

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	加来田 博貴 松浦 栄次 佐々木 崇了 明日 卓 竹中 文章 赤星 彰也 花田 貴寿 平野 裕之 山田 翔也 芝原 理 渡邊 将貴 中谷 駿介	准教授 教授 特任助教 特任助教 特任助教 特任助教 特任助教 住重 非常勤研 究員 学部生 同上 同上	研究総括 PET・CT解析 PET・CT撮像, 解析 PETトレーサー合成 PETトレーサー溶液化 PET・CT撮像 PET・CT撮像 PETトレーサー合成 前駆体ならびに PETト レーサー合成	有 有 有 有 有 有 有 有 有 有 有 有	無 無 有 有 有 有 有 無 無 無 無 無
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	竹内 靖雄 
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 zero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	レチノイドX受容体パーシャルアゴニストのマイクロドーズ臨床試験を指向したPETトレーサー化と撮像				
研究計画	<p>本研究は, 申請者らが本学で創出したレチノイドX受容体(RXR)パーシャルアゴニスト NEt-4IB (1) および CBt-PMN (2) について, マイクロドーズ臨床試験を指向した PET トレーサー化法の確立ならびに当該薬物の体内挙動(薬物動態)を詳細に検討することを目的に実施する.</p> <p>これまでに, NEt-4IB (1) については 11C ならびに 18F を有する PET トレーサー化を施し, マウスにおける体内動態について詳細に調べた(研究業績欄文献1). 一方, CBt-PMN (2) については 11C 体合成ならびにマウスを用いた PET 撮像には至っているものの(承認番号: OM27-14), 再現性確認が必要な状態である. また, マイクロドーズ臨床試験を指向すると, 非放射性不純物を含まない合成ルートの確立, またヒトに近い霊長類での薬物動態解析が必要である. 以上から, 以下の実験を実施する.</p> <p>1. [11C]CBt-PMN の ¹¹C ラベル化法の検討</p> <p>RXRパーシャルアゴニストCBt-PMNのカルボキシ基を¹¹Cラベル化する方法として, Rotsteinらの方法(文献1)を参考にして, ボロン酸エステル体を前駆体とする合成を実施, マウスでの撮像に成功した. しかしながら, PET撮像に関する再現性を確認する必要がある. 上記トレーサー合成法もしくは新たに確立するトレーサー合成法を用いて[11C]CBt-PMNを合成し, マウスを用いたPET撮像を行う.</p> <p>2. CBt-PMN の¹¹Cラベル化法の検討</p> <p>Rotsteinらのトレーサー合成法では, [11C]CBt-PMNは99.5%以上の放射化学的純度を与える一方で, 合成ルートにおいて重金属であるCuを用いること, また精製操作を施しても前駆体が含まれてしまうなどの課題が残る. この問題を解決するために, 重金属を使用しない合成ルートを確立する.</p> <p>3. [11C]NEt-4IB もしくは[11C]CBt-PMNの霊長類への投薬</p> <p>OMICでは既にカニクイザルを用いた実験を実施していること, また本申請者はナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP)「ニホンザル」事業推進室(生理学研究所)の利用講習を受講している. 本課題の採択後に実験出来るよう動物実験計画書について申請済みである. なお[11C]NEt-4IBについては, 重金属を用いない合成法を確立, マウスを用いた体内動態を詳細に調べている(研究業績欄文献1).</p> <p>(文献) 1. ACS Med. Chem. Lett. 2014, 6, 668- 672.</p>				
期待される効果	マイクロドーズ臨床試験は, ヒトにおいて薬理作用発現が期待される投与量の 1/100 を超えない用量もしくは 100 µg のいずれか少ない用量の被験物質を健康な被験者に単回投与することにより行われる臨床試験である. ヒトを対象とした臨床試験に先立ち, 一般的に, 医薬候補化合物の有効性と安全性を調べる				

	<p>目的で、各種細胞やマウス・ラットなどの動物を用いた薬効薬理・安全性試験が GLP 準拠のもと行われる（前臨床試験）。本課題で扱う RXR パーシャルアゴニストについては、いずれも非 GLP ではあるが Ames 試験またラットを用いた 28 日間反復経口投与による毒性試験などにより安全性が示されており、GLP 下での試験を行う上での予備データが存在する。また薬効については、糖尿病、炎症性腸疾患、老齢促進マウス（SAMP8）を用いた認知症に対する改善効果なども見出している。</p> <p>RXR フルアゴニストである bexarotene (3) は、アメリカにて皮膚浸潤性 T 細胞リンパ腫の治療薬として利用されているのに加え、アルツハイマー病やパーキンソン病モデル動物における治療効果が報告された（文献 2,3）。しかしながら 3 は、甲状腺機能低下・肝肥大・血中トリグリセリドの上昇などの副作用のためこれらの疾患への適応拡大は滞っている。申請者が創出した RXR パーシャルアゴニスト NEt-4IB (1)（研究業績欄文献 2-4）や CBt-PMN (2)（研究業績欄文献 5-7）は、いずれも RXR フルアゴニストで見られた副作用の軽減化にも成功している。</p> <p>このように本課題で扱う RXR パーシャルアゴニストは、既に安全性、薬効ならびに PET トレーサー化、さらには PET 撮像解析実績があることから、本事業の目的である「マイクロドーズ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」に対する貢献が大いに期待される。加えて、本課題の実施により、GLP 準拠の前臨床試験の実施が後押しされれば、本学発医薬候補物質のマイクロドーズ臨床試験、そして岡山大学病院での臨床研究への展開も期待される。</p> <p>（文献）2. <i>Science</i> 2012, 335, 1503-6. 3. <i>ACS Chem. Neurosci.</i> 2013, 4, 1430-8.</p>
<p>本プロジェクトに関連した過去の研究業績、受賞等</p>	<p>【論文発表等】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Positron emission tomography to elucidate pharmacokinetic differences of regioisomeric retinoid x receptor agonists. Kobayashi T, Furusawa Y, Yamada S, Akehi M, Takenaka F, Sasaki T, Akahoshi A, Hanada T, Matsuura E, Hirano H, Tai A, <u>Kakuta H</u>*. <i>ACS Med. Chem. Lett.</i> 6(3), 334-8 (2015). 2. RXR partial agonist produced by side chain repositioning of alkoxy RXR full agonist retains antitype 2 diabetes activity without the adverse effects. Kawata K, Morishita K, Nakayama M, Yamada S, Kobayashi T, Furusawa Y, Arimoto-Kobayashi S, Oohashi T, Makishima M, Naitou H, Ishitsubo E, Tokiwa H, Tai A, <u>Kakuta H</u>*. <i>J. Med. Chem.</i> 58(2), 912-26 (2015). 3. Interspecies comparison of hepatic metabolism of six newly synthesized retinoid X receptor agonistic compounds possessing a 6-[N-ethyl-N-(alkoxyisopropyl)phenyl]amino]nicotinic acid skeleton in rat and human liver microsomes. Murakami Y, Shimizu Y, Ogasawara A, Ueshima S, Nakayama M, Kawata K, <u>Kakuta H</u>, Aiba T. <i>Drug Dev. Ind. Pharm.</i> 40(8), 1065-71 (2014). 4. 特許第4691619（アルコキシ基を有するレキシノイド化合物）、特許権者：岡山大学、発明者：加来田博貴ほか 5. RXR partial agonist CBt-PMN exerts therapeutic effects on type 2 diabetes without the side effects of RXR full agonists. <u>Kakuta H</u>*, Yakushiji N, Shinozaki R, Ohsawa F, Yamada S, Ohta Y, Kawata K, Nakayama M, Hagaya M, Fujiwara C, Makishima K, Uno S, Tai A, Maehara A, Nakayama M, Oohashi T, Yasui H, Yoshikawa Y. <i>ACS Med. Chem. Lett.</i>, 3(5), 427-43 (2012). 6. Mechanism of Retinoid X Receptor Partial Agonistic Action of 1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-1H-benzotriazole-5-carboxylic Acid and Structural Development To Increase Potency. Ohsawa F, Yamada S, Yakushiji N, Shinozaki R, Nakayama M, Kawata K, Hagaya M, Kobayashi T, Kohara K, Furusawa Y, Fujiwara C, Ohta Y, Makishima M, Naitou H, Tai A, Yoshikawa Y, Yasui H, <u>Kakuta H</u>*. <i>J. Med. Chem.</i>, 56(5), 1865-77 (2013). 7. 特許第5255994（核内受容体リガンド）、特許権者：岡山大学、発明者：加来田博貴 <p>【受賞等】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 日本ビタミン学会奨励賞2015年6月（加来田博貴：単独） 2. 日本薬学会医薬化学部会MCS優秀賞2011年11月（加来田博貴：連名）
<p>研究費の概算</p>	<p>消耗品 試薬および動物購入費：50万円 旅費 学会等旅費：30万円 その他 OMIC施設使用料：（ホットラボ使用料）45万円×4回＝180万円 （PET撮像ならびに解析料）10万円×3回＝30万円 英語論文校正費：10万円</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。