

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	道上 宏之(教官) 林 祐里(修士1年) 中山 大輝(修士2年) 澄田 憲祐(修士2年) 松井 秀樹(教官)	助教 大学院生 大学院生 大学院生 教授	道上(薬剤開発・薬物デザイン) 林(有機合成・薬剤作製・投与) 中山(モデル作製・薬剤投与) 澄田(モデル作製・薬剤投与) 松井(薬物デザイン)	PET 使用経験 あり (H25同プロジェクトにて)	あり (平成25年理化学研究所「分子イメージングサマースクール」受講)
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	松井秀樹 印
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	新規ホウ素製剤(DOTA結合ホウ素ペプチド)を用いた悪性脳腫瘍モデルに対するホウ素ペプチド製剤導入効果のPETを用いた検討 臨床応用へ向けた取り組み2014				
研究計画	<p>ホウ素中性子捕捉療法(BNCT; 図1)は、ホウ素同位体¹⁰Bをがん細胞へ集積させた後に中性子を照射し、細胞内での¹⁰Bの核分裂反応により¹⁰Bを取込んだがん細胞のみを殺傷する。細胞レベルで「がん細胞選択的」に治療が行える次世代治療法としての難治性がんへの応用が期待される。本研究で対象とする悪性脳腫瘍(膠芽腫)には有効な治療法が無く、BNCT臨床研究が継続している。中性子源確保の困難さがBNCTの普及を妨げていたが、近年病院設置可能な加速器中性子発生装置が開発され、実用化に向け前進している。しかし、BNCTの両輪であるホウ素製剤の開発は遅々として進まない。現在、BPAとBSHの2種類のホウ素製剤(図2)が臨床研究で用いられている。BPAはアミノ酸代謝の高いがん細胞に取り込まれるが、正常細胞にも取り込まれてしまう。一方、BSHは脳腫瘍BNCTでのみBPAと併用されるが、細胞内取り込みが無いため治療効果が低い。現在までに我々は、BSHを内部に封入した腫瘍特異的な抗原に対する抗体を結合させたリポソーム(イムノリポソーム)とBSHに細胞膜透過ペプチド修飾した細胞膜透過型ホウ素ペプチド(道上ら、特願2011-230059)の、新規ホウ素製剤開発に成功し、日本のホウ素製剤開発をリードしている。現在、腫瘍特異的に腫瘍内部に高集積するホウ素製剤が実験レベルで成功している中、既存のホウ素製剤を含め、PETなどのマイクロドーズでの薬物動態評価システムが無いため、実用化に至っていない。</p> <p>平成25年度分子イメージング研究に関わる文部科学省特別経費(同プロジェクト)において、BSH-(Arg)₃-peptide-DOTAを作成し、OMIC施設利用による⁶⁴Cu結合により、ホウ素ペプチド製剤のPET製剤の合成に成功した。(図3)。さらに開発したホウ素ペプチド製剤の腫瘍特異的・腫瘍高集積のホウ素製剤の動態を評価するため、脳腫瘍モデルマウスに対して、BSH-3R-DOTA-⁶⁴Cuを尾静脈より投与し、従来のホウ素製剤(BSH-DOTA-⁶⁴Cu)と比較して右脳に存在する脳腫瘍に一致して高いPET製剤の腫瘍集積に関する結果を得た(図4,平成25年度報告書を参照)。本年の研究において、前回用いたL体のアミノ酸ではなく、D体のアミノ酸を用いたホウ素ペプチド製剤を開発し、体内での製剤安定性を高めたPET製剤の開発研究を行う予定である。また、他のホウ素製剤(BPA)を併用したときに、ホウ素ペプチドの薬物動態に影響があるかについても検討したい。前年度開発のPETプローブを元に、今後のPET臨床応用に向けたホウ素ペプチド製剤開発・ホウ素ペプチド薬物動態評価システムの確立を目指す。</p> <div data-bbox="1300 952 1508 1198"> </div> <div data-bbox="1157 1209 1508 1411"> </div> <div data-bbox="1045 1422 1508 1713"> </div> <div data-bbox="1045 1724 1508 2038"> </div>				

期待される効果	<p>【直接効果】 H25年度の研究で作製された、BSH-(Arg)_n-DOTA-64Cuは、新規のホウ素化合物の薬物動態を評価する上で非常に重要なPET用ホウ素プローブとしての結果を得た(図3、図4、および前年度報告書参照)。この発見は、モデル動物から人でのBSH薬物動態を把握するうえで、非常に有用なツールとなりうる。さらに、我々が開発したBSH-(Arg)_nホウ素ペプチドを臨床応用する際、マイクロドーズでの臨床研究へ反転させることが、容易であり、今後の薬物開発へ向けた非常に大きな成果である。今回さらに、体内での安定性を高めた製剤を作製し、再度PETによる取り込みを行い、臨床応用へ向けた取り組みを行う。</p> <p>本研究の結果は、人でのマイクロドーズでのPET分子イメージングに直結し、BNCT推進に大きく貢献する。PETホウ素プローブは、他のPET各種同様にサイクロトロン装置とセットで住友重工等より製作及び販売される可能性がある。プローブ単体としては、PETアイソトープを取り扱う日本メジフィディックス等での販売が期待できる。</p> <p>【社会的効果】 BNCTの実用化に不可欠な、病院設置可能な加速器型中性子発生装置が開発され、BNCTが一般医療として近い将来に利用される可能性が高い。BNCTの効果を最大限に引き出すために不可欠な新規のホウ素製剤の開発及びその薬物動態評価のためのPETシステムの開発は、厚生労働省が目標としている難治性がん克服、特に悪性脳腫瘍治療のためにも本研究提案は重要である。</p> <p>【必要性】 BNCT成功の秘訣は、ホウ素を腫瘍細胞内に高率に集積し同時に、正常部位ではホウ素が低いタイミングで中性子照射を行うことである。そのため、新規の薬剤開発と同時に薬物イメージングシステムを構築することは非常に重要である。本研究のPETイメージングによる薬物動態評価は、BNCT治療計画にも直接反映する重要情報である。</p> <p>【特色・独創的な点】 岡山大学の分子イメージング研究部門は、岡山大学病院と接する施設であるため、臨床応用までのシームレスな研究が可能である。本研究者の所属教室の松井教授は、現在の日本BNCTのホウ素製剤研究の中心人物であり、平成25年度日本中性子捕捉療法学会の大会長であり、この結果を臨床研究へ反映する可能性を持つ。</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> <ol style="list-style-type: none"> The transdermal inhibition of melanogenesis by a cell-membrane permeable peptide delivery system based on poly-arginine Ookubo N, Michiue H, Kitamatsu M, Kamamura M, Nishiki T, Ohmori I, Matsui H, Biomaterials. 2014 May;35(15):4508-16. The acceleration of boron neutron capture therapy using multi-linked mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) fused cell-penetrating peptide Michiue H, Sakurai Y, Kondo N, Kitamatsu M, Bin F, Nakajima K, Hirota Y, Kawabata S, Nishiki T, Ohmori I, Tomizawa K, Miyatake S, Ono K, Matsui H, Biomaterials. 2014 Jan 20. pii: S0142-9612(13)01539-1. Cyclin g2 promotes hypoxia-driven local invasion of glioblastoma by orchestrating cytoskeletal dynamics. Fujimura A, Michiue H, Cheng Y, Uneda A, Tani Y, Nishiki T, Ichikawa T, Wei FY, Tomizawa K, Matsui H. Neoplasia. 2013 Nov;15(11):1272-81. Combining poly-arginine with the hydrophobic counter-anion 4-(1-pyrenyl)-butyric acid for protein transduction in transdermal delivery. Candan G, Michiue H, Ishikawa S, Fujimura A, Hayashi K, Uneda A, Mori A, Ohmori I, Nishiki T, Matsui H, Tomizawa K. Biomaterials. 2012 Sep;33(27):6468-75. A protein transduction method using oligo-arginine (3R) for the delivery of transcription factors into cell nuclei. Hitsuda T, Michiue H, Kitamatsu M, Fujimura A, Wang F, Yamamoto T, Han XJ, Tazawa H, Uneda A, Ohmori I, Nishiki T, Tomizawa K, Matsui H. Biomaterials. 2012 Jun;33(18):4665-72. Development of a bifunctional immunoliposome system for combined drug delivery and imaging in vivo. Feng B, Tomizawa K, Michiue H, Han XJ, Miyatake S, Matsui H. Biomaterials. 2010 May;31(14):4139-45. Delivery of sodium borocaptate to glioma cells using immunoliposome conjugated with anti-EGFR antibodies by ZZ-His. Feng B, Tomizawa K, Michiue H, Miyatake S, Han XJ, Fujimura A, Seno M, Kirihata M, Matsui H. Biomaterials. 2009 Mar;30(9):1746-55 <p>受賞等 2014年6月 岡山医学会賞総合研究奨励賞(結城賞)受賞 道上宏之 The acceleration of boron neutron capture therapy using multi-linked mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) fused cell-penetrating peptide</p>																									
研究費の概算	<table border="0"> <tr> <td>消耗品</td> <td>製剤合成費用(アミノ酸等)</td> <td>1,000,000円</td> <td>細胞培養費用</td> <td>400,000円</td> </tr> <tr> <td></td> <td>分子生物学的解析費用</td> <td>450,000円</td> <td>動物モデル作製費用</td> <td>500,000円</td> </tr> <tr> <td></td> <td>サイクロトロン・PET使用料(OMIC)</td> <td>450,000円 X 3回=1,350,000円)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>旅費</td> <td>国内学会・国際学会参加費用</td> <td>200,000円</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>雑費</td> <td>100,000円</td> <td>合計</td> <td>4,000,000円</td> </tr> </table> <p>(予算額については平成25年度研究費目安 Phase III:400万円程度を基に作成しました)</p>	消耗品	製剤合成費用(アミノ酸等)	1,000,000円	細胞培養費用	400,000円		分子生物学的解析費用	450,000円	動物モデル作製費用	500,000円		サイクロトロン・PET使用料(OMIC)	450,000円 X 3回=1,350,000円)			旅費	国内学会・国際学会参加費用	200,000円			その他	雑費	100,000円	合計	4,000,000円
消耗品	製剤合成費用(アミノ酸等)	1,000,000円	細胞培養費用	400,000円																						
	分子生物学的解析費用	450,000円	動物モデル作製費用	500,000円																						
	サイクロトロン・PET使用料(OMIC)	450,000円 X 3回=1,350,000円)																								
旅費	国内学会・国際学会参加費用	200,000円																								
その他	雑費	100,000円	合計	4,000,000円																						