

## 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	山本 直史 下江 正幸 本郷 昌一 井手口 英隆 吉原 千暁 河村 麻理	講師 助教 助教 大学院生 大学院生 大学院生	実験責任者 イメージング実験 動物実験 イメージング実験 動物実験 動物実験	無 無 無 有: IVIS Spectrum 無 無	無 無 無 有 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○)	<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 ②: 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	実験的歯周炎モデルマウスを用いたビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死の予防治療の検討				
研究計画	<p>近年, ビスフォスフォネート製剤 (BP 製剤) を投与されているがん患者や骨粗鬆症患者において, 顎骨壊死 (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: BRONJ) が発生することから, BP 製剤と BRONJ の関連性を示唆する報告が相次いでいる。しかしながら, BRONJ の発生頻度, 病態, およびその発生機序には不明な点が多く, 予防法や治療法が十分に確立されていないために, 医師, 歯科医師, そして患者の間に混乱を招いているのが現状である。BRONJ 発症の主な原因としては, 歯周炎を代表とする口腔内の炎症疾患と, 抜歯等の侵襲的歯科処置が挙げられており, 歯周炎の進行を抑制することは, 炎症の軽減と, 抜歯という侵襲的歯科処置のリスクを減らすという点で, BRONJ の予防に繋がっていくと考えられる。</p> <p>本申請研究では, 歯周炎マウスモデルに BP 製剤と抗炎症薬を作用させることによって, 歯周炎の炎症の程度による BRONJ の予防効果を調べ, BP 製剤を投与した歯周炎治療モデルマウスの組織学的解析によって, BRONJ の発生機序を検討する。</p> <p>1. 歯周炎モデルマウスの作製</p> <p>マウスの上顎第二大臼歯に, 歯周病原細菌である <i>Porphyromonas gingivalis</i> (Pg 菌: 膿瘍形成株 W83) を染みこませた絹糸を結紮し, 重度歯周炎モデルマウスを作製する。一方で, 上顎第二大臼歯へ絹糸のみを結紮し, 軽度歯周炎モデルマウスを作製する (申請者の業績: 平成 25 年度採択分子イメージング研究)。</p> <p>2. BRONJモデルマウスの作製</p> <p>上記手順にて作製した2種類の歯周炎モデルマウスに, 強力な BP 製剤であるゾレドロン酸水和物を投与する (骨転移を発症したがん患者への投与量を体重換算)。さらに, 歯周炎治療のモデルマウスとして, 抗炎症効果を持つグリチルリチン酸 (申請者の業績) または TSG-6 を歯周組織に作用させた重度歯周炎モデルマウスにも, 同様にゾレドロン酸を投与する。口腔炎症疾患がない対象群として, 無処置のマウスにも同様にゾレドロン酸を投与する。</p> <p>3. BRONJ予防効果の検討</p> <p>上記4種類のモデルマウス作製から, 2週間後に歯周組織の解析を行う。解析には, 以下の3種の技術を用いる。</p> <p>① FX3000 (TriFoil Imaging 社) による CT 解析: 歯槽骨吸収の程度, BRONJ (腐骨形成) の発症, 骨密度を測定。</p> <p>② IVIS spectrum (SPI) による <i>in vivo</i> 分子イメージング解析: XenoLight Rediject Inflammation Probe による炎症強度のイメージングと OsteoSense 750 EX による破骨細胞活性のイメージングを実施</p>				

	<p>③ パラフィン切片による病理組織学的解析：ヘマトキシリン・エオシン染色と酒石酸耐性酸性フォスファターゼ（TRAP）染色を実施</p> <p>以上によって、歯周炎の治癒による BRONJ の予防効果を検討し、さらに口腔炎症疾患の有無（程度）による BRONJ の発症率と、それらの組織学的解析によって、BRONJ の発生機序を検討する。</p>
<p>期待される効果</p>	<p>本申請研究では、分子イメージングを用いることによって、経時的な歯周組織の炎症と顎骨壊死の進行程度を定量化・可視化することが可能となる。歯周炎症の程度およびBRONJ発生率と、病理組織学的所見を系統的に解析することによって、従来の研究では発見できなかった BRONJ の発生機序が明らかとなる可能性がある。</p> <p>また、本研究結果から導き出された歯周炎とBRONJとの関連性は、より臨床に即した条件として再検討されることよって、明確なBRONJのガイドラインになると共に、これまで過度に慎重にならざるを得なかったBP製剤服用患者に対する歯周炎の治療計画を見直し、より適切な歯周治療が可能となることが期待される。さらには、歯科治療のためにBP製剤を休薬する基準や、その期間を再検討することによって、BP製剤の休薬が全身疾患に及ぼすリスクを最小限にすることが期待される。</p>
<p>本プロジェクトに関連した過去の研究業績、受賞等</p>	<p>学会発表</p> <p>井手口英隆, 山城圭介, 山本直史, 下江正幸, 本郷昌一, 高知信介, 吉原千暁, 青柳浩明, 河村麻理, 前田博史, 高柴正悟. グリチルリチン酸経口投与による <i>in vivo</i> 歯周治癒効果の検討. 第57回日本歯周病学会春季学術大会, 2014/5/23, 岐阜, 日本歯周病学会会誌, 56 (春季特別号):119, 2014.</p>
<p>研究費の概算</p>	<p>消耗品</p> <p>ゾレドロン酸水和物・7,200円×3=21,600円  グリチルリチン酸・4,100円×1=4,100円  リコンビナント TSG-6・57,000円×2=114,000円  XenoLight Rediject Inflammation Probe Standard Kit・72,000円×5=360,000円  OsteoSense 750 EX・92,000円×5=460,000円  マウス・2,732円×14=38,248円</p> <p>旅費 なし</p> <p>その他 なし</p> <p>合計金額 = 997,948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。