

平成27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	佐々木 崇了 薬師寺 宏匡*	助教	RI実験全般 RI実験全般	あり	あり
	明日 卓*	助教	RI実験全般		
	赤星 彰也*	助教	RI実験全般		
	花田 貴寿*	助教	RI実験全般		
	松浦 栄次	教授	研究統括		
	*は大学院生				
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	松浦栄次
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	哺乳類および両生類を用いた新規虚血モデルの脳機能評価に関する研究				
研究計画	<p>【目的】</p> <p>脳梗塞に代表される虚血性脳血管障害は、本邦における死因のトップ3に入る。虚血性障害は、血管のある部位に梗塞が起き、その下流の支配領域への血流が滞ることによる局所性乏血である。さらに、原因である梗塞が除去された後、すなわち、血流が再開通した際にも急激な血流回復による再灌流障害がおこることが知られている。</p> <p>従来、虚血性疾患モデルとして汎用される実験動物は、マウス、ラット等の恒温動物であることが多い、これらの場合、塞栓を作製することで虚血状態を作り出す。この手法は、実際に虚血性疾患を発症させるためヒトでの病態に近いと言えるが、さまざまな機序を得て起きる虚血障害の最終段階の現象のみを見ているに過ぎない。一方、冬眠動物であるカエルやカメは、体温が環境温度に影響を受ける外温動物であり、環境温度によって冬眠時には0~4度、活動時には20~25度と体温が大きく変化し、それに応じて心拍数および一回心拍出量も変化し、各諸臓器への血流量が増減を繰り返す。すなわち、臓器単位で虚血・再灌流を繰り返していると考えられるものの、冬眠動物では虚血・再灌流による如何なる障害も現れない。すなわち、冬眠動物には虚血に対する何らかの生体維持機構が存在すると考えられる。</p> <p>本研究では、哺乳動物(恒温動物)における虚血モデルと冬眠誘導した外温動物による新規虚血モデルを作製し比較検討する。これらの実験モデルと非侵襲的なPETイメージング技術を用い、虚血モデルの検証と虚血障害の発症メカニズムの解明を行う。(研究費の減額に伴い、サイクロトロン、PETが稼働できない場合は、SPECTまたはMRIなどの他のモダリティを利用し実施する)</p> <p>【材料および方法】</p> <p>・恒温動物を用いた脳虚血モデルの作製</p> <p>中大脳動脈梗塞(再灌流)モデル、photo-induced thrombosis法を用いた梗塞モデル、マイクロスフェア法を用いた遠隔塞栓モデルを作製する。実験動物として、正常マウス、ラットを用いる。作製した障害領域については、2,3,5-トリフェニル-8-テトラゾリウム(TTC)染色を用いて評価する。川崎医科大学・岡部直彦助教(研究協力者)の指導のもと梗塞モデル動物を作製する。</p> <p>・外温動物を用いた脳虚血モデルの検討</p> <p>冬眠動物を使用し虚血モデルを構築する場合、冬眠誘導が比較的簡便であるカメを第一選択として実験に供し、環境温度の変化により虚血様状態を誘導する。麻酔法、定量的解析のための動脈採血法などについて、マウス・ラットなど一般実験動物で行われている実験手技を適応する。</p> <p>予測される虚血防御の作用点を実験的に除去し、冬眠動物における障害誘導の有無を評価する。</p> <p>・PETイメージングを用いた機能評価</p> <p>上記モデル動物においてPETを用いた機能評価を行う。^{150}O標識ガス定常吸入(steady-state)法をもじりて$^{150}\text{O}-\text{CO}_2$、$^{150}\text{O}-\text{O}_2$、$^{150}\text{O}-\text{CO}$ガスを吸入させ撮像し、撮像中に2点動脈採血を行い、脳血流量(CBF)、脳酸</p>				



	素消費量 (CMRO ₂) 、脳酸素摂取率 (CEF) を求める。 ¹⁸ F-FDG (37~74MBq) を投与し、脳Glucose消費量 (CMRGlu) を測定する。血中放射能測定のため動脈採血を継時的に行うとともに、血糖値をスキャン前、15分後に測定する。また、 ⁶⁴ Cuもしくは ⁸⁹ Zrで標識した“動脈硬化病変等の虚血性脳血管障害に特異的な抗体”でPETイメージングすることも検討する。
期待される効果	脳梗塞の死者は年間約8万人であり、患者は百万人以上に上る。脳内出血やくも膜下出血とともに「脳卒中」と呼ばれ、がん、心臓病と並ぶ日本人の三大死因の一つである。軽症を除く脳梗塞の死亡率は20%程度であるが、死亡者と後遺症が残る人を合わせると患者の7、8割は何らかの後遺症が残り、元の生活に戻れないとされている。脳細胞は血流が止まると、直ちに損傷を受けるため、不可逆的な変化が起きるまでの時間の延長や代謝物の蓄積による細胞障害に対する保護作用などの機序が明らかになることで、新規の薬剤および治療方法の創出が期待でき、予後は改善に寄与できると考えられる。 従来、汎用される実験動物（マウス、ラット）等による虚血性疾患モデルと本研究で萌芽的に作成するモデルを比較検討することで、 生理的に虚血様状態を起こす外温動物を用いて、虚血に対する防御機構の解明と実験的な虚血障害誘導による障害メカニズムの解明を目指し 、虚血障害、虚血再灌流障害の発症メカニズムの解明に大きく、寄与することができると考える
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"> Matsuura E, Hughes GR, Khamashta MA. Oxidation of LDL and its clinical implication. <i>Autoimmun Rev.</i> 2008; 7: 558-66. Matsuura E, Lopez LR, Shoenfeld Y, Ames PR. β2-glycoprotein I and oxidative inflammation in early atherogenesis: A progression from innate to adaptive immunity? <i>Autoimmun Rev.</i> 2012; 12: 241-9. Li W, Wang D, Chi Y, Wang R, Zhang F, Ma G, Chen Z, Li J, Liu Z, Matsuura E, Liu Q. 7-Ketocholesteryl-9-carboxynonanoate enhances the expression of ATP-binding cassette transporter A1 via CD36. <i>Atherosclerosis.</i> 2013; 226: 102-9. Toyota T, Hanafusa T, Oda T, Koumura I, Sasaki T, Matsuura E, Kumon H, Yano T, Ono T. A purification system for ⁶⁴Cu produced by a biomedical cyclotron for antibody PET imaging. <i>J Radioanalyt Nucl Chem</i> 2012; 1-6. DOI 10.1007/s10967-012-2340-7. Matsuura E, Lopez LR. Anti-β-2-glycoprotein I antibodies. <i>Autoantibodies (Third edition)</i>. Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds. Elsevier, Amsterdam, The Netherland. 2013; pp689-698. Matsuura E, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Turiel M, Lopez LR, Nurmohamed MT. Is atherosclerosis an autoimmune disease? <i>BMC Med.</i> 2014; 12:47. doi: 10.1186/1741-7015-12-47. Chi Y, Wang L, Liu Y, Ma Y, Wang R, Han X, Qiao H, Lin J, Matsuura E, Liu S, Liu Q. 7-ketocholesteryl-9-carboxynonanoate enhances ATP binding cassette transporter A1 expression mediated by PPARγ in THP-1 macrophages. <i>Atherosclerosis.</i> 2014; 234:461-8. Kumon H, Matsuura E, Nagaoka N, Yamamoto T, Uehara S, Araki M, Matsunami Y, Kobayashi K, Matsumoto A. Ectopic calcification: importance of common nanoparticle scaffolds containing oxidized acidic lipids. <i>Nanomed.</i> 2014; 10:441-50. Kobayashi K, Sasaki T, Takenaka F, Yakushiji H, Fujii Y, Kishi Y, Kita S, Shen L, Kumon H, Matsuura E. A novel PET imaging using ⁶⁴Cu-labeled monoclonal antibody against mesothelin commonly expressed on cancer cells. <i>J Immunol Res.</i> 2015; 2015:268172. 【関連特許】 松浦栄次、片平智禎、小池隆夫. 酸化リポタンパク質の測定法及びその用途. 米国特許 5900359 号、日本特許 3370334 号 松浦栄次、小林和子. β2-グリコプロテインIに対するリガンド及びその用途. 米国特許 7160733 号、日本特許 4272518 号. 松浦栄次. 生体内の酸化LDL-β2-グリコプロテインI複合体の測定方法. 日本特許 3898680 号、米国特許 7455976 号、欧州特許(英・独・仏) EP1548436 号. 松浦栄次. 酸化LDL-CRP複合体の測定方法及び測定キット. 日本特許 3898680 号、米国特許 7422864 号、欧州(英・独・仏) EP1596198 号. 松浦栄次、小島和夫. 酸化LDL-β2GPI複合体に対する抗体及びその用途. PCT/JP2009/054473 号. 米国特許 8575314、日本特許 5616592、中国特許(査定済み). カナダ、欧州、インド、韓国(審査中) (H24年度進捗) 松浦栄次、公文裕巳、小島和夫. 石灰化小球に対する抗体及びその用途. PCT/JP2009/054475 号. 日本特許 5739157、米国特許 8410251 (H24年度登録). 松浦栄次、公文裕巳、岸義郎、藤井康宏. メソセリン (MSLN) に対する抗体及びその用途. 特願 2009-287506、日本、米国、カナダ、欧州、中国、韓国、インド審査請求中. <p>【受賞等】</p> <p>平成5年度日本リウマチ学会・学会奨励賞、平成8年度秋山記念生命科学研究助成、平成8年度内藤医学研究振興財団研究助成、平成8年度日本リウマチ財団研究助成、平成14年度三共生命科学研究振興財団研究助成、平成21年度両備檍園記念財団研究助成。</p>
研究費の概算	消耗品 実験動物 20千円、動物実験用器具・試薬等 321千円、旅費 170千円 その他 OMIC施設利用費 489千円 計1000千円

※ 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×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。