

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07663

研究課題名（和文）AQP4に対する高感度かつ選択的な高品質のPET薬剤の実用化

研究課題名（英文）Implementation of high-quality PET ligands with high sensitivity and selectivity for AQP4

研究代表者

豊原 潤（Toyohara, Jun）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：50425659

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、AQP4に対するPET薬剤[11C]TGN-020の標識合成法の改良を検討した。Cu(I)触媒を用いたボロン酸エステルの[11C]カルボキシル化反応を用いる方法では、一段階目の[11C]ニコチン酸を30%の収率で得たが、第一段階の反応試薬により、引き続きアミド結合生成反応が阻害された。中間体の粗精製を検討したが、反応阻害は避けられなかった。アミド結合生成反応について、縮合剤としてDMT-MMを使用することで、定量的に目的物が得られたため、第一段階目の反応をアルキルリチウムを用いた方法とし、極低温反応の外付けモジュールを設計した自動合成装置にインストールした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

AQP4に対するPET薬剤として[11C]TGN-020が提案されたが、標識反応において担体であるC02を添加するため、比放射能が低く、かつ収率が極めて低い(<1%)ため、実用的では無く、単独施設での臨床使用に限定されている。申請者はこれに対して、新しい標識合成方法や合成装置の改良を提案し、[11C]TGN-020について高比放射能化によるAQP4の検出感度の向上と放射化学的収率の増大により、サイクロトロン保有施設での利用促進に努力した。研究成果は道半ばではあるが、新規標識合成法の問題点や改良点が明らかとなり、実用化を目指した合成装置の改良も達成できた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the improvement of the labeling method of [11C]TGN-020 for AQP. In the method using the 11C-carboxylation reaction of boronate ester using a Cu(I) catalyst, [11C]nicotinic acid was obtained with a yield of 30% in the first step, but the reaction reagent in the first step inhibited the subsequent reaction of amide bond formation. We tried to purify the intermediate, but inhibition of the reaction was unavoidable. For the amide bond formation reaction, the target product was quantitatively obtained by using DMT-MM as the condensation reagent, so the first reaction was changed using the butyl lithium method, and an external module for the extremely low temperature reaction was designed and installed in the automated synthesis apparatus.

研究分野：放射性医薬品科学

キーワード：アクアポリン PET

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) アクアポリン (AQP) は水分子のみを通過させる膜蛋白質で、哺乳類の脳では、主に AQP4 が発現している。AQP4 は、脳脊髄液の循環に関与しているとされており、脳浮腫、精神疾患、炎症性脳疾患、神経変性疾患に対する新薬開発の新たな分子標的として注目されている。AQP4 の高次脳機能における役割の解明や創薬へ向けは、AQP4 に対するより深い理解が必要であり、AQP4 の機能を計測できる PET イメージング剤の開発が望まれている。

(2) これまでに、AQP4 に対する PET 薬剤として $[^{11}\text{C}]\text{TGN-020}$ が提案されたが (Nakamura et al. 2011)、標識反応において担体である CO_2 を添加するため、比放射能が低く、かつ収率が極めて低い (1%以下) ため、実用的ではない。

2. 研究の目的

(1) 本研究は、新しい標識合成方法を提案し、 $[^{11}\text{C}]\text{TGN-020}$ について高比放射能化による AQP4 の検出感度の向上と放射化学的収率の増大により、サイクロトロン保有施設での利用促進に努めることを最終目的とした。

(2) TGN-020 は脳脈絡叢に発現する AQP1 に対しても親和性があるため、選択性が悪い。これに対して、近年報告された ARE-270 は TGN-020 よりも AQP4 に対して高い親和性と選択性を有し (Farr et al. 2019) より高感度に AQP4 を検出できる PET 薬剤の候補と考えられたため、ARE-270 のトリフルオロメチル基に着目し、 $[^{18}\text{F}]\text{ARE-270}$ の合成を試みた。

3. 研究の方法

(1) $[^{11}\text{C}]\text{TGN-020}$ の標識合成方法の改良を行う。まず、Cu(I) 触媒によるボロン酸エステルの $[^{11}\text{C}]\text{カルボキシル化反応}$ (Riss et al. 2012) を用いて、 $[^{11}\text{C}]\text{TGN-020}$ の標識合成を検討した。さらに、臨床応用を目的として、自動合成装置による自動化についても検討した。

(2) $[^{18}\text{F}]\text{ARE-270}$ の標識合成法を確立するため、Cu(I) 触媒を用いた芳香族炭化水素の $[^{18}\text{F}]\text{トリフルオロメチル化反応}$ (Rühl et al. 2014) を用いた、 $[^{18}\text{F}]\text{ARE-270}$ の標識合成についての検討を行う。

4. 研究成果

(1) Cu(I) 触媒を用いたボロン酸エステルの $[^{11}\text{C}]\text{カルボキシル化反応}$ を用いて、中間体の $[^{11}\text{C}]\text{ニコチン酸}$ を合成した (図 1)。モレキュラーシーブにより $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ を濃縮した場合、反応容器への $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ のトラップ率 50%、ニコチン酸への反応効率 60% で $[^{11}\text{C}]\text{ニコチン酸}$ が得られた (図 2)。

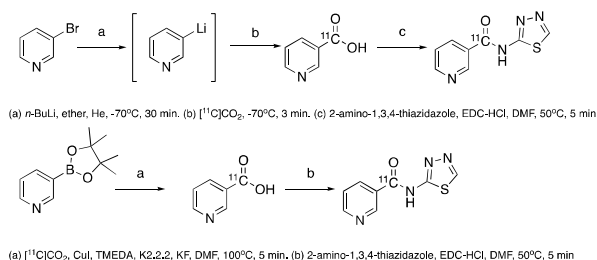


図 1. $[^{11}\text{C}]\text{TGN-020}$ の標識合成
上段：従来法、下段：本研究

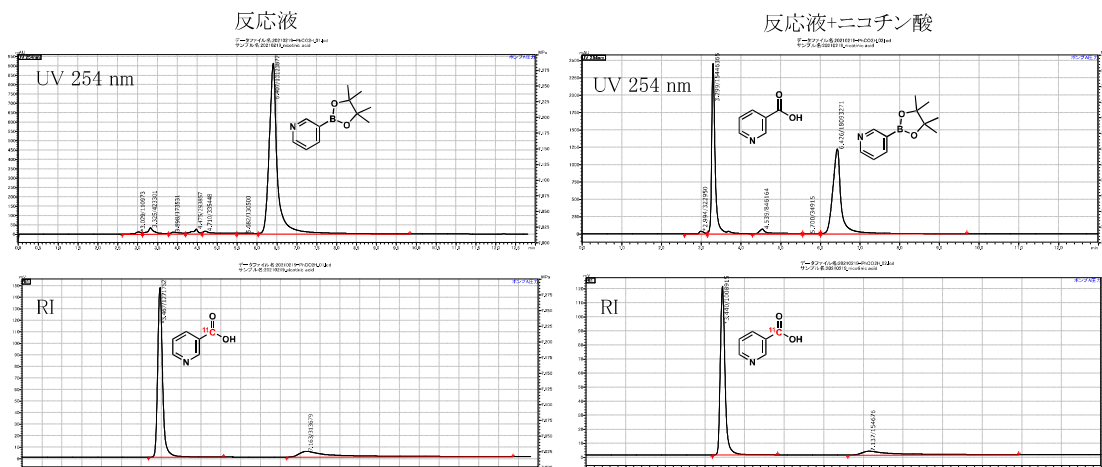


図 2. Cu(I) 触媒を用いた $[^{11}\text{C}]\text{ニコチン酸}$ の合成

次のアミド結合生成反応には、第一段階で使用する触媒の影響で反応が進行しなかった。そこで、第一段階の触媒が残存する条件下でのアミド結合生成反応についてさらに詳細に検討することとした。まず、縮合剤の検討を行ったところ、DMT-MM (100%) > EDC (48%) > HATU (4%) となり、縮合剤としては、DMT-MM が最適であった (表 1)。次に、一段階目のカルボキシル化反応から持ち込まれる触媒の影響を調べたところ、K222、KF、TMEDA 存在下で、アミド結合生成反応が <1% と極端に低下することが判明した (表 2)。これらの第一段階の反応から持ち込まれる触媒について、K222 と KF は 1/10、TMEDA は 1/100 までモル比を低下させるとアミド結合生成反応は阻害されなかったことから、固相抽出による中間体の粗精製が効果的であると思われた。しかしながら、固相抽出による [¹¹C]ニコチン酸の簡易精製の方法を種々の固相ならびに溶媒を用いて検討したが、必要十分な粗精製は得られなかった。

表 1. 縮合剤の検討

縮合剤	添加物	TGN-020 収率	溶媒
EDC	なし	47.5%	DMF 0.2mL
DMT-MM	なし	104.8%	DMF 0.2mL
HATU (DMF)	なし	3.0%	DMF 0.2mL
HATU (THF)	なし	3.5%	DMF 0.1mL + THF 0.1mL
EDC	あり	0.1%	DMF 0.3mL
DMT-MM	あり	0.8%	DMF 0.3mL
HATU (DMF)	あり	0.6%	DMF 0.3mL

試薬量：ニコチン酸 (3 μ mol)、アミン (6 μ mol)、縮合剤 (12 μ mol)
 添加物：K222、KF (17 μ mol)、TMEDA (250 μ mol)
 反応条件：60、5分

表 2. 第一反応残存触媒の影響

添加物	量 (μ mol)	TGN-020 収率	溶媒
なし	0	55.2%	DMF 0.1mL
+KF	17	1.8%	DMF 0.1mL + H ₂ O 0.05mL
+KF \times 0.1	1.7	72.7%	DMF 0.1mL + H ₂ O 0.05mL
+K222	17	9.5%	DMF 0.2mL
+K222 \times 0.1	1.7	74.9%	DMF 0.11mL
+TMEDA	250	1.4%	DMF 0.1mL
+TMEDA \times 0.1	25	10.2%	DMF 0.1mL
+TMEDA \times 0.01	2.5	71.7%	DMF 0.1mL
+TMEDA, HCl	250, 510	0.1%	DMF 0.1mL + 6M HCl 0.085mL
+TMEDA, HCl	250, 490	0.1%	DMF 0.1mL + 6M HCl 0.082mL

試薬量：ニコチン酸 (3 μ mol)、アミン (6 μ mol)、縮合剤 (DMT-MM; 12 μ mol)
 添加物：K222、KF (17 μ mol)、TMEDA (250 μ mol)、6M HCl
 反応条件：60、5分

以上の結果から、第一段階の反応として、再度オリジナルの方法であるアルキルリチウム触媒を用いた方法で再検討することとした。アルキルリチウムのクエンチング方法については、久保らが報告した塩酸やアセトンを用いる方法が採用可能であると思われた。しかしながら、アルキルリチウムを用いる反応には、極低温での標識操作が求められ、合成装置も対応していなかったことから、新たに追加で極低温反応モジュールを設計・インストールした (写真：AMS 規格社製)。

(2) [¹⁸F]ARE-270 の標識合成は、Hubian et al. (2013) による [¹⁸F]トリフルオロメチル銅錯体と芳香族ヨウ素化合物のクロスカップリングを用いた [¹⁸F]ARE-270 の標識合成を計画した。サリチル酸とアニリンの酸塩化物を用いた縮合反応で、標準品の ARE-270 を 70%、標識前駆体のヨウ素体を 35% の収率で得た。次に、モデル化合物のヨードベンゼンを用いて銅触媒量の最適化を行い (図 3、表 3) 次に目的化合物の合成を試みた。ARE-270 の標識合成は対応するヨウ素体を ¹⁸F 標識トリフルオロメチル基へと変換する標識合成を試みたが、副生成物が主に生成した。Hubian et al. (2013) による方法では、加熱条件が過酷であるため、基質によっては分解が促進されることが明らかとなった。



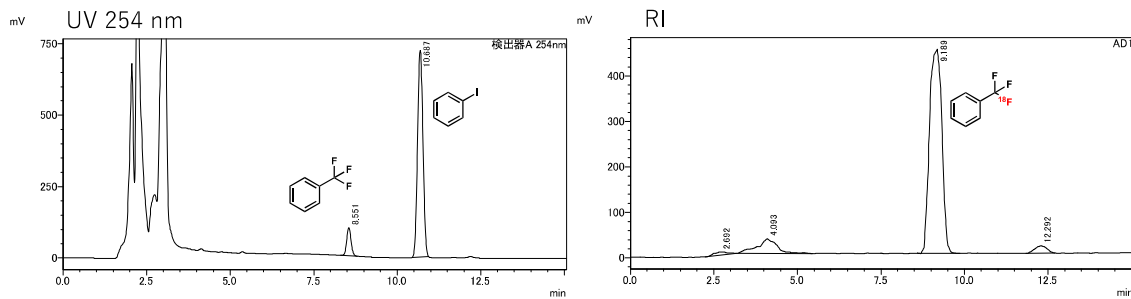


図 3. モデル化合物ヨードベンゼンの $[^{18}\text{F}]\text{CF}_3$ 標識

表 3. 銅触媒量の最適化

銅触媒	量	$[^{18}\text{F}]\text{CF}_3\text{-Bz}$ 収率
CuBr	5mg	21%
CuBr	11mg	60%
CuBr	22mg	86%

試薬量：ヨードベンゼン (0.04 μmol)、 CHF_2I (0.17 μmol)、DIPEA (0.06 μmol)

添加物：K222 (0.04 μmol)、 KHC03 (0.01 μmol)

反応条件：145、10分

(3) 評価系として用いる AQP4K0 マウスについては、研究分担者の森田の協力を得て導入の準備を開始し、必要な手続き(遺伝子組換え実験申請、動物実験申請)を終え、AQP4K0 マウスの導入を行った。

<引用文献>

Farr et al. Functionalized phenylbenzamides inhibit aquaporin-4 reducing cerebral edema and improving outcome in two models of CNS injury. *Neuroscience*. 2019;404:484-98.

Nakamura et al. Development of a novel ligand, $[^{11}\text{C}]\text{TGN-020}$, for aquaporin 4 positron emission tomography imaging. *ACS Chem Neurosci*. 2011;2(10):568-71.

Riss et al. Cu(I)-catalyzed ^{11}C carboxylation of boronic acid esters: a rapid and convenient entry of ^{11}C -labeled carboxylic acids, esters, and amides. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2012;51(11):2698-702.

Rühl et al. Cu(I)-mediated ^{18}F -trifluoromethylation of arenes: rapid synthesis of ^{18}F -labeled trifluoromethyl arenes. *Chem Commun (Camb)*. 2014;50(45):6056-9.

Hubian et al. A broadly applicable $[^{18}\text{F}]$ trifluoromethylation of aryl and heteroaryl iodides for PET imaging. *Nat Chem*. 2013;5(11):941-4.

久保均 他. 臨床応用に資する $[^{11}\text{C}]\text{TGN-020}$ の迅速かつ高収量な製造合成法の開発. 令和2年度新潟大学脳研究所「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」共同利用・共同研究報告書

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yanai Shuichi, Tago Tetsuro, Toyohara Jun, Arasaki Tomoko, Endo Shogo	4. 巻 13
2. 論文標題 Reversal of spatial memory impairment by phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol is associated with reduced neuroinflammation and increased cerebral glucose uptake in aged male mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	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) 10.3389/fphar.2022.1031637	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 Toyohara Jun, Al-Qahtani Mohammed, Huang Ya-Yao, Cazzola Emiliano, Todde Sergio, Furumoto Shozo, Mikolajczak Renata, Decristoforo Clemens, Gillings Nic, Yang Min, Reilly Raymond, Duatti Adriano, Denkova Antonia, Schirmacher Ralf, Carlucci Giuseppe, Seimbille Yann, Liu Zhaofei, Ellis Beverley, Cornelissen Bart T, 他2名	4. 巻 7
2. 論文標題 Highlight selection of radiochemistry and radiopharmacy developments by editorial board	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry	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) 10.1186/s41181-022-00177-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 Ishibashi Kenji, Miura Yoshiharu, Tago Tetsuro, Toyohara Jun, Higashihara Mana, Iwata Atsushi, Ishii Kenji	4. 巻 47
2. 論文標題 Distribution Pattern of the Monoamine Oxidase B Ligand, 18F-THK5351, in the Healthy Brain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 e489 ~ e495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.00000000000004272	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 Imabayashi Etsuko, Ishii Kenji, Toyohara Jun, Wagatsuma Kei, Sakata Muneyuki, Tago Tetsuro, Ishibashi Kenji, Kojima Narumi, Kohda Noriyuki, Tokumaru Aya M., Kim Hunkyung	4. 巻 14
2. 論文標題 Possibility of Enlargement in Left Medial Temporal Areas Against Cerebral Amyloid Deposition Observed During Preclinical Stage	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	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) 10.3389/fnagi.2022.847094	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 Wagatsuma Kei, Miwa Kenta, Kamitaka Yuto, Koike Emiya, Yamao Tensho, Yoshii Tokiya, Kobayashi Rinya, Nezu Shogo, Sugamata Yuta, Miyaji Noriaki, Imabayashi Etsuko, Ishibashi Kenji, Toyohara Jun, Ishii Kenji	4. 巻 -
2. 論文標題 Determination of optimal regularization factor in Bayesian penalized likelihood reconstruction of brain PET images using [18F]FDG and [11C]PiB	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Physics	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) 10.1002/mp.15593	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 Ishibashi Kenji, Miura Yoshiharu, Wagatsuma Kei, Toyohara Jun, Ishiwata Kiichi, Ishii Kenji	4. 巻 37
2. 論文標題 Adenosine A2A Receptor Occupancy by Caffeine After Coffee Intake in Parkinson's Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 853 ~ 857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.28897	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 Yamamoto Yumi, Tago Tetsuro, Toyohara Jun, Saito Yohei, Yamamoto Fumihiko	4. 巻 45
2. 論文標題 Radiosynthesis and in Vivo and ex Vivo Evaluation of Isomeric [11C]methoxy Analogs of Nimesulide as Brain Cyclooxygenase-2-Targeted Imaging Agents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 94 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00608	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 Toyohara Jun, Sakata Muneyuki, Wagatsuma Kei, Tago Tetsuro, Ishibashi Kenji, Ishii Kenji, Elsinga Philip, Ishiwata Kiichi	4. 巻 36
2. 論文標題 Test-retest reproducibility of cerebral adenosine A2A receptor quantification using [11C]preladenant	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 15 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01678-5	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 Toyohara Jun, Sakata Muneyuki, Ishibashi Kenji, Mossel Pascale, Imai Masamichi, Wagatsuma Kei, Tago Tetsuro, Imabayashi Etsuko, Colabufo Nicola A., Luurtsema Gert, Ishii Kenji	4. 巻 35
2. 論文標題 First clinical assessment of [18F]MC225, a novel fluorine-18 labelled PET tracer for measuring functional P-glycoprotein at the blood-brain barrier	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 1240 ~ 1252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01666-9	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 Norikane Takashi, Mitamura Katsuya, Yamamoto Yuka, Hatakeyama Tetsuhiro, Miyake Keisuke, Toyohara Jun, Nishiyama Yoshihiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Correlation of 4 -[methyl-11C]-thiothymidine PET with Ki-67 immunohistochemistry separately in patients with newly diagnosed and recurrent gliomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine Communications	6. 最初と最後の頁 1322 ~ 1327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MNM.0000000000001463	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 Garcia-Varela Lara, Vallez Garcia David, Aguiar Pablo, Kakiuchi Takeharu, Ohba Hiroyuki, Harada Norihiro, Nishiyama Shingo, Tago Tetsuro, Elsinga Philip H., Tsukada Hideo, Colabufo Nicola A., Dierckx Rudi A. J. O., van Waarde Aren, Toyohara Jun, Boellaard Ronald, Luurtsema Gert	4. 巻 48
2. 論文標題 Head-to-head comparison of (R)-[11C]verapamil and [18F]MC225 in non-human primates, tracers for measuring P-glycoprotein function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	6. 最初と最後の頁 4307 ~ 4317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00259-021-05411-2	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 Mossel Pascale, Garcia Varela Lara, Arif Wejdan M., van der Weijden Chris W. J., Boersma Hendrikus H., Willemsen Antoon T. M., Boellaard Ronald, Elsinga Philip H., Borra Ronald J. H., Colabufo Nicola A., Toyohara Jun, de Deyn Peter Paul, Dierckx Rudi A. J. O., Lammertsma Adriaan A., Bartels Anna L., Luurtsema Gert	4. 巻 48
2. 論文標題 Evaluation of P-glycoprotein function at the blood-brain barrier using [18F]MC225-PET	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	6. 最初と最後の頁 4105 ~ 4106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00259-021-05419-8	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 該当する

1. 著者名 Norikane Takashi, Mitamura Katsuya, Yamamoto Yuka, Maeda Yukito, Tanaka Kenichi, Hatakeyama Tetsuhiro, Miyake Keisuke, Toyohara Jun, Nishiyama Yoshihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Correlation of 4-[methyl-11C]-thiothymidine PET with Gd-enhanced and FLAIR MRI in patients with newly diagnosed glioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EJNMMI Research	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) 10.1186/s13550-021-00785-8	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 Hotta Masatoshi, Minamimoto Ryogo, Toyohara Jun, Nohara Kyoko, Nakajima Kazuhiko, Takase Kei, Yamada Kazuhiko	4. 巻 48
2. 論文標題 Efficacy of cell proliferation imaging with 4DST PET/CT for predicting the prognosis of patients with esophageal cancer: a comparison study with FDG PET/CT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	6. 最初と最後の頁 2615 ~ 2623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00259-020-05179-x	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 -

[学会発表] 計34件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Toyohara J
2. 発表標題 Experience of GMP for investigational products in academic research institute.
3. 学会等名 IAEA regional training course on good manufacturing practice (GMP) and radiation safety aspects of radiopharmaceutical production using medical cyclotron (IAEA/RCA RAS6097) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tago T, Toyohara J, Ishii K
2. 発表標題 Radiosynthesis and biological evaluation of a nicotinic acid hydroxamate derivative as a radioligand for HDAC6 PET imaging.
3. 学会等名 International symposium on radiopharmaceutical sciences. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toyohara J
2. 発表標題 PET imaging of neuroinflammation
3. 学会等名 Japan-Korea joint symposium in the 45th annual meeting of the japan society for biomedical gerontology (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsubara T, Murayama S, Ihara R, Higashihara M, Nishina Y, Kanemaru K, Iwata A, Arai T, Kameyama M, Tokumaru AM, Imabayashi E, Ishibashi K, Toyohara J, Saito Y, Ishii K
2. 発表標題 Comparative pathological study of carbon-11 labeled pittsburgh compound-B PET centiloid scale and amyloid beta deposition in postmortem brains
3. 学会等名 Alzheimer ' s association international conference 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Imabayashi E, Ishii K, Toyohara J, Kojima N, Tago T, Sakata M, Wagatsuma K, Ishibashi K, Tokumaru AM, Kim H
2. 発表標題 Amyloid accumulation in medial temporal area starts in MCI stage in [18F]flutemetamol PET
3. 学会等名 Alzheimer ' s association international conference 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Imabayashi E, Ishii K, Toyohara J, Kojima N, Tago T, Sakata M, Wagatsuma K, Ishibashi K, Tokumaru AM, Kim H
2. 発表標題 Regional cerebral atrophy correlate with amyloid accumulation in preclinical Alzheimer ' s disease
3. 学会等名 Alzheimer ' s association international conference 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishibashi, K, Miura Y, Kamitaka Y, Tago T, Sakata M, Toyohara J, Ishii K
2. 発表標題 Occupancy of adenosine A2A receptors after coffee intake in patients with Parkinson ' s disease
3. 学会等名 The 13th congress of the world federation of nuclear medicine and biology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 豊原潤
2. 発表標題 放射性薬剤の製造と品質管理
3. 学会等名 第21回日本核医学会春季大会放射性医薬品エキスパートセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ishibashi K, Onishi A, Kamitaka Y, Tago T, Sakata M, Toyohara J, Ishii K
2. 発表標題 Longitudinal changes in 18F-FDG uptake in two elderly patients with Alzheimer ' s disease
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 多胡哲郎、豊原潤、石井賢二
2. 発表標題 新規脳内HDAC6 PETイメージングプローブの開発
3. 学会等名 第62回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今林悦子、豊原潤、坂田宗之、石橋賢士、上高祐人、石井賢二
2. 発表標題 [18F] Flutemetamol によるアミロイドPET定量化のためのアルゴリズム開発について
3. 学会等名 第62回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今林悦子、豊原潤、多胡哲郎、坂田宗之、我妻慧、石橋賢士、石井賢二
2. 発表標題 プレクリニカル期アルツハイマー病のアミロイド蓄積に相関する大脳皮質の萎縮について
3. 学会等名 第62回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今林悦子、豊原潤、多胡哲郎、坂田宗之、我妻慧、石橋賢士、石井賢二
2. 発表標題 [18F] Flutemetamol によるアミロイドPETの軽度認知障害期における側頭葉内側部の集積について
3. 学会等名 第62回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂田宗之、上高祐人、甲木章枝、川上弘文、我妻慧、織田圭一、石橋賢士、多胡哲郎、豊原潤、石井賢二
2. 発表標題 アミロイドPETにおけるデータ駆動短時間フレーム体動補正法の検討
3. 学会等名 第62回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	日浦幹夫、坂田宗之、高橋正樹、野澤亮太、梅森勉、太田潔、福田信、布村仁一。吉田健太郎、鄭健錫、片山容一
2. 発表標題	Executive control network領域の脳血流量と神経心理検査cut-off値との関連性；123IMP SPECTとautomated anatomical labellingを活用した解析
3. 学会等名	第31回東北脳SPECT研究会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	日浦幹夫、坂田宗之、成相直、石橋賢士、我妻慧、多胡哲郎。豊原潤、石井賢二、片山容一
2. 発表標題	有酸素運動の強度変化に伴う前頭葉皮質における脳血流酸素代謝カップリングの考察
3. 学会等名	第65回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	今林悦子、豊原潤、多胡哲郎、坂田宗之、石橋賢士、石井賢二
2. 発表標題	[18F]flutemetamolの軽度認知障害期における側頭葉内側部集積について
3. 学会等名	第41回日本認知症学会学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	今林悦子、豊原潤、多胡哲郎、坂田宗之、石橋賢士、石井賢二
2. 発表標題	プレクリニカル期およびMCI期におけるアミロイド蓄積に相関する大脳皮質の萎縮について
3. 学会等名	第41回日本認知症学会学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 豊原潤、多胡哲郎、西野浩輔、酒井昌成、石井賢二
2. 発表標題 選択的モノアミンオキシゲナーゼB結合リガンド[18F]SMBT-1の臨床使用に向けた多目的合成装置による製造法の検討
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 多胡哲郎、豊原潤、石井賢二
2. 発表標題 PET用HDAC6イメージングプローブ[18F]FSW-100の自動合成最適化
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tago T, Toyohara J, Ishii K
2. 発表標題 Radiosynthesis and preliminary evaluation of a novel 18F-labeled probe for PET imaging of HDAC6 in the brain
3. 学会等名 The 11th China-Japan-Korea Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiura M, Nariai T, Sakata M, Toyohara J, Ishibashi K, Wagatsuma K, Ishii K, Katayama Y
2. 発表標題 Characteristics of cerebral blood flow elicited by exercise intervention for patients with hypertension and uschemic cerebrovascular disease
3. 学会等名 Sporst, Medicine and Health Summit (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊原潤
2. 発表標題 放射性薬剤の製造と品質管理
3. 学会等名 第21回日本核医学会春季大会放射性医薬品エキスパートセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ishibashi K, Miura Y, Tago T, Wagatsuma K, Sakata M, Toyohara J, Ishii K
2. 発表標題 Occupancy of adenosine A2A receptors after long term use of istradefylline in Parkinson's disease
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 劉紫昀、ソウエイソウ、多胡哲郎、西岡成汰、熊添基文、岩井久美子、平野圭市、立花宏文、豊原潤、田中浩士
2. 発表標題 ネオペンチル標識基を利用するラジオセラノスティクス薬剤の合成研究
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第15回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 多胡哲郎、豊原潤、ソウエイソウ、田中浩士
2. 発表標題 18F-標識ネオペンチル側鎖を有する化合物の固相抽出精製法による標識合成
3. 学会等名 第4回日本核医学会分科会放射性医薬品科学研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊原潤、坂田宗之、石橋賢士、我妻慧、多胡哲郎、今林悦子、Nicola Colabufo、Gert Luurtsema、石井賢二
2. 発表標題 新規P-糖タンパク質イメージング剤[18F]MC225の初期臨床評価
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊原潤、坂田宗之、石橋賢士、我妻慧、多胡哲郎、今井昌康、Nicola Colabufo、Gert Luurtsema、石井賢二
2. 発表標題 新規P-糖タンパク質イメージング剤[18F]MC225の全身PET計測による被ばく線量評価
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今林悦子、石井賢二、豊原潤、坂田宗之、我妻慧、石橋賢士、多胡哲郎、徳丸阿弥、小島成美、金憲経
2. 発表標題 プレクリニカル期アルツハイマー病における側頭葉内側部の容積について
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田宗之、我妻慧、織田圭一、今林悦子、上高祐人、石橋賢士、多胡哲郎、豊原潤、石井賢二
2. 発表標題 SPMを用いた脳FDG画像の統計比較における新旧機種の機種間差補正の検討
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tago T, Toyohara J, Ishii K
2. 発表標題 Development of a PET probe for histone deacetylase 6 in the brain
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石橋賢士、我妻慧、多胡哲郎、坂田宗之、豊原潤、石井賢二
2. 発表標題 Istradefylline長期内服によるアデノシンA2A受容体占拠率
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松原知康、齊藤祐子、村山繁雄、新井富生、井原涼子、東原真奈、仁科裕史、金丸和富、岩田淳、亀山征史、今林悦子、徳丸阿耶、石橋賢士、豊原潤、石井賢二
2. 発表標題 11C-PiB PETを実施した22剖検例におけるCentiloidと病理診断との対比
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今林悦子、石井賢二、豊原潤、坂田宗之、我妻慧、石橋賢士、多胡哲郎、徳丸阿耶、小島成実、小林洋大、甲田哲之、金憲経
2. 発表標題 高齢者地域コホートにおける脳内アミロイド蓄積と局所脳容積について
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021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	森田 光洋 (Morita Mitsuhiro) (50297602)	神戸大学・理学研究科・准教授 (14501)	

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
---------	---------