

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	黄 鵬 公文 裕巳 渡部 昌実 賀来 春紀 竹中 文章 木下 理恵 李 順愛	助教 教授 准教授 講師 助教 技術職員 技術職員	研究責任者 PETカメラ撮像 画像解析に基づく方針決定 Ad-SGE-HSV1-tkの調製 担がんマウスの作製 [¹⁸ F]の合成 ベクターのPEG化 IVIS撮像	有・無 有・無 有・無 有・無 有・無 有・無 有・無	有・無 有・無 有・無 有・無 有・無 有・無 有・無
区分	1. 機器開発, 2. <u>がん</u> , 3. 炎症・再生, 4. 脳機能, 5. その他	登録(該当区分に○)	1. <u>分子イメージングコース</u> 2. それ以外の分野	主任教授氏名 研究許諾印	公文 裕巳 
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, 成果の始まっ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. <u>Phase III</u> : 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	超高効率遺伝子発現システムとthymidine kinase遺伝子を用いたPETイメージングによるがん遺伝子治療の可視化技術の構築				
研究計画	<p>新規医薬品に属する遺伝子治療製剤については、薬剤の分布および動態を経時的に追跡する方法が現在まで確立されておらず、薬力学的あるいは薬物動態的解析が困難である。遺伝子治療に関する創薬分野において、<u>遺伝子治療の可視化技術による遺伝子発現の分布とその動態解析に基づく有効性・安全性評価の手法</u>を確立することが、当該治療法の標準化に必須の要素と考えられる。一方で、分子イメージング技術は創薬プロセス、マイクロドーズ(第0相)臨床試験に不可欠のツールと考えられ、特にPETイメージングは、深部臓器の画像化、実験動物からヒトへの臨床展開が可能な技術である。</p> <p>岡山大学では、平成23年度より地域産学官共同研究拠点「おかやまメディカルイノベーションセンター(OMIC)」が稼働、サイクロトロン・PET薬剤自動合成装置・小動物用PETカメラが利用可能となり、担がんマウスなどのPET撮像が日常的に実施可能となっている。また、本学では「前立腺がんに対する自殺遺伝子治療臨床研究」として、HSV1-tk(Herpes Simplex Virus-thymidine kinase)発現アデノウイルス製剤Ad-HSV1-tkの臨床研究を実施(2001年3月~2005年7月)、その臨床効果を確認している。HSV1-tkは代表的なPETレポーター遺伝子(PET-Reporter-Gene: PRG)であり、昨年度は、Ad-HSV1-tk(CMVおよびRSV promoterを搭載)を作製・精製し、当該アデノウイルスベクターを用いて<u>遺伝子発現可視化(PRG-PRP)システム</u>を構築、遺伝子治療製剤の生体内分布・動態の解析を行うことに成功した(PETレポータープローブ(PET-Reporter-Probe: PRP)としては、[¹⁸F]FMAU・[¹⁸F]FEAUを使用した)。しかしながら、当該研究を進めるうえで、CMVおよびRSV promoterによるthymidine kinase(tk)遺伝子発現が比較的微弱であり、遺伝子発現可視化(PRG-PRP)システムの確立には、より強いtk遺伝子の発現が不可欠であることが明らかとなった。そこで、今年度の本申請研究では、われわれが独自開発に成功した遺伝子の発現を飛躍的に上昇させる超高効率遺伝子発現(Super Gene Expression: SGE)システムを搭載したtk遺伝子発現アデノウイルスベクターを作製し、昨年度までに構築したPETイメージングによる遺伝子治療の可視化技術の確立とその標準化を目指す。現在、JST産学共同実用化開発事業(NexTEP、杏林製薬株が開発主体)において、悪性胸膜中皮腫を対象に、がん治療遺伝子REICとSGEシステムを使用する遺伝子治療用医薬品に関する治験を推進している。本研究において、Ad-SGE-HSV1-tkを用いてマウスモデルにおけるベクターの体内分布に関する解析を同時に実施することで、SGEシステムによる遺伝子治療の安全性・有効性の解析が可能となる。将来的には、Ad-SGE-HSV1-tkを用いて、PEG(polyethylene glycol)化によるベクターのステルス化(中和抗体の産生回避)や抗メソセリン抗体などによる腫瘍標識化・標的化研究への発展を目指す。</p>				

期待される効果
 本申請研究により、「おかもまメディカルイノベーションセンター (OMIC)」における基盤技術として、遺伝子発現のPETを用いたイメージングが確立される。さらに、これらの遺伝子発現の可視化条件を最適化することにより、がん治療遺伝子を用いた新規の抗がん遺伝子治療の安全性評価法の確立にもつなげることが可能となる。特に、アデノウイルスベクターの体内分布と動態および遺伝子発現の生体内分布とその動態を、同一の動物個体を対象として連続的にイメージする技術を確立することは、当該研究費プロジェクト「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」に大きく貢献するものである。日本における遺伝子治療用医薬品の開発を規制する薬事法については、昨年、遺伝子治療用医薬品を含む再生医療等製品についてその特性を踏まえたうえで迅速かつ効果的に実用化を図るための「条件・期限付き承認制度」が創設されるなど、その環境が大きく改善されつつあり、本研究の成果と併せて遺伝子治療の臨床応用推進につながると考えられる。本申請で得られる基盤技術は、将来的には、遺伝子治療創薬の分野のみならず、様々な遺伝子発現技術を用いた細胞治療・再生医療の分野にも容易に応用が可能であり、その意義は測りしれない。

本プロジェクトに関連した過去の研究業績、受賞等
 論文発表
 1. Significant association between the Axin2 rs2240308 single nucleotide polymorphism and the incidence of prostate cancer. Ma C, Liu C, Huang P, Kaku H, Chen J, Guo K, Ueki H, Sakai A, Nasu Y, Kumon H, Shimizu K, Watanabe M. *Oncol Lett*. 2014 Aug;8(2):789-794. (査読あり)
 2. Dramatic increase in expression of a transgene by insertion of promoters downstream of the cargo gene. Sakaguchi M, Watanabe M, Kinoshita R, Kaku H, Ueki H, Futami J, Murata H, Inoue Y, Li SA, Huang P, Putranto EW, Ruma IM, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. *Mol Biotechnol*. 2014 Jul;56(7):621-30. (査読あり)
 3. A novel gene expression system strongly enhances the anticancer effects of a REIC/Dkk-3-encoding adenoviral vector. Watanabe M, Sakaguchi M, Kinoshita R, Kaku H, Ariyoshi Y, Ueki H, Tanimoto R, Ebara S, Ochiai K, Futami J, Li SA, Huang P, Nasu Y, Huh NH, Kumon H. *Oncol Rep*. 2014 Mar;31(3):1089-95. (査読あり)
 4. Cancer stem cell-like characteristics of a CD133⁺ subpopulation in the J82 human bladder cancer cell line. Huang P, Watanabe M, Kaku H, Ueki H, Noguchi H, Sugimoto M, Hirata T, Yamada H, Takei K, Zheng S, Xu K, Nasu Y, Fujii Y, Liu C, Kumon H. *Mol Clin Oncol*. 2013 Jan;1(1):180-184. (査読あり)
 受賞等
 受入の研究費
 1. 《PETイメージングによるがん遺伝子治療評価モデルの構築》 H24.12-H25.11
 研究成果最適展開支援プログラムA-STEP
 2. 《癌抑制遺伝子REICの抗癌免疫逃避機構の解析》 H25.04-H27.03
 若手研究(B)
 3. 《Thymidine kinase遺伝子を用いたPETイメージングによるがん遺伝子治療基盤技術の構築》 H25.04-H26.03
 平成25年度 特別経費(プロジェクト分)
 「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」

研究費の概算	消耗品	単価 (千円) × 数 (回)	金額 (千円)
	<ul style="list-style-type: none"> 細胞培養用試薬 実験用マウス Ad-SGE-HSV1-tk 作製 蛍光試薬 (Luciferin) 実験用麻酔薬 [¹⁸F] 合成用試薬 		計: 1,470
	旅費		
	<ul style="list-style-type: none"> 研究打合せ旅費、成果発表 (国際) 	280 × 1	280
			計: 280
	その他		
	<ul style="list-style-type: none"> サイクロトロン使用料 小動物用 PET カメラ使用料 (6 時間) PET 薬剤合成料 	220 × 6 90 × 6 65 × 6	1,320 540 390
			計: 2,250
	合計:		4,000