

Fig. 3.

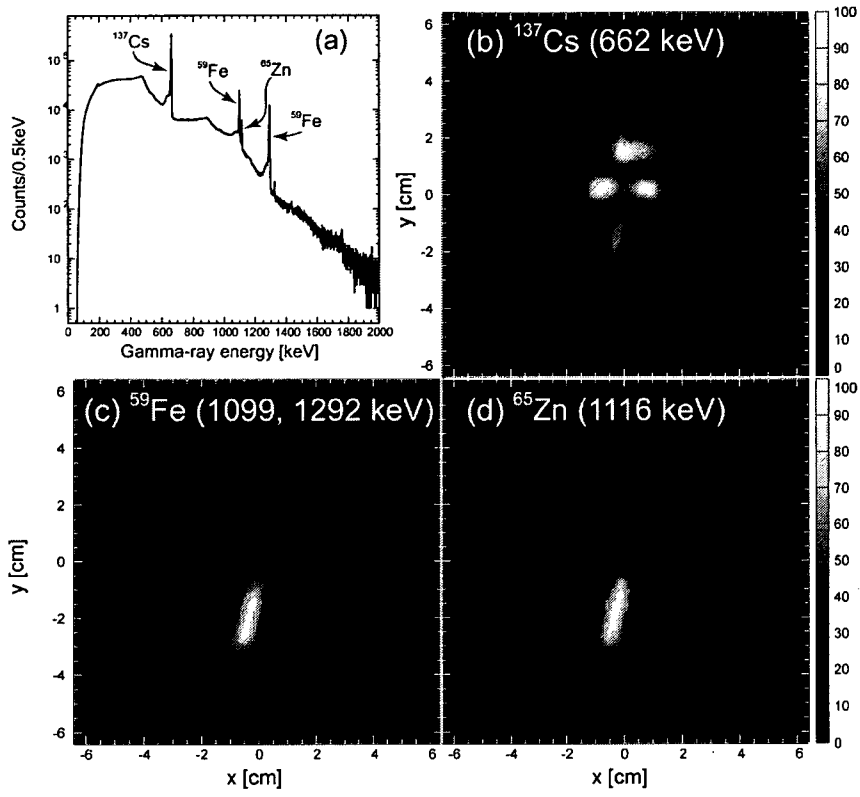


Fig. 4.

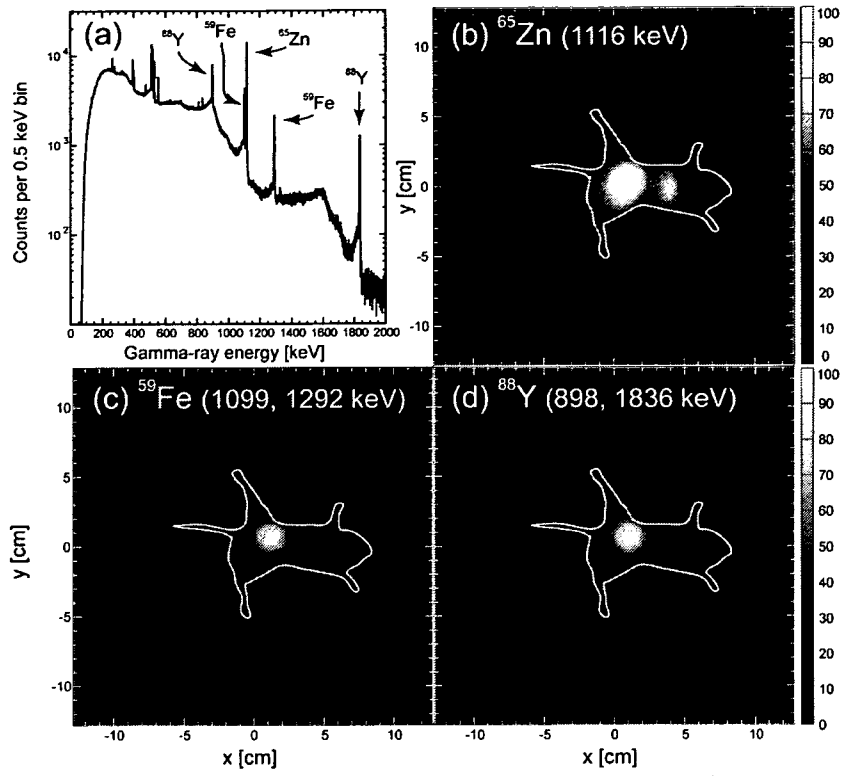


Fig. 5.

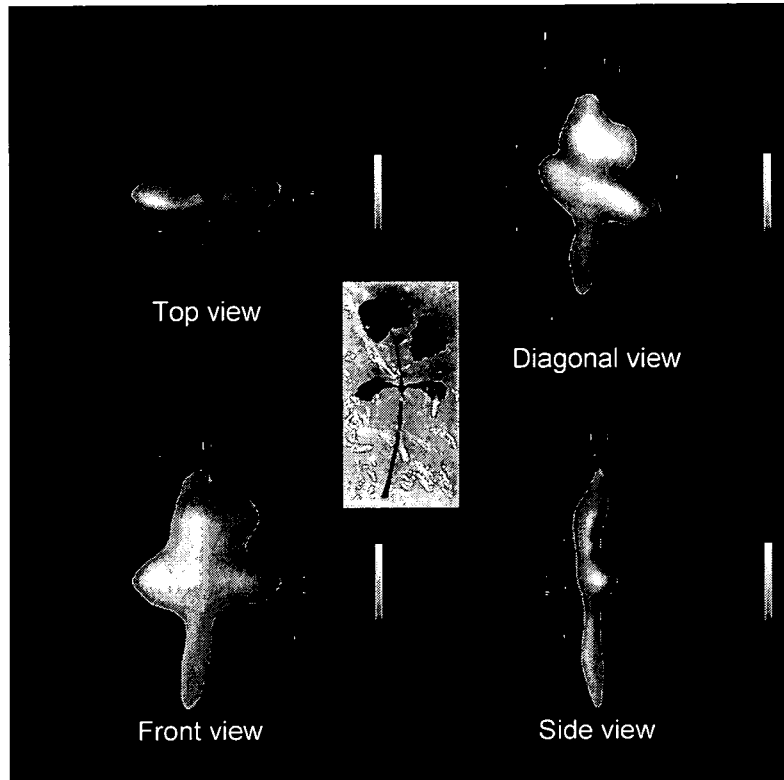


Fig. 6.

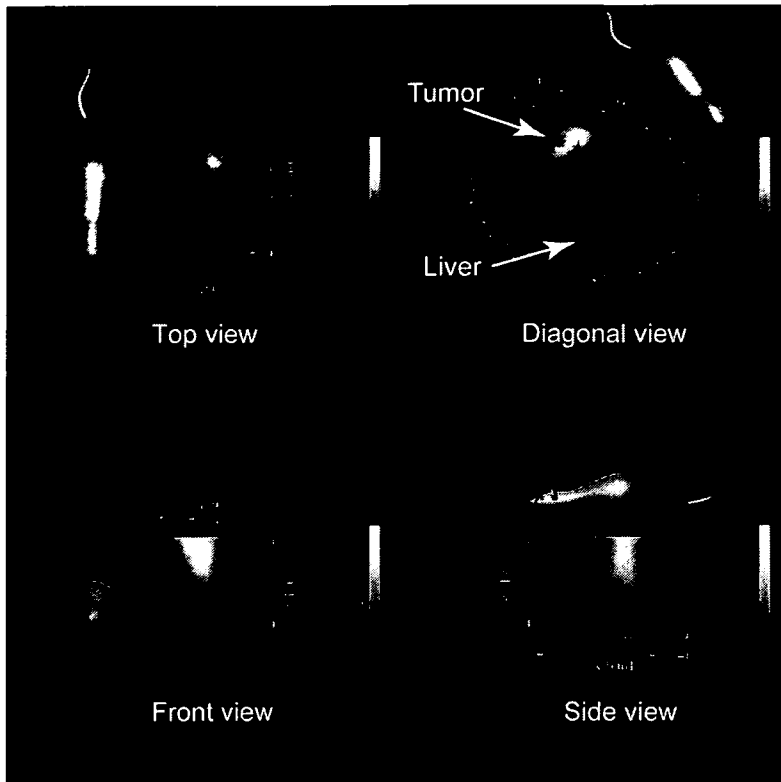


Fig. 7.

Number of events	FWHM [mm]		$f_c$ [mm <sup>-1</sup> ]	
	x-direction	z-direction	x-direction	z-direction
$1.0 \times 10^5$	4.9	11.4	$0.16 \pm 0.02$	$0.06 \pm 0.01$
$5.0 \times 10^4$	6.0	12.9	$0.15 \pm 0.02$	$0.05 \pm 0.01$
$1.0 \times 10^4$	10.3	14.2	$0.12 \pm 0.03$	$0.04 \pm 0.01$

Table 1

# Multiple molecular simultaneous imaging in a live mouse using semiconductor Compton camera

Shinji Motomura<sup>\*a</sup>, Yousuke Kanayama<sup>\*a</sup>, Hiromitsu Haba<sup>\*b</sup>, Yasuyoshi Watanabe<sup>\*b</sup>, and Shuichi Enomoto<sup>\*a, b</sup>

Received (in XXX, XXX) 1st January 2007, Accepted 1st January 2007

First published on the web 1st January 2007

DOI: 10.1039/b000000x

We have demonstrated the multiple molecular imaging by use of semiconductor Compton cameras. The Compton camera used in this work comprises two double-sided orthogonal-strip germanium detectors, and their excellent energy resolution enables discrimination of the nuclides and accurate determination of the scattering angle especially for sub-MeV to MeV-range gamma rays. Three radioactive tracers of <sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub>, <sup>85</sup>SrCl<sub>2</sub>, and iodinated (<sup>131</sup>I) methylnorcholestenol were injected to living mice and were simultaneously measured in the live-mice metabolic dynamics. The world's first real-time images of the three tracers were successfully obtain.

## Introduction

Molecular imaging technology has made it possible to visualize biological processes in living subjects. In vivo molecular imaging techniques such as MRI, PET, and SPECT, are extensively used for the visualization of changes in the anatomy and function of various organs in several different disorders as well as in following abnormalities or treatment effects longitudinally. A specific molecular probe is used as an imaging agent to observe the targeted biological event. The Medical imaging modalities have been extended to realize molecular imaging by labeling a nuclide on the molecular probe.

As most people admit, biological processes in living subjects are quite complex. Thus, single molecular probe may not be able to characterize the targeted disease or biological function, that is, one may need to use multiple molecular probes at the same time. This also means that more advanced and accurate diagnosis would be possible if we can simultaneously use multiple molecular probes with different characteristics. Multiple molecular imaging that we promote is a technology for examining the dynamics of a variety of molecular species with metal radio labeling such as genes and proteins existing in a living organism. Among the techniques of molecular imaging is positron emission tomography (PET), by which two gamma ray photons generated by annihilation are measured coincidentally to quantify molecules and visualize their functionality in the body. Because PET is more sensitive and more accurate than other techniques of molecular imaging, positron-labeled compounds permit highly accurate quantitative analysis of even minute amounts of the imaged molecule. On the other hand, if we can simultaneously use multiple molecular probes with different characteristics, advanced and accurate information of physiological functions would be obtained. On the basis of the principle of PET, however, PET can not detect and discriminate several positron emitter labeled molecular probes simultaneously. In contrast, our Gamma ray emission imaging (GREI) which developed

from 1999 is intended to achieve simultaneous imaging of the gamma rays released from multiple radioisotopes [1].

GREI apparatus, which is a semiconductor Compton camera, is a promising  $\gamma$ -ray imager being developed for multiple molecular imaging. It is composed of two double-sided orthogonal-strip germanium detectors arranged in parallel (Fig. 1), and the excellent energy resolution allows discrimination of each nuclide simultaneously injected. Furthermore, since Compton cameras need no mechanical collimators, there is no loss of  $\gamma$  rays caused by the collimation, and multidirectional projection of the  $\gamma$ -ray source distribution can be obtained even by a fixed-angle imaging with a single Compton camera. Thus, multiple molecular imaging is a natural application of GREI.

In this work, we tried to demonstrate the concept of multiple molecular imaging by use of semiconductor Compton cameras. Three radioactive tracers were simultaneously injected to live mice including a SPECT imaging agent that can visualize some biological functions, and simultaneous imaging of the tracers was performed by using GREI apparatus.

## Multiple Molecular Imaging in Live Mouse

The experimental animal was a male normal ICR mouse at 8 weeks of age. Three radioactive tracers were intravenously injected to the mouse as the following procedures: (1) iodinated (<sup>131</sup>I) methylnorcholestenol (18.5 MBq) was injected by dividing into three times, 5-, 4-, and 3-days prior to the imaging. To allow dissociated <sup>131</sup>I to be uptaken to the thyroid gland, no thyroid blocking agent was used; (2) <sup>85</sup>SrCl<sub>2</sub> -saline (2.0 MBq) was injected 1 day prior to the imaging; (3) <sup>65</sup>ZnCl<sub>2</sub> -saline (2.0 MBq) was injected 25 minutes prior to the imaging. The mouse was bound to the imaging stage equipped with a warming pad. The imager was installed front face down right above the imaging stage. The distance between the stage surface and the front detector of the GREI apparatus was 45 mm. The imaging was carried out for 12 hours, with the mouse treated under Nembutal anesthesia. The acquired data were analyzed on-line for checking, and also recorded in list-mode with real time and live time information

for further off-line analysis.

## Results and Discussion

Two-dimensional (2D), and three dimensional (3D) images were reconstructed from the data acquired from the live-mouse imaging experiment, by adopting the image-reconstruction methods described in [1]. For 2D image, a horizontal (coronal) plane at 34 mm from the front detector was chosen, which intersects the approximate center of the mouse body.

Fig. 2 shows the  $\gamma$ -ray energy spectrum constructed from the acquired data. Image reconstruction was carried out for each tracer by setting  $\pm 5$  keV energy windows around each specific  $\gamma$ -ray photopeak.

The *in vivo* behavior of the tracers used in this work has been well studied [2-4]:  $^{65}\text{Zn}$  accumulates in the liver and the tumor;  $^{85}\text{Sr}$  is a bone seeking nuclide; and iodinated ( $^{131}\text{I}$ ) methylnorcholestenol accumulates in the adrenal glands, and dissociated  $^{131}\text{I}$  accumulates in the thyroid gland if no thyroid blocking agent is used [5].

Fig. 3 shows the results of the 2D image reconstruction. As mentioned in [1], the 2D images do not represent true tomographic slices because they ignore the tracer distribution outside the 2D plane. However, the 2D images have apparently represented the characteristic behavior of each tracer, that is:  $^{65}\text{Zn}$  accumulated in the liver;  $^{85}\text{Sr}$  accumulated along bones; and  $^{131}\text{I}$  accumulated in the adrenal glands, and dissociated  $^{131}\text{I}$  accumulated in the thyroid gland.

Fig. 4 shows some examples of representing the 2D images. The image intensities of  $^{65}\text{Zn}$ ,  $^{131}\text{I}$ , and  $^{85}\text{Sr}$  were assigned to red, green, and blue of the color pixel, respectively, and overlaid with the photograph of the mouse. By using this method, any two or three tracers can be displayed in one picture.

Fig. 5 shows the sequential images of each tracer, constructed for each time span of 0 to 3-, 3 to 6-, 6 to 9-, and 9 to 12-hours. The time spans are variable by changing the sectioning of the list-mode data. In the figures, little significant change of tracer distribution was observed, showing the stability of the tracers during the imaging.

In order to obtain true tomographic images, 3D image reconstruction was performed [1]. Fig. 6 shows the coronal slice of the 3D reconstructed images, and Fig. 7 shows the maximum intensity projection of  $^{65}\text{Zn}$ . Obviously, the characteristic behavior of each tracer was represented in the figures, and the 3D distribution was able to be reconstructed. As shown above, we were able to obtain quite encouraging results for multiple molecular imaging by use of semiconductor Compton cameras. However, a higher spatial resolution, a shorter imaging time, and quantitativity would be required for practical use. And also importantly, efficacious molecular probes must be developed to extract full potential of multiple molecular imaging with GREI. We are pursuing research and development on the requirements, and they will be met in the not too distant future.

## Conclusions

We demonstrated the concept of multiple molecular imaging

by use of semiconductor Compton cameras. GREI apparatus, which is a Compton camera consisting of two double-sided orthogonal-strip Ge detectors, was used for the  $\gamma$ -ray imaging. Three radioactive tracers of  $^{65}\text{ZnCl}_2$ ,  $^{85}\text{SrCl}_2$ , and iodinated ( $^{131}\text{I}$ ) methylnorcholestenol were simultaneously administered to a mouse, and the  $\gamma$ -ray imaging was carried out for 12 hours with the mouse treated under anesthesia. We were able to obtain 2D and 3D images of the tracers simultaneously, which showed the potential of GREI apparatus as a multiple molecular imager. The world's first real-time images of the three tracers were successfully obtained, which showed the different behavior in the living organism.

## Notes and references

- <sup>a</sup> Molecular Imaging Research Program, RIKEN Kobe Institute, Chuo-ku, Kobe, Hyogo 650-0047, Japan. E-mail: motomura@riken.jp
- <sup>b</sup> Metallomics Research Unit, RIKEN Wako Institute, Wako, Saitama, 351-0198, Japan. E-mail: semo@riken.jp
- S. Motomura, S. Enomoto, H. Haba, K. Igarashi, Y. Gono, and Y. Yano, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 2007, **54**, 710.
- B. Sarkar Ed., *Heavy Metals in the Environment*, 2002, Marcel Dekker Inc., New York, USA.
- C. Reilly, *The Nutritional Trace Metals*, 2004, Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK.
- S. Enomoto, *Biomed. Res. Trace Elem.*, 2005, **16**, 233.
- M. Kojima, M. Maeda, H. Ogawa, K. Nitta, T. Ito, *J. Nucl. Med.*, 1975, **16**, 666.



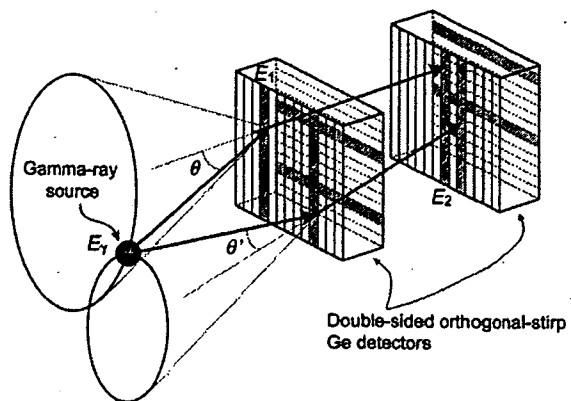


Fig. 1. Schematic diagram of the principle of  $\gamma$ -ray imaging with GREI apparatus [1].

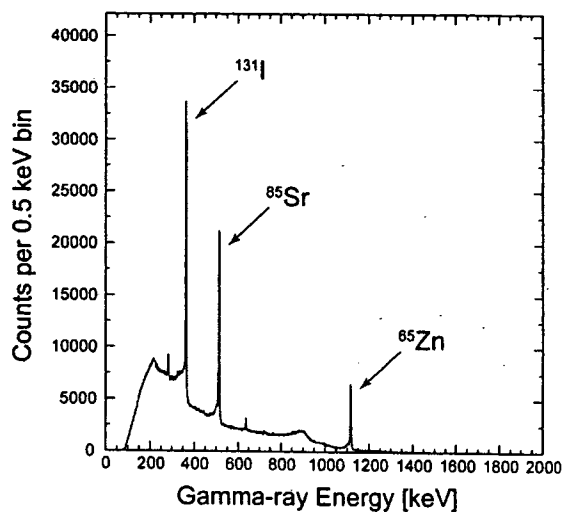


Fig. 2. Measured  $\gamma$ -ray energy spectrum. The tracers of  $^{65}\text{Zn}$ ,  $^{131}\text{I}$ , and  $^{85}\text{Sr}$  were clearly identified by the 1115.5-, 364.5-, and 514.0-keV photopeaks, respectively.

15

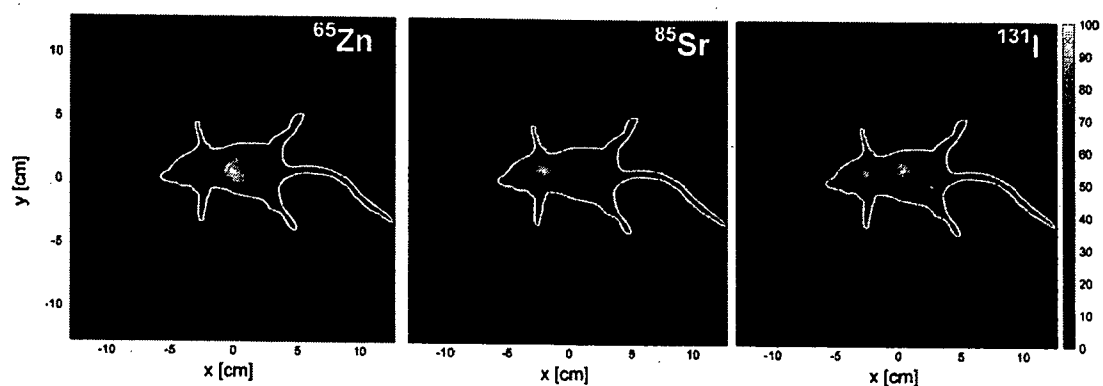


Fig. 3. Results of 2D image reconstruction

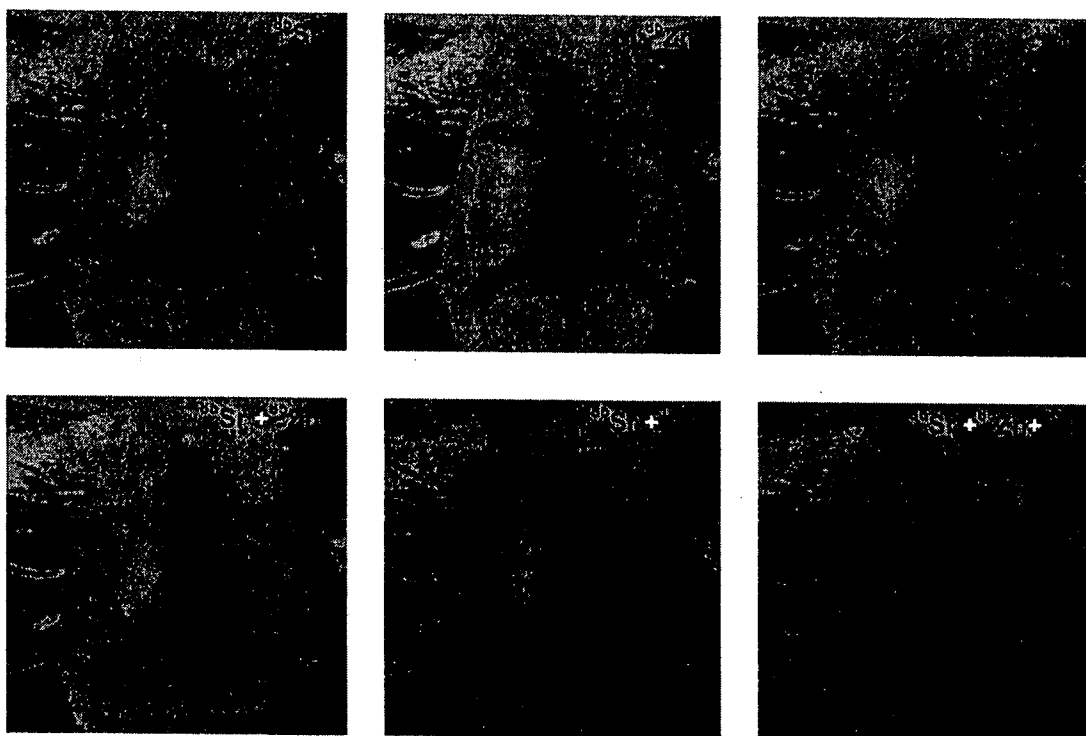


Fig. 4 Example of representing the 2D reconstructed images.

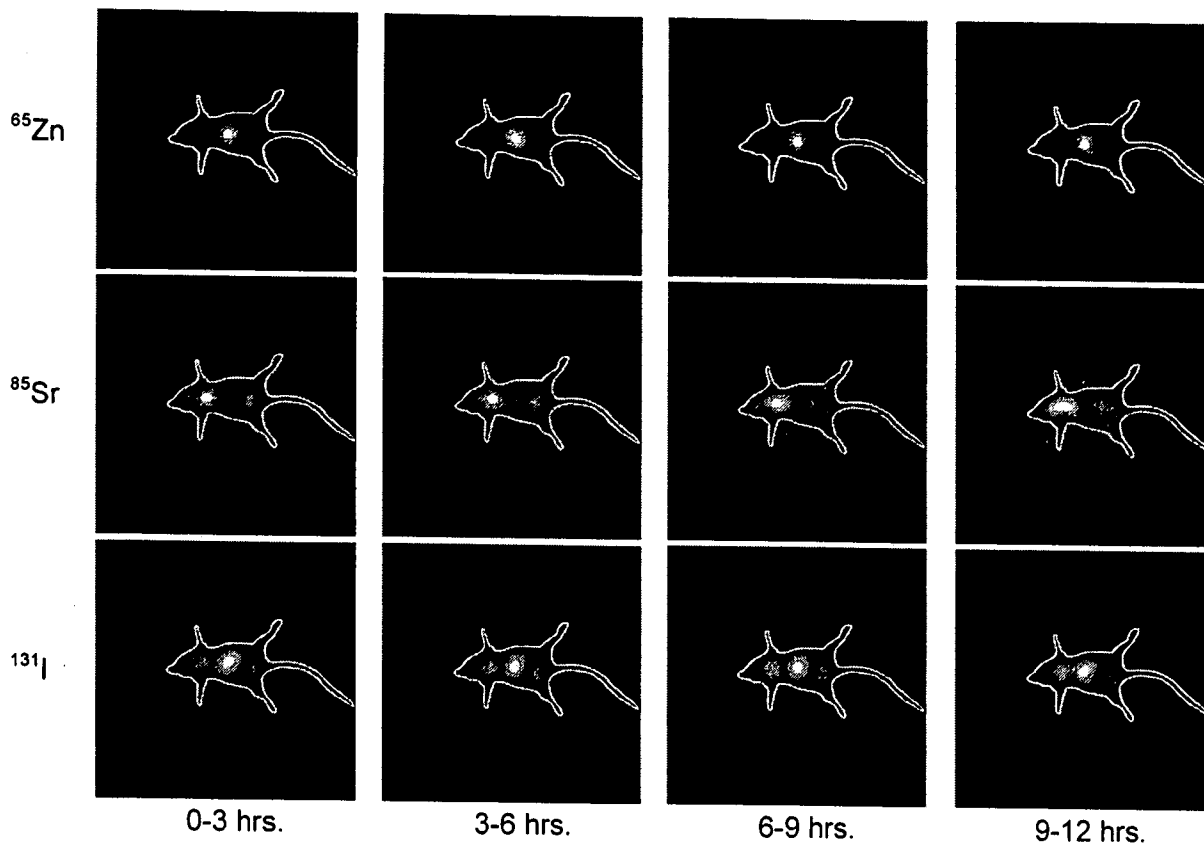


Fig. 5. Sequential images of each tracer, reconstructed for each time span.

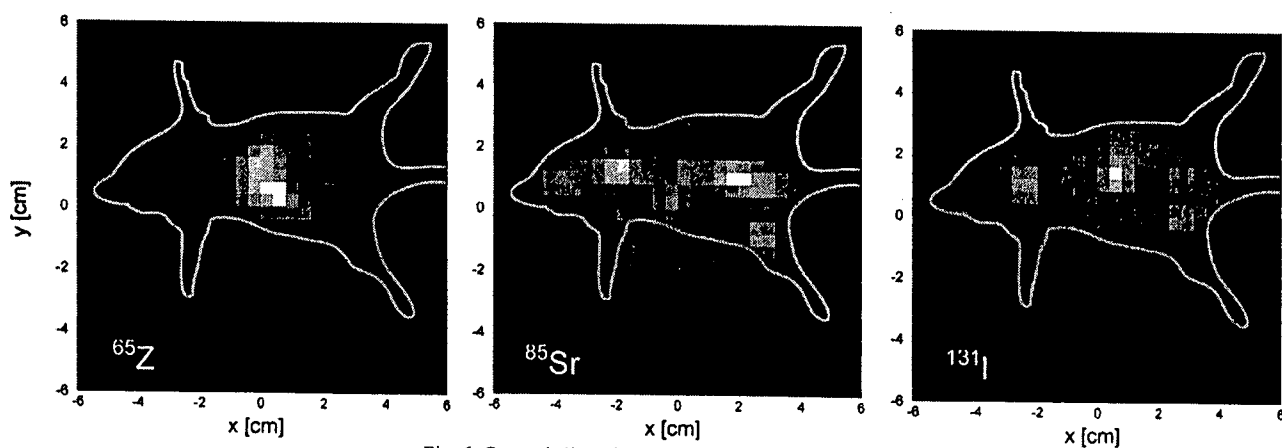


Fig. 6. Coronal slice of the 3D reconstructed images.

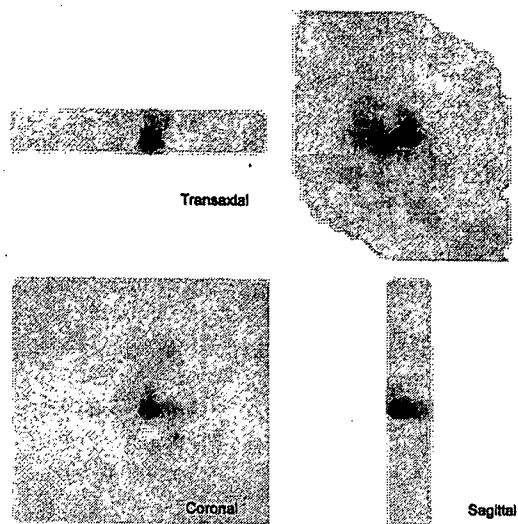


Fig. 7. Maximum intensity plot of the 3D reconstructed  $^{65}\text{Zn}$  image.

[ベルツ賞]

2007年度受賞論文抄録紹介〈1等賞〉

分子イメージング研究による  
創薬・疾患診断の革新

わたなべやすよし \*1,2    すずきまさあき \*1,3    おのえひろたか \*1  
渡辺恭良    鈴木正昭    尾上浩隆  
どいひさし    わだやすひろ    かたおかようすけ  
土居久志 \*1    和田康弘 \*1    片岡洋祐 \*1,2  
えのもとしゅういち  
榎本秀一 \*1,4

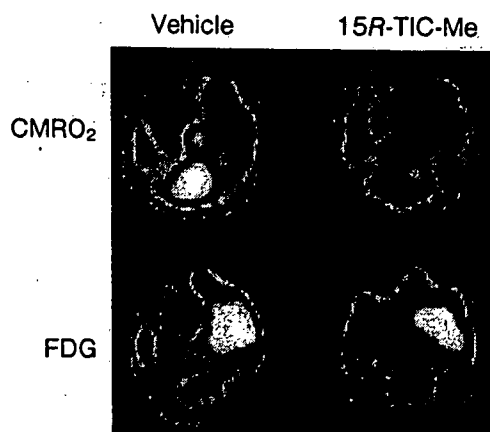
生体分子イメージングの手法を用いて、病態の分子医学的把握とその情報を有効に用いた薬効評価、また、従来の血中動態だけでない標的細胞・分子への薬物動態を捉えることができる。特に、動物を用いて創薬基礎研究を行っていると離れがちな“ヒトに対しての創薬”を行っていくために、欠くことのできない方法である。近年、世界的に分子イメージングに対する取り組みが推進されており、この領域でも日本が強みをもつ創薬科学、有機合成化学、ライフサイエンス、先進的機器開発の力を活かした総合的なプログラムを国策として推進することが重要である。ポジトロンエミッショントモグラフィ（PET）等の分子イメージング技術は、従来の創薬過程におけるブラックボックスにエビデンスを与えて創薬の高率化を達成し、一方で早期疾患予知マーカーの源泉を定量的に解析することを可能にして、医学・薬学の革新・発展を促進し、人類の健康寿命の延伸に貢献するも

のである。

われわれは、PETによる分子イメージング技術に格段の進歩を与えた。すなわち、薬物候補分子自身や創薬標的分子に特異的に結合する分子（分子プローブ）にポジトロン核種を標識するための新しい化学反応の開発、多数の標的分子を追跡するための有効な分子プローブレパートリーの拡充、特に、すべての有機化合物中に存在する炭素原子に炭素 11 を標識する技術や蛋白質・核酸・糖鎖などの高分子化合物にポジトロン核種を標識する技術の独創的な開発により、分子イメージング技術を多数の生理活性分子や薬物候補分子に適用する道を拓いた。今後の合理的創薬に大いなる貢献が期待できる。霊長類や小動物の疾患モデルにおける PET 画像解析技術の亢進、PET イメージング計測技術の定量性の確保や高感度化・高分解能化、ならびに、新しい装置による複数分子同時イメージング技術の開発を行い、すべての過程にわたる総合的な観点で世界に認知される成果を上げた。具体的には、強力な神経細胞保護作用に関連する新発見の脳型プロスタサイクリン受容体に対する霊長類からヒトまでの薬物動態研究や薬効評価研究、アルツハイマー病に至るまでの軽度認知障害の  $\beta$  アミロイドイメージング研究、慢性疲労・慢性疲労症候群の中枢性疲労に関する分子イメージング研究、生活習慣病の予知に関わる分子イメージング研究、自閉症の治療効果に資する分子イメージング研究などが、われわれの代表研究成果である。また、これらの基盤技術をもとに、大学・研究機関や医薬品企業・医療機器産業等との連携を推進するために、プラットフォームである理化学研究所分子イメージング創薬候補物質探索拠点を構築した。誌面の都合上、ここでは2つの研究成果を抜粋する。

\*1 理化学研究所・分子イメージング研究プログラム、  
\*2 大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学、  
\*3 岐阜大学大学院医学研究科再生医科学専攻、\*4 理化学研究所・和光研究所・メタロミクス研究ユニット。

Neuroprotection by 15R-TIC-Me  
Monkey MCAO-PET



Areas showing reduction of cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO<sub>2</sub>)  
as compared with the pre-MCAO condition

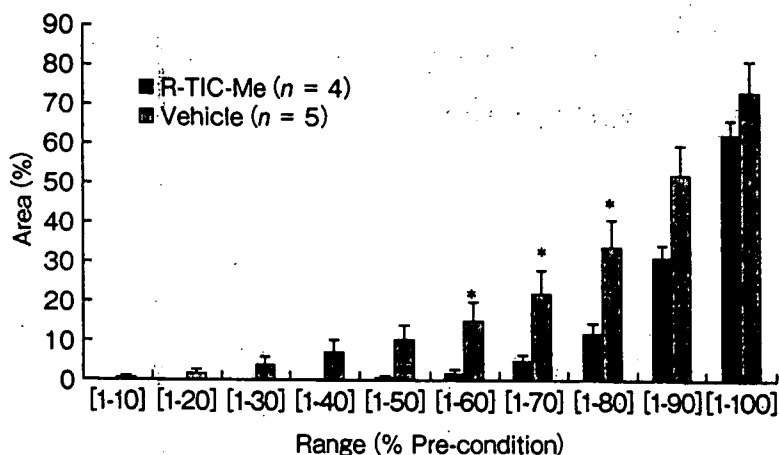


図1 カニクイザル中大脳動脈結紮-再灌流 (MCAO) モデルにおける脳梗塞巣の広がり PET による解析 (酸素消費率とグルコースの取り込み, 左図) と健常側の血流値の % で表した梗塞領域広がり の定量的解析結果 (右図)

15R-TIC-Me (50 μg/kg i.v. dose) の明確な保護効果を認める.

(Cui YL, et al : Stroke 2006 ; 37 : 2830-2836 より引用)

## I. 創薬へ—新発見脳型プロスタサイクリン受容体の PET 研究を例に

動物・ヒトで同一個体での薬物動態を研究できること、ヒトにおける薬物送達システム (DDS) の開発、標的分子以外への集積を知ることによる副作用情報、治療効果の標的分子に対する定量的把握、ゲノム情報との適合と乖離、複合医薬の検定等々、創薬に果たす分子イメージングの役割は多大である。

ここでは、主に生体分子イメージングの創薬への有用性について、われわれがオリジナルに開発した脳型プロスタサイクリン受容体の研究を例示して説明したい。

われわれは、以前から脳におけるプロスタグランジン (PG) 類の役割に関する研究を行っていた。その研究のなかで、1992 年、脳内にプロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) 結合部位を発見した。当時開発されたいくつかのアゴニストの<sup>3</sup>H 標識化合物を用いて脳内のプロスタサイクリン受容体について検討したところ、リガンド化学構造

の認識が違う 2 種類の受容体があることを発見した<sup>1-4)</sup>。この際、すでに行ってきたプロスタグランジン受容体の PET 研究により、PET 用 <sup>11</sup>C 標識化合物の候補として代謝耐性を中心に考案した (15R)-(16*m*-Tolyl)-17, 18, 19, 20-tetranorisocarbacyclin (15R-TIC) がこの中枢型プロスタサイクリン受容体に対する親和性が強固で、脳幹部にある末梢神経細胞由来のプロスタサイクリン受容体 (IP<sub>1</sub>) と異なるリガンド特異性を示すことを見出した<sup>3,5)</sup>。この受容体 (IP<sub>2</sub>) は、神経細胞に存在し、TIC 類を用いた機能研究から、神経細胞保護作用<sup>6-8)</sup>、さらにはラットを用いたアルツハイマー病行動モデルでの進行抑制効果など、注目すべき機能を示すことを見出された。最近になり、この薬効作用は、カニクイザルの中大脳動脈結紮-再灌流モデルを用いた PET 研究<sup>9,10)</sup> によって明らかになり、*Stroke* 誌の表紙を飾った<sup>11)</sup> (図 1)。

この受容体 (IP<sub>2</sub>) を PET で解析していく手順は、まさに分子イメージングを用いた新規薬物開発のためのほとんどすべての過程を包含して

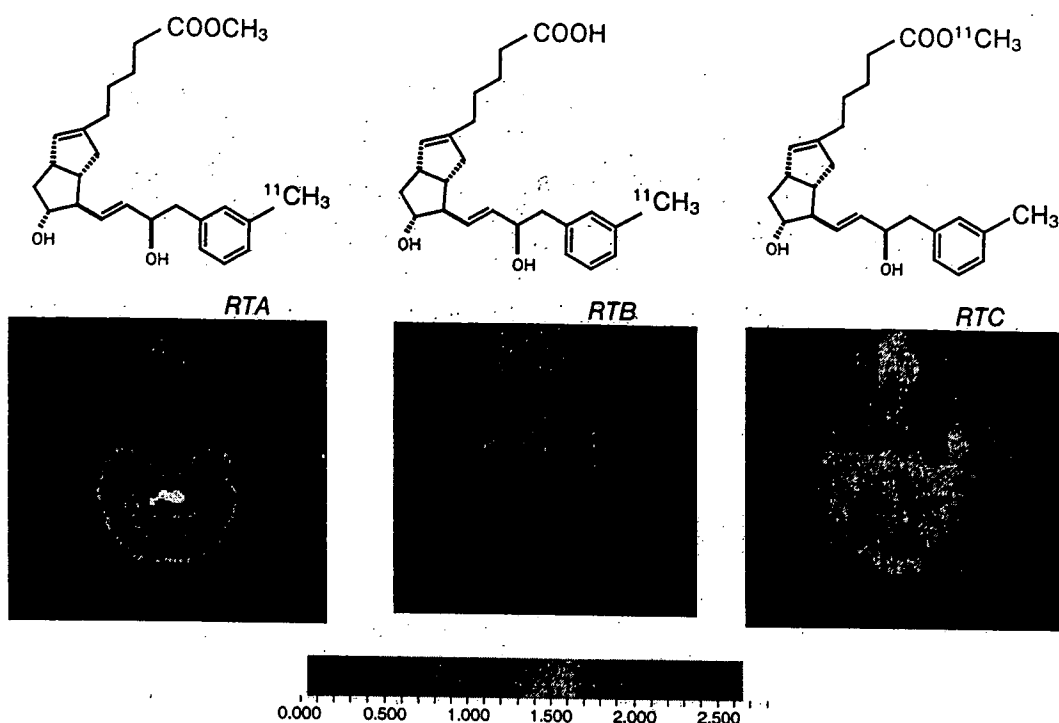


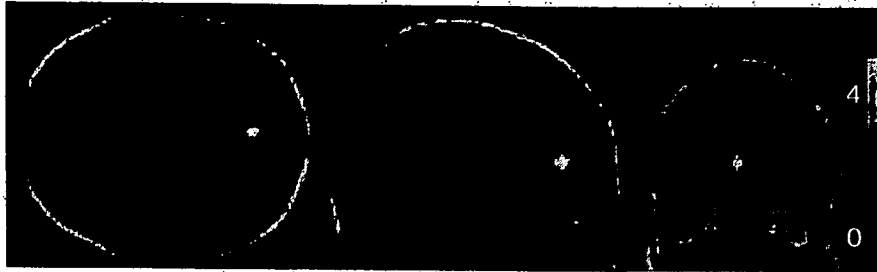
図2 分かりやすい DDS 分子イメージングの例  
 標識位置の異なる同一分子 (RTA と RTC) と実際に受容体に結合する active drug (RTB) の同一ア  
 ケザルにおける PET イメージング。

いる。まず微量の  $[^{11}\text{C}]$  ヨウ化メチルを過剰のトリブチルフェニルスズで捕捉する高速メチル化反応の開発に挑んだ。約 5 年にわたる条件検討の結果、触媒系を開発し、 $65^\circ\text{C}$  の加熱下 5 分間で  $15\text{R}-[^{11}\text{C}]\text{TIC}$  メチルエステルを 85% の高収率で得ることに成功した<sup>12)</sup>。一方、これまでの化学で標識できた方法<sup>13)</sup>は、カルボン酸の位置に  $[^{11}\text{C}]$  メチルエステルを導入したもの (図 2, RTC) で、これは体内でエステラーゼにより加水分解を受けて、放射活性を有した部分は  $[^{11}\text{C}]$  メタノールになり、受容体の分布などの画像が得られない。新しい化学反応の創製が PET 研究の成否の分水嶺となった。

ここで、同一個体のサルに  $15\text{R}-[^{11}\text{C}]\text{TIC}$  メチルエステル (RTA)、 $15\text{R}-[^{11}\text{C}]\text{TIC}$  (カルボン酸) (RTB)、 $15\text{R}-\text{TIC}-[^{11}\text{C}]$  メチルエステル (RTC) の三者を順次合成し、 $^{11}\text{C}$  の体内からの消失を確認できる 2 時間おきに投与し、PET 研究

を行った (図 2)。この場合は、受容体に結合する active drug である  $15\text{R}-[^{11}\text{C}]\text{TIC}$  (カルボン酸) (図 2, RTB) は、血液脳関門を通過しにくく、pro-drug 型と考えられる  $15\text{R}-[^{11}\text{C}]\text{TIC}$  メチルエステル (図 2, RTA) が脳神経細胞に到達し、 $15\text{R}-\text{TIC}-[^{11}\text{C}]$  メチルエステルの例 (図 2, RTC) と比較すると、脳内でこのメチルエステル部分が加水分解されて受容体の存在密な領域に蓄積することが分かる。この典型例は、簡単な DDS の研究例としても受け入れられ、基本的に、これらの標識位置の異なる同一化合物や誘導体を用いた PET 研究から、PK (Pharmacokinetics) 情報を得ることができる。ヒトを対象にした従来の方法論では、血液中の情報にとどまっていたが、ヒトあるいは患者個人においても、血液中・臓器中 (薬物の標的臓器中) の動態を追跡できることが薬物開発におけるブラックボックスを減らすことになる。

慢性疲労症候群患者脳内でのセロトニン輸送体低下部位



Binding potential (BP) of the rostral subdivision of anterior cingulate cortex (Brodmann's area 24/32) was significantly reduced (corrected,  $p = 0.008$ ,  $Z = 4.95$ ) in CFS patients.

前帯状回の前部で統計的に有意に低下

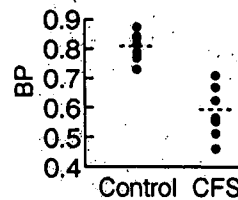


図3  $[^{11}\text{C}]$  McN5652 を用いた慢性疲労症候群患者と健常者のセロトニントランスポーターの密度の比較

前帯状回の前部でのみ、統計的に有意な低下がみられる。

(Yamamoto S, et al: *Neuroreport* 2004; 15: 2571-2574 より引用)

このPET研究は、上記のサル脳梗塞モデルでの薬効研究と共に、パーキンソン病モデルサル視床での結合数増加を見出し、マイクロドージングコンセプトのもとに、ヒトPET研究に進み、プロスタサイクリンでもう1つ研究されている機能である痛覚過敏（痛覚の伝達機能）を示した成果や、神経細胞死が起こってくる神経変性疾患での臨床研究を開始している。

## II. 慢性疲労の分子イメージング

前病状態・未病状態で疾病の予兆を予知し、治療法や回復法を開発することで、病気への水際でこれを防ぐことが、医療費の削減、健康寿命の延伸につながる。3大生体アラームである、痛覚、発熱、疲労のうち、痛覚、発熱についてはその分子神経メカニズムがかなり明らかにされてきているが、疲労については、いまだ知見が少なかった。われわれは、動物モデルでの疲労状態（ラット過労モデルのグルコース取り込み低下<sup>14)</sup>、サルの断眠疲労モデルでのGABA-BZD受容体変化)、健常者の疲労負荷前後や、慢

性疲労症候群患者と健常者の比較により、主に脳機能イメージングと分子イメージングでこの問題に迫っており<sup>15-17)</sup>、前帯状回と前頭前野の機能低下が慢性疲労の実態である可能性を示唆している。特に、前帯状回のうち、前部セグメント（セクター）が問題となり、ここでセロトニン神経系の異常が明らかになった(図3)<sup>18)</sup>。この場合、遺伝子多型解析からは、セロトニントランスポーターのプロモーター領域にある核酸の繰り返し配列が慢性疲労症候群患者で長いヒトが多い<sup>19)</sup>ことより、セロトニントランスポーターの発現が高率であるかと想像されたが、実際は、前部前帯状回でのセロトニン神経終末の減少によりセロトニントランスポーターの密度も低いと考えられた。このような研究成果は、まさに、genotypeの解析だけではだめで、分子イメージングでの実証が必須であることを示しており、ライフサイエンス/医学のパラダイムシフトを意味する。なお、この前帯状回の機能低下は、「緑の香り」などの抗疲労要素で抑えられることも判明した<sup>20)</sup>。アロマセラピー効果



など多数の抗疲労研究が可能である。

### III. 結び

以上のように、分子イメージング研究が創薬や疾患診断に有用であるということについては言を待たない。それらの実例を積み上げていく努力が必要とされる。しかし、機器開発、計測法、数量モデルデータ解析法、化学、分子設計、分子プローブ機能評価、疾患モデル動物での研究、臨床研究、多施設臨床研究標準化、新しい regulation 作成等々、この分野にはまだまだ多数の研究と人材が必要であり、それらを融合・統合するための確実なロードマップと研究プログラムが必須である。

謝辞：これまで研究の機会を与えていただき、また、温かくご指導・ご支援いただきました早石 修先生、井村裕夫先生、野依良治先生、玉尾皓平先生、野口照久先生、花房秀三郎先生に心より感謝致します。文部科学省分子イメージング研究プログラム担当の方々、横山哲夫 PD、杉山雄一 PO、井戸達雄 PO をはじめ、理化学研究所分子イメージング研究プログラム、仁科加速器科学センター、大阪市立大学大学院医学研究科、岐阜大学大学院医学研究科等の共同研究者の皆様へ感謝致します。

### 文 献

- 1) Matsumura K, Watanabe Yu, Onoe H and Watanabe Y: Prostacyclin receptor in the brain and central terminals of the primary sensory neurons: an autoradiographic study using a stable analogue [<sup>3</sup>H] iloprost. *Neurosci* 1995; 65: 493-503.
- 2) Takechi H, Matsumura K, Watanabe Yu, Kato K, Noyori R, Suzuki M and Watanabe Y: A novel subtype of the prostacyclin receptor expressed in the central nervous system. *J Biol Chem* 1996; 271: 5901-5906.
- 3) Watanabe Yu, Matsumura K, Takechi H, Kato K, Morii H, Björkman M, Långström B, Noyori R, Suzuki M and Watanabe Y: A novel subtype of prostacyclin receptor in the central nervous system. *J Neurochem* 1999; 72: 2583-2592.
- 4) Suzuki M, Kato K, Noyori R, Watanabe Yu, Takechi H, Matsumura K, Långström B and Watanabe Y: (15R)-(m-Tolyl)-17, 18, 19, 20-tetranorisocarbacyclin. A stable ligand with high binding affinity and specificity for a prostacyclin receptor in the central nervous system. *Angewandte Chemie* 1996; 35: 334-336.
- 5) Suzuki M, Kato K, Watanabe Yu, Satoh T, Matsumura K, Watanabe Y and Noyori R: 15-Deoxy-16-(m-tolyl)-17, 18, 19, 20-tetranorisocarbacyclin: a simple TIC derivative with potent anti-apoptotic activity for neuronal cells. *Chem Commun* 1999; 307-308.
- 6) Satoh T, Ishikawa Y, Kataoka Y, Cui Y, Yanase H, Kato K, Watanabe Yu, Nakadate K, Matsumura K, Hatanaka H, Kataoka K, Noyori R, Suzuki M and Watanabe Y: CNS-specific prostacyclin ligands as a novel class of candidates for therapeutic agents against neuronal death. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 3115-3124.
- 7) Cui Y, Kataoka Y, Satoh T, Yamagata A, Shirakawa N, Watanabe Yu, Suzuki M, Yanase H, Kataoka K and Watanabe Y: Protective effect of prostaglandin I<sub>2</sub> analogs on ischemic delayed neuronal damage in gerbils. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265: 301-304.
- 8) Takamatsu H, Tsukada H, Watanabe Yu, Cui Y-L, Kataoka Y, Hosoya T, Suzuki M and Watanabe Y: Specific ligand for a central type prostacyclin receptor attenuates neuronal damage in a rat model of focal cerebral ischemia. *Brain Res* 2002; 925: 176-182.
- 9) Frykholm P, Andersson JLR, Valtysson J, Silander HC, Hillered L, Persson L, Olsson Y, Yu WR, Westberg G, Watanabe Y, Långström B and Enblad P: A metabolic threshold for irreversible ischemia demonstrated by PET in a middle cerebral artery occlusion-reperfusion primate model. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 18-26.
- 10) Enblad P, Frykholm P, Valtysson J, Silander HC, Andersson J, Fasth KJ, Watanabe Y, Långström B, Hillered L and Persson L: Middle cerebral artery occlusion and reperfusion in primates monitored by microdialysis and sequential positron emission tomography. *Stroke* 2001; 32: 1574-1580.
- 11) Cui YL, Takamatsu H, Kakiuchi T, Ohba H, Kataoka Y, Yokoyama C, Onoe H, Watanabe Yu, Hosoya T, Suzuki M, Noyori R, Tsukada H and Watanabe Y: Neuroprotection by a central nervous system-type prostacyclin receptor ligand demonstrated in monkeys subjected to middle cerebral artery occlusion and reperfusion: A positron emission tomography study. *Stroke* 2006; 37: 2830-2836.
- 12) Suzuki M, Doi H, Kato K, Björkman M, Långström B, Watanabe Y and Noyori R: Rapid methylation for the

- 
- synthesis of a  $^{11}\text{C}$ -labeled tolylisocarbacyclin imaging the  $\text{IP}_2$  receptor in a living human brain. *Tetrahedron* 2000 ; 56 : 8263-8273.
- 13) Watanabe Y, Långström B, Stålnacke C-G, Gullberg P, Svärd H, Halldin C and Hayaishi O : Synthesis of  $^{11}\text{C}$ -labeled prostaglandins and positron emission tomography studies using the rhesus monkey. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1987 ; 17 : 939-941.
- 14) Tanaka M, Nakamura F, Mizokawa S, Matsumura A, Nozaki S and Watanabe Y : Establishment and assessment of a rat model of fatigue. *Neurosci Lett* 2003 ; 352 : 159-162.
- 15) Kuratsune H, Yamaguti K, Lindh G, Evengård B, Hagberg G, Matsumura K, Iwase M, Onoe H, Machii T, Kanakura Y, Kitani T, Långström B and Watanabe Y : Brain regions involved in fatigue sensation : Reduced acetylcarnitine uptake into the brain. *Neuroimage* 2002 ; 17 : 1256-1265.
- 16) Tanaka M, Sadato N, Okada T, Mizuno K, Sasabe T, Tanabe HC, Saito DN, Onoe H, Kuratsune H and Watanabe Y : Reduced responsiveness is an essential feature of chronic fatigue syndrome : A fMRI study. *BMC Neurol* 2006 ; 6 : 9.
- 17) Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, Watanabe Y and Sadato N : Mechanisms underlying fatigue : a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol* 2004 ; 4 : 14.
- 18) Yamamoto S, Ouchi Y, Onoe H, Yoshikawa E, Tsukada H, Takahashi H, Iwase M, Yamaguti K, Kuratsune H and Watanabe Y : Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome. *Neuroreport* 2004 ; 15 : 2571-2574.
- 19) Narita M, Nishigami N, Narita N, Yamaguti K, Okado N, Watanabe Y and Kuratsune H : Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2003 ; 311 : 264-266.
- 20) Sasabe T, Kobayashi M, Kondo Y, Onoe H, Matsubara S, Yamamoto S, Tsukada H, Onoe K, Watabe H, Iida H, Kogo M, Sano K, Hatanaka A, Sawada T and Watanabe Y : Activation of the anterior cingulate gyrus by green odor : A monkey Positron Emission Tomography study. *Chem Senses* 2003 ; 28 : 565-572.
-

## 特 報

第 44 回  
2007年度 ベルツ賞受賞論文

## 1 等賞

## 分子イメージング研究による創薬・疾患診断の革新

渡辺 恭良<sup>\*\*\*\*\*1\*\*2</sup> 鈴木 正昭<sup>\*\*\*\*\*1\*3</sup> 尾上 浩隆<sup>\*\*\*1</sup>  
 土居 久志<sup>\*\*1</sup> 和田 康弘<sup>\*1</sup> 片岡 洋祐<sup>\*1\*2</sup>  
 榎 本 秀 一<sup>\*1\*4</sup>

## Summary

*In vivo* molecular imaging has become a key technology for drug development and pathophysiological science. Recently, Japanese Government also initiated the Molecular Imaging Research Program under MEXT. We are mostly utilizing PET (Positron Emission Tomography) as a first-choice modality, because of its ultra-high sensitivity for molecules, adequate temporal and spatial resolution, and especially broad spectrum of target molecules. The present status for development of PET molecular probes, instrumentations including microPET, and the methods for quantitative analyses will be introduced with some examples.

*In vivo* molecular imaging could bring the high-quality information about:

1. Molecular diagnosis for living patients with symptoms
2. Closer approach for etiology and differential diagnosis
3. Direct follow-up of key molecules as disease markers
4. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics in experimental animals/primates/human
5. Dose finding information for individuals, corresponding to SNP's
6. Direct evidence for accumulation in non-target organs: Related to adverse effects
7. Drug effects with surrogate markers
8. Early decision of dropout substances (drug candidates)

In 2005, RIKEN and National Institute of Radiological Science were selected as the key centers for development of All-Japan research network to further promote mutual international and multi-disciplinary collaboration on *in vivo* molecular imaging. The concept, project themes, and our achievements so far are described.

\*1 理化学研究所神戸研究所 分子イメージング研究プログラム \*\*1 同 副チームリーダー  
 \*\*\*1 同 チームリーダー \*\*\*\*1 同 副プログラムディレクター \*\*\*\*\*1 同 プログラムディレクター  
 \*\*2 大阪市立大学大学院医学研究科 システム神経科学 講師 \*\*\*2 同 教授  
 \*\*3 岐阜大学大学院医学研究科 再生医科学専攻 教授  
 \*\*4 理化学研究所和光研究所 メタロミクス研究ユニット ユニットリーダー

**Key words** Molecular imaging, Positron Emission Tomography (PET),  
Drug development, Pharmacodynamics, Biomolecular staining

## 要 旨

生体分子イメージングの手法を用いて、病態の分子医学的把握とその情報を有効に用いた薬効評価。また、従来の血中動態だけでなく標的細胞・分子への薬物動態を捉えることができる。特に、動物を対象として創薬基礎研究を行っているとは離れがちな“ヒトに対する創薬”を行っていくために、欠くことのできない方法である。近年、世界的に分子イメージングに対する取り組みは急速に進められており、この領域でも日本が強みを持つ創薬科学、有機合成化学、ライフサイエンス、先進的機器開発の力を活かした統合的なプログラムを国策として推進することが絶対必要である。日本政府としての取り組みも、我々が推進する文部科学省の分子イメージング研究プログラム、厚生労働省と経済産業省(NEDOとして)のマッチングファンドによる分子イメージング研究機器開発プロジェクトが進められ、また今後、内閣府の連携施策群としての取り組みも進められる。ここでは、主に我々がこれまで研究をしてきた分子イメージングの最近の進歩に対する我々の貢献と、現在研究を担当している文部科学省の分子イメージング研究プログラムによる近未来の研究の方向性について述べたい。

**キーワード** 分子イメージング, ポジトロンエミッショントモグラフィ (PET),  
生体分子染色, Genotype & Phenotype, 薬効評価, 病態解析

## 生体分子イメージング

分子の持つ情報は、構造と機能だけではない。どの細胞内小器官に、どの細胞に、どの臓器に、というような「場」の情報、そして、どのような時間経過で発現し消長するかという時間情報がこれに加わる。その上で、様々な分子間での相互作用が起これ、結合-解離-変化の中で動的に機能を果たしている。生体分子イメージングは、特に、この場所と時間情報に加えて、機能と関わる定量的な分子情報を提供する。病態研究はヒトを対象にしているだけに、動物モデルでの研究も行うが、最終はヒト病態において、関連分子の変化量を定量化する必要がある。比較は健常者との比較であったり、治療効果も含めた病態の変化による比較であったりする。その際、単なる2群間の引き算でなく、様々な症

状の重篤度との相関や、治療効果度との間の相関を導くことが可能である。同一人で長期的な追跡研究や、ゲノム情報との比較研究も行われる。遺伝子型 (Genotype) と表現型 (Phenotype) との関連について、橋渡しの研究に最も役立つのは、分子イメージングであると思われる、この実証系を持ち込むことにより、医療/医学も経験型の学問から、真に Evidence-based Medicine (EBM) へとパラダイム変換を遂げていく。

## 分子イメージングの世界的動向と日本の分子イメージング研究体制と拠点構想

ポストゲノム時代に入り、ライフサイエンス研究の主要ターゲットは遺伝情報の解読研究から生体分子機能を探る研究に移りつつあり、分子イメージング研究はこのパラダイムシフトを