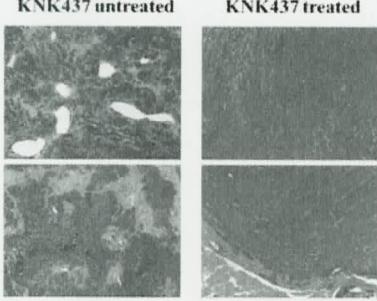


## 平成26年度 特別経費(プロジェクト分) 概算要求事業 学内公募申請書

「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	畠坪輝寿 村上純 岡田俊輔	助教 助教 大学院生	研究全般、PET関連 PET関連 動物実験関連	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	浅海淳一 
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。 <b>Phase III</b> : 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	新規抗癌剤KNK437による抗腫瘍増大効果・転移阻害効果に関するin vivoにおける分子イメージング的検討				
研究計画	<p style="text-align: center;">■ 現在までの研究成果</p> <p>新規抗癌剤KNK437 (N-ホルミル-3,4-メチレンジオキシベンジリデン-γ-ブチロラクタム) は副作用が少ない熱ショックタンパク (HSP : Heat Shock Protein) 阻害剤として知られている。物質特許としてストレス性疾患治療剤 (US6281229), 癌温熱療法時の癌細胞温熱耐性獲得阻害剤 (US6903116), 神經細胞伸張促進剤としての報告がある。我々はKNK437の腫瘍転移阻害効果, 血管新生阻害効果をin vitroで明らかにし特許取得した。今後 in vivoにおける薬剤の代謝, 影響を検討する必要がある。そこで本プロジェクトにおいて, FDG-PETを用いたin vivoにおけるKNK437の抗腫瘍増大効果・転移阻害効果を検討計画した。本研究は昨年度, 本プロジェクトPhase II 区分で採択され, 実験・検討を行ってきた。本年度は, より本格的研究に入ってきたことからPhase III 区分での申請することとした。</p> <p style="text-align: center;">■ 昨年度, 本プロジェクトで得られた成果・結果を踏まえた今年度の研究計画</p> <p><u>昨年度の成果・結果</u></p> <p>○KNK437投薬濃度の検討</p> <p>予備実験としてKNK437の適正な投薬濃度を検討した。DMSO (Dimethyl sulfoxide) 500μlを溶媒にKNK437, 5mgを調整した。次にオリーブオイルにKNK437の各希釈濃度を振り, 口腔癌担癌C3Hマウスの腫瘍増大効果, 生存率, 体重変化を検討した。その結果, KNK 5mg/kgの濃度で大きな副作用(極端な体重減少など)なく抗腫瘍増大効果・転移阻害効果も得られる可能性が示唆されたことから, 本研究においてKNK437の投薬濃度を5mg/kgに決定した。</p> <p>○マウスマodel腫瘍切除, 投薬後の抗腫瘍転移効果の検討</p> <p>背部皮下に担癌させたマウスマodelに対し, 腫瘍体積が約100mm<sup>3</sup>に増大した時点で腫瘍切除を行い, 薬剤非投与対照群(10匹), KNK437投与群(10匹)を設定した。約3ヶ月間飼育後にPET/CT撮像を行った。PET/CT撮像後に心臓, 肺, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 血液を摘出, 採取し, ガンマカウンターで各臓器, 血液の放射性物質(<sup>18</sup>F) 取込量を測定した。</p> <p>その結果, 今回の実験においては薬剤非投与対照群とKNK437投与群を比較して抗腫瘍転移効果に明らかな有意な差は示されなかった。また別系統で腫瘍切除後の薬剤非投与対照群(10匹), KNK437投与群(10匹)を設定し生存率の検討を行っているが, こちらは現在も実験進行中である。</p> <p><u>今年度の研究計画</u></p> <p>○マウスマodel非腫瘍切除, 投薬後の抗腫瘍転移効果の検討</p> <p>今回の実験で腫瘍切除後の薬剤非投与対照群と薬剤投与群との抗腫瘍転移効果に明らかな差がみられなかつたことから, より腫瘍転移効果を増大させるために, 腫瘍切除を行わず担癌させたままのマウスマodelを作製し, 抗腫瘍増大効果・転移阻害効果を検討することとした。現在, 担癌したマウス</p>				

	<p>モデルを作製し、同様の群を設定して検討を開始している。</p> <p>○ヒト由来口腔癌細胞株を担癌させたマウスモデル作製および抗腫瘍転移効果の検討</p> <p>ヒト由来の口腔癌細胞株を探索し、BALB/c ヌードマウスに播種担癌してマウスモデルを作製することを計画している。また同マウスモデルを用いてKNK437の抗腫瘍増大効果・転移阻害効果の検討を行いたい。</p>										
期待される効果	<div style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>当プロジェクトに期待される効果</b> </div> <p>①生体に対し弱毒性で、他の抗癌剤のような重篤な副作用を伴わないKNK437を用いることで、<u>抗癌剤治療における副作用の軽減等の効果</u>が期待される。</p> <p>②HSP阻害剤とされてきたKNK437が、抗腫瘍転移効果を発揮する口腔癌への影響解明により、<u>他臓器での固形癌への応用</u>も期待される。</p> <div style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>当プロジェクト後の展望</b> </div> <p>申請者らは、KNK437の血管新生阻害効果を <i>in vitro</i> で明らかにし、現在は <i>in vivo</i> で検討中である。今後の研究展望として、KNK437の <i>in vivo</i> における血管新生阻害効果を解明することによって、血管新生因子（VEGF、FGFなど）等を認識するモノクロナール抗体をPETプローブ化、PET撮像し、腫瘍移行性や血管新生因子への親和性を検討していきたい。また将来的には血管新生因子をターゲットとした新たな分子標的薬（血管新生阻害薬）の開発にも繋げていきたい。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>KNK437 untreated</b></p> <p><b>KNK437 treated</b></p> <p><b>KNK437投与により血管腔形成減少</b></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>KNK437 untreated</b></p> <p><b>Invasion (+)</b></p> <p><b>KNK437 treated</b></p> <p><b>Invasion (-)</b></p> <p><b>KNK437投与により抗腫瘍効果 (+)</b></p> </div> </div>										
本プロジェクトに関連した過去の研究業績、受賞等	<p><u>研究業績</u></p> <p>第24回日本口腔内科学会・第27回日本口腔診断学会合同学術大会 2014年9月18日(木)～20日(土) 発表予定</p> <p>新規抗癌剤KNK437による抗腫瘍増大効果・転移阻害効果に関する <i>in vivo</i> における検討</p> <p><u>受賞等</u></p> <p>国内特許取得（特願2008-266612）</p>										
研究費の概算	<p><u>消耗品</u></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 70%;">○実験用試薬（HEAT SHOCK PROTEIN INHIBITOR I, 抗体試薬等）</td> <td style="width: 30%; text-align: right;">60万円</td> </tr> <tr> <td>○実験動物・飼料</td> <td style="text-align: right;">40万円</td> </tr> <tr> <td>○実験器具・手術器具</td> <td style="text-align: right;">30万円</td> </tr> </table> <p><u>旅費</u></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 70%;">第24回日本口腔内科学会・第27回日本口腔診断学会合同学術大会 @博多 2014年9月18日(木)～20日(土) 発表予定</td> <td style="width: 30%; text-align: right;">10万円</td> </tr> </table> <p><u>その他</u></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 70%;">○PETプローブ材料費 ○PETプローブ合成料 ○小動物PET/CT撮像(OMIC受託)</td> <td style="width: 30%; text-align: right;">60万円</td> </tr> </table> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"><b>合計</b> 200万円</div>	○実験用試薬（HEAT SHOCK PROTEIN INHIBITOR I, 抗体試薬等）	60万円	○実験動物・飼料	40万円	○実験器具・手術器具	30万円	第24回日本口腔内科学会・第27回日本口腔診断学会合同学術大会 @博多 2014年9月18日(木)～20日(土) 発表予定	10万円	○PETプローブ材料費 ○PETプローブ合成料 ○小動物PET/CT撮像(OMIC受託)	60万円
○実験用試薬（HEAT SHOCK PROTEIN INHIBITOR I, 抗体試薬等）	60万円										
○実験動物・飼料	40万円										
○実験器具・手術器具	30万円										
第24回日本口腔内科学会・第27回日本口腔診断学会合同学術大会 @博多 2014年9月18日(木)～20日(土) 発表予定	10万円										
○PETプローブ材料費 ○PETプローブ合成料 ○小動物PET/CT撮像(OMIC受託)	60万円										

- ※ 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×枚数=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送りください。