

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	アルツハイマー病の診断・治療に資する次世代分子イメージングプローブの開発
研究機関・部局・職名	京都大学・大学院薬学研究科・准教授
氏名	小野 正博

【研究目的】

近年、急速な高齢化にともない、アルツハイマー病(AD)患者の増加が社会問題のひとつになっている。しかし、ADの確定診断は患者剖検脳の病理学的所見(老人斑と神経原線維変化)に委ねられており、重篤な脳障害が生じる前の早期段階でADを診断することは困難となっている。AD発症までの特徴的な脳病変として、 β アミロイドタンパク質(A β)凝集体を主成分とする老人斑の沈着と異常リン酸化タウタンパク質凝集体を主成分とする神経原線維変化が知られており、A β およびタウの生体イメージングはADの早期・予防診断や病状進行の判定、治療法の開発支援につながると考えられる。本研究では、申請者が独自に開発する新規化合物の中から、A β およびタウ凝集体に対して選択的結合性を有する化合物の探索研究を行い、見出された化合物をリードとする放射性および蛍光性プローブを開発し、A β およびタウ凝集体に対する分子イメージングプローブとして応用することを目標とする。

【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

アルツハイマー病(AD)の病態診断法として放射性プローブおよび蛍光プローブによるA β 凝集体及びタウを標的としたイメージングプローブの開発研究であり、(1)A β を標的として、ピリジルベンゾフラン誘導体のFPYBF-2をプローブとして開発し、拡張型単回静脈内投与毒性試験により安全性を確認した後、臨床試験を開始し、その有用性を確認した。(2)A β 及びタウを標的として蛍光プローブを数種開発し、その中、1化合物は動物実験用に市販化した。(3)タウを標的として放射性及び蛍光プローブの開発を行い前者の臨床応用に向けて最適化を実施している。などの成果が得ら

れている。いずれも優れた成果であるが、特に(1)は世界的にみてもブレイクスルー成果と評価できる。

② 目的の達成状況

- ・ 所期の目的が
(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

本事業で得られた成果はいずれも先進性・優位性があるが、A β 凝集体を標的とした放射性プローブの開発は、臨床効果も実施され、所期の目標以上の成果が得られ、充分目標は達成されている。A β およびタウを標的とした蛍光プローブの開発も、その一部は市販されるに至っており所期の目標は達成されている。タウを標的としたイメージングプローブは、臨床応用できる化合物を既に開発しており、現在さらにタウ選択性の高いプローブの最適化をすすめており、これも所期の目標を達成していると評価できる。

③ 研究の成果

- ・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

- ・ ブレイクスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

- ・ 当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

本事業で得られた成果はいずれも先進性・優位性があるが、とくにA β イメージングプローブの開発は世界に先駆けて成功しており、研究成果に先進性や優位性が高い。本補助事業で新しく開発したピリジルベンゾフラン誘導体 FPYBF-2 を用いた放射性プローブは ex vivo オートラジオグラフィにおいてマウス脳内にアミロイド斑を明瞭に画像化し、毒性試験を経て、臨床試験でその有用性を示した。世界的にみてもブレイクスルー成果と評価できる。

④ 研究成果の効果

- ・ 研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

- ・ 社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

A β およびタウ凝集体に結合するイメージングプローブの開発は、アルツハイマー病の診断に有用であるのみならず、本疾患の病理と臨床症状を関連付ける優れたツールとなり、さらには発症メカニズムの解明や予防法の確立にも役立つことが期待され、その波及効果も大きい。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究体制も充実しており、マネジメントは適切に実施された。論文発表も積極的になされており、高く評価されている。特許取得も5件出願中であり、知的財産権の取得も積極的に行われている。また、オープンキャンパスで展示するなど国民と科学・技術対話が実施されているが、今後も積極的な対話・広報活動に期待したい。