

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293260

研究課題名(和文) 精神神経疾患の個体差を克服する個別化薬物療法に有用な分子標的放射性診断薬の開発

研究課題名(英文) Development of a molecular targeted radiolabeled diagnostic agent useful for personalized drug therapy of psychoneurotic diseases

研究代表者

川井 恵一 (KAWAI, Keiichi)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：30204663

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、精神神経疾患薬物療法の最適化を目的として、疾患モデル動物に種々の治療薬を投与し、神経機能に関連する放射性プローブを用いたイメージングにより同一個体における機能変化を評価するとともに、脳内遺伝子発現レベルの変化を解析し、薬効の個体差要因を検討した。さらに、治療効果に大きく影響する薬物代謝酵素活性や薬物動態の個体差要因となる機能性分子活性変動を患者個々に解析し、個別化薬物療法の基盤を与える新規分子標的放射性画像診断薬の開発を試みた。

研究成果の概要(英文)：In this study, in order to optimize drug therapy for psychoneurotic diseases, various therapeutic agents were administered to diseased model animals, functional changes in the same individual were evaluated by imaging using a radioactive probe related to nerve function, Changes in gene expression levels in the brain were analyzed, and factors of individual differences in efficacy were examined. In addition, the individual changes of functional molecular activity as an individual difference factor of drug metabolizing enzyme activity and pharmacokinetics were analyzed, and development of a novel biomolecule-targeted radiopharmaceutical that gives the basis of individualized drug therapy were attempted.

研究分野：放射性薬品学

キーワード：精神神経疾患 遺伝子発現解析 治療効果 個体差要因 薬物代謝酵素活性 分子イメージング 個別化薬物療法 放射性画像診断薬

## 1. 研究開始当初の背景

うつ病をはじめとする精神疾患やアルツハイマー型認知症等の神経変性疾患は今世紀に入って急増しており、WHOのMental Health年鑑2011では、その患者数が4億5000万人に達すると報告されている。特に一過性の悲嘆反応や適応障害など軽度のうつ状態まで考慮すると相当数の潜在的予備群の存在が指摘されている。また、うつ病と診断された患者でも、その症状は多様であり、個々の疾患に対する治療方針の根拠がないまま、医師の経験に基づいた薬物療法が開始される。これらの薬効には個人差が大きく、期待された効果とは異なる変化が生じることも多いが、その改善傾向や精神的依存から、当初の投薬を継続したまま新たな処方開始され、長期間にわたる多剤併用となる場合も少なくない。

申請者らはこれまでに神経変性疾患モデル動物における発症過程をドーパミン神経機能と関連するPET製剤を用いて解析し、特に行動薬理試験では判定の困難な処置後早期から生じる一部の神経機能変化を検出し得ることを見出した。また、線条体の無処置側対処置側集積比は、行動薬理試験による破壊判定に先駆けてD2レセプターでは有意に増加し、ドーパミン動態は低下する傾向が確認された。一方、精神神経疾患に対する薬物療法の治療効果に関しては、特定のPET標識薬物の脳内移行性を指標とする最適化の試みは開始されているものの、その薬効成分に限定した情報を与えていない。本研究では、治療薬の選択・治療効果予測や投与設計の個別化に関与する共通性の高い機能的指標・個体差要因を明らかにするために、特に薬物投与によって誘導化される機能性分子の発現変動に注目し、分子イメージング的アプローチによって薬物の脳移行性や細胞内滞留及び脳血液関門の実態である薬物の細胞外排出輸送を司る薬物トランスポーターの発現量や輸送活性情報を取得することにより、その個別化薬物療法最適化の基盤を確立する。

さらに、個別化薬物療法の最適化においては、肝臓などの薬物代謝酵素活性は薬物動態に大きく影響する点で重要である。特に、抗うつ薬や抗精神病薬はCYP2D6の代表的基質であり、例えばイミプラミンのようにCYP2D6の多型によって、常用量に6倍の補正が必要なものも存在する。このCYPのように、薬物動態に大きく影響することが既に知られている薬物代謝酵素活性は、精神神経疾患に対する薬物療法において共通性の高い個体差要因であり、併用薬などの競合による見かけの変動も含めて、これらの機能情報は薬物療法の個別化・最適化に大きく寄与する。申請者らは、肝臓などの排泄性代謝組織の薬物代謝酵素活性に依存した動態を示す分子イメージング法を考案して、特許を出願した[日本国特許：特願2012-044231, 2012]。本研究では、この新規生体内薬物代謝酵素活性イメージング法に適した分子標的放射性診断薬の開発も試みる。

## 2. 研究の目的

個体差の大きい精神神経疾患に対する薬物療法の治療効果や副作用の有無を予測できる診断指標を明らかにすることは、薬物療法の個別化・適正化に必須である。本研究では、精神神経疾患薬物療法の最適化を目的として、疾患モデル動物に種々の治療薬を投与し、神経機能に関連する放射性プローブを用いたイメージングにより同一個体における機能変化を評価するとともに、脳内遺伝子発現レベルの変化を解析し、行動薬理・免疫組織化学的評価との比較により、薬効の個体差要因を明らかにする。また、遺伝子解析結果から薬物投与による誘導化が確認された機能性分子の安定発現細胞やベシクルを分子標的プローブのスクリーニング評価に利用する。さらに、治療効果に大きく影響する薬物代謝酵素活性や薬物動態の個体差要因となる機能性分子活性変動を患者個々に解析し、薬物療法の汎用的基盤を与える新規分子標的放射性診断薬の開発を試みる。

## 3. 研究の方法

これまでに精神疾患・神経変性モデル動物の発症過程及び移植後機能回復過程における神経機能変化の評価とともに、神経変性や移植後の機能性分子の遺伝子発現レベルを網羅的に解析し得る研究体制を構築した。本研究では、同様の手技を薬物投与モデル動物に適用し、以下の分子生物学的方法論を駆使して遺伝子発現を指標に薬物による誘導化など薬物療法個別化要因となる機能性分子を明らかにし、当該機能性分子の患者個々における機能を定量解析し得る新規放射性診断薬を開発する。

- 1) 薬物の脳移行性・細胞内滞留・細胞外排出に関与する機能性分子の遺伝子発現解析と機能変化測定
- 2) 薬物体内動態の個体差要因となり得ることが確認された機能性分子遺伝子発現レベルの定量評価
- 3) 薬物投与により誘導化を確認したトランスポーターの安定発現細胞/ベシクルによる分子標的プローブのトランスポーター親和性評価
- 4) 薬物治療効果に影響する薬物代謝酵素活性を患者個々に解析し得る分子標的放射性診断薬の開発

標的機能性分子の遺伝子発現レベル解析に関しては、既にヒト培養癌細胞を対象として、DNAチップを用いた発現レベル解析及びリアルタイムPCR(qPCR)による中性アミノ酸トランスポーター遺伝子の定量解析を実施してきた。本研究では、薬物投与モデル動物のマイクロアレイ解析を網羅的に解析し、癌細胞での高発現を確認したトランスポーターの強制発現細胞/ベシクルを分子プローブのスクリーニングに応用し、薬物治療時に特異的に高発現が認められるトランスポーターに親和性を示す標識分子標的プローブを選択する。

このように、薬物の組織移行・滞留及び細胞外排出輸送に關与する薬物トランスポーター発現量や輸送機能変化を実測することに加え、各機能性分子の安定発現系を用いて分子標的プローブの親和性を直接的に評価していくことから、本研究の目的とする治療効果予測や個体差の指標となる機能性分子の患者個々における機能情報を取得し得る診断法を提唱する。

#### 4. 研究成果

本研究では、精神神経疾患薬物療法の最適化を目的として、神経機能に關連する放射性プローブを用いたイメージングにより同一個体における機能変化を評価するとともに、脳内遺伝子発現レベルの変化を解析し、薬効の個体差要因を明らかにする。さらに、治療効果に大きく影響する薬物代謝酵素活性や薬物動態の個体差要因となる機能性分子活性変動を患者個々に解析し、個別化薬物療法の基盤を与える新規分子標的放射性診断薬の開発を試みた。

これまでの検討において、偏側神経破壊パーキンソン病モデルラットの発症過程における脳内ドーパミン神経機能変化をドーパミンレセプターリガンドなどの PET 製剤により解析した結果、線条体の D2 レセプターでは急性期から顕著に増加するなど行動薬理試験や免疫染色解析結果と相關する変化を示した。また、薬物投与モデルラットにおける神経機能変化の評価も実施する (Neurosci Lett, 496:90-94, 2011) とともに、移植部位や薬物投与後の疾患部位における遺伝子発現レベルを網羅的に解析し、神経機能に關連する機能性分子発現レベルと神経機能変化との關連を報告した [雑誌論文: 15]。

さらに、薬効の個体差要因である肝臓などの薬物代謝酵素活性を測定する目的で、新たに考案した分子イメージング法 (日本国特許第 6124273 号, 2017) に基づき、肝臓からの胆汁排泄機序の評価法を確立した [雑誌論文: 20]。また、脳血流測定剤である  $^{123}\text{I}$ -IMP のヒト肝ミクロゾームおよび組み換えヒト CYP による代謝物を解析した結果、IMP の肝臓中第一反応代謝酵素は CYP2C19 であることを明らかにし (Drug Metab. Dispos., 40:843-846, 2012)、その酵素活性測定法を考案した [雑誌論文: 13]。さらに、生体内薬物代謝酵素活性を画像診断により個別に測定し得るに必要な条件を満たす候補標識化合物を合成し、その画像診断薬としての有用性を評価した (論文投稿中)。

#### 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)

1) Kagawa S., Nishii R., Higashi T., Yamauchi H., Ogawa E., Okudaira H., Kobayashi M., Yoshimoto M., Shikano N., Kawai K.: Relationship between [ $^{14}\text{C}$ ]MeAIB Uptake and Amino Acid Transporter Family Gene Expression Levels or Proliferative Activity in a Pilot Study in Human Carcinoma Cells: Comparison with [ $^3\text{H}$ ]Methionine Uptake.

*Nucl. Med. Biol.*, **49**: 8-15, 2017 (reviewed).

- 2) Matsuura Y., Yamashita A., Zhao Y., Iwakiri T., Yamasaki K., Sugita C., Koshimoto C., Kitamura K., Kawai K., Tamaki N., Zhao S., Kuge Y., Asada Y.: Altered Glucose Metabolism and Hypoxic Response in Alloxan-induced Diabetic Atherosclerosis in Rabbits. *PLoS One*, **12**: e0175976, DOI: 10.1371/journal.pone.0175976, 2017 (reviewed).
- 3) Kobayashi M., Mizutani A., Nishi K., Nakajima S., Shikano N., Nishii R., Fukuchi K., Kawai K.: Difference in Accumulation and the Transport Mechanism of L- and D-Methionine in High- and Low-Grade Human Glioma Cells. *Nucl. Med. Biol.*, **44**: 78-82, 2017 (reviewed).
- 4) Ono M., Baden A., Okudaira H., Kobayashi M., Kawai K., Oka S., Yoshimura H.: Assessment of Amino Acid/Drug Transporters for Renal Transport of [ $^{18}\text{F}$ ]Fluciclovine (*anti*-[ $^{18}\text{F}$ ]FACBC) *in vitro*. *Int. J. Mol. Sci.*, **17**: 1730, 2016 (reviewed).
- 5) Kobayashi M., Matsunari I., Nishi K., Mizutani A., Miyazaki Y., Ogai K., Sugama J., Shiba K., Kawai K., Kinuya S.: Simultaneous Acquisition of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - and  $^{123}\text{I}$ -labeled Radiotracers using a Preclinical SPECT Scanner with CZT Detectors. *Ann. Nucl. Med.*, **30**: 263-271, 2016 (reviewed).
- 6) Ogata K., Takamura N., Tokunaga J., Ikeda T., Setoguchi N., Tada K., Yamasaki T., Nishio T., Kawai K.: A Novel Injection Strategy of Flurbiprofen-axetil by Inhibiting Protein Binding with 6-Methoxy-2-naphthylacetic Acid. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacok.*, **41**: 179-186, 2016 (reviewed).
- 7) Ono M., Oka S., Okudaira H., Nakanishi T., Mizokami A., Kobayashi M., Schuster D.M., Goodman M.M., Shirakami Y., Kawai K.: [ $^{14}\text{C}$ ]Fluciclovine (alias *anti*-[ $^{14}\text{C}$ ]FACBC) Uptake and ASCT2 Expression in Castration-resistant Prostate Cancer Cells. *Nucl. Med. Biol.*, **42**: 887-892, 2015 (reviewed).
- 8) Kobayashi M., Mori T., Tsujikawa T., Ogai K., Sugama J., Kiyono Y., Kawai K., Okazawa H.: Comparison of Image Quality with  $^{62}\text{Cu}$  and  $^{64}\text{Cu}$ -labeled Radiotracers in Positron Emission Tomography Whole-body Phantom Imaging. *Hell. J. Nucl. Med.*, **18**: 103-107, 2015 (reviewed).
- 9) Kobayashi M., Nishii R., Shikano N., Flores II L.G., Mizutani A., Ogai K., Sugama J., Nagamachi S., Kawai K.: Development of Radioiodine-labeled 4-Hydroxyphenylcysteamine for Specific Diagnosis of Malignant Melanoma. *Nucl. Med. Biol.*, **42**: 536-540, 2015 (reviewed).
- 10) Mizutani A., Matsunari I., Kobayashi M., Nishi K., Fujita W., Miyazaki Y., Nekolla S.G., Kawai K.: Impact of Injection Dose, Post-reconstruction Filtering, and Collimator Choice on Image Quality of Myocardial Perfusion SPECT using Cadmium-zinc Telluride Detectors in the Rat. *EJNMMI Physics*, **2**: 7, DOI: 10.1186/s40658-015-0111-6, 2015 (reviewed).
- 11) Ogura M., Shikano N., Nakajima S., Sagara J., Yamaguchi N., Kusanagi K., Okui Y., Mizutani A., Kobayashi M., Kawai K.: A Strategy for Improving FDG Accumulation for Early Detection of Metastasis from Primary Pancreatic Cancer: Stimulation of the Warburg Effect in

- AsPC-1 Cells. *Nucl. Med. Biol.*, **42**: 475-481, 2015 (reviewed).
- 12) Taguchi K., Chuang V.T., Yamasaki K., Urata Y., Tanaka R., Anraku M., Seo H., Kawai K., Maruyama T., Komatsu M., Otagiri M.: Cross-linked Human Serum Albumin Dimer has the Potential for Use as a Plasma-retaining Agent for the Fatty Acid-conjugated Antidiabetic Drugs. *J. Pharm. Pharmacol.*, **67**: 255-263, 2015 (reviewed).
  - 13) Nishi K., Mizutani A., Shikano N., Fujita K., Kobayashi M., Ono M., Nishii R., Sasaki Y., Kinuya S., Kawai K.: In Vivo Radioactive Metabolite Analysis for Individualized Medicine: A Basic Study of a New Method of CYP Activity Assay using <sup>123</sup>I-IMP. *Nucl. Med. Biol.*, **42**: 171-176, 2015 (reviewed).
  - 14) Okudaira H., Oka S., Ono M., Nakanishi T., Schuster D.M., Kobayashi M., Goodman M.M., Tamai I., Kawai K., Shirakami Y.: Accumulation of *trans*-1-Amino-3-<sup>18</sup>F-fluorocyclobutanecarboxylic Acid in Prostate Cancer due to Androgen-induced Expression of Amino-acid Transporters. *Mol. Imaging Biol.*, **16**: 756-764, 2014 (reviewed).
  - 15) Takeda R., Ishida Y., Ebihara K., Abe H., Matsuo H., Ikeda T., Koganemaru G., Kuramashi A., Funahashi H., Magata Y., Kawai K., Nishimori T.: Intraatrial Grafts of Fetal Ventral Mesencephalon Improve Allodynia-like Withdrawal Response to Mechanical Stimulation in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Neurosci. Lett.*, **573**: 19-23, 2014 (reviewed).
  - 16) Kobayashi M., Wakabayashi H., Kayano D., Konishi T., Kojima H., Yoneyama H., Okuda K., Tsushima H., Onoguchi M., Kawai K., Kinuya S.: Application of a Medium-energy Collimator for I-131 Imaging after Ablation Treatment of Differentiated Thyroid Cancer. *Ann. Nucl. Med.*, **28**: 551-558, 2014 (reviewed).
  - 17) Miyazaki Y., Kobayashi M., Komatsu R., Hayashi A., Yonezawa S., Kawai K., Matsudaira M., Shiozaki J., Matsunari I.: Effect of Surrounding Materials on Iterative Reconstruction Based Line-Source Response Function, and Annihilations outside the Source Assessed by a Small Animal PET Scanner. *Ann. Nucl. Med.*, **28**: 512-522, 2014 (reviewed).
  - 18) Matsunari I., Miyazaki Y., Kobayashi M., Nishi K., Mizutani A., Kawai K., Hayashi A., Komatsu R., Yonezawa S., Kinuya S.: Performance Evaluation of the eXplore speCZT Preclinical Imaging System. *Ann. Nucl. Med.*, **28**: 484-497, 2014 (reviewed).
  - 19) Oka S., Okudaira H., Ono M., Schuster D.M., Goodman M.M., Kawai K., Shirakami Y.: Differences in Transport Mechanisms of *Trans*-1-amino-3-<sup>18</sup>F]fluorocyclobutanecarboxylic Acid in Inflammatory, Prostate Cancer, and Glioma Cells: Comparison with L-[Methyl-<sup>11</sup>C]methionine and 2-Deoxy-2-<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose. *Mol. Imaging Biol.*, **16**: 322-329, 2014 (reviewed).
  - 20) Kobayashi M., Nakanishi T., Nishi K., Higaki Y., Okudaira H., Ono M., Tsujiuchi T., Mizutani A., Nishii R., Tamai I., Arano Y., Kawai K.: Transport Mechanisms of Hepatic Uptake and Bile Excretion in Clinical Hepatobiliary Scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-*N*-pyridoxyl- 5-methyltryptophan. *Nucl. Med. Biol.*, **41**: 338-342, 2014 (reviewed).
  - 21) Totoribe K., Takamura N., Ogata K., Tokunaga J., Kawai K., Nakamura K., Ieiri I., Higuchi S.: Influences of Artificial Heart-lung Machine Operation on the Binding Sites of Albumin: Possibility of an Effective Administration Plan. *Int. J. Artif. Organs*, **37**: 99-108, 2014 (reviewed).
  - 22) Yoshimoto M., Hirata M., Kanai Y., Naka S., Nishii R., Kagawa S., Kawai K., Ohmomo Y.: Monitoring of Gefitinib Sensitivity with Radioiodinated PHY based on EGFR Expression. *Biol. Pharm. Bull.*, **37**: 355-360, 2014 (reviewed).
  - 23) Yamashita A., Zhao Y., Matsuura Y., Yamasaki K., Moriguchi-Goto S., Sugita C., Iwakiri T., Okuyama N., Koshimoto C., Kawai K., Tamaki N., Zhao S., Kuge Y., Asada Y.: Increased Metabolite Levels of Glycolysis and Pentose Phosphate Pathway in Rabbit Atherosclerotic Arteries and Hypoxic Macrophage. *PLoS One*, **9**: e86426, DOI: 10.1371/journal.pone.0086426, 2014 (reviewed).
  - 24) Kobayashi M., Wakabayashi H., Kojima H., Konishi T., Okuda K., Yoneyama H., Kayano D., Tobisaka M., Tsushima H., Onoguchi M., Kawai K., Kinuya S.: Prototype Imaging Protocols for Monitoring the Efficacy of Iodine-131 Ablation in Differentiated Thyroid Cancer. *Hell. J. Nucl. Med.*, **16**: 175-180, 2013 (reviewed).
  - 25) Ono M., Oka S., Okudaira H., Schuster D.M., Goodman M.M., Kawai K., Shirakami Y.: Comparative Evaluation of Transport Mechanisms of *Trans*-1-amino-3-<sup>18</sup>F]fluorocyclobutanecarboxylic Acid and L-[Methyl-<sup>11</sup>C]methionine in Human Glioma Cell Lines. *Brain Res.*, **1535**: 24-37, 2013 (reviewed).
  - 26) Nishii R., Higashi T., Kagawa S., Kishibe Y., Takahashi M., Yamauchi H., Motoyama H., Kawakami K., Nakaoku T., Nohara J., Okamura M., Watanabe T., Nakatani K., Nagamachi S., Tamura S., Kawai K., Kobayashi M.: Diagnostic Usefulness of an Amino Acid Tracer,  $\alpha$ -[*N*-methyl-<sup>11</sup>C]-methylaminoisobutyric Acid (<sup>11</sup>C-MeAIB), in the PET Diagnosis of Chest Malignancies. *Ann. Nucl. Med.*, **27**: 808-821, 2013 (reviewed).
  - 27) Yamashita A., Zhao Y., Zhao S., Matsuura Y., Sugita C., Iwakiri T., Okuyama N., Ohe K., Koshimoto C., Kawai K., Tamaki N., Kuge Y., Asada Y.: Arterial <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Uptake Reflects Balloon Catheter-Induced Thrombus Formation and Tissue Factor Expression via Nuclear Factor- $\kappa$ B in Rabbit Atherosclerotic Lesions. *Circ. J.*, **77**: 2626-2635, 2013 (reviewed).
  - 28) Nagamachi S., Nishii R., Wakamatsu H., Mizutani Y., Kiyohara S., Fujita S., Futami S., Sakae T., Furukoji E., Tamura S., Arita H., Chijiwa K., Kawai K.: The Usefulness of <sup>18</sup>F-FDG PET/MRI Fusion Image in Diagnosing Pancreatic Tumor: Comparison with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *Ann. Nucl. Med.*, **27**: 554-563, 2013 (reviewed).
  - 29) Okudaira H., Nakanishi T., Oka S., Kobayashi M., Tamagami H., Schuster D.M., Goodman M.M., Shirakami Y., Tamai I., Kawai K.:

Kinetic Analyses of *Trans*-1-amino-3-<sup>18</sup>F-fluorocyclobutanecarboxylic Acid Transport in *Xenopus Laevis* Oocytes Expressing Human ASCT2 and SNAT2. *Nucl. Med. Biol.*, **40**: 670-675, 2013 (reviewed).

- 30) Yoshimoto M., Kurihara H., Honda N., Kawai K., Ohe K., Fujii H., Itami J., Arai Y.: Predominant Contribution of L-Type Amino Acid Transporter to 4-Borono-2-<sup>18</sup>F-fluorophenyl-alanine Uptake in Human Glioblastoma Cells. *Nucl. Med. Biol.*, **40**: 625-629, 2013 (reviewed).
- 31) Higaki Y., Kobayashi M., Uehara T., Hanaoka H., Arano Y., Kawai K.: Appropriate Collimators in a Small Animal SPECT Scanner with CZT Detector. *Ann. Nucl. Med.*, **27**: 271-278, 2013 (reviewed).
- 32) Nishi K., Kobayashi M., Nishii R., Shikano N., Takamura N., Kuga N., Yamasaki K., Nagamachi S., Tamura S., Otagiri M., Kawai K.: Pharmacokinetic Alteration of <sup>99m</sup>Tc-MAG3 using Serum Protein Binding Displacement Method. *Nucl. Med. Biol.*, **40**: 366-370, 2013 (reviewed).

[学会発表](国際学会 計13件)

- 1) Kobayashi M., Ohe K., Nadamura T., Nishi K., Higashi T., Okudaira H., Shikano N., Nishii R., Kawai K.: Accumulation difference and transport mechanism of <sup>11</sup>C-labeled L- and D-methionine in low and high grade tumor cells. The Society of Nuclear Medicine 63th Annual Meeting, Jun. 11-15, 2016, San Diego (U.S.A.).
- 2) Yamasaki K., Yamashita A., Zhao Y., Shimizu Y., Kawai K., Tamaki N., Zhao S., Asada Y., Kuge Y.: Metabolic aspects of [<sup>14</sup>C]acetate in rabbit atherosclerotic arteries at different feeding conditions: In vitro evaluation for atherosclerosis imaging with [<sup>11</sup>C]acetate. The Society of Nuclear Medicine 63th Annual Meeting, Jun. 11-15, 2016, San Diego (U.S.A.).
- 3) Mizutani A., Matsunari I., Kobayashi M., Nishi K., Fujita W., Nekolla S.G., Kawai K., Fukuchi K.: Phase analysis using ECG-gated myocardial FDG PET in the rat in comparison with speckle tracking echocardiography. 28th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Oct. 10-14, 2015, Hamburg (Germany).
- 4) Kobayashi M., Mori T., Tsujikawa T., Mizutani A., Kiyono Y., Okazawa H., Kawai K.: Comparison of image quality with <sup>62</sup>Cu and <sup>64</sup>Cu-radiotracers in whole body tumor imaging. World Molecular Imaging Congress 2015, Sep. 5, 2015, Honolulu (U.S.A.).
- 5) Mizutani A., Kobayashi M., Matsunari I., Nishi K., Miyazaki Y., Kawai K.: Quantitative simultaneous acquisition of dual tracer using <sup>99m</sup>Tc and <sup>123</sup>I-labeled radiotracers in preclinical SPECT scanner with CZT detector. World Molecular Imaging Congress 2015, Sep. 5, 2015, Honolulu (U.S.A.).
- 6) Ono M., Okudaira H., Oka S., Nakanishi T., Mizokami A., Kobayashi M., Schuster D.M., Goodman M.M., Yoshimura H., Kawai K.:

Transport mechanism and androgen- stimulated uptake of amino acid PET tracer [<sup>18</sup>F]fluciclovine (*anti*-[<sup>18</sup>F]FACBC) in primary and castration-resistant prostate cancer cells. 9th International BioMedical Transporters Conference, Aug. 10, 2015, Lugano (Switzerland).

- 7) Kagawa S., Nishii R., Higashi T., Yamauchi H., Kawai K., Kimura H., Ono M., Sugiyama Y., Saji H.: Radiosynthesis of [<sup>18</sup>F]PTV-F1, pitavastatin (HMG-CoA reductase inhibitor) derivative for organic anion transporter imaging of liver. The Society of Nuclear Medicine 62th Annual Meeting, Jun. 6-10, 2015, Baltimore (U.S.A.).
- 8) Yamashita A., Zhao Y., Matsuura Y., Yamasaki K., Moriguchi-Goto S., Iwakiri T., Okuyama N., Koshimoto C., Kawai K., Tamaki N., Zhao S., Kuge Y., Asada Y.: Increased metabolite levels of glycolysis and pentose phosphate pathway in rabbit atherosclerotic arteries and hypoxic macrophage. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2014, May. 1, 2014, Toronto (Canada).
- 9) Nishii R., Higashi T., Kagawa S., Kishibe Y., Takahashi M., Kobayashi M., Nagamachi S., Mizutani Y., Kawai K., Tamura S.: System A amino acid transport C-11 MeAIB PET/CT imaging for diagnosing prostate cancer. World Molecular Imaging Congress 2013, Sep. 18, 2013, Savannah (U.S.A.).
- 10) Okudaira H., Oka S., Nakanishi T., Kobayashi M., Tamagami H., Schuster D.M., Goodman M.M., Shirakami Y., Tamai I., Kawai K.: Transport mechanism of *trans*-1-amino-3-<sup>18</sup>F-fluorocyclobutanecarboxylic acid (<sup>18</sup>F-FACBC) PET radiotracer in human prostate cancer. The Society of Nuclear Medicine 60th Annual Meeting, Jun. 11, 2013, Vancouver (Canada).
- 11) Kobayashi M., Wakabayashi H., Kayano D., Nishi K., Onoguchi M., Kawai K., Kinuya S.: Comparison between a high- and medium-energy collimator for Na<sup>131</sup>I imaging of differentiated thyroid cancer. The Society of Nuclear Medicine 60th Annual Meeting, Jun. 10, 2013, Vancouver (Canada).
- 12) Nishi K., Kobayashi M., Matsunari I., Miyazaki Y., Shiba K., Kawai K., Kinuya S.: Development of ultra-high-resolution pinhole collimator for small-animal SPECT with CZT detector. The Society of Nuclear Medicine 60th Annual Meeting, Jun. 10, 2013, Vancouver (Canada).
- 13) Yoshimoto M., Kimura S., Yamada K., Hirata M., Ohmomo Y., Kunishima M., Kawai K., Fujii H.: Synthesis and evaluation of iodinated cyclopropanecarboxylic acid {3-[6-(Phenylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-phenyl}-amides as EGFR-TK imaging agents. 20th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, May. 16, 2013, Jeju (South Korea).

[図書](計7件)

- 1) 川井恵一: 通商産業研究社, 放射線関係法

- 規概説 -医療分野も含めて-(第7版). 2017, 全242頁.
- 2) 川井恵一, 松原孝祐: 通商産業研究社, 放射線双書 放射線安全管理学(改々題第2版). 2017, 全222頁.
  - 3) 川井恵一, 他15名: 南江堂, 新放射化学・放射性医薬品学(改訂第4版). 佐治英郎・前田 稔・小島周二編集. 2016, 全335頁, 担当 pp.152-158, 291-299.
  - 4) 川井恵一: 放射線関係法規概説 -医療分野も含めて-(第6版). 通商産業研究社, 東京, 2015, 全238頁.
  - 5) 川井恵一, 他68名: 核医学技術総論(第3版改訂版). 日本核医学技術学会編, 山代印刷, 京都, 2014, 全660頁, 担当 pp.12-23.
  - 6) 飯田博美, 安東 醇, 川井恵一: 放射線双書 放射線安全管理学(改々題第2版). 通商産業研究社, 東京, 2014, 全207頁.
  - 7) 川井恵一, 他142名: 図解診療放射線技術実践ガイド(第3版). 遠藤啓吾編集主幹, 文光堂, 東京, 2014, 全1084頁, 担当 pp.552-565, 737-739.

〔産業財産権〕  
出願状況(計 3件)

名称: 細胞増殖性疾患の治療用または診断用薬剤

発明者: 川井恵一, 小林正和, 玉井郁巳, 中西猛夫, 絹谷清剛, 柴 和弘

権利者: 金沢大学

種類: 特許

番号: 特願 2014-025935

出願年月日: 平成 26年 2月 13日

国内外の別: 国内

名称: 薬物代謝機能を測定するための検査薬

発明者: 川井恵一, 国嶋崇隆, 北村正典, 小林正和, 水谷明日香

権利者: 金沢大学

種類: 特許

番号: 特願 2014-199082

出願年月日: 平成 26年 9月 29日

国内外の別: 国内

名称: 心臓疾患診断剤、心臓疾患診断用組合せ医薬及び心臓疾患診断用キット

発明者: 川井恵一, 小林正和, 加奈川 優

権利者: 金沢大学・日本メジフィジックス株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2016-7541

出願年月日: 平成 28年 1月 19日

国内外の別: 国内

取得状況(計 2件)

名称: 薬物代謝機能測定方法

発明者: 川井恵一, 藤田健一

権利者: 金沢大学

種類: 特許

番号: 特許第 6024939号

取得年月日: 平成 28年 10月 21日

国内外の別: 国内

名称: 分子イメージングにより代謝機能を測定するための検査薬

発明者: 川井恵一, 玉井郁巳, 国嶋崇隆, 中西猛夫, 小林正和

権利者: 金沢大学

種類: 特許

番号: 特許第 6124273号

取得年月日: 平成 29年 4月 14日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ

金沢大学 研究紹介データベース:

<http://ridb.kanazawa-u.ac.jp/public/detail.php?id=2789&page=1&search=1&keyword=%E5%B7%9D%E4%BA%95&and=AND&tgt1=1&tgt2=&tgt3=&tgt4=>

金沢大学医薬保健研究域保健学系 量子医療技術学講座 川井研究室:

<http://kawai.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

川井 恵一 (KAWAI, Keiichi)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号: 30204663

### (2) 研究分担者

石田 康 (ISHIDA, Yasushi)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号: 20212897

間賀田 泰寛 (MAGATA, Yasuhiro)

浜松医科大学・メディカルフォトンクス研究センター・教授

研究者番号: 20209399

久下 裕司 (KUGE, Yuji)

北海道大学・アイソトープ総合センター・教授

研究者番号: 70321958

玉井 郁巳 (TAMAI, Ikumi)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号: 20155237

国嶋 崇隆 (KUNISHIMA, Munetaka)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号: 10214975

小林 正和 (KOBAYASHI, Masato)

金沢大学・健康増進科学センター・助教

研究者番号: 30444235