と最後の頁 1-17 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0261226 | 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 Shigeno T, Kozaka T, Kitamura Y, Ogawa K, Taki J, Kinuya S, Shiba K. | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 In vitro and in vivo evaluation of [125/123I]-2-[4-(2-iodophenyl) piperidino]cyclopentanol([125/123I]-015V) as a potential sigma-1 receptor ligand for SPECT | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine | 6. 最初と最後の頁 167-175 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01552-w | 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 Mori H, Taki J, Wakabayashi H, Hiromasa T, Inaki A, Ogawa K, Shiba K, Kinuya S | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 Colchicine treatment early after infarction attenuates myocardial inflammatory response demonstrated by 14C-methionine imaging and subsequent ventricular remodeling by quantitative gated SPECT. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine | 6. 最初と最後の頁 253-259 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01559-3 | 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 Hiromasa T, Taki J, Wakabayashi H, Inaki A, Okuda K, Shibutani T, Shiba K, Kinuya S | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Serial examination of cardiac function and perfusion in growing rats using SPECT/CT for small animals | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Science Report | 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) 10.1038/s41598-019-57032-3 | 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 瀧 淳一 | 4. 巻 65 |
| 2. 論文標題 心不全の画像的予後因子は何か | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 臨床放射線 | 6. 最初と最後の頁 813-824 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| 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 - |

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Wakabayashi H, Taki J, Mori H, Hiromasa T, Akatani N, Inaki A, Kozaka T, Kitamura Y, Shiba K, Ogawa K, Kinuya S |
| 2. 発表標題 125I-Labeled 2-[4-(2-iodophenyl)piperidino]cyclopentanol (015V) imaging Visualized Augmented Sigma-1 Receptor Expression by Depending on the Severity of Myocardial Ischemia. |
| 3. 学会等名 World Federation of Nuclear Medicine and Biology 2022 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 瀧 淳一 |
| 2. 発表標題 心筋シンチグラフィの底力 Basic リサーチを知って極める |
| 3. 学会等名 Tokyo Physiology by FRIENDS Live 2020 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Taki J, Wakabayashi H, Matsunari I |
| 2. 発表標題 I-125-015V imaging Visualized Augmented Sigma-1 Receptor Expression by Depending on the Severity of Myocardial Ischemia |
| 3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Taki J, Wakabayashi H, Mori H, Hiromasa T, Akatani N, Shiba K, Ogawa K, Kinuya S |
| 2. 発表標題 Myocardial ischemia upregulates Sigma-1 receptor expression by depending on the severity of ischemia |
| 3. 学会等名 34th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Taki J |
| 2. 発表標題 Role of SPECT and PET imaging for cardiomyopathy |
| 3. 学会等名 IAEA Nuclear Cardiology Workshop (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Taki J, Wakabayasi H, Matsunari I |
| 2. 発表標題 I-125-015V imaging Visualized Augmented Sigma-1 Receptor Expression by Depending on the Severity of Myocardial Ischemia |
| 3. 学会等名 The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 瀧 淳一 |
| 2. 発表標題 心筋シンチグラフィの底力 Basic リサーチを知って極める |
| 3. 学会等名 Tokyo Physiology by FRIENDS Live 2020 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Mori H, Taki J, Wakabayashi H, Hiromasa T, Inaki A, Ogawa K, Shiba K, Kinuya S |
| 2. 発表標題 Correlative comparison of the effectiveness of colchicine treatment after severe ischemian and reperfusion using C-14-methionine autoradiography, Tc-MIBI gated SPECT, and dual-immunofluorescence staining |
| 3. 学会等名 67 th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Taki J, Wakabayashi H, Hiromasa T, Akatani N, Mori H, Ogawa K, Shiba K, Kinuya S |
| 2. 発表標題 Visualization of Dynamic Expression of Myocardial Sigma-1 Receptor after Myocardial Ischemia and Reperfusion using I-125iodophenyl-piperidino-cyclopenntanon(O15V) imaging |
| 3. 学会等名 67 th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Taki J, Wakabayashi H, Matsunari I |
| 2. 発表標題 -125-015V imaging Visualized Augmented Sigma-1 Receptor Expression by Myocardial Ischemia and Reperfusion |
| 3. 学会等名 The 84th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔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 | 小川 数馬 (Ogawa Kazuma) (30347471) | 金沢大学・新学術創成研究機構・教授 (13301) | |
| 研究分担者 | 柴 和弘 (Shiba Kazuhiro) (40143929) | 金沢大学・疾患モデル総合研究センター・教授 (13301) | |

| | 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 |
|-------|--------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 若林 大志 (Wakabayashi Hiroshi) | | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|