
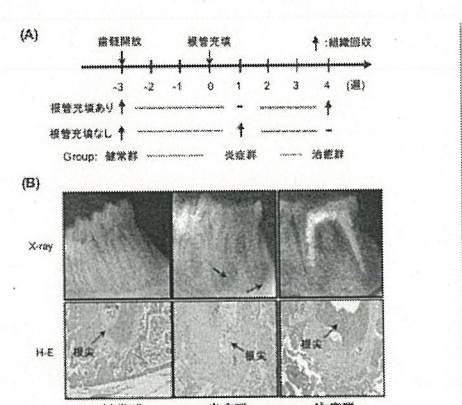


平成26年度 特別経費(プロジェクト分) 概算要求事業 学内公募申請書

「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	大森 一弘 伊東 孝 後藤 絢香 塩田 康祥 井手口 英隆 大久保 圭祐 山本 総司 高柴 正悟	講師 助教 大学院生 大学院生 大学院生 大学院生 大学院生 教授	研究統括, 実験結果解析 ラット歯内実験統括, 実験結果解析 ラット歯内実験実施, イメージング解析 ラット歯内実験実施, 組織学的解析 イメージング解析 ラット歯内実験実施, 組織学的解析 ラット歯内実験実施, イメージング解析 研究助言	無 無 無 無 有 無 無 無	有 無 無 無 有 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	高柴 正悟 
区分 (該当区分に○)	Phase 0: 実現可能かどうかの提案, 研究相談のみが目的. 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. 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	「歯内疾患の可視化」および「歯内感染由来の炎症が全身臓器に及ぼす影響」の検討				
研究計画	<p>【研究目的】</p> <p>口腔疾患の一つである歯内疾患は, 炎症巣が顎骨内の歯根根尖部に限局するため, その病態を生きた状態では直視することができない。そのため, 歯内病態を評価する手段として, ①エックス線画像検査による画像上の変化, および, ②臨床症状(打診の有無, 瘻孔の形成等)の変化, で評価するのみである。その結果, 歯内療法学分野の研究は主に治療手技(顕微鏡下歯内療法等), 治療器具(Ni-Tiファイル等), 治療材料(MTAセメント等)の開発・評価に焦点が置かれ, 疾患病態の研究があまり進んでいない。</p> <p>そこで本研究では, 歯内疾患の病態を解析するにあたり, 分子イメージング技術を応用することによって, 根尖病巣の炎症状態を経時的に可視化できるか検討を行う。また, 重度の歯内感染モデルを作成し, 根管を介して顎骨に波及する炎症が全身の臓器に影響を及ぼすかどうか, 併せて検討することを目的とする。</p> <p>【研究計画】</p> <p>本研究では, 申請者の所属研究室が樹立したラット根尖病巣モデル(図1, Martinez et al, <i>J Endod</i>, 2007)を用いて, 下記2つの実験を並行して実施する(なお, 動物実験計画書が受理されてから行う)。</p> <p>1) 歯内疾患の形成~進展~治癒に至る病態可視化の検討</p> <p>ラット根管治療モデル[雄性 Sprague-Dawley (SD) ラット, 8-10 週齢を実験に供する]を用い, 通法に従い歯髓腔の開放による根尖病巣の作成を行う。歯髓腔開放前を健常群 (Day 0, baseline) とする。歯髓腔開放後 28 日経過し, 口腔内の常在菌が感染した群を炎症群 (Day 28, periapical inflammation) とする。また, 歯髓腔開放後 21 日目に, 実体顕微鏡下でリーマーおよびファイルを用いて根管治療を行い, 根管拡大終了後, 根管充填を行う。根管充填後, 28 日経過した群を治癒群 (Day 49, healing) とする。各群において, 歯髓腔開放しない対側同名歯を個体内コントロールとして用いる。各介入ステージにおいて, マイクロ CT 画像による根尖部の骨状態を評価するとともに, 炎症巣に集積する蛍光プローブ (XenoLight Rediject Inflammation Probe, 住商ファーマ) を腹腔から注入し, 根尖部炎症巣の状態をイメージング画像でも評価する。画像解析終了後, 通法に従い根尖周囲組織を摘出し, パラフィン包埋した後に組織切片(厚さ 5 μm)を作成し, 炎症性細胞, 組織構築細胞の細胞浸潤状態を組織学的に検討する。</p> <div data-bbox="1037 1523 1500 1926">  <p>(A) 実験プロトコール</p> <p>(B) レントゲン所見(上パネル), 組織所見(HE染色, 下パネル)</p> </div>				

	<p>2) 歯内感染起因の炎症が全身状態に及ぼす影響の検討</p> <p>1) の実験と同様にラット根管治療モデルを用い、通法に従い歯髓腔開放による根尖病巣の作成を行う。歯髓腔開放 49 日後に、マイクロ CT 画像による根尖部の骨状態を評価するとともに、炎症巣に集積する蛍光プローブ (XenoLight Rediject Inflammation Probe) を腹腔から注入し、根尖部炎症巣の状態をイメージング画像で評価する。その際、頭部のみではなく、ラット全身における炎症巣のイメージング解析も行う。画像解析後、通法に従い根尖周囲組織および炎症波及が見られた臓器を摘出し、パラフィン包埋した後に組織切片 (厚さ 5 μm) を作成し、炎症性細胞、組織構築細胞の細胞浸潤状態を組織学的に検討する。また、血液も同時に採取して、血中の炎症マーカーの動態も併せて解析を行う。</p>																																																			
期待される効果	<p>本研究から、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 分子イメージングを用いた歯内疾患の新規病態評価法の確立 2. 歯内疾患由来の顎骨炎症が全身臓器に及ぼす影響の程度 <p>といった結果が得られると期待される。今日、全身との関わりが示唆される歯周疾患と同様に歯内疾患が全身に及ぼす影響の可能性を新しく提案できると考える。すなわち、口腔感染制御が健康寿命の延伸に及ぼす可能性を示唆していく上で、本研究成果は有効に活用できると考える。</p>																																																			
本プロジェクトに関連した過去の研究業績、受賞等	<p>【論文発表】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immune responses to <i>Porphyromonas gingivalis</i>-infection suppress systemic inflammatory response in experimental murine model. Naruishi K, Omori K, Maeda H, Sono N, Funakoshi K, Hirai K, Ishii M, Kubo K, Kobayashi H, Tomiyama T, Yamamoto D, Tanimoto I, Kunimatsu K, Takashiba S. <i>Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents</i>, 25(2): 195-202, 2011. • Gene profiles during root canal treatment in experimental rat periapical lesions. Martinez ZR, Naruishi K, Yamashiro K, Myokai K, Yamada T, Matsuura K, Namba N, Arai H, Sasaki J, Abiko Y, Takashiba S. <i>Journal of Endodontics</i>, 33(8): 936-943, 2007. <p>【国際学会発表】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Possible mechanisms of periapical healing by IL-1α in osteoblastic MC3T3-E1. Tomiyama T, Omori K, Naruishi K, Martinez ZR, Yamaguchi T, Maeda H, Takashiba S. <i>90th International Association for Dental Research</i>, Iguacu falls, Brazil, 2012. 																																																			
研究費の概算	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="240 1122 1070 1151">項目</th> <th data-bbox="1075 1122 1305 1151">単価・数</th> <th data-bbox="1310 1122 1509 1151">金額 (円)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="240 1158 1070 1187">【消耗品】</td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1193 1070 1256">• 実験用動物 (SDラット, 日本チャールズリバー, 各4匹×4実験群)</td> <td data-bbox="1075 1193 1305 1256">4,000 × 16</td> <td data-bbox="1310 1193 1509 1256">64,000</td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1263 1070 1292">• ラット飼育用飼料</td> <td data-bbox="1075 1263 1305 1292">10,000 × 1</td> <td data-bbox="1310 1263 1509 1292">10,000</td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1299 1070 1328">• 根管治療用リーマーおよびファイル</td> <td data-bbox="1075 1299 1305 1328">3,000 × 6</td> <td data-bbox="1310 1299 1509 1328">18,000</td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1335 1070 1364">• 根管治療用試薬類</td> <td data-bbox="1075 1335 1305 1364">60,000 × 1</td> <td data-bbox="1310 1335 1509 1364">60,000</td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1370 1070 1433">• IVIS用蛍光プローブ (XenoLight Rediject Inflammation Probe, 20回分, 住商ファーマ)</td> <td data-bbox="1075 1370 1305 1433">60,000 × 2</td> <td data-bbox="1310 1370 1509 1433">120,000</td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1440 1070 1469">• 病理切片作製費</td> <td data-bbox="1075 1440 1305 1469">100,000 × 1</td> <td data-bbox="1310 1440 1509 1469">100,000</td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1476 1070 1505">• 動物血液検査費 (動物資源部門鹿田施設)</td> <td data-bbox="1075 1476 1305 1505">10,000 × 15</td> <td data-bbox="1310 1476 1509 1505">150,000</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="240 1547 1070 1576">【旅費】</td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1583 1070 1612">該当なし</td> <td></td> <td data-bbox="1310 1583 1509 1612">0</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="240 1655 1070 1684">【その他】</td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1691 1070 1720">• IVIS使用講習費 (研究室での講習依頼, 7~8名参加予定)</td> <td data-bbox="1075 1691 1305 1720">130,000 × 1</td> <td data-bbox="1310 1691 1509 1720">130,000</td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1727 1070 1756">• IVIS利用費 (1回2時間 × 3回)</td> <td data-bbox="1075 1727 1305 1756">5,000 × 6</td> <td data-bbox="1310 1727 1509 1756">30,000</td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1762 1070 1792">• 小動物用エックス線CT装置利用費 (1回2時間 × 3回)</td> <td data-bbox="1075 1762 1305 1792">16,100 × 6</td> <td data-bbox="1310 1762 1509 1792">96,600</td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1798 1070 1827">• ラット飼育費 (動物資源部門鹿田施設, 1日22円 × 60日/匹)</td> <td data-bbox="1075 1798 1305 1827">1,320 × 16</td> <td data-bbox="1310 1798 1509 1827">21,120</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="240 1861 1305 1890" style="text-align: center;">合計</td> <td data-bbox="1310 1861 1509 1890" style="text-align: right;">799,720</td> </tr> </tbody> </table>	項目	単価・数	金額 (円)	【消耗品】			• 実験用動物 (SDラット, 日本チャールズリバー, 各4匹×4実験群)	4,000 × 16	64,000	• ラット飼育用飼料	10,000 × 1	10,000	• 根管治療用リーマーおよびファイル	3,000 × 6	18,000	• 根管治療用試薬類	60,000 × 1	60,000	• IVIS用蛍光プローブ (XenoLight Rediject Inflammation Probe, 20回分, 住商ファーマ)	60,000 × 2	120,000	• 病理切片作製費	100,000 × 1	100,000	• 動物血液検査費 (動物資源部門鹿田施設)	10,000 × 15	150,000	【旅費】			該当なし		0	【その他】			• IVIS使用講習費 (研究室での講習依頼, 7~8名参加予定)	130,000 × 1	130,000	• IVIS利用費 (1回2時間 × 3回)	5,000 × 6	30,000	• 小動物用エックス線CT装置利用費 (1回2時間 × 3回)	16,100 × 6	96,600	• ラット飼育費 (動物資源部門鹿田施設, 1日22円 × 60日/匹)	1,320 × 16	21,120	合計		799,720
項目	単価・数	金額 (円)																																																		
【消耗品】																																																				
• 実験用動物 (SDラット, 日本チャールズリバー, 各4匹×4実験群)	4,000 × 16	64,000																																																		
• ラット飼育用飼料	10,000 × 1	10,000																																																		
• 根管治療用リーマーおよびファイル	3,000 × 6	18,000																																																		
• 根管治療用試薬類	60,000 × 1	60,000																																																		
• IVIS用蛍光プローブ (XenoLight Rediject Inflammation Probe, 20回分, 住商ファーマ)	60,000 × 2	120,000																																																		
• 病理切片作製費	100,000 × 1	100,000																																																		
• 動物血液検査費 (動物資源部門鹿田施設)	10,000 × 15	150,000																																																		
【旅費】																																																				
該当なし		0																																																		
【その他】																																																				
• IVIS使用講習費 (研究室での講習依頼, 7~8名参加予定)	130,000 × 1	130,000																																																		
• IVIS利用費 (1回2時間 × 3回)	5,000 × 6	30,000																																																		
• 小動物用エックス線CT装置利用費 (1回2時間 × 3回)	16,100 × 6	96,600																																																		
• ラット飼育費 (動物資源部門鹿田施設, 1日22円 × 60日/匹)	1,320 × 16	21,120																																																		
合計		799,720																																																		

- ※ 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、体裁を変えず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。