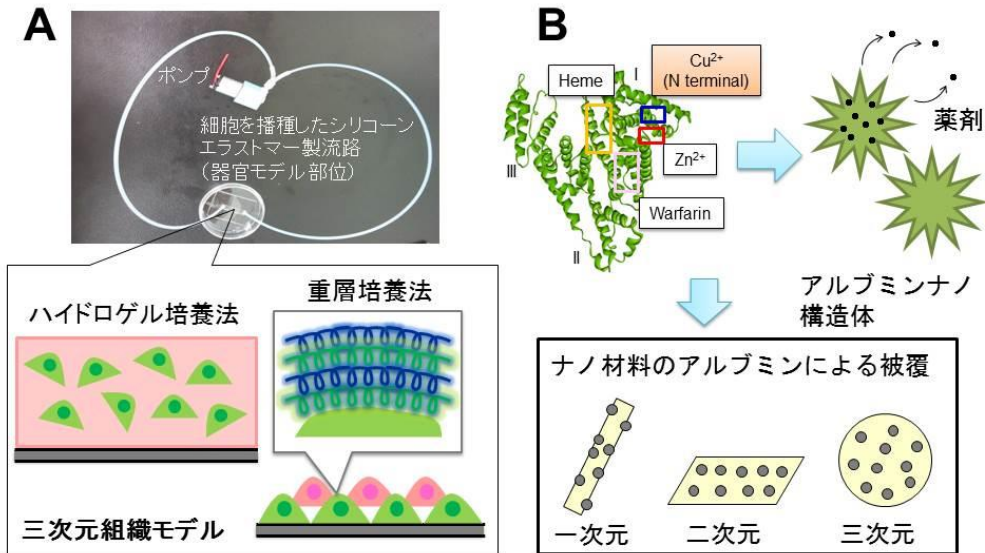


平成26年度 特別経費(プロジェクト分) 概算要求事業 学内公募申請書

「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使用経験	分子イメージング講義シリーズの受講の有無
研究組織	松浦 宏治 浅野 友香	講師 特契 助教	研究立案、実験系構築 細胞培養、デバイス作製	無 無	無 無
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	主任教授氏名 研究許諾印	成瀬恵治 印
区分 (該当区分に○)	<p>Phase 0: 実現可能かどうかの提案, 研究相談のみが目的.</p> <p>Phase I: Phaseゼロの具体性が出た準備研究. 研究期間: 1年~2年. PET使用含まず.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>				
プロジェクト名	ナノ材料の生体安全性評価を目的とする器官模式チップデバイスを用いたイメージングシステムの開発				
研究計画	<p>サイズが数百 nm以下のナノ材料は光電変換デバイス、導電性インク、電池電極、複合強化材料、およびドラッグデリバリーシステムに用いられている。ナノスケールの輸送現象、電子伝達特性がその応用にとって大事である。また、ナノ材料は細胞よりも小さいために、上記の特性に由来する細胞内外との相互作用があることも想定される。これらの相互作用が生体安全性に影響を及ぼすことも数々の実験結果から示されている。従って、ナノ材料の産業応用のためには安全性評価が必要である。しかし、ナノ物質の場合はその評価スキームがまだ標準化されていない。その安全性を検証するためには体内動態に関する知見が必要である。体内動態を評価するためには動物個体を用いた研究が行われる。しかし、最初に動物実験を行うのはハードルが高い。従って、動物代替実験系を用いたイメージングの可能性を検討する必要がある。また、実験動物を用いることなく安全性評価システムを完成できれば、安全性試験項目を減らすことができるために、より迅速にナノ材料を普及させやすくなる。</p> <p>そこで本提案では、アクチュエータ、流路、および組織モデルを備えた器官模式チップデバイスを開発する。さらに、ナノ材料等を標識してその体内を模したチップデバイス内での <i>in vitro</i> imagingシステムを構築する。開発する要素技術は(A)器官模式チップデバイスと(B)イメージングに適したナノ材料である。</p> <p>(A) 器官模式チップデバイスのイメージは図Aに示す。実験動物を用いないでPET/SPECTイメージング可能か否かを検証する。最初は三次元組織モデルを用いて、そのモデル内にナノ粒子が入り込むか評価する。三次元組織モデルは(a)コラーゲン等のハイドロゲル内への培養、(b)細胞積層法等を組み合わせ合わせて作製する計画である。初めは繊維芽細胞や筋芽細胞といった汎用的な細胞の三次元構造体を用いる。将来的には、研究ニーズとの兼ね合いからそれぞれの目的に適した細胞を用いることを想定している。</p> <p>(B) ナノ粒子標識およびイメージング方法の一例について図Bに示す。ナノ材料化学修飾方法としては、種々のナノ材料を表面に結合しやすい血清アルブミンで被覆する。または、薬剤のスローリリースが可能なアルブミンベースのナノ粒子を用いる。アルブミンにはN末端に銅イオンの結合サイトが存在することから、PETイメージングには⁶⁴Cuが結合したアルブミンを用いる。想定している試験スキームは次のとおりである。ナノ材料を⁶⁴Cuで修飾後、上記チップデバイスにこれらの材料を導入し、PETイメージングによって動態解析を行う。特に組織モデル部分の細胞内への蓄積について検討する。組織モデルに対する銅イオンによる影響の有無を確認する。並行して別の標識方法も検討し、各ナノ材料に応じた標識方法を開発する。</p>				

PET/SPECTイメージングはマイクロドーズ試験の定量解析に適している。本解析によって、低ドーズ量被曝時の生体への影響とナノ材料の動態が分かれば、ナノ材料の体内への被曝後の対応ができる可能性がある。その結果、ナノ材料を用いた治療における有効性および安全性評価システムの構築に本チップデバイスおよびナノ材料修飾方法は貢献できる。



図(A) 器官モデルの一例。最初はハイドロゲル内細胞培養等の組織モデルを用いてイメージングを行う。また、循環系とするために、マイクロ流路化し、ポンプを用いて循環させる。
 (B) ナノ粒子標識方法の一例。アルブミンの銅イオン結合サイトを利用して、銅イオンが結合したアルブミンをPETプローブとして用いる。ナノ材料をアルブミンで被覆してナノ材料の組織モデル内の分布を評価する。

期待される効果
 1) 器官を模式化したチップデバイスを用いることによって、PET/SPECTイメージングに関する動物代替実験手法の開発につながる。特に標識方法が定まらない場合、動物実験前にモデル系を用いた実験システムはイメージング研究を効率的に進めるにあたり有用であると考えられる。
 2) ナノ材料の生体安全性評価を簡便に予測できる可能性がある。本手法によって動物実験代替実験系を構築できる。また、動物実験・臨床研究が必要となるような体内動態評価のスキーム策定に貢献する。

本プロジェクトに関連した過去の研究業績、受賞等
論文発表
Koji Matsuura, Mizuki Kitamatsu, Yusuke Nagai, Keiji Naruse, Synthesis and Slow-Release Characteristics of a Self-Assembling Peptide Gel Containing Phenylalanine Azide, *Recent Patents on Nanomedicine*, 3(2013), 140-145
 Chao-Min Cheng, Koji Matsuura (Equally contributed), I-Jan Wang, Yuka Kuroda, Philip, R. LeDuc, Keiji Naruse, Fabricating Small-Scale Curved Polymeric Structures with of Convex and Concave Menisci through Interfacial Free Energy Equilibrium, *Lab on a Chip*, 9(2009), 3306-3309
Koji Matsuura, Takeshi Saito, Toshiya Okazaki, Satoshi Oshima, Motoo Yumura, Sumio Iijima, Selectivity of Water-Soluble Proteins in Single-Walled Carbon Nanotube Dispersions, *Chemical Physics Letters*, 420(2006), 497-502
受賞等
 平成21年度科学新聞賞 研究奨励賞・阪本研究刊行助成賞・阿部賞 日本生体医工学会選奨

研究費の概算	消耗品		
	マイクロ流路作製に係る消耗品	5万円×1式	5万円
	試薬一式		10万円
	旅費		
	研究会参加（東京一岡山）	5万円×1回	5万円
	その他		

※ 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けてください。In press となったもの以上を記入してください。
 ※ 研究費の概算については、「項目×単価×数=金額」を記入し、一番下の行に合計金額を記入してください。
 ※ この様式に収まらない場合、体裁を変更せず2ページ目までに収まるよう行を追加して記入してください。
 ※ 申請に際しては、指導教授印のあるもののpdfファイル及びwordデータファイルをメールで同時にお送りください。