

20111005B

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

糖尿病関連血管病（動脈硬化・足病変）の早期診断・治療のための
高感度分子イメージングプローブの開発

平成21年度～平成23年度 総合研究報告書

研究代表者 佐治 英郎

平成24（2012）年 5月

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

糖尿病関連血管病（動脈硬化・足病変）の早期診断・治療のための
高感度分子イメージングプローブの開発

平成21年度～平成23年度 総合研究報告書

研究代表者 佐治 英郎

平成24（2012）年 5月

目 次

I. 総合研究報告 糖尿病関連血管病（動脈硬化・足病変）の早期診断・治療のための 高感度分子イメージングプローブの開発 佐治 英郎	-----	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	15
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	25

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総合研究報告書

糖尿病関連血管病（動脈硬化・足病変）の早期診断・治療のための
高感度分子イメージングプローブの開発

研究代表者 佐治 英郎 京都大学薬学研究科 教授

研究要旨：糖尿病性血管病に由来する動脈硬化は心筋梗塞を高頻度に引き起こし、さらに、下肢切断に至る糖尿病足病変は患者の生命予後・QOLを著しく低下させる。従って、これらに対する適切な治療法選択のために、高精度な診断法の開発が急務である。本研究の目的は、動脈硬化及び炎症の発生・進展の分子機構を標的として、病態生理学的観点と製剤学的観点からプローブ設計を行い、炎症の存在・進展範囲・活動性のみならず、微細な動脈硬化巣の不安定性を高感度で検出・評価しうる核医学分子イメージングプローブの開発を行い、糖尿病性炎症による合併症の高精度診断・治療に資することにある。そこで、本研究では、①病態生理学的観点から動脈硬化の発生・進展・不安定化に密接に関わる分子として酸化 LDL およびリゾリン脂質受容体（G2A）を、さらに感染症の炎症反応における白血球の浸潤に密接に関わる分子として、Formyl Peptide Receptor (FPR)を選択し、これらを標的とする分子イメージングプローブを設計することを計画した。また、②製剤学的な観点から、生体内代謝耐性化技術および分子電荷制御によるインビボ標的指向性技術を構築すると共に、プローブ内に複数の放射性同位元素（RI）を導入するシグナル増幅法と高効率の標識法を設計することで高感度画像化を目指すこととした。研究期間（平成 21 年度～平成 23 年度）において、各標的分子に対する複数の分子プローブ候補化合物の設計・合成・評価を行うとともに、各分子プローブの最適化・有効性評価を行った。その結果、特に酸化 LDL、FPR に対する有望な分子プローブを見出すことに成功し、FPR プローブにおいては PET を用いた炎症病変のインビボ画像化にも成功し、臨床研究を目的とした拡張型単回投与毒性試験により基礎的な安全性を示すことも出来た。これらのことから、本プローブは糖尿病性血管病に由来する炎症および動脈硬化巣の不安定性を高感度で検出しうる核医学分子イメージングプローブとなる可能性が示された。

研究分担者：

小野 正博	京都大学薬学研究科 准教授 (平成 21 年度～平成 22 年度)
天満 敬	京都大学薬学研究科 助教
河嶋 秀和	京都大学医学研究科 助教 (平成 21 年度)
上田 真史	京都大学医学研究科 助教
木村 寛之	京都大学放射性同位元素総合センター 助教 (平成 22 年度～平成 23 年度)
塩見 雅志	神戸大学医学部附属動物実験施設 准教授
関 育也	日本メジフィジックス株式会社 アシスタントマネジャー

A. 研究目的

糖尿病由来の動脈硬化は心筋梗塞を高頻度に惹起し、下肢切断に至る糖尿病足病変は患者の生命予後を著しく低下させる。従って、適切な治療の実施のために、高精度な診断法の開発が急務である。本研究の目的は、疾患の分子機構を標的として、病態生理学的観点と製剤学的観点からプローブ設計を行い、炎症の存在・進展範囲・活動性、および、動脈硬化巣の不安定性を高感度で評価しうる分子プローブの開発を行い、糖尿病性合併症の高精度診断・治療に資することにある。

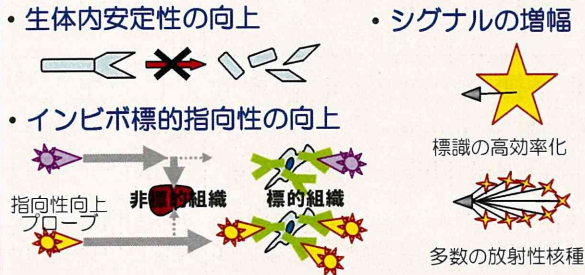
具体的には、①病態生理学的観点から動脈硬化発生・進展に関与する酸化LDLおよびリゾリン脂質受容体（G2A）、感染性炎症反応における白血球浸潤に関与するFormyl Peptide Receptor (FPR)を選択

研究開発の全体構想

分子イメージングプローブ開発研究

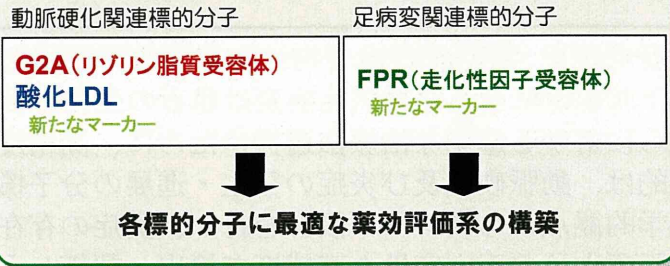
製剤学的アプローチ

標的への特異的集積・高SN比



病態生理学的アプローチ

標的分子に特異的に結合する低分子標識プローブの創製



両アプローチを高次元に
 両立した分子プローブ設計

選択的高感度分子イメージングプローブ

標的分子の分布や密度を反映した分子イメージング

糖尿病関連血管病の早期診断・治療に必要な情報の獲得

図1. 研究開発の全体構想

し、これらを標的とする分子プローブを設計する。また、②製剤学的観点から、代謝耐性化およびインビボ標的指向性技術を構築すると共に、プローブ内に複数RIを導入するシグナル増幅法と高効率標識法を設計し、従来比3～5倍の高感度化を目指す(図1)。

2型糖尿病では、個人の特徴に応じた予防・治療の研究開発及び普及の重要性が指摘されている。動脈硬化巢の検出と性状把握、糖尿病足病変の炎症範囲把握、感染の鑑別は、治療方針の決定等に必須である。本研究の成果は、非侵襲な分子イメージング手法により、個人の病態を反映した画像情報を提供し、早期標的治療の基盤となると共に、病期に応じた適切な治療の実現につながり、患者の社会復帰促進や医療経済効果の向上にも寄与しうる。

以下に、研究期間(平成21年度～平成23年度)における研究成果の概要を述べる。

B. 研究方法

(1) 酸化LDLを標的とした分子プローブの開発

1. $[^{125}\text{I}]\text{AHP7}$ 、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP12}$ 、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP22}$ 、 $[^{111}\text{In}]\text{AHP22}$ の合成
 酸化LDL結合性タンパク質(Asp-Hemolysin)の

酸化LDL結合部位に関する知見を基に、酸化LDL標的放射性プローブ($[^{125}\text{I}]\text{AHP7}$)を設計した。標識前駆体はFmoc固相合成法により合成した。放射標識には別途合成した $[^{125}\text{I}]\text{N-succinimidyl-3-iodobenzoate}$ ($[^{125}\text{I}]\text{SIB}$)を用い、室温で1時間反応させた。逆相HPLCにより精製を行い、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP7}$ を得た。分析は逆相HPLCにより行った。

$[^{125}\text{I}]\text{AHP7}$ から標識方法、ペプチド長の変更を考え、Asp-Hemolysinの酸化LDL結合部位に関する知見を基に、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP12}$ 、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP22}$ 、 $[^{111}\text{In}]\text{AHP22}$ を設計した。標識前駆体はFmoc固相合成法により得、逆相HPLCにより精製した。 ^{125}I 標識には別途合成した $[^{125}\text{I}]\text{N-(3-iodophenyl)maleimide}$ ($[^{125}\text{I}]\text{IPM}$)を用い、室温で30分あるいは480分反応させた。 ^{111}In 標識は酢酸緩衝液中常法に従って室温30分にて行った。逆相HPLCにより精製を行い、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP12}$ 、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP22}$ 、 $[^{111}\text{In}]\text{AHP22}$ を得た。分析は逆相HPLCにより行った。

2. 酸化LDL結合実験

LDLは 37°C で $10\ \mu\text{M}$ 硫酸銅処理し、種々の時間酸化反応させることで酸化度の異なる酸化LDLを得た。酸化反応の停止は、過剰量のEDTAを添加することにより行った。酸化度の確認はTBARS Assay Kitを用いてチオバルビツール酸反応物質(TBARS)量を

測定することにより行った。

[¹²⁵I]AHP7を種々の酸化度のLDL溶液に添加し4°Cで3時間インキュベートした。高分子量画分の放射能を測定することにより、酸化LDL結合率を求めた。また、非放射性AHP7 (8.77、87.7、292.3、877、1754 μM) を[¹²⁵I]I-AHP7添加の2時間前に添加する結合阻害実験を行い、阻害率を算出した。

[¹²⁵I]AHP7をRIリガンドとして用い、酸化LDLに対する競合的結合阻害実験を行った。すなわち、AHP7、AHP12、AHP22 (0.175 - 175 μmol) を4°Cで1時間酸化LDL溶液に処置した後[¹²⁵I]AHP7を添加し4°Cで1時間インキュベートした。酸化LDL結合画分(高分子量画分)を分離し放射能を測定することで結合率を求めた。

3. 体内放射能分布実験

6週齢のddYマウスに[¹²⁵I]I-AHP7 (21 kBq / 100 μl)を尾静脈投与し、経時的(5、30分、1、3、6時間)に血液、大動脈及び各臓器を摘出し、それぞれの重量及び放射能をガンマカウンタを用いて測定した。

WHHLMIウサギおよび対照ウサギに[¹²⁵I]AHP7 (3.3 - 18.5 MBq、担体無添加)を耳静脈より投与し、30分後に屠殺して大動脈および各臓器を摘出した。上行・弓部、胸部、腹部大動脈をそれぞれ6、9、9個に分割し、血液、各臓器とともに重量および放射能を測定した。大動脈断片から20 μmの凍結切片を作製し、ARGを行った。また、ARGに用いた切片の隣接切片に対し、Azan-Mallory染色、HE染色、および酸化LDL、マクロファージに対する免疫組織染色をそれぞれ行った。

[¹²⁵I]AHP7、[¹²⁵I]AHP12あるいは[¹²⁵I]AHP22をWHHLMIウサギあるいは対照ウサギに投与し、30分後に血漿を採取した。メタノール処置によりタンパク質を除いた後、逆相HPLCにより未変化体の割合を調べた。

WHHLMIウサギおよび対照ウサギに[¹²⁵I]AHP12、[¹²⁵I]AHP22あるいは[¹¹¹In]AHP22 (3.3 - 22.9 MBq、担体無添加)を耳静脈より投与し、30分後に屠殺して大動脈および各臓器を摘出した。上行・弓部、胸部、腹部大動脈をそれぞれ6、9、9個に分割し、血液、各臓器とともに重量および放射能を測定した。

(2) G2Aを標的とした分子プローブの開発

G2Aを標的とした分子プローブの開発のため、天然リガンド(リゾリン脂質)を母体とした分子プローブ候補化合物(I-125標識体)を設計・合成した。

母体化合物リゾホスファチジルコリンの誘導化を検討した。計算化学的手法を用い、最適な位置へのI-125を導入したプローブの設計を行った。更にコールド体、標識前駆体の合成も検討した。

(3) FPRを標的とした分子プローブの開発

1. ペプチドの設計・合成

FPRの特異的リガンドであるFormyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine (fMLF)を母体化合物とし、PET核種であるF-18を導入したペプチド性PETプローブの設計・合成を計画した。FPRのホモロジーモデリングとfMLFとのドッキングシミュレーションはMOE (Molecular Operating Environment)を用いて行った。ペプチド合成は、ペプチド自動合成機を用い固相合成法により行った。化合物の確認は、ESI-MSを用いて行った。

2. FPRに対する結合親和性の評価

得られた非放射性ハロゲン含有化合物について、次の方法によりFPRに対する結合親和性を評価した。Binding buffer (170 μL)中に様々な濃度のペプチド(DMSO溶液, 10 μL)、2 nMの[¹²⁵I]WKYMVm (10 μL)、FPRタンパク質(10 μL)を加え、25°Cで1時間インキュベートした。GF/Cフィルターを用いて濾取し、wash後、フィルター上に残った放射能を測定した。得られた阻害曲線からIC₅₀、K_i値を算出した。

3. 標識条件の検討

1. 2. で高い親和性を認めたペプチドについて、(4)で合成したペプチドやタンパクの標識試薬として有効な*N*-succinimidyl 4-[¹⁸F]fluorobenzoate ([¹⁸F]SFB)を用いて標識化を行った。特に[¹⁸F]fMLFXYk(FB)kの合成を検討した。

4. 体内放射能分布実験

[¹⁸F]fMLFXYk(FB)kをノーラマウスあるいは炎症モデルマウスに尾静脈内投与し、5、15、30、60、120分後に屠殺した。各臓器を摘出し、重量および放射能を測定した。炎症モデルマウスは、大腸菌を右大腿筋に、生理食塩水を左大腿筋に10 μLずつ接種し、2日後に用いた。

5. PET撮像実験

炎症モデルマウスに[¹⁸F]fMLFXYk(FB)k (2.22 MBq/100 μL)を尾静脈より投与し、PET撮像を行った。

6. マウスを用いた拡張型単回投与毒性試験

院内臨床試験を目的とし、fMLFXYk(FB)kをマウスに単回静脈内投与し、その毒性を検討した。また、一般状態観察及び病理検査において、投与部位における被験物質の刺激性についても検討した。

(4) 高感度分子プローブの開発

プローブの合成においては、しばしば煩雑な手技が要求される。そこで、短半減期のRIを用いるプローブの合成においては、系の簡略化が必須となる。今回、ペプチドやタンパクの標識試薬として有効な

[¹⁸F]SFBについて、中間体の精製や脱水という複雑な実験操作を必要とする従来の合成法を改良し、これらを系に組み込まない迅速なone-pot合成法の最適化と自動合成法の基礎検討を行った。

(5) 分析系・評価系の確立に関する研究

1. 感染症モデル動物の作製とFPR発現の評価

大腸菌を37°Cで48時間培養し、SDラット（雌性、6週齢）の右大腿部筋肉内にシリンジを用いて菌を投与した。HE染色、FPR免疫染色を行った。

大腸菌を接種したマウスから炎症組織と反対側の筋肉を摘出し、ホモジネートを作製後、4°C、15000 rpm、5分遠心した。上清をBCA定量し、Lysis buffer、5x sample bufferで希釈し1 mg/mLに調製後、100°Cで5分間煮沸した。得られたサンプルをゲルに20 μLアプライし、90分電気泳動後、PVDF膜に転写した。ブロッキングの後、一次抗体(anti-mouse FPR polyclonal goat IgG, α/β-Tubulin Antibody)を一晩反応させ、次に二次抗体(donkey anti-goat IgG-HRP, Polyclonal Swine anti-rabbit IgG/HRP)を45分反応させた後、ECL plus kitで発光測定した。

2. 走化性測定系の構築

FPRアゴニスト活性の評価にはジブチリルcAMP (0.5 mM、72時間)により好中球様細胞へ分化誘導したTHP-1 (好中球THP-1)細胞を用いた。24ウェル細胞培養プレートにRPMI1640培地に溶解したFormyl Peptide類を入れ(下ウェル)、各下ウェルに走化性研究用チェンバー(上ウェル:クラボウ、ケモタキセル8 μmポア)をセットし、上ウェル内にCalcein-AMまたはMito Tracker®Redにより蛍光プレラベルした好中球THP-1細胞をRPMI1640培地に分散して加えた(2 x 10⁵/100 μL/ウェル)。CO₂インキュベータ内で1.5時間培養後、上ウェルから下ウェルへ遊走した細胞の蛍光強度をプレートリーダーで測定し細胞数を算出した。細胞数の算出には、同時に蛍光標識した細胞数既知の好中球THP-1細胞の蛍光強度から作製した検量線を用いた。

3. 対照としての[¹²⁵I]FIAUの評価

新たに開発されるプローブの有効性を明らかにするためには、既存プローブとの比較検討も必要であることから、細菌感染性炎症のイメージング例が報告されたプローブ2'-fluoro-2'-deoxy-1-β-D-arabino-furanosyl-5-[^{123/125}I]iodouracil ([^{123/125}I]FIAU)の標識合成・基礎的な体内分布を評価した。

4. 酸化LDL標的プローブの結合性評価

[¹²⁵I]AHP7、[¹²⁵I]IB-Lysは昨年度までに開発した方法にて合成・精製した。[¹²⁵I]AHP7および[¹²⁵I]IB-LysをLDL/酸化LDL溶液に添加し、4°Cで3時間インキュベート後、遠心式フィルター(Microcon, Millipore)にアプライし、50分間遠心分離(4160 g)

後、PBSを加えて再度遠心分離した。次に、PBSを加えてMicroconを上下逆向きにして10分間遠心分離(1000 g)を行い、タンパクを回収した。それぞれについて放射能を測定し、結合割合を、(逆遠心時のろ液の放射能) / (一回目の遠心時の放射能) + (Microconの放射能+逆遠心時の放射能)で算出した。

(倫理面への配慮)

動物実験は事前に京都大学動物実験委員会の承認を受けた計画に従い、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」および「京都大学における動物実験の実施に関する規程」を遵守して実施した。

C. 研究結果

(1) 酸化LDLを標的とした分子プローブの開発

[¹²⁵I]AHP7は、放射化学的収率36%、放射化学的純度98%以上で得た。[¹²⁵I]AHP12、[¹²⁵I]AHP22、[¹¹¹In]AHP22は放射化学的収率それぞれ49%、26%、64%、放射化学的純度は何れも98%以上で得た。

[¹²⁵I]AHP7はLDLに比べ酸化LDLに対して高い結合性を示し、結合率は酸化LDLの酸化度の指標として一般的なTBARS値と高い相関(R = 0.90、P < 0.0001)を示した。非標識AHP7を酸化LDL溶液に前処置した後、[¹²⁵I]AHP7を添加し、同様に結合実験を行ったところ、[¹²⁵I]AHP7の酸化LDLへの結合率は非標識AHP7濃度依存的に低下した。この結果から、[¹²⁵I]AHP7が酸化LDLに対し特異的に結合する事が示された。次に、[¹²⁵I]AHP7を用いた酸化LDLへの競合的結合阻害実験を行ったところ、[¹²⁵I]AHP7の酸化LDLへの結合率はAHP7、AHP12、AHP22のいずれの添加においても添加濃度依存的に低下した。また、その阻害の程度はAHP7、AHP12が同程度であり、AHP22は約10倍高い阻害活性を認めた。なお、AHP7のアミノ酸配列をランダムにしたペプチドを用いた場合は[¹²⁵I]AHP7の結合を全く阻害しなかった。

正常マウス投与1時間後の血液、血管の放射能は0.53、0.98%ID/gと低く、体内からの速やかなクリアランスと、低い非特異的集積性を認めた。また、放射性ヨウ素が集積することが知られている胃において顕著な放射能集積が認められなかったことから、体内脱ヨウ素化反応に対する安定性が示された。

WHHLMIウサギを用いて[¹²⁵I]AHP7の大動脈放射能集積を調べたところ、投与30分後において0.58 ± 0.23%ID x BW / mm² x 10²となり、既報の高分子プローブの投与3時間後の値(^{99m}Tc-Annexin A5、0.64 ± 0.18%ID x BW / mm² x 10²)とほぼ同等の高い集積を認め、この値は対照ウサギに比べ約3倍高かった。また放射能集積量の動脈血液比、大動脈筋肉比を調べたところ、WHHLMIウサギにおいてそれぞれ0.41、3.47となり、この値は対照ウサギに比

べてそれぞれ1.3倍、1.7倍と有意に高い値を示した。

摘出した大動脈切片におけるARGおよび隣接切片の酸化LDL免疫染色の結果、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP7}$ を投与したWHHLMIウサギ大動脈では、肥厚した内膜部位に放射能集積が強く認められ、また、酸化LDLの発現も認められた。また、酸化LDL発現が低い内膜部位では放射能集積も低かったことから、WHHLMIウサギ大動脈切片内において、放射能分布と酸化LDLの発現分布は一致する傾向を認めた。一方、対照として用いたJWウサギ大動脈では内膜肥厚および酸化LDL発現が全く認められず、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP7}$ による放射能集積も同様に全く認められなかった。

WHHLMIウサギ、JWウサギを用いて $[^{125}\text{I}]\text{AHP7}$ 、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP12}$ 、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP22}$ の体内安定性を調べたところ、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP7}$ の投与30分後において未変化体は何れのウサギにおいても5%未満であった。これに対して、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP12}$ 、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP22}$ で投与30分後の未変化体の割合は38-67%と高い値を示した。このことから、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP7}$ と比して $[^{125}\text{I}]\text{AHP12}$ 、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP22}$ では生体内安定性が大きく改善していることが示された。

WHHLMIウサギを用いて $[^{125}\text{I}]\text{AHP12}$ 、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP22}$ の病変集積性を調べたところ、 $[^{125}\text{I}]\text{AHP12}$ はWHHLMIウサギ大動脈への放射能集積は $[^{125}\text{I}]\text{AHP7}$ と比べてわずかに低下し、一方で対照ウサギ大動脈においてはわずかに増加した。 $[^{125}\text{I}]\text{AHP22}$ はWHHLMIウサギ大動脈への放射能集積は $[^{125}\text{I}]\text{AHP7}$ と比べて約30%程度増加したが、対照ウサギ大動脈における放射能集積も増加し、両者に有意差を認めなかった。

AHP22は疎水性の高いペプチド配列であることから非特異的な集積の低減を目的として、 $[^{111}\text{In}]\text{AHP22}$ を設計・合成した。 $[^{111}\text{In}]\text{AHP22}$ はWHHLMIウサギ大動脈において $[^{125}\text{I}]\text{AHP22}$ と同程度の放射能集積を認め、一方で、対照ウサギ大動脈における放射能は $[^{125}\text{I}]\text{AHP22}$ と比べ大きく低減した。このことから $[^{111}\text{In}]\text{AHP22}$ の酸化LDL標的プローブとしての有効性が示された。

(2) G2A を標的とした分子プローブの開発

不安定プラークに集積するマクロファージは、酸化LDLより遊離するリゾリン脂質に対する受容体(G2A)を発現しており、リゾリン脂質を母体とする放射性プローブはG2Aとの結合を介してマクロファージの不安定プラークへの集積をイメージングできると期待される。そこで、リゾホスファチジルコリンを母体としたI-125標識プローブ(G2A-1)を設計した。標識化合物標品は、12-bromododecanoyl chlorideを出発原料とし、5段階での合成に成功した。直接、間接標識前駆体2種類の合成にも成功したが ^{125}I 標識体の合成には至らなかった。

(3) FPRを標的とした分子プローブの開発

過去に報告のあるFPRのアミノ酸配列情報を基にホモロジーモデリングを行い、得られた立体構造に対してfMLFのドッキングシミュレーションを行った。複合体の結合情報を基に、fMLFを母体化合物とした誘導体を設計した。10種の誘導体の合成に成功した。粗精製ペプチドは逆相HPLCにより分取精製し、トリフルオロ酢酸塩として得た。

設計した化合物のほとんどは、母体化合物であるfMLFより高い親和性を示した。その中でも特に有望な4種の化合物($K_i = 0.20\text{-}0.62\text{ nM}$)を見出した。高い親和性を示した $[^{18}\text{F}]\text{fMLFXYk}(\text{FB})\text{k}$ は実際に、 $[^{18}\text{F}]\text{SFB}$ とfMLFXYkk(Fmoc)との縮合、および脱Fmoc反応により、放射化学的収率16%、放射化学的純度95%以上で得た。

体内放射能分布実験において、炎症筋肉比は投与5分後から1を超え、時間経過とともに増加傾向が見られた。炎症血液比については投与60分後以降から1を超え、120分で3.3まで増加した。また、炎症モデルマウスを用いたPET撮像実験の結果、本プローブは炎症を明瞭に描出した。

(4) 高感度分子プローブの開発

$[^{18}\text{F}]\text{SFB}$ の合成は標識前駆体の ^{18}F 標識、加水分解、TSTU (*O*-(*N*-succinimidyl)-*N,N,N'*,*N'*-tetramethyl-uronium tetrafluoroborate)との縮合という3段階の工程を踏むが、一般的に、中間体である $[^{18}\text{F}]\text{fluorobenzoic acid}$ を合成した後、固相抽出による精製とアセトニトリルを用いた共沸・脱水操作が行われている。これまでの検討で、加水分解にtetrapropylammonium hydroxideを用い、さらに脱水操作を排除した方法を採用することにより、放射化学的収率47%、合成時間45分で $[^{18}\text{F}]\text{SFB}$ をone-pot合成した。この収率はこれまでに報告されたSFB合成法によるものと同様であり、さらに、合成時間の大幅な短縮に成功した。そこで次に、本反応を用い自動合成の基礎検討を行った。市販の合成装置を改良したものをを用い標識合成を行ったところ、放射化学的収率34%、合成時間40分で $[^{18}\text{F}]\text{SFB}$ を自動合成することに成功した。さらに、反応条件の最適化と開発した自動合成装置での合成を検討したところ、自動合成装置を用いることで、放射化学的収率34%、合成時間20分で $[^{18}\text{F}]\text{SFB}$ を合成することに成功した。

(5) 分析系・評価系の確立に関する研究

1. 感染症モデル動物の作製とFPR発現の評価

大腸菌を投与した右脚で、炎症細胞の浸潤を確認した。コントロールである左脚には、炎症部位は存在しなかった。

ヘマトキシリンとの対比染色を行った。大腸菌を投与した右脚がヘマトキシリンにより染色され、菌塊であると判断した。菌塊のまわりに炎症細胞の浸

潤部位を確認でき、さらに同一部位にFPRの染色を確認した。コントロールである左脚には、FPRの陽性部位は認められなかった。

作製したモデルマウスでは、炎症部位は対照部位に比べてFPRが9倍高く発現していることを確認した。

2. 走化性測定系の構築

Calcein-AMプレラベルによる蛍光測定法においては、リシスバッファーにより蛍光色素Calceinを抽出する方法と比較して、プレートリーダーにより遊走した細胞の蛍光強度を測定する方法では、データのエラーは小さくなった一方で、無処置コントロールの数値が高く、ポジティブコントロールであるfMLFの走化性が検出出来なかった。Calcein-AMに変えて、ミトコンドリアの蛍光マーカ色素であるMito Tracker®Redで好中球THP-1をラベルした場合にはfMLFの濃度に依存した細胞の遊走が認められ、データの安定性も比較的良好であった。

3. 対照としての $[^{125}\text{I}]$ FIAUの評価

$[^{123}\text{I}]$ FIAU を放射化学的収率：36.5%、放射化学的純度：94%以上、 $[^{125}\text{I}]$ FIAU を放射化学的収率：93.6%、放射化学的純度：99%以上で得た。

体内動態を検討したすべてのタイムポイントにおいて、 $[^{125}\text{I}]$ FIAU は正常肢への集積性を示さなかった。経時的にプラナー画像を撮像したところ、体内分布実験の結果と同様、正常肢への放射能集積は低かった。

4. 酸化LDL標的プローブの結合性評価

$[^{125}\text{I}]$ IB-LysはLDLおよび酸化LDLのいずれに対しても結合性を示さなかった。一方、 $[^{125}\text{I}]$ AHP7は酸化LDLに対し、LDLよりも2倍以上高く結合した ($P < 0.05$)。

D. 考察

Asp-Hemolysinの酸化LDL認識部位 (YKDG配列) を基に7残基の放射性ペプチドプローブ $[^{123/125}\text{I}]$ AHP7を設計・合成した。 $[^{125}\text{I}]$ AHP7の酸化LDLへの結合はTBARS値と高い相関を示した。生体内におけるLDL、酸化LDLのTBARS値はそれぞれ 0.12 ± 0.03 、20 - 30 nmols malondialdehyde / mg proteinと推定されることから、本プローブは病変に蓄積した酸化LDLを選択的に認識し画像化できる可能性を示すものである。また、 $[^{125}\text{I}]$ AHP7の酸化LDLへの結合は非放射性AHP7の添加により濃度依存的に阻害されたことから、 $[^{125}\text{I}]$ I-AHP7の酸化LDLへの結合の特異性が示された。

$[^{125}\text{I}]$ AHP7を正常マウスに尾静脈内投与したところ、速やかに腎排泄を受けることが示され、同時に、速やかな血中クリアランスが認められた。また、正

常大動脈血管への放射能集積は低い結果となった。インビボイメージングにおいては標的・非標的組織比が画像化の重要な指標であることから、標的 (不安定性動脈硬化病変) の周辺組織である正常血管および血液における低集積性は病態モデル動物を用いた検討を支持する有効な結果であると考えられる。

そこで次に $[^{125}\text{I}]$ AHP7をWHHLMIウサギに静脈内投与し、ex vivo ARGと免疫染色を行った。その結果、 $[^{125}\text{I}]$ AHP7は、生体内において酸化LDLに特異的に結合し、酸化LDLの発現に応じた集積を示唆する画像を与えた。また、酸化LDLの発現はマクロファージの発現と共局在している傾向が認められた。マクロファージは酸化LDLを貪食し脂質コアを形成する事が知られていることから、本結果はそれに一致するものであり、 $[^{123}\text{I}]$ AHP7を用いることによりマクロファージが多く浸潤し脂質コアの形成された不安定性プラークを描出できる可能性を見出した。

これまでの検討により $[^{125}\text{I}]$ AHP7の有効性が示された一方で、生体内での不安定性が解決すべき課題として見出された。すなわち、AHP7のコールド標品をウサギ血漿中でインキュベートしたところ、IB-Lysが生じる可能性が示された。そこで、代謝により生じたIB-Lysが病変に集積するかどうか評価する目的で、酸化LDLとの結合性を調べたところ、LDLと酸化LDLとの間で $[^{125}\text{I}]$ IB-Lysの結合性には差が認められず、また結合した量も非常に少なかった。 $[^{125}\text{I}]$ AHP7の場合はLDLよりも酸化LDLに対して高い結合性を示し、結合した絶対量も $[^{125}\text{I}]$ IB-Lysに比べて顕著に多かったことから、病変部への放射能集積は $[^{125}\text{I}]$ AHP7由来である可能性が示された。そこで、AHP7の生体内不安定性と、併せて酸化LDLへの親和性の向上を目指して、本検討では新たに12残基、22残基プローブを評価することとした。具体的には標識方法の変更とペプチド配列の長鎖化を考え、アミノ末端にCysを導入し $[^{125}\text{I}]$ IPMによる標識法に変更した。また、Asp-Hemolysinの酸化LDL結合配列から高い疎水性が推定されたことからプローブ全体としての疎水性の低減を図るべくAHP22のアミノ末端に $[^{111}\text{In}]$ DTPAを導入した $[^{111}\text{In}]$ AHP22を新たに設計・合成した。

$[^{125}\text{I}]$ AHP7のアミノ酸配列を内包し長鎖化した $[^{125}\text{I}]$ AHP12、 $[^{125}\text{I}]$ AHP22において、ウサギ生体内での安定性の大きな向上が認められた。 $[^{125}\text{I}]$ AHP22は $[^{125}\text{I}]$ AHP12と比べてわずかに高い生体内安定性を認めた。競合的阻害実験においてはAHP12はAHP7と同程度の阻害活性を示したのに対し、AHP22は10倍程度高い阻害活性を示した。 $[^{125}\text{I}]$ AHP22において、生体内安定性・親和性が共に向上したことにより、WHHLMIウサギ大動脈への高い放射能集積が引き起こされたものと考えられる。しかしながら、 $[^{125}\text{I}]$ AHP22は高い疎水性のため非特異的な大動脈集積も高く、対照ウサギとの有意差を認めなかった。そこで疎水性を低減する

[¹¹¹In]AHP22を合成し実際にWHHLMIウサギを用いて大動脈への放射能集積を調べたところ、WHHLMIウサギへの放射能集積は[¹²⁵I]AHP22と同程度でありながら対照ウサギ大動脈への集積は大きく低減し、両者との間に有意差を認めた。

これらの結果は、[¹¹¹In]AHP22を用いることにより投与早期に動脈硬化プラークの不安定性を非侵襲的に評価できる可能性を示し、急性冠症候群の予防・治療効果判定に貢献できるものと期待される。

FPRを標的とした分子プローブ開発においては、計算科学手法を用い設計したfMLF誘導体を合成・評価したところ、母体化合物よりも高い親和性を有するfMLFXYk(FB)kを含む複数の化合物を見出すことに成功し、計算科学手法を用いた本薬剤設計の有用性を示すことが出来た。

標識条件の基礎検討では、ペプチドやタンパク質の標識試薬として有用な[¹⁸F]SFBのone-pot合成法の最適化を行った。具体的には、用いる試薬や反応条件を種々検討することで簡略化・短時間化を試み、これらの成果をもとに自動合成化にも成功し、本one-pot合成法の有用性を示すことが出来た。結果として、開発した自動合成装置を用いることで、放射化学的収率34%、合成時間20分で[¹⁸F]SFBを合成することに成功した。

[¹⁸F]fMLFXYk(FB)kは、これまでにone-pot合成・自動合成に成功している[¹⁸F]SFBとfMLFXYkk(Fmoc)との縮合、および脱Fmoc反応により、放射化学的収率16%、放射化学的純度95%以上で得た。

炎症モデル動物は、大腸菌(XL1blue)を用い、動物に接種することにより作製を検討した。その結果、菌投与部位に炎症細胞の浸潤とFPRの集積が確認された。炎症部位へのFPRの集積を、免疫組織化学的に証明することに成功した。そこで[¹⁸F]fMLFXYk(FB)kを用い、モデルマウスにおける体内放射能分布実験を行ったところ、炎症筋肉比は投与5分後から1を超え、時間経過とともに増加傾向が見られ、正常部位と比較して炎症部位に高い放射能の集積を確認した。実際、炎症モデルマウスを用いたPET撮像実験においても、本プローブは炎症を明瞭に描出することに成功した。さらに、院内臨床試験を目的としてマウスを用いた拡張型単回投与毒性試験を行った結果、全ての個体において異常所見は認められなかった。

E. 結論

本研究課題においては、各標的分子に対する複数の分子プローブ候補化合物の設計・合成・評価を行うとともに、各分子プローブの最適化・有効性評価を行った。その結果、特に酸化LDL、FPRに対する有望な分子プローブを見出すことに成功し、FPRプ

ローブにおいてはPETを用いた炎症病変のインビボ画像化にも成功し、臨床研究を目的とした拡張型単回投与毒性試験により基礎的な安全性を示すことも出来た。これらのことから、本プローブは糖尿病性血管病に由来する炎症および動脈硬化巣の不安定性を高感度で検出する核医学分子イメージングプローブとなる可能性が示された。

F. 健康危険情報

本研究では臨床研究を行っておらず、本研究に起因すると思われる副作用を経験していない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ono M, Watanabe R, Kawashima H, Kawai T, Watanabe H, Haratake M, Saji H, Nakayama M. ¹⁸F-labeled flavones for *in vivo* imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's brains. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17, 2069-2076 (2009).
- Watanabe H, Ono M, Ikeoka R, Haratake M, Saji H, Nakayama M. Synthesis and biological evaluation of radioiodinated 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazoles for detecting β -amyloid plaques in the brain. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17, 6402-6406 (2009).
- Ono M, Hayashi S, Kimura H, Kawashima H, Nakayama M, Saji H. Push-pull benzothiazole derivatives as probes for detecting β -amyloid plaques in Alzheimer's brains. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17, 7002-7009 (2009).
- Ono M, Watanabe R, Kawashima H, Cheng Y, Kimura H, Watanabe H, Haratake M, Saji H, Nakayama M. Fluoro-pegylated chalcones as positron emission tomography probes for *in vivo* imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52, 6394-6401 (2009).
- Kuge Y, Obokata N, Kimura H, Katada Y, Temma T, Sugimoto Y, Aita K, Seki K, Tamaki N, Saji H. Synthesis and evaluation of a radioiodinated lumiracoxib derivative for the imaging of cyclooxygenase-2 expression. *Nucl Med Biol.* 36(8):869-76:2009.
- Temma T, Iida H, Hayashi T, Teramoto N, Ohta Y, Kudomi N, Watabe H, Saji H, Magata Y. Quantification of regional myocardial oxygen metabolism in normal pigs using positron emission tomography with injectable ¹⁵O-O₂. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 37(2):377-85:2010.
- Aita K, Temma T, Shimizu Y, Kuge Y, Seki K, Saji H. Synthesis of a new NIR fluorescent Nd

- complex labeling agent. *J Fluoresc.* 20(1):225-34:2010.
- Aita K, Temma T, Kuge Y, Seki K, Saji H. NIR fluorescent ytterbium compound for in vivo fluorescence molecular imaging. *Luminescence.* 25(1):19-24:2010.
 - 天満敬, 佐治英郎. 不安定性動脈硬化プラークイメージングのための分子プローブ開発研究. *PET journal.* 7:10-1:2009.
 - Temma T, Sano K, Kuge Y, Kamihashi J, Takai N, Ogawa Y, Saji H. Development of a radiolabeled probe for detecting membrane type-1 matrix metalloproteinase on malignant tumors. *Biol Pharm Bull.* 32(7):1272-7:2009.
 - Mukai E, Toyoda K, Kimura H, Kawashima H, Fujimoto H, Ueda M, Temma T, Hirao K, Nagakawa K, Saji H, Inagaki N. GLP-1 receptor antagonist as a potential probe for pancreatic beta-cell imaging. *Biochem Biophys Res Commun.* 389(3):523-6:2009.
 - Ogawa K, Kawashima H, Kinuya S, Shiba K, Onoguchi M, Kimura H, Hashimoto K, Odani A, Saji H. Preparation and evaluation of ^{186/188}Re-labeled antibody (A7) for radioimmunotherapy with rhenium(I) tricarbonyl core as a chelate site. *Ann. Nucl. Med.* (2009) 23: 843-8.
 - Ueda M, Kudo T, Kuge Y, Mukai T, Tanaka S, Konishi H, Miyano A, Ono M, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H. Rapid detection of hypoxia-inducible factor-1-active tumours: pretargeted imaging with a protein degrading in a mechanism similar to hypoxia-inducible factor-1 α . *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(8):1566-74.
 - Ueda M, Iida Y, Tominaga A, Yoneyama T, Ogawa M, Magata Y, Nishimura H, Kuge Y, Saji H. Nicotinic acetylcholine receptors expressed in the ventralposterolateral thalamic nucleus play an important role in anti-allodynic effects. *Br J Pharmacol.* 2010 Mar;159(6):1201-10.
 - Kudo T, Ueda M, Kuge Y, Mukai T, Tanaka S, Masutani M, Kiyono Y, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H. Imaging of HIF-1-active tumor hypoxia using a protein effectively delivered to and specifically stabilized in HIF-1-active tumor cells. *J Nucl Med.* 2009 Jun;50(6):942-9.
 - Ono M, Ishikawa M, Kimura H, Hayashi S, Matsumura K, Watanabe H, Shimizu Y, Cheng Y, Cui M, Kawashima H, Saji H. Development of dual functional SPECT/fluorescent probes for imaging cerebral β -amyloid plaques. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* 20, 3885-3888 (2010).
 - Watanabe H, Ono M, Haratake M, Kobashi N, Saji H, Nakayama M. Synthesis and characterization of novel phenylindoles as potential probes for imaging of β -amyloid plaques in the brain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* 18, 4740-4746 (2010).
 - Ono M, Ikeoka R, Watanabe H, Kimura H, Fuchigami T, Haratake M, Saji H, Nakayama M. Synthesis and evaluation of novel chalcone derivatives with ^{99m}Tc/Re complexes as potential probes for detection of β -amyloid plaques. *ACS Chemical Neuroscience,* 1, 598-607 (2010).
 - Cheng Y, Ono M, Kimura H, Kagawa S, Nishii R, Kawashima H, Saji H. Fluorinated benzofuran derivatives for PET imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's disease brains. *ACS Medicinal Chemistry Letters,* 1, 321-325 (2010).
 - Ono M, Ikeoka R, Watanabe H, Kimura H, Fuchigami T, Haratake M, Saji H, Nakayama M. ^{99m}Tc/Re complexes based on flavone and aurone as SPECT probes for imaging cerebral β -amyloid plaques. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* 20, 5742-5748 (2010).
 - Ono M, Fuchi Y, Fuchigami T, Kobashi N, Kimura H, Haratake M, Saji H, Nakayama M. Novel benzofurans with ^{99m}Tc complexes as probes for imaging cerebral β -amyloid plaques using single photon emission computed tomography. *ACS Medicinal Chemistry Letters,* 1, 443-447 (2010).
 - Cheng Y, Ono M, Kimura H, Kagawa S, Nishii R, Saji H. A novel ¹⁸F-labeled pyridyl benzofuran derivative for imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's brains. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* 20, 6141-6144 (2010).
 - Temma T, Ogawa Y, Kuge Y, Ishino S, Takai N, Nishigori K, Shiomi M, Ono M, Saji H. Tissue factor detection for selectively discriminating unstable plaques in an atherosclerotic rabbit model. *J Nucl Med.* 2010;51:1979-86.
 - Sano K, Temma T, Kuge Y, Kudo T, Kamihashi J, Zhao S, Saji H. Radioimmunodetection of membrane type-1 matrix metalloproteinase relevant to tumor malignancy with a pre-targeting method. *Biol Pharm Bull.* 2010;33:1589-95.
 - Kuge Y, Takai N, Ogawa Y, Temma T, Zhao Y, Nishigori K, Ishino S, Kamihashi J, Kiyono Y, Shiomi M, Saji H. Imaging with radiolabelled anti-membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) antibody: potentials for characterizing atherosclerotic plaques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:2093-104.

- Masuda R, Oishi S, Ohno H, Kimura H, Saji H, Fujii N. Concise Site-specific DTPA Labeling of Peptides: Application to Peptide Probes for the Chemokine Receptor CXCR4. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19, 3216-3220 (2011).
- Ueda M, Iida Y, Yoneyama T, Kawai T, Ogawa M, Magata Y, Saji H. In vivo relationship between thalamic nicotinic acetylcholine receptor occupancy rates and antiallodynic effects in a rat model of neuropathic pain: persistent agonist binding inhibits the expression of antiallodynic effects. *Synapse*. 2011 Jan;65(1):77-83.
- 上田真史、天満 敬、佐治英郎. 悪性腫瘍の分子イメージングのための新しい分子プローブの設計. *PET journal*. 2010;12:32-4.
- 佐治英郎、天満 敬. 冠動脈プラークの分子イメージング. *Annual Review 循環器* 2011. 2011:120-9.
- Ono M, Hayashi S, Matsumura K, Kimura H, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Mori H, Saji H. Rhodanine and thiohydantoin derivatives for detecting tau pathology in Alzheimer's brains. *ACS Chemical Neuroscience*, 2, 269-275 (2011).
- Matsumura K, Ono M, Hayashi S, Kimura H, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Mori H, Saji H. Phenyl diazenyl benzothiazole derivatives as probes for in vivo imaging of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brains. *Medicinal Chemistry Communications*, 2, 596-600 (2011).
- Harada N, Kimura H, Ono M, Mori D, Ohmomo Y, Kajimoto T, Kawashima H, Saji H. Effective synthesis of ^{99m}Tc tricarbonyl complexes by microwave heating. *Journal of Organometallic Chemistry*, 696, 3745-3749 (2011).
- Arimitsu K, Kajimoto T, Kimura H, Ono M, Ozeki M, Node M, Ohmomo Y, Saji H, Yamashita M. Alternative synthesis of radioiodinated trisaccharide derivatives, 2-(4- ^{125}I iodophenyl)ethyl 2-acetamido-2-deoxy- β -d-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -d-mannopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -d-glucopyranoside, and preparation of its analogs having different lengths of alkyl chains instead of ethyl group: Acceptor substrates of n-acetylglucosaminyltransferase v for in vivo imaging. *Heterocycles*, 83, 2779-2802 (2011).
- Ono M, Ohgami M, Haratake M, Saji H, Nakayama M. A novel bifunctional chelating agent based on bis(hydroxamamide) for ^{99m}Tc labeling of polypeptides. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 55, 71-79 (2012).
- Matsumura K, Ono M, Kimura H, Ueda M, Nakamoto Y, Togashi K, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Saji H. ^{18}F -Labeled phenyldiazenyl benzothiazole for in vivo imaging of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brains. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 3, 58-62 (2012).
- Ono M, Watanabe H, Kimura H, Saji H. BODIPY-based molecular probe for imaging of cerebral β -amyloid plaques. *ACS Chemical Neuroscience*, 3(4), 319-324, 2012.
- Ono M, Saji H. Molecular Approaches to the Treatment, Prophylaxis, and Diagnosis of Alzheimer's Disease: Novel PET/SPECT Imaging Probes for Diagnosis of Alzheimer's Disease. *J Pharmacol Sci*. 2012;118(3):338-44.
- Cheng Y, Ono M, Kimura H, Ueda M, Saji H. Technetium-99m labeled pyridyl benzofuran derivatives as single photon emission computed tomography imaging probes for β -amyloid plaques in Alzheimer's brains. *J Med Chem*. 2012 Mar 8;55(5):2279-86.
- Nakase I, Konishi Y, Ueda M, Saji H, Futaki S. Accumulation of arginine-rich cell-penetrating peptides in tumors and the potential for anticancer drug delivery in vivo. *J Control Release*. 2012 Apr 30;159(2):181-8.
- Kimura H, Mori D, Harada N, Ono M, Ohmomo Y, Kajimoto T, Kawashima H, Saji H. Microwave-assisted synthesis of organometallic complexes of $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ and $\text{Re}(\text{CO})_3$: its application to radiopharmaceuticals. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2012;60(1):79-85.
- Ogawa K, Saji H. Advances in drug design of radiometal-based imaging agents for bone disorders. *Int J Mol Imaging*. 2011;2011:537687.
- Shimizu Y, Temma T, Hara I, Yamahara R, Ozeki E, Ono M, Saji H. Development of novel nanocarrier-based near-infrared optical probes for in vivo tumor imaging. *J Fluoresc*. 2012 Mar;22(2):719-27.
- Watanabe H, Ono M, Kimura H, Kagawa S, Nishii R, Fuchigami T, Haratake M, Nakayama M, Saji H. A dual fluorinated and iodinated radiotracer for PET and SPECT imaging of β -amyloid plaques in the brain. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011 Nov 1;21(21):6519-22.
- Ueda M, Kudo T, Mutou Y, Umeda IO, Miyano A, Ogawa K, Ono M, Fujii H, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H. Evaluation of [^{125}I]IPOS as a molecular imaging probe for hypoxia-inducible factor-1-active regions in a tumor: comparison among single-photon emission computed tomography/X-ray

- computed tomography imaging, autoradiography, and immunohistochemistry. *Cancer Sci.* 2011 Nov;102(11):2090-6.
- Shimizu Y, Temma T, Sano K, Ono M, Saji H. Development of membrane type-1 matrix metalloproteinase-specific activatable fluorescent probe for malignant tumor detection. *Cancer Sci.* 2011 Oct;102(10):1897-903.
 - Mukai T, Hagimori M, Arimitsu K, Katoh T, Ukon M, Kajimoto T, Kimura H, Magata Y, Miyoshi E, Taniguchi N, Node M, Saji H. Synthesis and evaluation of a radioiodinated trisaccharide derivative as a sensitive N-acetylglucosaminyltransferase V radioassay. *Bioorg Med Chem.* 2011 Jul 15;19(14):4312-21.
 - Cui M, Ono M, Kimura H, Liu B, Saji H. Novel quinoxaline derivatives for in vivo imaging of β -amyloid plaques in the brain. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011 Jul 15;21(14):4193-6.
 - Cui M, Ono M, Kimura H, Liu B, Saji H. Synthesis and evaluation of benzofuran-2-yl(phenyl)methanone derivatives as ligands for β -amyloid plaques. *Bioorg Med Chem.* 2011 Jul 1;19(13):4148-53.
 - Ono M, Saji H. SPECT Imaging Agents for Detecting Cerebral β -Amyloid Plaques. *Int J Mol Imaging.* 2011;2011:543267.
 - Masuda R, Oishi S, Ohno H, Kimura H, Saji H, Fujii N. Concise site-specific synthesis of DTPA-peptide conjugates: application to imaging probes for the chemokine receptor CXCR4. *Bioorg Med Chem.* 2011 May 15;19(10):3216-20.
 - Cui M, Ono M, Kimura H, Kawashima H, Liu BL, Saji H. Radioiodinated benzimidazole derivatives as single photon emission computed tomography probes for imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Nucl Med Biol.* 2011 Apr;38(3):313-20.
 - Hirata K, Kuge Y, Yokota C, Harada A, Kokame K, Inoue H, Kawashima H, Hanzawa H, Shono Y, Saji H, Minematsu K, Tamaki N. Gene and protein analysis of brain derived neurotrophic factor expression in relation to neurological recovery induced by an enriched environment in a rat stroke model. *Neurosci Lett.* 2011 May 20;495(3):210-5.
 - Ono M, Cheng Y, Kimura H, Cui M, Kagawa S, Nishii R, Saji H. Novel ^{18}F -labeled benzofuran derivatives with improved properties for positron emission tomography (PET) imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's brains. *J Med Chem.* 2011 Apr 28;54(8):2971-9.
 - Cui M, Ono M, Kimura H, Liu B, Saji H. Synthesis and structure-affinity relationships of novel dibenzylideneacetone derivatives of probes for β -amyloid plaques. *J Med Chem.* 2011 Apr 14;54(7):2225-40.
 - Makino A, Harada H, Okada T, Kimura H, Amano H, Saji H, Hiraoka M, Kimura S. Effective encapsulation of a new cationic gadolinium chelate into apoferritin and its evaluation as an MRI contrast agent. *Nanomedicine.* 2011 Oct;7(5):638-46.
 - Sano K, Temma T, Azuma T, Nakai R, Narazaki M, Kuge Y, Saji H. A pre-targeting strategy for MR imaging of functional molecules using dendritic Gd-based contrast agents. *Mol Imaging Biol.* 2011 Dec;13(6):1196-203.
 - Shimizu S, Atsumi R, Nakazawa T, Izumi T, Sudo K, Okazaki O, Saji H. Ticlopidine-induced hepatotoxicity in a GSH-depleted rat model. *Arch Toxicol.* 2011 Apr;85(4):347-53.
 - Kudo T, Ueda M, Konishi H, Kawashima H, Kuge Y, Mukai T, Miyano A, Tanaka S, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H. PET imaging of hypoxia-inducible factor-1-active tumor cells with pretargeted oxygen-dependent degradable streptavidin and a novel ^{18}F -labeled biotin derivative. *Mol Imaging Biol.* 2011 Oct;13(5):1003-10.
2. 学会発表
- 石川真奈美、小野正博、木村寛之、河嶋秀和、佐治英郎、アルツハイマー病脳内 β アミロイド蛋白を標的としたインビボ蛍光イメージングプローブの開発、第4回日本分子イメージング学会、2009年5月14-15日(東京)
 - 石川真奈美、小野正博、木村寛之、河嶋秀和、佐治英郎、 β アミロイドデュアルイメージングプローブの開発を目的としたBODIPY誘導体の合成と評価、第49回日本核医学会学術総会、2009年10月1-3日(旭川)
 - 林瞬、小野正博、木村寛之、河嶋秀和、佐治英郎、タウイメージングプローブの開発を目的としたローダニン、チオヒダントイン誘導体の合成と評価、第130年会、日本薬学会、2010年3月28-30日(岡山)
 - 西郡寛太郎、小川侑記、久下裕司、天満 敬、石野誠悟、塩見雅志、小野正博、佐治英郎、動脈硬化プラークの不安定性診断のための分子イメージングプローブ開発：Tc-99m標識抗Tissue Factor抗体の有効性評価研究、第4回日本分子イメージング学会総会・学術集会、2009年5月14-15日(学術総合センター、東京)
 - 天満 敬、正木悠紀子、佐野紘平、木村寛之、東 高志、中井隆介、相田一樹、久下裕司、小

- 野正博、佐治英郎、インビボ機能分子イメージングのためのon/offスイッチング型機能性MRIプローブの開発に関する基礎的検討、第4回日本分子イメージング学会総会・学術集会、2009年5月14-15日（学術総合センター、東京）
- 志水陽一、天満 敬、佐野紘平、上田真史、小野正博、佐治英郎、腫瘍インビボ分子イメージングのための標的特異的活性化蛍光プローブの開発、第4回日本分子イメージング学会総会・学術集会、2009年5月14-15日（学術総合センター、東京）
 - Takashi TEMMA, Yukiko MASAKI, Kohei SANO, Hiroyuki KIMURA, Takashi AZUMA, Ryusuke NAKAI, Kazuki AITA, Yuji KUGE, Masahiro ONO, Hideo SAJI, Development of an on/off signal-switchable MRI probe for in vivo molecular imaging, 第19回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、2009年6月11日（大阪）
 - 志水陽一、天満 敬、佐野紘平、上田真史、小野正博、佐治英郎、MT1-MMPを標的とした腫瘍特異的活性化蛍光プローブの開発、第9回放射性医薬品・画像診断薬研究会、2009年11月14日（京都）
 - 志水 陽一、天満 敬、原 功、峯松 秀希、大谷 敬亨、天野 博夫、平井 政彦、小関 英一、小野 正博、佐治 英郎、新規近赤外蛍光剤内包ナノキャリアを用いた腫瘍標的蛍光イメージングに関する検討、日本薬学会第130年会、2010年3月29日（岡山）
 - 渡邊 裕之、天満 敬、志水 陽一、近藤 直哉、佐野 紘平、日向野 桂一、高木 陽子、小野 正博、佐治 英郎、MT1-MMP標的核医学分子イメージングを目的とした抗MT1-MMP抗体の作製および有効性評価、日本薬学会第130年会、2010年3月30日（岡山）
 - 利川香衣、河嶋秀和、森大輔、木村寛之、小野正博、佐治英郎、ペプチドトランスポーターによる取込みを介した新規¹⁸F標識ペプチド性腫瘍イメージングプローブの合成と評価、日本薬学会（2010. 3）
 - Kawashima H, Hirasawa M, Kimura M, Ono M, Saji H. Synthesis and evaluation of ^{99m}Tc-introduced biotin as a labeling agent for antibodies. Society for Molecular Imaging (World Molecular Imaging Congress) (2009. 9)
 - Kawashima H, Kawai T, Kimura H, Kuge Y, Ono M, Saji H. A novel radioiodinated hydroxyethylamine dipeptide isoster derivative as potential SPECT imaging probe for β -secretase detection in Alzheimer's disease brain. Society of Nuclear Medicine (2009. 6)
 - Ueda M, Kudo T, Kizaka-Kondoh S, Miyano A, Ono M, Mukai T, Kuge Y, Hiraoka M, Saji H. Characterization of a cell-penetrating, oxygen-dependent degradable streptavidin as a hypoxia-inducible factor-1-active tumor imaging agent. 2009 World Molecular Imaging Congress. September 23-26, 2009, Montreal, Canada.
 - 上田真史、工藤喬、宮野梓、小川京、小野正博、近藤科江、向高弘、久下裕司、平岡眞寛、佐治英郎。酸素依存的分解タンパク質のプレターゲティングによる腫瘍内HIF-1存在領域イメージングの妥当性評価。日本薬学会第130年会。2010年3月28-30日（岡山コンベンションセンター他、岡山）
 - 上田真史、工藤喬、近藤科江、宮野梓、小川京、小野正博、向高弘、久下裕司、平岡眞寛、佐治英郎。ストレプトアビジン融合酸素依存的分解タンパク質のHIF-1存在領域イメージング剤としての評価。第49回日本核医学会学術総会。2009年10月1-3日（旭川市民文化会館・旭川グランドホテル、旭川）
 - 宮野梓、上田真史、工藤喬、小野正博、近藤科江、平岡眞寛、佐治英郎。腫瘍内HIF-1存在領域のイメージング剤の開発：チミジンキナーゼ融合酸素依存的分解プローブに関する検討。第49回日本核医学会学術総会。2009年10月1-3日（旭川市民文化会館・旭川グランドホテル、旭川）
 - Yan Cheng, Masahiro Ono, Hiroyuki Kimura, Shinya Kagawa, Ryuichi Nishii, Hidekazu Kawashima, Hideo Saji, Fluorinated Benzofuran Derivatives for PET Imaging of β -Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease Brains, World Molecular Imaging Congress, 2010年9月9日、京都
 - 林瞬、小野正博、松村憲志、木村寛之、岡本洋子、猪原匡史、高橋良輔、佐治英郎、アルツハイマー病診断を目的とした新規タウイメージングプローブの開発、第50回日本核医学会、2010年11月11日、大宮
 - 程妍、小野正博、木村寛之、加川信也、西井龍一、佐治英郎、¹⁸F Labeled Benzofuran Derivatives as PET Probes for Detection of β -Amyloid Plaques, 第50回日本核医学会、2010年11月11日、大宮
 - 松村憲志、小野正博、林瞬、木村寛之、岡本洋子、猪原匡史、高橋良輔、佐治英郎、タウ結合性化合物の探索とその分子イメージングプローブへの応用、第29回メディスナルケミストリーシンポジウム、2010年11月17日、京都
 - 松村憲志、小野正博、林瞬、木村寛之、岡本洋子、猪原匡史、高橋良輔、佐治英郎、タウ結合性化合物の探索とその分子イメージングプローブへの応用、第131回日本薬学会、2011年3月30日、静岡

- 程妍、小野正博、木村寛之、上田真史、中本裕士、富樫かおり、中山守雄、佐治英郎、Auroneを母核とする新規¹⁸F標識Aβイメージングプローブの開発、第131回日本薬学会、静岡
- 西郡寛太郎、天満 敬、木村寛之、小野正博、佐治英郎。不安定動脈硬化プラークの核医学診断を目的とした放射性ヨウ素標識酸化LDL結合性ペプチドプローブの開発と基礎的評価。第5回日本分子イメージング学会総会・学術集会、2010年5月23日（ピアザ淡海、滋賀）
- Yoichi Shimizu, Takashi Temma, Fumio Yamauchi, Satoshi Ogawa, Kengo Kanazaki, Tetsuya Yano, Masahiro Ono, Hideo Saji. Development of a novel iron oxide nanoparticle probe for photoacoustic mammography. 第20回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、2010年6月25日（徳島文理大学、徳島）
- Takashi Temma, Masahiro Ono, Hideo Saji. Noninvasive in vivo Imaging for Functional Tumor Diagnosis with Nanocarrier-based Molecular Probes. 第49回日本生体医工学会大会、2010年6月27日（大阪国際交流センター、大阪）
- 西郡寛太郎、天満 敬、依田敬子、小野正博、佐治英郎。不安定性動脈硬化プラークイメージングのための酸化LDL結合性放射性プローブの開発。第50回日本核医学会学術総会、2010年11月12日（大宮ソニックシティ、埼玉）
- 近藤直哉、天満 敬、日向野桂一、高木陽子、小野正博、佐治英郎。MT1-MMPを標的とした単鎖抗体の開発及び核医学イメージングプローブとしての有効性評価。第10回放射性医薬品・画像診断薬研究会、2010年12月4日（京都テルサ、京都）
- 志水陽一、天満 敬、原 功、山原 亮、小関英一、小野正博、佐治英郎。蛍光off-on制御による標的特異的なインビボイメージングを目指したナノキャリア型近赤外蛍光プローブの開発。日本薬学会第131年会、2011年3月30日（静岡）
- Ueda M, Kudo T, Kuge Y, Mukai T, Miyano A, Ono M, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H. Tumor pretargeting in mice using an oxygen-dependent degradable streptavidin and a radioiodinated biotin: comparison between autoradiography and hypoxia-inducible factor-1α-immunohistochemistry. 2010 SNM Annual Meeting. 2010.6.7, Salt Lake City, USA.
- Ueda M, Kudo T, Konishi H, Kawashima H, Kuge Y, Mukai T, Ono M, Kizaka-Kondoh S, Saji H. Pretargeted PET imaging of hypoxia-inducible factor-1-active tumors with an oxygen-dependent degradable streptavidin and a ¹⁸F-labeled biotin derivative. 2010 World Molecular Imaging Congress. 2011.9.8, Kyoto, Japan.
- 山内 早紀、木村 寛之、河嶋 秀和、小野 正博、佐治 英郎：糖尿病足病変のPET診断を目的とした感染性炎症イメージングプローブの開発、第131回日本薬学会、2011年3月30日、静岡
- 渡邊裕之、小野正博、池岡諒一、木村寛之、淵上剛志、原武衛、佐治英郎、中山守雄。アルツハイマー病におけるβアミロイドタンパク質の生体イメージングを目的とした^{99m}Tc標識カルコン誘導体の開発。第22回日本微量元素学会、2011年7月1日、京都
- Hiroyuki Watanabe, Masahiro Ono, Hiroyuki Kimura, Morio Nakayama, Hideo Saji. Development of novel diphenyloxadiazone derivatives for detecting β-amyloid plaques in Alzheimer's brains. The 6th Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists、2011年6月3日、ソウル
- 松村憲志、小野正博、林瞬、木村寛之、岡本洋子、猪原匡史、高橋良輔、佐治英郎。アルツハイマー病脳内タウの生体イメージングを目的とした新規フェニルジアゼニルベンゾチアゾール誘導体の開発。第6回日本分子イメージング学会、2011年5月26日(木)~27(金)、神戸
- 程妍、小野正博、木村寛之、上田真史、佐治英郎。アミロイドβタンパク質の生体イメージングを目的としたベンゾフラン誘導体の開発。第9回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム、2011年9月12、13日、箱根
- 程妍、小野正博、木村寛之、上田真史、中山守雄、佐治英郎。ベンゾフランを母核とする^{99m}Tc標識Aβイメージングプローブの開発。第51回日本核医学会学術総会、2011年10月27-29日、つくば
- 松村憲志、小野正博、木村寛之、岡本洋子、猪原匡史、高橋良輔、佐治英郎。アルツハイマー病における神経原線維変化を標的とした核医学イメージングプローブの開発。第51回日本核医学会、筑波、2011年10月27日(木)~29日(土)
- 渡邊 裕之、小野 正博、松村 憲志、吉村 優志、木村 寛之、佐治 英郎。アルツハイマー病脳内における神経原線維変化の生体イメージングを目的としたオキシインドール誘導体の合成と評価。日本薬学会第132年会、2012年3月28-31日、札幌
- 片柳 莉果子、小野 正博、渡邊 裕之、木村 寛之、佐治 英郎。アルツハイマー病脳内βアミロイドタンパク質の生体イメージングを目的とした近赤外蛍光プローブの開発。日本薬学会第132年会、2012年3月28-31日、札幌
- 山内 早紀、木村 寛之、河嶋 秀和、小野 正博、佐治 英郎：糖尿病足病変のPET診断を目的とした感染性炎症イメージングプローブの開発、第6回日本分子イメージング学会総会・学術集会、2011年5月26日（神戸）
- 山内 早紀、木村 寛之、河嶋 秀和、小野 正

- 博、佐治 英郎：糖尿病足病変のPET診断を目的とした感染性炎症イメージングプローブの開発、第51回日本核医学会学術総会、2011年10月28日（つくば）
- 志水陽一、天満 敬、原 功、山原 亮、小関英一、小野正博、佐治英郎。Lactosomeを基盤とした標的依存性蛍光off-on制御型インビボ近赤外蛍光イメージングプローブの開発。第6回日本分子イメージング学会総会・学術集会、2011年5月26日（神戸）
 - 西郡寛太郎、天満 敬、依田敬子、小野正博、佐治英郎。不安定性動脈硬化プラークの核医学診断を目的とした放射性ヨウ素標識酸化LDL結合性ペプチドプローブの開発。第43回日本動脈硬化学会、2011年7月15日（札幌）
 - 近藤直哉、天満 敬、日向野桂一、高木陽子、小野正博、佐治英郎。MT1-MMPを標的とした新規単鎖抗体の開発と核医学イメージングへの応用。第9回次世代を担う若手のためのフィジカルフォーラム、2011年9月12日（箱根）
 - 尾江 悟、天満 敬、志水陽一、小野正博、佐治英郎。腫瘍のインビボ蛍光イメージングを目的としたシアニン系近赤外蛍光プローブの開発。第61回日本薬学会近畿支部総会・大会、2011年10月22日（神戸）
 - 尾江 悟、牧野 顕、天満 敬、佐野紘平、志水陽一、山内文生、矢野哲哉、青木裕之、伊藤紳三郎、小野正博、佐治英郎。光音響マンモグラフィ（PAM）による乳がんの性状診断を目的としたポリマーナノ粒子プローブの開発。第51回日本核医学会学術総会、2011年10月28日（つくば）
 - 西郡寛太郎、天満 敬、依田敬子、小野正博、佐治英郎。不安定性動脈硬化プラークイメージング剤の開発：酸化LDL結合ペプチドプローブに関する検討。第51回日本核医学会学術総会、2011年10月28日（つくば）
 - 依田敬子、天満 敬、西郡寛太郎、小野正博、佐治英郎。不安定性動脈硬化核医学分子イメージングのための酸化LDL結合Asp-Hemolysin誘導ポリペプチドの開発。第11回放射性医薬品・画像診断薬研究会、2011年12月3日（京都）
 - 志水陽一、天満 敬、原功、牧野顕、山原亮、小関英一、小野正博、佐治英郎。がんの質的診断のためのナノキャリアを基盤とする蛍光オフオン制御型近赤外蛍光プローブの開発。第2回Vivid Workshop、2012年3月1日（金沢）
 - 尾江悟、天満 敬、志水陽一、小野正博、佐治英郎。シアニン骨格を用いた腫瘍標的インビボ近赤外蛍光イメージング剤の開発。日本薬学会第132年会、2012年3月30日（札幌）
 - 近藤直哉、天満 敬、日向野桂一、高木陽子、小野正博、佐治英郎。MT1-MMPを標的とする核医学分子イメージングプローブ：¹¹¹In標識抗MT1-MMP抗体誘導体。日本薬学会第132年会、2012年3月30日（札幌）
 - 志水陽一、天満 敬、原 功、牧野 顕、山原 亮、小関英一、小野正博、佐治英郎。ナノキャリアを基盤とした標的的特異的蛍光活性化型近赤外蛍光プローブの開発：蛍光off-on制御によるHER2発現がん組織のインビボ可視化に関する検討。日本薬学会第132年会、2012年3月30日（札幌）
 - Yoichi Shimizu, Takashi Temma, Isao Hara, Akira Makino, Ryo Yamahara, Eiichi Ozeki, Masahiro Ono, Hideo Saji. An Activatable Nanocarrier-Based Probe for In Vivo Near-Infrared Fluorescence Imaging of Tumor Biomolecules. 2011 World Molecular Imaging Congress, Sep 9th 2011 (San Diego)
 - Ueda M, Ogawa K, Hirata T, Oshima J, Ono M, Nakamoto Y, Togashi K, Saji H. Distinction between 2 different hypoxic regions in the same tumor with the use of ¹²⁵I-IPOS and ¹⁸F-FMISO. 2011 World Molecular Imaging Congress. 2011.9.7, San Diego, USA.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
 - 特願 2009-107457、佐治 英郎、小野 正博、コンフォメーション病診断用組成物、京都大学、平成21年4月27日
 - 特願 2009-222156、佐治 英郎、小野 正博、木村 寛之、河嶋 秀和、コンフォメーション病診断のための組成物、京都大学、平成21年9月28日
 - 特願 2009-228646、佐治英郎、木村寛之、小野正博、河嶋秀和、森大輔、原田直弥、アゼチジニルメトキシピリジン誘導体の製造方法及びその使用、京都大学、平成21年9月30日
 - 特願 2010-61477、佐治英郎、小野正博、関育也、タウタンパク質親和性化合物およびタウオパチー診断剤、京都大学／日本メジフィジックス株式会社、平成22年3月1日
 - 出願番号 PCT/JP2010/056538、佐治 英郎、小野 正博、コンフォメーション病診断用組成物、京都大学、平成22年4月12日出願
 - 公開番号 WO2010/125907、佐治 英郎、小野 正博、コンフォメーション病診断用組成物、京都大学、平成22年11月4日公開
 - 特願 2010-186701、原 功、小関 英一、佐治 英郎、木村 俊作、小野 正博、天満 敬、スイッチング型蛍光ナノ粒子プローブ及びそれを用いた蛍光分子イメージング法、京都大学／株式会社島津製作所、平成22年8月23日出願
 - 米国仮出願番号 61/371,393、佐治 英郎、小野 正博、木村 寛之、PYRIDYL BENZOFURAN

DERIVATIVE、京都大学、平成22年8月6日出願

- PCT/JP2011/001075、佐治 英郎、小野 正博、関 育也、タウタンパク質親和性化合物およびタウオパチー診断剤、京都大学／日本メジフィジックス株式会社、平成23年2月24日出願
- 特願 2011-044841、佐治 英郎、木村 俊作、小野 正博、天満 敬、原 功、小関 英一、スイッチング型蛍光ナノ粒子プローブ及びそれを用いた蛍光分子イメージング法、京都大学／株式会社島津製作所、平成23年3月2日出願
- 佐治英郎、天満 敬、小野正博、関 育也：動脈硬化診断用分子イメージングプローブ、特許出願済み（特願 2010- 114737）
- 佐治英郎、天満 敬、小野正博、関 育也：動脈硬化診断用分子イメージングプローブ、特許出願済み（特願 2010- 226988：特願 2010- 114737 の優先権主張）
- 佐治英郎、天満 敬、小野正博、関 育也：動脈硬化診断用分子イメージングプローブ、特許出願済み（特願 2010- 230040：特願 2010- 114737 および特願 2010- 226988 の優先権主張）
- 佐治英郎、木村寛之、小野正博、関 育也：炎症部位集積性化合物、核医学画像診断剤及び標識前駆体、特許出願済み（特願 2011-90476）
- 佐治英郎、木村寛之、小野正博、関 育也：炎症部位集積性化合物、核医学画像診断剤及び標識前駆体、特許出願済（特願 2012-91394：特願 2011-90476 の日本、米国（出願番号 13/434722）、カナダ（出願番号未受領）への優先権主張）
- 佐治英郎、天満 敬、小野正博、関 育也：不安定プラークへの選択的集積性に優れる化合物、特許出願済み（出願番号未受領）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Shiomi M	Rabbit Biotechnology: Rabbit genomics, transgenesis, cloning and models	Houdebine LM, Fan J	Rabbit as a Model for the Study of Human Diseases	Springer Science + Business Media	New York, USA	2009	49-64
佐治英郎, 小野正博, 天満敬, 上田真史, 木村寛之	生体分子イメージングと創薬・臨床画像診断	橋田充、佐治英郎	トランスレーショナルリサーチを支援する遺伝子医学 MOOK20号 ナノバイオ技術と最新創薬応用研究	メディカルドゥ	日本	2012	132-143
佐治英郎, 天満敬	冠動脈プラークの分子イメージング	山口徹、高本真一、小室一成、佐地勉	Annual Review 循環器	中外医学社	日本	2011	120-129

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ono M, Watanabe R, Kawashima H, Kawai T, Watanabe H, Haratake M, Saji H, Nakayama M.	¹⁸ F-labeled flavones for in vivo imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's brains.	Bioorganic and Medicinal Chemistry	17	2069-2076	2009
Watanabe H, Ono M, Ikeoka R, Haratake M, Saji H, Nakayama M.	Synthesis and biological evaluation of radioiodinated 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazoles for detecting β -amyloid plaques in the brain.	Bioorganic and Medicinal Chemistry	17	6402-6406	2009
Ono M, Hayashi S, Kimura H, Kawashima H, Nakayama M, Saji H.	Push-pull benzothiazole derivatives as probes for detecting β -amyloid plaques in Alzheimer's brains.	Bioorganic and Medicinal Chemistry	17	7002-7009	2009
Ono M, Watanabe R, Kawashima H, Cheng Y, Kimura H, Watanabe H, Haratake M, Saji H, Nakayama M.	Fluoro-pegylated chalcones as positron emission tomography probes for in vivo imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's disease.	Journal of Medicinal Chemistry	52	6394-6401	2009

Kuge Y, Obokata N, Kimura H, Katada Y, Temma T, Sugimoto Y, Aita K, Seki K, Tamaki N, Saji H.	Synthesis and evaluation of a radioiodinated lumiracoxib derivative for the imaging of cyclooxygenase-2 expression.	Nucl Med Biol.	36(8)	869-76	2009
Temma T, Iida H, Hayashi T, Teramoto N, Ohta Y, Kudomi N, Watabe H, Saji H, Magata Y.	Quantification of regional myocardial oxygen metabolism in normal pigs using positron emission tomography with injectable $^{15}\text{O-O}_2$.	Eur J Nucl Med Mol Imaging	37(2)	377-85	2010
Aita K, Temma T, Shimizu Y, Kuge Y, Seki K, Saji H.	Synthesis of a new NIR fluorescent Nd complex labeling agent.	J Fluoresc	20(1)	225-34	2010
Aita K, Temma T, Kuge Y, Seki K, Saji H.	NIR fluorescent ytterbium compound for in vivo fluorescence molecular imaging.	Luminescence	25(1)	19-24	2010
天満敬, 佐治英郎.	不安定性動脈硬化プラークイメージングのための分子プローブ開発研究.	PET journal	7	10-1	2009
Temma T, Sano K, Kuge Y, Kamihashi J, Takai N, Ogawa Y, Saji H.	Development of a radiolabeled probe for detecting membrane type-1 matrix metalloproteinase on malignant tumors.	Biol Pharm Bull.	32(7)	1272-7	2009
Mukai E, Toyoda K, Kimura H, Kawashima H, Fujimoto H, Ueda M, Temma T, Hirao K, Nagakawa K, Saji H, Inagaki N.	GLP-1 receptor antagonist as a potential probe for pancreatic beta-cell imaging.	Biochem Biophys Res Commun	389(3)	523-6	2009
Ogawa K, Kawashima H, Kinuya S, Shiba K, Onoguchi M, Kimura H, Hashimoto K, Odani A, Saji H.	Preparation and evaluation of $^{186/188}\text{Re}$ -labeled antibody (A7) for radioimmunotherapy with rhenium(I) tricarbonyl core as a chelate site.	Ann Nucl Med	23	843-8	2009
Ueda M, Kudo T, Kuge Y, Mukai T, Tanaka S, Konishi H, Miyano A, Ono M, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H.	Rapid detection of hypoxia-inducible factor-1-active tumours: pretargeted imaging with a protein degrading in a mechanism similar to hypoxia-inducible factor-1alpha.	Eur J Nucl Med Mol Imaging	37(8)	1566-74	2010
Ueda M, Iida Y, Tominaga A, Yoneyama T, Ogawa M, Magata Y, Nishimura H, Kuge Y, Saji H.	Nicotinic acetylcholine receptors expressed in the ventral posterolateral thalamic nucleus play an important role in anti-allodynic effects.	Br J Pharmacol	159(6)	1201-10	2010

Kudo T, Ueda M, Kuge Y, Mukai T, Tanaka S, Masutani M, Kiyono Y, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H.	Imaging of HIF-1-active tumor hypoxia using a protein effectively delivered to and specifically stabilized in HIF-1-active tumor cells.	J Nucl Med	50(6)	942-9	2009
Ohkawara H, Ishibashi T, Shiomi M, Sugimoto K, Uekita H, Kamioka M, Takuwa Y, Teramoto T, Maruyama Y, Takeishi Y	RhoA and Rac1 Changes in the Atherosclerotic Lesions of WHHLMI Rabbits.	J Atheroscler Thromb	16	846-56	2009
Cui X, Kushiyama A, Yoneda M, Nakatsu Y, Guo Y, Zhang J, Ono H, Kanna M, Sakoda H, Ono H, Kikuchi T, Fujishiro M, Shiomi M, Kamata H, Kurihara H, Kikuchi M, Kawazu S, Nishimura F, Asano T	Macrophage foam cell formation is augmented in serum from patients with diabetic angiopathy.	Diabetes Res Clin Pract	87	57-63	2010
Yoshida M, Masunaga K, Nagata T, Satoji Y, Shiomi M	The effects of chronic hyperlipidemia on bladder function in myocardial infarction-prone Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHLMI) rabbits.	Neurorol Urodyn	29(7)	1350-4	2010
Shiomi M, Ito T:	The Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbit, its characteristics and history of development: A tribute to the late Dr. Yoshio Watanabe.	Atherosclerosis	207	1-7	2009
天満敬.	PETと静脈内投与型O-15標識O ₂ 剤による脳酸素代謝率の測定.	分子脳血管病	9(1)	51-7	2010
Higashi T, Hatano E, Ikai I, Nishii R, Nakamoto Y, Ishizu K, Suga T, Kawashima H, Togashi K, Seo S, Kitamura K, Takada Y, Uemoto S.	FDG PET as a prognostic predictor in the early post-therapeutic evaluation for unresectable hepatocellular carcinom.	Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.	37	468-82	2010
河嶋秀和	post-FDG : 放射性薬剤の未来	核医学分科会誌	58	34-44	2009