

平成27年度 特別経費(プロジェクト分) 概算要求事業 学内公募報告書

「分子イメージング・マイクロドーズ(第0相)臨床試験体制を擁する分子標的治療研究・教育拠点の構築」事業

	研究者名簿(大学院生をなるべく含むこと)	役職	役割	PET・RIの利用		本報告書のホームページでの開示の可否			
研究組織	上田 真史 檜垣 佑輔 吹野 佑太 松野 彩 香本 祥汰	准教授 特任助教 大学院生 大学院生 大学院生	研究統括 SPECT撮像 インビトロ評価 インビボ評価 ペプチド合成	R I 有・無	P E T 有・無	可・否			
区分	1. 機器開発, ②がん, 3. 炎症・再生, 4. 脳機能, 5. その他	登録(該当区分に○)	① 分子イメージングコース 2. それ以外の分野	准教授氏名・印		上田 真史 			
区分 (該当区分に○)	Phase 0 : 実現可能かどうかの提案、イメージング実験が可能かの研究相談、基礎的アプローチ。 Phase I : Phaseゼロの具体性が出たイメージング準備研究。研究期間: 1年~2年。PET使用含まず。 Phase II : Phase Iを終え、成果の出始めた実現性の高いもの。PETなどの専門家の共同研究体制が確立している。研究期間: 1年~2年。PET/SPECTの使用1~2回程度。 Phase III : Phase IIレベルを終え、具体的な合成行程を含めて完成度が高く、本格的研究に入っているもの。研究期間: 1年~3年 PET/SPECT使用3回以上。								
プロジェクト名	膵管がん早期診断のための放射性分子イメージングプローブの開発研究								
利用予定の核種と動物 (該当区分に○)	動物	①マウス 2. ラット 3. ラビット	核種	¹⁸ F-FDG, ¹⁸ F合成有, ¹¹ C合成有, ⁶⁴ Cu合成有, ⁶⁸ Ga合成有, ⁸⁹ Zr合成有, SPECT核種既製品, SPECT核種合成有					
研究計画	本研究では、 <u>早期診断が困難で5年生存率が極めて低い膵管がんを早期に検出し得る放射性分子イメージングプローブを開発すること</u> を目的とする。								
	膵管がんは自覚症状に乏しく、膵臓が体深部に存在するために超音波検査等で描出が難しいため、早期発見が非常に困難であり、8割以上がステージが最も進行した状態で発見される。薬物療法に対しても抵抗性を示すことが知られており、完治させるためには早期発見による外科的切除がもっとも有効である。近年、インテグリン $\alpha_v\beta_6$ サブタイプが膵管がんの早期段階から高発現する一方、正常組織での発現は低いことが報告されたことから、本研究では $\alpha_v\beta_6$ インテグリンを標的とするプローブ開発を行う。								
	申請者(上田)はこれまでに $\alpha_v\beta_6$ インテグリンに結合性を有する ¹²³ I標識ペプチドプローブ(¹²³ I-IFMDV2)を開発済みであり、それを用いた $\alpha_v\beta_6$ インテグリン発現膵管がんのインビボイメージングに成功している(業績1,2)。本研究ではその成果を基盤として、標識核種として新たに ⁶⁷ Gaを選択してプローブ開発を行う。 ⁶⁷ Ga標識 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンイメージングプローブはこれまでに開発されていない。 ⁶⁷ Gaは金属RIであるため、ペプチドに直接結合させることができないことから、 ⁶⁷ Gaと安定な錯体を形成する配位子を $\alpha_v\beta_6$ インテグリン結合ペプチドに導入する必要がある。昨年度までは、配位子がプローブの $\alpha_v\beta_6$ インテグリンに対する結合の立体障害になる可能性を考え、スペーサーを導入し、その長さの検討を行なってきた。								
	今年度の検討では、昨年度インビボイメージングに成功したスペーサーのグリシン残基数を維持しつつ、グリシンから異なる性質を持つアミノ酸に変更することで、体内動態を改善することを目的とする。具体的には、酸性アミノ酸、塩基性アミノ酸など、種々の極性アミノ酸を導入し、プローブの電荷と体内動態との関連性を明らかとする。また、A20FMDV2とは異なるペプチド配列を母体とするイメージングプローブ開発も行う。それらのプローブの中から、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン発現/非発現細胞を用いた結合親和性評価、担がんマウスを用いた腫瘍集積性・生体内安定性評価を行って、最も有効なプローブを見出し、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン発現/非発現細胞を移植して作製した担がんマウスでインビボイメージングを行う。								
	本研究を遂行するため、分子イメージング研究に関する豊富な経験と実績を有する上田を研究統								

	括とし、岡山大学产学官連携センターにて小動物SPECTイメージング研究に従事してきた檜垣助教を加えた研究組織を構築した。さらに、その組織に大学院生も加えることで、分子イメージング研究遂行のための実践的教育も同時に行う予定である。
得られた成果	<p>グリシンをスペーサーに用いたプローブの肝臓、脾臓への集積はプローブの脂溶性が関与していると考え、負電荷アミノ酸をスペーサーとして導入したプローブを設計した。競合阻害実験の結果、グリシンをスペーサーに用いたプローブと同程度の親和性が得られた。そこで⁶⁷Gaで標識し、体内分布実験を行なった。負電荷アミノ酸を導入したプローブは、投与1、2時間後において、$\alpha_V\beta_6$インテグリン発現腫瘍に対して、$\alpha_V\beta_6$インテグリン非発現腫瘍の約4倍高い放射能集積を認めた。また、脾臓、肝臓、筋肉、血液などの組織においてグリシンを用いたプローブと比較して放射能集積が有意に減少した。その結果、$\alpha_V\beta_6$インテグリン発現腫瘍／非標的組織集積比が向上した。以上の結果から本研究で開発したプローブは、これまでのプローブの問題点であった体内動態を改善し、インテグリン$\alpha_V\beta_6$標的イメージングプローブとしての可能性を有することが示された。</p> <p>この成果は研究に従事した大学院生が筆頭演者として学会発表を行い、本プロジェクトでは研究のみならず発表の面でも実践的な教育が実施できたと考える。</p>
本プロジェクトに関連した研究業績、知財、受賞等	<p>研究発表</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Masashi UEDA</u>, Takashi UI, <u>Yusuke HIGAKI</u>, Shinichiro KAMINO, Kohei SANO, Hiroyuki KIMURA, Hideo SAJI, and Shuichi ENOMOTO. Development of a gallium-labeled peptide probe targeting $\alpha_V\beta_6$ integrin for early detection of pancreatic ductal carcinoma. 第25回金属の関与する生体関連反応シンポジウム 平成27年5月30日、長崎 2. 松野彩、上田真史、宇井貴士、檜垣佑輔、神野伸一郎、榎本秀一. アスパラギン酸導入による体内動態改善を目的とした$\alpha_V\beta_6$インテグリン標的A20FMDV2プローブの開発. 第13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 (PPF2015) 平成27年8月20日、長崎 3. 上田真史、宇井貴士、松野彩、檜垣佑輔、神野伸一郎、佐野紘平、木村寛之、佐治英郎、榎本秀一. A20FMDV2ペプチドを母体とする$\alpha_V\beta_6$インテグリン標的⁶⁸Ga標識PETプローブの開発. 第55回日本核医学会学術集会 平成27年11月6日、東京 <p>知財 なし</p> <p>受賞等 なし</p>
研究費の使途	<p>消耗品</p> <ul style="list-style-type: none"> ・化学薬品など：9万円 ・細胞：4万円 ・実験動物：12万円 <p>その他</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MS使用料：5万円 <p>(合計) 30万円</p>

※ 研究業績については、論文名・著書名・著者名・学会誌名・巻(号)・最初と最後の頁・発表年(西暦)の各項目を記入してください。共同、共著の場合は全員を掲載順に記入し、研究組織メンバーに下線を付してください。In pressとなったもの以上を記入してください。

※ 研究費の使途については内容を簡潔に記入してください。

※ この様式のスペースの調整は構いませんが、全体で2ページに収まるように記入ください。

※ 本報告書は、データファイルをメールで、また捺印後、原紙を学内便で、森 <hotetsu1@md.okayama-u.ac.jp>までお送りください。