

## 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	松浦 栄次 佐々木 崇了 竹中 文章(大学院生) 小林 和子	教授 助教 助教 助教	研究統括 RI実験・動物実験 RI実験・動物実験 抗体調製・抗体標識	あり	あり
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	自己抗体による中枢神経障害: 機能抗体の局在解明を目指したPETによる萌芽的研究				
研究計画	<p><b>【目的】</b>全身性自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス(SLE)、抗リン脂質抗体症候群(APS)など)では、重篤な神経・精神症状が認められる。これら症状の発症機序は未だ不明であるが、特異的あるいは非特異的な幾つかの自己抗体が脳組織に集積し脳機能障害をもたらすのではないかと考えている。本研究では、抗体により神経・精神自己免疫疾患が誘導される機序を解析する目的で、PETイメージング、神経薬理的、および、病理学的な萌芽研究を実施する。また、現在、APS患者血清中に出現し、動脈血栓(動脈硬化)を誘導する抗β2-グリコプロテインI(β2GPI)抗体を用いた動脈硬化性疾患のイメージング診断システムを開発中であるが、脳内梗塞部(動脈硬化巣)への分布に関しては未だ解析を行っていない。本研究の中で、脳梗塞を発症する自然発症APSモデルマウスあるいは実験的拘束モデルラットにおける抗β2GPI抗体の脳内分布についても合わせて解析する(研究期間は3年間、今年度が最終年度となる)。</p> <p><b>【材料および方法】</b>昨年度は、中枢神経症状を有する患者血清から精製した自己抗体(1種)を調製し、正常マウスに投与し、全身・脳内分布をPETにて解析した。また、脳虚血モデルラットを作製し<sup>15</sup>Oガスによる脳梗塞・動脈硬化巣部位の可視化の検討を行った(昨年度は、当該予算でサイクロトイン、PETを4回使用し、昨年度は2回使用した)。最終年度である本年度は、これまでの複数種の自己抗体によるPET研究最適化を計り、モデル動物による行動薬理学と抗体プローブの集積の挿管評価し、自己抗体により引き起こされる病態の機序を評価する。</p> <p><b>【抗体による神経・精神症状誘発】:</b> 1) 抗リボソーム-P抗体(神経精神ループス(NPSLE)モデル)、2) 16/6抗体(抗DNAイディオタイプ抗体)、または、3) APS患者血清から精製した自己抗体(APS-CNS(中枢神経)モデル)を正常マウス脳内に移行させることで中神経症状および精神症状を誘発し、発症時時の抗体の動態・集積を評価する。</p> <p><b>方法:</b> <sup>64</sup>Cuあるいは<sup>89</sup>Zr標識した抗リボソーム-P抗体、抗リン脂質抗体、抗16/6抗体、そして、それらの対照抗体としてマウスあるいはヒト由来のIgG抗体を調製し、正常マウスの脳室内に注射(受動移入)する。一方で、当該抗体を末梢投与し、同時にLPS投与等により脳・血液関門を一時的に開放することで抗体の脳内移行をはかる検討を行う。その後、<i>in vivo</i> PET/CTイメージングを行い、経時的に抗体の全身、および、脳内分布を解析し、抗体結合部位とその挙動を経時に探索する。合わせて認知試験、行動試験、運動試験などの行動薬理試験、および、炎症および神経変性を解析するための脳組織の免疫染色を行う。</p> <p><b>【抗体による脳梗塞・動脈硬化巣部位の可視化】:</b> NZW × BXSB F1マウス(脳梗塞、心筋梗塞発症APS自然発症モデルマウス)に<sup>64</sup>Cuあるいは<sup>89</sup>Zr標識した抗β2GPI抗体のイメージング有効濃度量を静脈内投与し、脳内の動脈硬化巣(あるいは梗塞病巣)をPETでイメージングする。脳虚血に関しては、<sup>15</sup>O標識ガス定常吸入(steady-state)法で、脳血流量、脳酸素消費量、および脳酸素摂取率を求める。また、<sup>18</sup>F-FDGを投与直後から1時間程度ダイナミックスキャンを実施し、コンパートメントモデル解析により脳ブドウ糖消費量を測定する。なお、中大脳動脈梗塞(再灌流)モデル、photo-induced thrombosis法を用いた脳梗塞モデル、あるいは、マイクロスフェア法を用いた遠隔脳梗塞栓モデルを用い、同様の脳代謝研究の実験系を確立する。</p>				

期待される効果	<p>申請者らの共同研究グループによって見いだされてきた前述の自己抗体の投与モデル実験で、CNSループスが誘導できる。今回の抗体PETイメージングでマウスの脳内での自己抗体の結合（局在）部位を追跡し、また、虚血の有無を確認することで、ヒトにおける自己免疫性脳疾患の発症解明が推測できる。当該領域研究は、自己免疫疾患研究における新学術領域であり、脳内の特定領域・神経経路の異常と生体防衛反応の破綻との関連を解明する糸口となる。</p> <p>一方、おかげさまでOMICでは、先駆的に脳代謝研究を実施するための<sup>15</sup>Oガス研究設備を整備してきた。当該領域研究は、大学院・分子イメージング教育コースにおける教育研究対象となっているものの、具体的な研究シーズ・ニーズが存在しなかったため、殆ど<sup>15</sup>Oガス設備が稼働していない状況にあった。当該提案研究は、脳科学に関する萌芽的研究であるとともに、将来に向けた本格的脳代謝研究・教育の環境整備のための極めて重要なトライアルである。</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> <ol style="list-style-type: none"> <li>Matsuura E, Hughes GR, Khamashta MA. Oxidation of LDL and its clinical implication. <i>Autoimmun Rev.</i> 2008; 7: 558-66.</li> <li>Matsuura E, Lopez LR, Shoenfeld Y, Ames PR. <math>\beta</math>2-glycoprotein I and oxidative inflammation in early atherogenesis: A progression from innate to adaptive immunity? <i>Autoimmun Rev.</i> 2012; 12: 241-9.</li> <li>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.</li> <li>Toyota T, Hanafusa T, Oda T, Kourumura I, Sasaki T, Matsuura E, Kumon H, Yano T, Ono T. A purification system for <sup>64</sup>Cu 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.</li> <li>Matsuura E, Lopez LR. Anti-<math>\beta</math>2-glycoprotein I antibodies. <i>Autoantibodies</i> (Third edition). Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds. Elsevier, Amsterdam, The Netherland. 2013 ; pp689-698.</li> <li>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.</li> <li>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 PPAR<math>\gamma</math> in THP-1 macrophages. <i>Atherosclerosis.</i> 2014. 234:461-8.</li> <li>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.</li> <li>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 <sup>64</sup>Cu-labeled monoclonal antibody against mesothelin commonly expressed on cancer cells. <i>J Immunol Res.</i> 2015. 2015:268172.</li> <li>【関連特許】</li> <li>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</li> <li>松浦栄次、小林和子. <math>\beta</math>2-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.</li> <li>松浦栄次. 生体内の酸化 LDL-<math>\beta</math>2-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.</li> <li>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.</li> <li>松浦栄次、小島和夫. 酸化 LDL/B2GPI 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)</li> <li>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).</li> <li>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、韩国、インド審査請求中.</li> <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> </ol>
研究費の概算	<p>【消耗品】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>試薬等 (一般生化学試薬、抗体調製のための培養器具、精製器具等) × 1 式 = 100 万円</li> <li>実験動物購入費 (30匹) 、および、動物実験用器具・試薬類 (1 式) = 55 万円</li> <p>【旅費】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>研究指導者 (1名) (研究協力者招聘旅費: イスラエル一岡山往復) = 40 万円 (脳内投与、中枢薬理研究に熟知した研究協力者から技術指導を受けるための派遣費)</li> </ul> <p>【その他】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>動物飼育料、RI管理区域使用料、および、OMIC施設利用 (サイクロトロン・PET利用) = 130 万円 総計 325 万円</li> </ul> </ul>

※ 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。