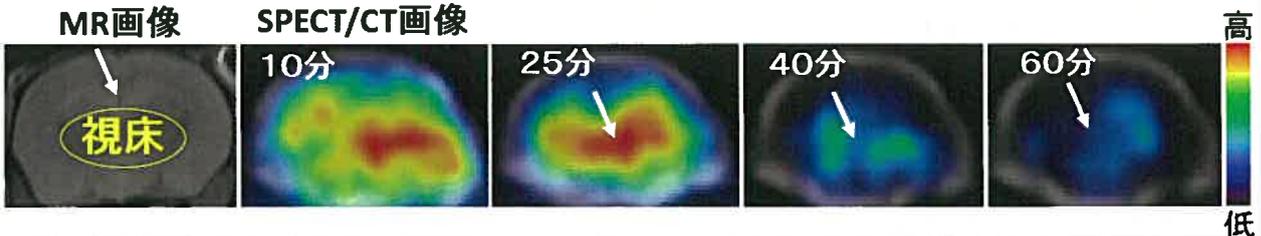


## 平成26年度 特別経費(プロジェクト分) 概算要求事業 学内公募申請書

「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	上田 真史 竹中 文章 檜垣 佑輔 松浦 有希 山上 大樹 松原 慶昌	准教授 特任助教 特任助教 大学院生 大学院生 学部生	研究統括 PET撮像 SPECT撮像 SPECTプローブ合成 組織学・生化学的評価 行動薬理学的評価	有	有
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	榎本 秀一 
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. ④Phase II: 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	分子イメージング技術を利用したアルツハイマー病モデルマウスの非侵襲的脳機能解析				
研究計画	<p>本研究では、<u>核医学分子イメージング技術を用いてアルツハイマー病モデルマウスにおける脳神経機能・タンパク質発現変化を認知障害発症前後で経時的に調べることで、症状の重篤度の客観的把握、進行メカニズムの解明、効率的な治療介入につながる知見を得ることを目的とする。</u></p> <p>アルツハイマー病モデルマウスとして、Tg2576 マウスと PS2 マウスを掛け合わせて生まれる二重遺伝子改変マウス (Tg2576/PS2 マウス) を使用する。本マウスは生後2ヶ月齢頃から老人斑が形成され、生後6ヶ月齢頃から記憶障害が発症することが知られている。そこで本研究では、2ヶ月齢、4ヶ月齢、6ヶ月齢、8ヶ月齢のマウスを対象に、治療薬の効果発現に関与する「ニコチン受容体密度」、および、神経機能の指標である「脳糖代謝」の変化を、<u>分子イメージング技術を用いて同一個体で経時的に追跡し、認知機能との相関を定量的に評価する。</u>マウスの認知機能は、行動薬理学的評価の一種である新奇物体認識試験で評価する。また、一部個体についてはインビボイメージング後に屠殺して脳を摘出し、ニコチン受容体の発現を生化学的・組織学的にも評価する。ニコチン受容体結合放射性プローブとしては、申請者(上田)が開発した <math>^{123}\text{I}</math>-5IA (業績10) を、糖代謝を測定するプローブとしては <math>^{18}\text{F}</math>-FDG を使用する。複数のプローブを組み合わせてアルツハイマー病脳で生じる分子事象を経時的に追跡した研究は国内外を問わず行われておらず、独創性が高い。</p> <p>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、岡山大学産学官連携センターにて小動物 PET/SPECT イメージング研究に従事してきた竹中・檜垣両助教からなる研究組織を構築した。さらに、その組織に大学院生および大学院進学予定の学部生も加えることで、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。</p> <p>昨年度の本事業では、正常マウスを対象として、岡山大学に導入された小動物用高解像度 SPECT/CT 装置 (FX-3000) と <math>^{123}\text{I}</math>-5IA を用いたニコチン受容体 SPECT イメージングを行い、その画像の定量解析を行うことで、ニコチン受容体密度を反映した SPECT 撮像法の構築を試みた。その成果を下図に示す。投与10分の画像は血流依存的であったが、投与25分以降で、ニコチン</p>				
	<p><b>MR画像</b>      <b>SPECT/CT画像</b></p>  <p>MR画像      SPECT/CT画像      10分      25分      40分      60分      高      低</p>				

	<p>受容体密度の高い視床（矢印）とそれ以外の部位で明瞭なコントラストを示す画像が得られた。また SPECT 画像上の放射能集積は、ニコチン受容体密度との間に有意な正の相関を認め（<math>R = 0.75</math>、<math>p &lt; 0.0001</math>）、ニコチン受容体密度を反映した SPECT 撮像法の構築に成功した。このようにマウス脳のニコチン受容体イメージング法はすでに確立しており、イメージングに基づくニコチン受容体機能解析を行う本研究を遂行するための準備は整っている。</p>
<p>期待される効果</p>	<p>アルツハイマー病では、アミロイドβタンパク質（Aβ）や異常リン酸化タウタンパク質の蓄積により神経細胞が脱落し、認知症状が発現すると考えられているが、それらの蓄積の程度と神経細胞密度・認知機能を定量的に評価した研究は行われていない。<b>病状の進行に伴う脳神経機能・タンパク質発現変化を定量的に評価することは、アルツハイマー病の病態解明・治療薬開発に有用な知見を与え得る。</b></p> <p>さらに、申請者はこれまでに <math>^{123}\text{I}</math>-5IA を用いた臨床研究も行っており、健常人や患者におけるヒト脳ニコチン受容体イメージングおよびその定量解析法の開発に成功している（業績 5, 6, 8, 9）。核医学分子イメージング技術はその非侵襲性のために臨床へのトランスレーショナル研究に容易に展開できるため、本研究で得られた知見は、ヒトでの病状把握や治療介入の効率化にもつながると期待される。</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>論文発表</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 小野正博、<u>上田真史</u>、佐治英郎. アルツハイマー病の診断と治療の最先端 1. アルツハイマー病 PET 診断薬開発の最先端. PET ジャーナル第 19 号. 13-5 (2012).</li> <li>2. <u>Ueda M</u>, Iida Y, Yoneyama T, Kawai T, Ogawa M, Magata Y, Saji H. In vivo relationship between thalamic nicotinic acetylcholine receptor occupancy rates and antiallostatic effects in a rat model of neuropathic pain: Persistent agonist binding inhibits the expression of antiallostatic effects. <i>Synapse</i>. <b>65</b>(1): 77-83 (2011).</li> <li>3. <u>Ueda M</u>, Iida Y, Tominaga A, Yoneyama T, Ogawa M, Magata Y, Nishimura H, Kuge Y, Saji H. Nicotinic acetylcholine receptors expressed in the ventral posterolateral thalamic nucleus play an important role in antiallostatic effects. <i>Br J Pharmacol</i>. <b>159</b>(6): 1201-10 (2010).</li> <li>4. <u>Ueda M</u>, Iida Y, Kitamura Y, Kawashima H, Ogawa M, Magata Y, Saji H. 5-Iodo-A-85380, a specific ligand for alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptors, prevents glutamate neurotoxicity in rat cortical cultured neurons. <i>Brain Res</i>. <b>1199</b>: 46-52 (2008).</li> <li>5. Mamede M, Ishizu K, <u>Ueda M</u>, Mukai T, Iida Y, Kawashima H, Fukuyama H, Togashi K, Saji H. Temporal change in human nicotinic acetylcholine receptor after smoking cessation: 5IA SPECT study. <i>J Nucl Med</i>. <b>48</b>(11): 1829-35 (2007).</li> <li>6. Oishi N, Hashikawa K, Yoshida H, Ishizu K, <u>Ueda M</u>, Kawashima H, Saji H, Fukuyama H. Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease with <math>^{123}\text{I}</math>-5IA SPECT. <i>J Neurol Sci</i>. <b>256</b>(1-2): 52-60 (2007).</li> <li>7. Ogawa M, Iida Y, Nakagawa M, Kuge Y, Kawashima H, Tominaga A, <u>Ueda M</u>, Magata Y, Saji H. Change of central cholinergic receptors following lesions of nucleus basalis magnocellularis in rats: search for an imaging index suitable for the early detection of Alzheimer's disease. <i>Nucl Med Biol</i>. <b>33</b>(2): 249-54 (2006).</li> <li>8. <u>Ueda M</u>, Iida Y, Mukai T, Mamede M, Ishizu K, Ogawa M, Magata Y, Konishi J, Saji H. 5-<math>^{123}\text{I}</math>Iodo-A-85380: assessment of pharmacological safety, radiation dosimetry and SPECT imaging of brain nicotinic receptors in healthy human subjects. <i>Ann Nucl Med</i>. <b>18</b>(4): 337-44 (2004).</li> <li>9. Mamede M, Ishizu K, <u>Ueda M</u>, Mukai T, Iida Y, Fukuyama H, Saga T, Saji H. Quantification of human nicotinic acetylcholine receptors with <math>^{123}\text{I}</math>-5IA SPECT. <i>J Nucl Med</i>. <b>45</b>(9): 1458-70 (2004).</li> <li>10. Saji H, Ogawa M, <u>Ueda M</u>, Iida Y, Magata Y, Tominaga A, Kawashima H, Kitamura Y, Nakagawa M, Kiyono Y, Mukai T. Evaluation of radioiodinated 5-iodo-3-(2(S)-azetidinylmethoxy)pyridine as a ligand for SPECT investigations of brain nicotinic acetylcholine receptors. <i>Ann Nucl Med</i>. <b>16</b>(3): 189-200 (2002).</li> </ol> <p>受賞等</p> <p>（上田 真史）フィジカル・ファーマフォーラム2004若手奨励賞（日本薬学会物理系薬学部会）</p>
<p>研究費の概算</p>	<p>消耗品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <math>\text{Na}^{123}\text{I}</math> : 5万円 × 8 = 40万円</li> <li>・ <math>^{18}\text{F}</math>-FDG（製造） : 30万円 × 4 = 120万円</li> </ul> <p>その他</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PET使用料 : 20万円 × 4 = 80万円</li> <li>・ SPECT使用料 : 10万円 × 4 = 40万円</li> <li>・ マウス飼育料 : 15万円 × 8 = 120万円</li> </ul> <p style="text-align: center;">（合計）400万円</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。