


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	村上 純 大原 直也 長塚 仁 河合 穂高 竹中 文章	助教 教授 教授 院生 助教	全般総括、PET関連 細菌学分野関連 病理学分野関連 病理学分野関連 PET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. 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	BCG (Bacillus Calmette-Guerin) 生菌と5-FU併用療法による口腔癌遠隔転移ならびに局所再発阻害作用に関する、分子イメージング的解析				
研究計画	<p>本申請は、平成25年度「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」事業にて採択されたプロジェクトの継続申請である。</p> <p>転移しやすい口腔癌に対する抗癌剤治療において、効果的な抗癌剤併用治療方策の開発は緊急課題である。BCG (Bacillus Calmette-Guerin) 生菌療法は、現在その副作用が少ない点などから、表在性膀胱癌に限られ利用されている。口腔癌においても、BCG療法の効果が認められれば、臨床上の利点は大きい。これまで申請者は、マウス口腔癌細胞株を担癌させたマウスに対してBCG生菌を抗癌剤5-FUと併用し、新規抗癌剤療法としての可能性を検討してきた。</p> <p>前年度採択によって明らかに出来た知見として、</p> <p>① <u>5-FU/BCG併用により、局所原発腫瘍径の縮小、局所再発率の低下、</u> ② <u>原発腫瘍摘出術後初期3か月程度における継続的な5-FU/BCG併用投薬による生存率の向上、</u> ③ <u>PET撮像 (OMIC施設) により、局所再発腫瘍では投薬群でFDG集積が低下、悪性度低下を示唆。</u></p> <p>BCG生菌療法は、特に5-FU併用投与で口腔癌に有効である可能性を示唆する結果となった。</p> <p>本申請研究課題においては、マウス由来口腔癌細胞の担癌モデル(前年度)を進展させ、様々なヒト由来口腔癌細胞株を担癌させたモデルマウスを用いて、5-FU/BCG療法による局所再発腫瘍悪性度への影響ならびに遠隔転移阻害効果の分子イメージング的検討を計画した。</p> <p>1、BCGによる原発腫瘍悪性度への影響 (分子イメージング: PET 2回程度予定) ヒト由来口腔癌細胞株 (SAS株、Hep2株、HSG株) をBALB/cヌードマウスの背部皮下に播種し、非投与群、5-FU投与群、5-FU/BCG投与群、BCG投与群に分け、投薬する (1回/週)。マウスに¹⁸F-FDGを投与、PET撮像し、再発腫瘍の¹⁸F-FDG分布状況を分子イメージング解析、定量比較する。 さらに癌の悪性度の指標となるKi-67、EGFR抗体をプローブ化しSPECT撮像し、発現状況を¹⁸F-FDG定量値と比較、投薬による再発腫瘍の悪性度の変化を検討する。</p> <p>2、BCGによる局所再発腫瘍悪性度への影響 (分子イメージング: PET 1回程度予定) ヒト由来口腔癌細胞株 (SAS株、Hep2株、HSG株) をBALB/cヌードマウスの背部皮下に播種し、一定の大きさに達した時点で摘出する。その後、非投与群、5-FU投与群、5-FU/BCG投与群、BCG投与群に分け、投薬する。腫瘍局所再発を認めたマウスに¹⁸F-FDGを投与、PET撮像し、再発腫瘍の¹⁸F-FDG分布状</p>				

	<p>況を分子イメージング解析、定量比較する。さらに癌の悪性度の指標となるKi-67、EGFR抗体についてもSPECT～PET撮像し検討する。</p> <p>3、BCGによる遠隔転移阻害効果の検討（分子イメージング解析：PET 1回）</p> <p>ヒト由来口腔癌細胞株（SAS株、Hep2株、HSG株）をBALB/cヌードマウスの尾静脈より播種する。その後、非投与群、5-FU投与群、5-FU/BCG投与群、BCG投与群に分け、投薬する（1回/週）。2か月後、¹⁸F-FDG を投与、PET・CT撮像し、遠隔転移の状況を分子イメージング解析する。撮像後、同実験動物の血液、腫瘍、腫瘍転移臓器（主に肺）等を摘出し、ガンマカウンターによる臓器分布解析、免疫組織学的解析を行い、BCG生菌と抗癌剤併用療法による全身的な病態変化を検討する。</p> <p>*ヒト由来口腔癌細胞株（SAS株、Hep2株、HSG株）は、BALB/cヌードマウスにおける腫瘍形成能を確認済みである。また、各細胞株のマウスへの担癌については、対照群5匹、試験群5匹を計画し、全実験を通じて約100匹を予定している。</p> <p>上記計画は、動物実験OKU-2013453、OMIC施設利用承認番号OM26-11、として既に承認され、迅速に研究を実施できる体制にある。平成25年以降、継続的にOMIC施設にてPET撮像も行っており、さらなるイメージングデータ収集の必要性を確認している。</p>
期待される効果	<p>期待される効果として、以下の点が挙げられる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>BCG/5-FUにより、原発腫瘍摘出後の局所再発が抑制される。</u> 2. <u>BCG/5-FUにより、局所再発～肺転移が抑制され、生存率の向上に寄与する。（分子イメージング解析にて）</u> 3. <u>BCG/5-FUにより、腫瘍悪性度（増殖能等）が低下する。（分子イメージング解析にて）</u> <p>新たな抗癌剤の開発には長い期間と巨額の費用を必要とする。膀胱癌で既に用いられているBCGが併用剤として口腔癌に有効であれば、迅速に臨床応用が可能となり、患者のQOL向上に貢献できる。</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> <p>Depletion of O6-methylguanine-DNA methyltransferase by O6-benzylguanine enhances 5-FU cytotoxicity in colon and oral cancer cell lines.</p> <p>Murakami J, Lee YJ, Kokeyuchi S, Tsujigiwa H, Asaumi J, Nagatsuka H, Fukui K, Kuroda M, Tanaka N, Matsubara N.</p> <p>Oncol Rep. 2007 Jun;17(6):1461-7.</p> <p>受賞等 なし</p>
研究費の概算	<p>消耗品</p> <p>PET撮像費（20万円×4回＝80万円）、</p> <p>実験動物購入費（BALB/Cヌードマウス、5000円×100匹＝50万円）</p> <p>細胞培養関連経費（50万円）</p> <p>旅費</p> <p>10万円×1回＝10万円</p> <p>その他</p> <p>投稿料 10万円×1回＝10万円</p> <p>合計 200万円</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。