

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・RIの利用経験	分子イメージング講義シリーズの受講の有無	
研究組織	佐々木 崇了 竹中 文章* 薬師寺 宏匡* 上田 直史 松浦 栄次	助教 助教 准教授 教授	RI実験全般 RI実験全般 RI実験全般 動態解析 研究統括	R I <input checked="" type="checkbox"/> ・無	P E T <input checked="" type="checkbox"/> ・無	有・無
	*は大学院生					
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	松浦栄次 	
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	哺乳類および両生類を用いた新規虚血モデルの脳機能評価に関する研究					
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 4. その他	核種	$[^{18}\text{F}]$ -FDG, $[^{15}\text{O}]$ $[^{18}\text{F}]$ 合成有, $[^{11}\text{C}]$ 合成有, $[^{64}\text{Cu}]$ 合成有, $[^{68}\text{Ga}]$ 合成有, $[^{89}\text{Zr}]$ 合成有, SPECT核種既製品, SPECT核種合成有		
研究計画	<p>【目的】</p> <p>脳梗塞に代表される虚血性脳血管障害は、本邦における死因のトップ 3 に入る。虚血性障害は、血管のある部位に梗塞が起き、その下流の支配領域への血流が滞ることによる局所性乏血である。さらに、原因である梗塞が除去された後、すなわち、血流が再開通した際にも急激な血流回復による再灌流障害がおこることが知られている。</p> <p>従来、虚血性疾患モデルとして汎用される実験動物は、マウス、ラット等の恒温動物であることが多く、これらの場合、塞栓を作製することで虚血状態を作り出す。この手法は、実際に虚血性疾患を発症させるためヒトでの病態に近いと言えるが、さまざまな機序を得て起きる虚血障害の最終段階の現象のみを見ているに過ぎない。一方、冬眠動物であるカエルやカメは、体温が環境温度に影響を受ける外温動物であり、環境温度によって冬眠時には 0～4 度、活動時には 20～25 度と体温が大きく変化し、それに応じて心拍数および一回心拍出量も変化し、各諸臓器への血流量が増減を繰り返す。すなわち、臓器単位で虚血・再灌流を繰り返していると考えられるものの、冬眠動物では虚血、再灌流による如何なる障害も現れない。すなわち、冬眠動物には虚血に対する何らかの生体維持機構が存在すると考えられる。</p> <p>本研究では、哺乳動物（恒温動物）における虚血モデルと冬眠誘導した外温動物による新規虚血モデルを作製し比較検討する。これらの実験モデルと非侵襲的な PET イメージング技術を用い、虚血モデルの検証と虚血障害の発症メカニズムの解明を行う。</p> <p>【材料および方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 恒温動物を用いた脳虚血モデルの作製 <p>中大脳動脈梗塞（再灌流）モデル、photo-induced thrombosis 法を用いた梗塞モデル、マイクロスフェア法を用いた遠隔塞栓モデルを作製する。実験動物として、正常マウス、ラットを用いる。作製した障害領域については、2,3,5-トリフェニル-8-テトラゾリウム (TTC) 染色を用いて評価する。川崎医科大学・岡部直彦助教（研究協力者）の指導のもと梗塞モデル動物を作製する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 外温動物を用いた脳虚血モデルの検討 <p>冬眠動物を使用し虚血モデルを構築する場合、冬眠誘導が比較的簡便であるカメを第一選択として実験に供し、環境温度の変化により虚血様状態を誘導する。麻酔法、定量的解析のための動脈採</p>					

	<p>血法などについては、マウス・ラットなど一般実験動物で行われている実験手技を適応する。予測される虚血防御の作用点を実験的に除去し、冬眠動物における障害誘導の有無を評価する。</p> <p>・PETイメージングを用いた機能評価</p> <p>上記モデル動物においてPETを用いた機能評価を行う。¹⁵O標識ガス定常吸入(steady-state)法をもちいて¹⁵O-CO₂、¹⁵O-O₂、¹⁵O-COガスを吸入させ撮像し、撮像中に2点動脈採血を行い、脳血流量(CBF)、脳酸素消費量(CMRO₂)、脳酸素摂取率(CEF)を求める。¹⁸F-FDG(37~74MBq)を投与し、脳Glucose消費量(CMRGlu)を測定する。血中放射能測定のため動脈採血を継時的に行うとともに、血糖値をスキャン前、15分後に測定する。また、⁶⁴Cuもしくは⁸⁹Zrで標識した“<u>動脈硬化病変等の虚血性脳血管障害に特異的な抗体</u>”でPETイメージングすることも検討する。</p>
本プロジェクトに関連した過去の研究業績、受賞等	<p>【関連論文】</p> <ol style="list-style-type: none"> Li W, Wang D, Chi Y, Wang R, Zhang F, Ma G, Chen Z, Li J, Liu Z, <u>Matsuura E</u>, Liu Q. 7-Ketocholesteryl-9-carboxynonanoate enhances the expression of ATP-binding cassette transporter A1 via CD36. <i>Atherosclerosis</i> 226: 102-109, 2013. Toyota T, Hanafusa T, Oda T, Koumura I, Sasaki T, <u>Matsuura E</u>, Kumon H, Yano T, Ono T. A purification system for ⁶⁴Cu produced by a biomedical cyclotron for antibody PET imaging. <i>J Radioanalyt Nucl Chem</i> 298:295-300, 2013. <u>Matsuura E</u>, Lopez LR. Anti-β2-glycoprotein I antibodies. <i>Autoantibodies (Third edition)</i>. Shoenfled Y, Gershwin ME, eds, pp 689-698, 2013. Elsevier, Amsterdam, The Netherland. Kumon H, <u>Matsuura E</u>, Nagaoka N, Yamamoto T, Uehara S, Araki M, Matsunami Y, Kobayashi K, Matsumoto A. Ectopic calcification: importance of common nanoparticle scaffolds containing oxidized acidic lipids. <i>Nanomedicine</i> 10: 441-450, 2014. Chi Y, Wang L, Liu Y, Ma Y, Wang R, Han X, Qiao H, Lin J, <u>Matsuura E</u>, Liu S, Liu Q. 7-Ketocholesteryl-9-carboxynonanoate enhances ATP binding cassette transporter A1 expression mediated by PPARγ in THP-1 macrophages. <i>Atherosclerosis</i> 234: 461-468, 2014. <u>Matsuura E</u>, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Turiel M, Lopez LR, Nurmohamed MT. Is atherosclerosis an autoimmune disease? <i>BMC Med</i> 12: 47, 2014. <p>【関連特許】</p> <ol style="list-style-type: none"> 松浦栄次、片平智禎、小池隆夫. 酸化リポタンパク質の測定法及びその用途. 米国特許 5900359号、日本特許 3370334 号 松浦栄次、小林和子. β2-グリコプロテインIに対するリガンド及びその用途. 米国特許 7160733号、日本特許 4272518 号. 松浦栄次. 生体内の酸化 LDL-β2-グリコプロテインI複合体の測定方法. 日本特許 3898680 号、米国特許 7455976 号、欧州特許(英・独・仏) EP1548436 号. 松浦栄次. 酸化 LDL-CRP 複合体の測定方法及び測定キット. 日本特許 3898680 号、米国特許 7422864 号、欧州(英・独・仏) EP1596198 号. 松浦栄次、小島和夫. 酸化 LDL/β2GPI 複合体に対する抗体及びその用途. PCT/JP2009/054473 号. 米国特許査定(2013年10月3日)、カナダ、欧州、インド審査中. 松浦栄次、公文裕巳、小島和夫. 石灰化小球に対する抗体及びその用途. PCT/JP2009/054475 号. 米国特許 13/000,325 号、日本審査請求中. 松浦栄次、公文裕巳、岸義郎、藤井康宏. メソセリン(MSLN)に対する抗体及びその用途. 特願 2009-287506、日本、米国、カナダ、欧州、中国、韓国、インド審査請求中. <p>【受賞等】</p> <p>平成5年度日本リウマチ学会・学会奨励賞、平成8年度秋山記念生命科学研究助成、平成8年度内藤医学研究振興財団研究助成、平成8年度日本リウマチ財団研究助成、平成14年度三共生命科学研究振興財団研究助成、平成21年度両備裡園記念財団研究助成。</p>
研究費の概算	<p>消耗品 実験動物・5千円×20=100千円 / 維持費・5千円×10=50千円 動物実験用器具10千円×15=150千円 / 試薬等・10千円×10=100千円</p> <p>旅費 なし</p> <p>その他 OMIC施設利用費 300千円×2回=600千円</p>