

2008/4003A

厚生労働科学研究費補助金
医療機器開発推進研究事業
医工連携研究推進基盤研究事業

実学的医工学教育・研究拠点育成に関する研究

(H20-医工-一般-003)

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 里見 進

平成21(2009)年4月

目 次

I. 総括研究報告

- 実学的医工学教育・研究拠点育成に関する研究 1
里見 進

II. 分担研究報告

1. 脳アミロイドおよびタウイメージングプローブの開発
と若手研究者の教育に関する研究 7
工藤 幸司
2. 細胞工学研究の基盤及び若手研究者の教育に関する研究 23
後藤 昌史
3. 胎児心電図の研究開発と若手研究者の教育に関する研究 29
木村 芳孝
4. 分子生物学を基盤とした人工感覚器の研究開発と教育に
関する研究 33
富田 浩史
5. ヒト胚品質診断システムの開発と若手研究者の育成に関する研究 41
阿部 宏之
6. 医工学若手研究者の研究教育システムの構築に関する研究 47
佐藤正明、玉井信、永富良一、出江紳一、高橋明、
阿部高明、福島浩平

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 51

IV. 研究成果の刊行物・別刷 57

I 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

平成 20 年度 総括研究報告書

実学的医工学教育・研究拠点育成に関する研究

主任研究者 里見 進 東北大学病院・病院長

研究要旨：本研究事業の目的は、医工学シーズをベッドサイドにもたらすための研究推進と、そこに至る過程に存在する様々な障害を克服できる人材を養成することである。元来、我が国の生命科学・医学と工学技術各々は世界に冠たるものであるが、欧米に比し、各分野の先端技術を効果的に融合し迅速に臨床現場へもたらす体制の構築が大きく出遅れている。本申請事業を精力的に進める事により、この問題を解決するための基盤となる人材養成システムを構築する事が可能となり、ひいては現場のニーズに直結した研究シーズの創出が期待できる。本研究事業に参加している研究者は、いずれも知財取得に裏打ちされた世界的に類のない診断・治療法の開発に取り組んでいる。さらにシーズの bench to bedside の過程に存在する障害を自ら体験し、その克服に努力してきた経験を有する点が最大の特色である。

本年度は、申請事業の目標の一つであった「医工学研究センター」を、2007 年度に終了した科学技術拠点育成（TUBERO）の後継組織として開設した。「医工学研究センター」の役割は、教育と臨床の中間に位置する医工学研究シーズの開発である。医工学研究センターの開設によって、人材育成、研究、橋渡しの有機的連携が構築され、実学的医工学を実践する研究・教育の拠点が整備された。これにより、本年度の目標である「ハコ作り」はすでに完了したため、今後は平成 21 年度の「ヒト作り」、平成 22 年度の「モノ作り」へと向け、活動をさらに活発化させていく予定である（添付図参照）。さらに本年度は、新たに 15 の有望な医工学融合シーズを立ち上げ、そのシーズ研究に医工学を志す若者、企業の若手研究者が加わり、教育と研究の連携体制を確立することができた（添付表参照）。今後、これらシーズのうち少なくとも 2 つ以上を本学未来医工学治療開発センターにおける探索的臨床研究へ移行させることを目標とし、さらに本申請事業終了後 3 年以内に 1 件以上が医療機器認定あるいは高度医療制度認定を取得することを目指していく（添付図参照）。

教育システムに関しては、本年度は企業研究者を含めた医工学研究者が医療現場に立ち入るための斬新かつ実用的なプログラムの試験的原案を作成した。教育内容は、単なる知識だけではなく、患者と接する上での倫理的問題、医療安全の問題を重視した。これにより研究者自身が医療従事者とともに患者と直接交流することが可能となり、開発する医療機器の問題点などを研究者自身が医療現場で知ることができるようになる。このように、本研究事業の最終目標である“研究室からベッドサイド”までの目的指向型教育システム構築に向け、本年度は「研究者・医療従事者・患者」の三位一体の組織作り（ハコ作り）を達成した。今後、成果を検証する仕組みを検討する必要があると思われる。本申請事業において重点を置いている bench to bedside のアプローチは、これまでの我が国の医工学領域に最も欠けていたものであり、その意味で本研究事業は我が国の医工学研究を推進していく次世代の有用な人材を育てる上での良き雛形になり、21 世紀の国民の疾病克服、および健康と福祉の向上に大きく寄与するものと期待される。

分担研究者氏名・所属施設名及び職名

- 工藤幸司（東北大学・未来医工学治療開発センター・前臨床応用部門・教授）
後藤昌史（東北大学・国際高等研究教育機構・高等融合領域研究所・准教授）
木村芳孝（東北大学・国際高等研究教育機構・高等融合領域研究所・教授）
富田浩史（東北大学・国際高等研究教育機構・高等融合領域研究所・准教授）
玉井 信（東北大学・大学院医学系研究科・客員教授）
佐藤正明（東北大学・医工学研究科・研究科長）
永富良一（東北大学・医工学研究科・教授）
出江紳一（東北大学・医工学研究科・教授）
高橋 明（東北大学・医工学研究科・教授）
阿部高明（東北大学・医工学研究科・教授）
福島浩平（東北大学・医工学研究科・教授）
阿部宏之（山形大学・大学院理工学研究科・准教授）

A. 研究目的

日本における少子高齢化、困難な国家財政を考慮すると、厚生労働行政の柱である国民皆保険制度のもとで、世界最高の医療診断・治療レベルを維持する事は極めて困難である。それを可能にするのは本邦独自の生命科学と工学技術に基づく革新的医療機器および治療技術を保持する事であり、さらにそれが世界スタンダードとなる事がより望ましい。元来、我が国の生命科学・医学と工学技術各々は世界に冠たるものであり、欧米に比し大きく欠落しているものは、それらを効果的に融合し臨床現場へもたらすことを可能にする体制の構築と、そのための人材養成システムである。

本研究においては、医工学領域における工学研究者と医療従事者との共同研究を推進すると共に、今後の医工学研究を担っていく企業を含めた若手研究者に、医療技術及び機器開発に関連する問題解決のノウハウを教育するためのシステム構築を目的とする。それによりシーズを臨床現場や市場に提供し得る医工学研究者の育成が可能となり、ひいては現場のニーズに直結した研究シーズの創出が期待できる。本研究事業に参加している研究者等は、いずれも知財取得に裏打ちされた世界的に類のない診断・治療法の開発に取り組んでいる。さらにシーズ開発における“bench to bedside”の過程に存在する障害を自ら体験し、その克服に努力してきた経験を有する点が最大の特色である。

本年度は、まず2007年度に終了した科学技術拠点育成「TUBERO」を継承する型で、教育と臨床の中間に位置する“医工学研究シーズの開発”をミッションとする「医工学研究センター」の設立を目標とした。また、医工学研究センター設立の後は、センター内にて企業・若手研究者が主体となり、平成21年度までに社会への還元という出口を見据えた革新的医工学融合シーズを新たに15個創出することを目指していく。さらに、“研究室からベッドサイドまで”を可能とするため、企業研究者を含めた医工学研究者が医療現場に立ち入るための斬新かつ実用的な目的指向型教育システムの構築もあわせて行っていく。

こういった試みはこれまでの我が国の医工学領域に最も欠けていたものであり、本研究事業は我が国の医工学研究を推進していく次世代の有用な人材を育てる上での良き雛形になると考えている。

B. 研究方法

(I) 「医工学研究センター」の設立

東北大学におけるこれまでの医工学研究に関する実績を基盤に、平成20年度に探索臨床の場として「未来医工学治療開発センター（TRセンター）」が開設された。本申請における実学的医工学研究センターは、TRセンターにおける前臨床研究部門を担う位置づけであり、大学や企業に所属する若手研究者に対する医工学教育を行うために医療従事者との有機的な連携・指導システムを構築する事を目的としている。

(II) 社会への還元という出口を見据えた15の革新的医工学融合シーズの創出

医工学研究センターの研究者は、H21年度終了までに実学的医工学の実現を目指す15の新規シーズを立ち上げ推進するとともに、医工学を志す学生または企業の研究者を受け入れ、医療機器開発を中心としたシーズ育成のノウハウを伝授する。本申請研究を通し、倫理委員会の承認による迅速な臨床研究の開始、あるいは企業との産学連携による治験開始を目指していく。

(III) 企業が大学に求める実学的教育体制に関する調査

未来医工学治療開発センターと共同で、企業が大学に求める実学的教育体制に関するアンケート調査を施行した。

(IV) “研究室からベッドサイドまで”を可

能とする目的志向型の医工学教育システムの構築

医工学若手研究者、企業の研究者を対象に、生命科学、医学、医療の現場で役立つ医療機器開発に必要な知識、患者の全人的な理解、大学病院における現場に基づいたアイデアの創出、機器の改良など医工学分野の「インターン」教育を行う。

C. 研究結果

(I) 「医工学研究センター」の設立

実学的医工学を実践する研究・教育の拠点として、東北大学未来医工学治療開発センターの前臨床部門という型で「医工学研究センター」を開設した。これにより、実学的医工学を推進していくための人材育成、研究、橋渡しの有機的連携が構築された。

(II) 社会への還元という出口を見据えた15の革新的医工学融合シーズの創出

本年度は、添付表に示すように出口を見据えた15の医工学融合シーズを新たに立ち上げた。これらのシーズ研究には、立案から実用まで医工学を志す若者、企業の若手研究者が主体的に加わる体制を構築しており、教育と研究の連携体制を樹立することができた。

(III) 企業が大学に求める実学的教育体制に関する調査

企業へのアンケート調査の結果、企業が大学に求める実学的教育体制として以下のような項目が浮上した。

(1) 大学を活用した医療分野のR&D推進に対する期待値は総じて高いことが確認された

(2) 企業側が求めるニーズは、事業領域の検討から事業化に至るまで幅広く存在している

(3) 大学側はこれまで企業のニーズに答えられておらず、医工学研究センターの設置はこれらのことを改善しうる。

(4) 大学における実学的教育体制構築への試みの認知度は高くないため、積極的な提供価値訴求が必要である。また同時に、硬直的な大学の対応、的外れな権益に関する言動といった企業への過去の負のイメージの払拭も不可欠である。

(IV) “研究室からベッドサイドまで”を可能とする目的志向型の医工学教育システムの構築

本年度は大学病院内教育体制の整備、部局間調整、ゼミナール室、セミナー室、情報検索室の準備を行った後、教育カリキュラムを決定し、第一期生を募集する体制を整えた。

D. 考察

本研究事業の目的は、社会に還元できる医工学シーズをベッドサイドにもたらすための研究推進と、そこに至る過程に存在する様々な障害を克服できる人材を養成することである。東北大学では、臨床への橋渡し研究の場として「未来医工学治療開発センター」がすでに設置されている。本申請事業における本年度の目標の一つである「医工学研究センター」を、2007年度に終了した科学技術拠点育成(TUBERO)の後継組織として開設した。「医工学研究センター」の役割は、教育と臨床の中間に位置する「医工学研究シーズの開発」である。医工学研究センターの開設によって、人材育成、研究、橋渡しの有機的連携が構築され、実学的医工学を実践する研究・教育の拠点が整備された。これにより、本年度の目標である「ハコ作り」はすでに完了したため、今後は平成21年度の「ヒト作り」、平成22年度の「モノ作り」へと向け、活動をさらに活発化させていく予定である(添付図参照)。

本年度、新たに15の有望な医工学融合シーズを立ち上げ、そのシーズ研究に医工学を志す若者、企業の若手研究者が加わり、教育と研究の連携体制を確立することができた(添付表参照)。今後、これらシーズのうち少なくとも2つ以上を未来医工学治療開発センターにおける探索的臨床権限へ移行させることを目標とし、さらに本申請事業終了後3年以内に1件以上が医療機器認定あるいは高度医療制度認定を取得することを目指していく(添付図参照)。

教育システムに関しては、本年度は企業研究者を含めた医工学研究者が医療現場に立ち入るための斬新かつ実用的なプログラムの試験的原案を作成した。工学系研究者あるいは技術者に医学教育を行う事業として、東北大学ではすでにREDEEMが成果を挙げている。しかし診療の現場で臨床医から直接的かつ包括的な教育を受けられるシステムは他に類をみない。その点で本プログラムには大きな意義があるといえる。教育内容は、単なる知識だけではなく、患者と接する上での倫理的問題、医療安全の問題を重視した。これにより研究者自身が医療従事者とともに患者と直接交流することが可能となり、開発する医療機器の問題点などを研究者自身が医

療現場で知ることができるようになる。このように、本研究事業の最終目標である“研究室からベッドサイド”までの目的指向型教育システム構築に向け、本年度は「研究者・医療従事者・患者」の三位一体の組織作り（「ハコ作り」）を達成した。今後、成果を検証する仕組みを検討する必要があると思われる。

E. 結論

(I) 「医工学研究センター」の設立

医工学研究センターの開設によって、人材育成、研究、橋渡しの有機的連携が構築され、実学的医工学を实践する研究・教育の拠点が整備された。

(II) 社会への還元という出口を見据えた15の革新的医工学融合シーズの創出

実学的医工学の実現を目指す15の新規シーズを立ち上げた（添付表参照）。

(III) 企業が大学に求める実学的教育体制に関する調査

実学的医工学を实践していくためには企業との連携が不可欠であり、そのためには企業目線での高い提案力・多様なニーズに対するフレキシブルな個別対応・一元化された窓口体制・臨床研究や治験における審査面での高い対応力などが求められていることが判明した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1)Takahashi H, **Goto M**, Ogawa N, Saito Y, Fujimori K, Kurokawa Y, Doi H, **Satomi S**
Superiority of fresh islets compared with cultured islets. *Transplantation Proc.*41(1):350-351, 2009

(2)**Goto M**, Abe H, Ito-Sasaki T, Goto M, Inagaki A, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, Matsue T, **Satomi S**

A novel predictive method for assessing the quality of isolated pancreatic islets using a scanning electrochemical microscopy. *Transplantation Proc.*41(1)311-313,2009

(3)Saito Y, **Goto M**, Maya K, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, and **Satomi S**

Brain death in combination with warm ischemic stress during isolation procedures induces the expression of crucial inflammatory mediators in the isolated islets *Cell. Transplantation.in press 2009*

(4)Tokodai K, **Goto M**, Imura T, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, Okada H, **Satomi S**,

C5a inhibitory peptide combined with gabexate mesilate is a clinically available candidate for preventing the instant blood-mediated inflammatory reaction. *Transplantation Proc.* 41(1)67-68,2009

(5)Saito Y, **Goto M**, Maya K, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, **Satomi S**

The influence of brain death on tissue factor expression in the pancreatic tissues and isolated islets in rats. *Transplantation Proc.* 41(1)307-310,2009

(6)**Goto M**, Tjernberg J, Dufrane D, Elgue G, Brandhorst D, Ekdahl KN, Brandhorst H, Wennberg L, Kurokawa Y, **Satomi S**, Lambris JD, Gianello P, Korsgren O, Nilsson B Dissecting the instant blood-mediated inflammatory reaction in islet xenotransplantation
*Xenotransplantation*15(4)225-234,2009

(7)**Goto M**, Yoshikawa Y, Matsuo K, Shirasu A, Ogawa N, Takahashi H, Saitoh Y, Fujimori K, Kurokawa Y, Tamai M, **Satomi S**

Optimization of a Prominent Oxygen-Permeable Device for Pancreatic Islets *Transplantation Proc.*41(2)411-412, 2009

(8)Takahashi H, **Goto M**, Ogawa N, Saitoh Y, Fujimori K, Kurokawa Y, Doi H, **Satomi S**

Influence of a current style of culture on the quality of isolated pancreatic islets
Transplantation Proc. 41(2)358-359, 2009

2. 学会発表

(1) C5a を標的とした補体阻害ペプチド AcPepA 導入による移植後早期膵島障害の制御、第 43 回補体シンポジウム・2008 7 月 10-12 日 札幌

(2) A NOVEL PREDICTIVE METHOD FOR ASSESING THE QUALITY OF ISOLATED PANCREATIC ISLETS USING A SCANNING ELECTROCHEMICAL MICROSCOPY

XXII International Congress Of The Transplantation Society, 2008 Aug 10-14 Sydney

(3)Predictive methods for assessing the quality of isolated pancreatic islets

XXII International Congress Of The Transplantation Society, 2008 Aug 10-14 Sydney, *invited speaker*

(4) THE INFLUENCE OF BRAIN DEATH ON TISSUE FACTOR EXPRESSION IN THE PANCREATIC TISSUES AND ISOLATED ISLETS IN RATS

XXII International Congress Of The Transplantation Society, 2008 Aug 10-14 Sydney

(5) C5A INHIBITORY PEPTIDE COMBINED WITH GABEXATE MESILATE IS A CLINICALLY AVAILABLE CANDIDATE FOR PREVENTING THE INSTANT BLOOD-MEDIATED INFLAMMATORY

REACTION

XXII International Congress Of The Transplantation Society, 2008 Aug 10-14 Sydney

(6) C5a inhibitory peptide AccepA is a clinically available candidate for preventing rapid loss of intraportally transplanted islets

XXII International Complement Workshop, 2008 Sep 28-Oct 2 Basel (Switzerland)

(7) 有用な膵島評価法である呼吸活性計測法の実際

第44回日本移植学会 2008年9月19-21日
大阪

(8) 東北大学における膵島移植の取り組み
第44回日本移植学会 2008年9月19-21日
大阪

(9) 補体阻害ペプチド導入による移植後早期膵島障害の制御

第44回日本移植学会 2008年9月19-21日
大阪

(10) 脳死状態が膵島の Tissue Factor 発現へ及ぼす影響に関する検討

第44回日本移植学会 2008年9月19-21日
大阪

(11) Key issues in islet xenotransplantation 4th Xenotransplantation Seoul Forum, 2008 Nov.8 Seoul *invited speaker*

(12) Improvement of preservation and evaluation for pancreatic by introducing bioengineering approach

第35回日本低温医学会総会 2008 Nov22-23 Tokyo *invited speaker*

(13) 脳死状態が膵島の炎症性メディエーター

発現へ及ぼす影響

第35回日本臓器保存生物医学会定期学術集会
2008年11月22-23日 東京

(14) 膵島移植の現在と未来

第8回東北小児糖尿病研究会・2008年11月29日
仙台招待講演

(15) 今後の膵島移植発展への試み

第36回膵膵島移植研究会・2009年2月27-28日
福岡 シンポジウム講演

(16) 長期保存を要する心停止ドナーからの膵島分離への対策

第36回膵膵島移植研究会・2009年2月27-28日
福岡

(17) 凝固・補体系の制御による移植後早期膵島障害の抑制

第36回膵膵島移植研究会・2009年2月27-28日
福岡

(18) 膵島移植の現状と今後の展望

第8回日本再生医療学会・2009年3月5-6日
東京 シンポジウム依頼講演

(19) 異種膵島移植実現へ向けたブタ膵島の大量安定供給と品質評価システムの構築

第12回日本異種移植研究会・2009年3月7日
鹿児島 ワークショップ講演

H. 知的財産権の出願・登録状況

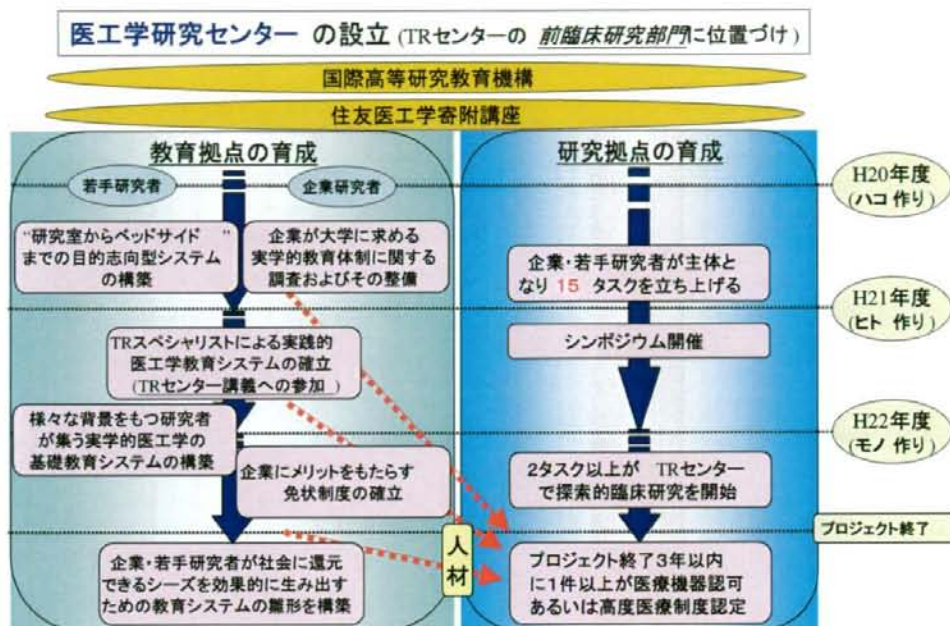
1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

(添付図)



(添付表)

医工学研究センターにおける実学的医工学実現を目指す新規開発シーズ

科研究分担者名	開発シーズ	シーズ責任者	若手研究者	参画企業研究者
木村芳孝	(1)在宅用携帯型胎児心電図開発	木村芳孝		大和田一成 (アトムメディカル株式会社)
	(2)NICU向け無拘束非接触型生体信号処理装置	木村芳孝		大和田一成 (アトムメディカル株式会社)
	(3)低ノイズ非線形特性ディスプレイ電極の研究開発	木村芳孝		須藤一彦 (アトムメディカル株式会社)
	(4)1次元独立成分分析法による非侵襲電気信号分離装置	木村芳孝	榎谷暁昭(工学研究科)	
	(5)基礎検査用マウス胎児実験システム	木村芳孝	伊藤拓哉(医学研究科)	
工藤幸司	(1)脳アミロイドイメージングPETプローブ[11C]BF-227の開発	工藤幸司		
	(2)脳アミロイドイメージングPETプローブ[18F]FACTの開発	工藤幸司		
阿部宏之	(1)臨床対応型呼吸測定装置の開発	阿部宏之	横尾正樹 (医学研究科)	伊藤隆広(クリノ株式会社)
	(2)電気化学計測用マイクロ電極の開発	阿部宏之		雄山喜徳(トクセン工業株式会社)
	(3)細胞呼吸計測用測定液の開発	阿部宏之		松久明生 (扶桑薬品工業株式会社)
富田浩史	(1)遺伝子導入による複製再生	富田浩史		未定
	(2)株化網膜細胞を用いた新規薬剤のスクリーニング	富田浩史		エーザイ
後藤昌史	(1)新規膜島移植用酵素剤の開発	後藤昌史	猪村武弘(医学研究科)	基大手医薬品開発企業
	(2)細胞移植におけるグラフト障害制御ペプチドの開発	後藤昌史	戸子台和智(医学研究科)	未定
	(3)細胞移植用新規地盤デバイスの開発	後藤昌史	稲垣明子(医学研究科)	松尾 圭 (ニプロ株式会社)

Ⅱ 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）

平成 20 年度 分担研究報告書

脳アミロイドおよびタウイメージングプローブの開発と 若手研究者の教育に関する研究

研究分担者 工藤幸司 東北大学未来医工学治療開発センター・教授

研究要旨： 脳内アミロイドβ蛋白を追跡してアルツハイマー病を診断する、いわゆるアミロイドイメージング用 PET プローブとして開発された^[18F]FACT の探索的臨床研究を実施し、同プローブのアルツハイマー病診断における有用性を確認した。脳内過剰リン酸化タウ蛋白を追跡しアルツハイマー病を診断する、いわゆるタウイメージング用 PET プローブを開発することを目的に基礎試験を実施した。いくつかの化合物が特異的にアルツハイマー病患者脳内のタウ蛋白を染色し、2つの標識化合物がオートラジオグラフィにおいてタウ蛋白に結合した。光技術を用いてアルツハイマー病を診断する近赤外線蛍光プローブを開発することを目的に基礎試験を実施した。2つの化合物を脳内にアミロイドβ蛋白が蓄積する Tg マウスに静脈内した結果、脳内アミロイドβと2化合物との結合が示唆される蛍光画像が得られた。若手研究者の教育に関しては、医学部5年生に対する第3次修練において「ADの発症前診断」として「AD研究および最新の同病診断法の現状」につき隔週で2時間の講義を実施した。

A. 研究目的

実学的医工学教育・研究拠点育成における研究分担者 工藤幸司の分担研究項目は「脳アミロイドおよびタウイメージングプローブの開発と若手研究者の教育」である。当分担項目は2003-2007年度に実施された科学技術振興調整費科学技術拠点育成「先進医工学研究機構（TUBERO）」における1研究テーマ「イメージング用プローブの開発」を継承している。

アルツハイマー病（AD）は患者を取り巻く家族または臨床家が、この疾病特有の臨床症状に気づいた時には、それぞれアミロイドβ蛋白（以下Aβ）または過剰リン酸化タウ蛋白（以下タウ）を主構成成分とする老人斑・神経原線維変化に代表される病理像はすでに取り返しのつかない状態まで進展していることが知られている。すなわち、現状のAD診断を癌のそれに例えるなら、末期状態に達した時点でしか

検出されていないことになる。近年、ADの一部前駆状態と考えられている MCI（Mild Cognitive Impairment; 軽度認知障害）に相当する Very Mild AD という極めて早期の症例であっても、その剖検例ではすでに多数のAβ・タウが出現し、病理学的にはすでに立派なAD状態であることが明らかにされていることから、ADは物忘れ症状が発現するかなり以前からその病理像がスタートしていることになる（図1）。

ADの二大病理像であるAβ・タウの脳内沈着を非侵襲的に検出することが可能になれば、ADの早期診断、鑑別診断、客観診断を可能とするとともに、発症前診断や重症度診断、さらに治療薬の効果のモニターにも可能にすると考えられる。

研究分担者らは2003年度スタートした先進医工学研究機構（TUBERO）およびこれに引き続いて2008年から未来医工学治療開発セン

ターにおいて Positron emission tomography (PET) を用いて A β またはタウの沈着を検出する PET プロブ、および光技術を用いて A β またはタウの沈着を検出する近赤外線蛍光プロブの開発に努めてきた。

まず、A β またはタウの沈着を検出する PET プロブを用いた AD 診断のストラテジについて解説すると以下の通りである。

1. AD の病理学的主徴、A β またはタウは β シート構造をとっている。
2. 同シート構造をとった A β またはタウに特異的選択的に結合し、かつ容易に血液-脳関門を通過する低分子有機化合物を見いだす。
3. この化合物を PET で扱うことが可能な核種で標識する。
4. これをプロブとして生体に静脈内投与する。
5. プロブは血液-脳関門を越えて脳内の A β またはタウに結合する。一定時間後には非結合プロブは洗い流され、A β またはタウに結合に結合したプロブのみが脳内に残る。
6. これを PET を用い、イメージング画像として取り込み、脳内 A β またはタウの蓄積量の定量およびその空間的分布から AD を診断する。

一方、A β またはタウの沈着を検出する近赤外線蛍光プロブを用いた AD 診断のストラテジは以下の通りである。

1. AD の病理学的主徴、A β またはタウは β シート構造をとっている。
2. 同シート構造をとった A β またはタウに特異的選択的に結合し、かつ容易に血液-脳関門を通過するとともに、生体を透過する領域の光を照射することにより同領域の蛍光を発する低分子有機化合物を見いだす。
3. これをプロブとして生体に静脈内投与する。
5. プロブは血液-脳関門を越えて脳内の A β またはタウに結合する。一定時間後には非結合プロブは洗い流され、A β またはタウに結合に結合したプロブのみが脳内に残る
6. 頭皮上から、生体を透過する領域の光を照射することにより誘発される同領域の蛍

光（蛍光プロブと A β またはタウの結合体）を蛍光イメージング画像として取り込み、脳内 A β またはタウの蓄積量の定量およびその空間的分布から AD を診断する。

さて、それぞれのプロブ開発の進捗度であるが、A β に結合する PET プロブの第 1 号 [^{11}C]BF-227 はすでに臨床試験を実施中であり、また半減期が [^{11}C] に比し 5.5 倍長いことから臨床有用性の高い A β に結合する PET プロブ [^{18}F]FACT についても探索的臨床試験を実施中である。

タウに結合する PET プロブについては数年後の臨床試験を目指して、また A β またはタウに結合する近赤外線蛍光プロブについては 3-5 年後の臨床試験を目指して開発を継続中である。

以上、本報告書では A β に結合する PET プロブについては [^{18}F]FACT の臨床研究データを中心に述べた。また、タウに結合する PET プロブおよび A β またはタウに結合する近赤外線蛍光プロブについては、基礎研究データについて概説した。

一方、研究分担者個人の若手研究者の教育に関しては、医学部 5 年生に対する第 3 次修練において「AD の発症前診断」として「AD 研究および最新の同病診断法の現状」につき隔週で 2 時間の講義を行っているが、報告書の最後にその内容につき概説した。

B. 研究方法

1. [^{18}F]FACT のヒトにおける探索的臨床研究

[^{18}F]FACT-PET 検査を、健常高齢者 6 名（平均年齢 68 歳）、AD 患者 8 名（平均年齢 73 歳、平均 MMSE スコア 19.4 点）の計 14 名を対象として実施した。AD の臨床診断は、NINCDS-ADRDA による probable AD の基準を用いた。PET 検査は東北大学サイクロトロン RI センターで行い、PET スキャナーは SET-2400W（島津製）を 3D モードで使用した。 [^{18}F]FACT 111~185 MBq を静注投与し、その直後から 60 分間のダイナミックスキャンを実施した。各個人の MRI T1 強調画像を参照にして、前頭葉、外側側頭葉、頭頂葉、側頭後頭葉、後頭葉、前部帯状回、後部帯状回、内側側頭葉、小脳に関心領域 (ROI) を設定し、次に設定された ROI を PET 画像上に読み込み、SUV 値を収集した。大脳新皮質における SUV 値は、前頭葉、外側側頭葉、頭頂葉、側頭後頭葉の SUV 値の平均値とした。線維化アミロイドの沈着し

ない小脳皮質を参照領域として、投与後 10~30 分、40~60 分の平均 SUV 値の対小脳比 (SUVR) を算出した。ROI 解析には AJS 株式会社製 Dr.View/LINUX を使用した。さらに SPM2 (statistical parametric mapping-2) ソフトウェアを用いて投与後 10~30 分の SUVR 画像の解剖学的標準化を行い、健常高齢者群と AD 患者群の画像を voxel 単位で比較した。

2. タウに結合する PET プロブの開発

化合物供給商社から購入した 119 化合物、研究分担者らがドラッグデザインして外部業者に合成していただいた最適化 27 化合物、計 146 化合物を入手し、それぞれ 110 および 22 化合物、計 132 化合物につき最初のスクリーニングを終了した。

本プロブの開発ではいくつかの作用を検討したが、そのうち本報告書では以下の 2 つの薬理作用について概説する。

AD 患者脳切片における化合物の染色は、切片を脱パラフィン後、50%エチルアルコールに溶解した化合物により 10 分間染色し、蛍光顕微鏡で観察した。

オートラジオグラフィは、 $[^{11}\text{C}]$ または $[^{18}\text{F}]$ 標識化合物を AD 患者脳切片に滴下したのち、VAS500 (富士フィルム) を用いて解析した。

3. A β または タウ に結合する近赤外線蛍光プロブの開発

約 800 化合物をスクリーニングした。その中から選び出された 2 化合物 (THK-265 および THK-8XY) につき、以下の検討を行った。

遺伝子を改変し脳内に A β が蓄積する Tg マウスに HK-265 および THK-8XY を静脈内投与し、小動物用蛍光イメージング装置 (Xenogen 社、IVIS-100) で観察した。

(倫理面への配慮)

臨床研究は、ヘルシンキ宣言を遵守して倫理面には最大限の配慮を行い、倫理委員会、薬剤委員会承認を経て実施した。東北大学では「東北大学における新規 PET 薬剤の臨床開発の指針」という内部基準を作成して新規標識リガンドによる探索的 PET 臨床研究を行っている。東北大学における審査体制は以下の 3 委員会構成されている。

- 1) 放射性薬剤品質管理委員会
- 2) 放射性核種を用いる臨床研究委員会
- 3) 東北大学医学部倫理委員会

C. 研究結果

健常高齢者、AD 患者の $[^{18}\text{F}]$ FACT 投与後の PET 画像 (投与後 10-30 分の SUVR 画像) を図 2 に、また全症例の SUVR 画像 (各一断面) を図 3 に示した。AD 患者では健常高齢者に比べて大脳皮質の広範な領域で $[^{18}\text{F}]$ FACT の高集積が観察され、視覚的読影によって AD 患者と健常人の鑑別が可能であった。投与後 30 分以降の画像では皮質下白質領域での集積が顕在化し、読影の障害となるため、視覚的読影を目的とする場合には投与後 10-30 分の加算画像が適していると思われた。

AD 患者 8 名と健常高齢者 6 名の FACT 投与後 10-30 分後の SUVR 画像を、SPM2 ソフトウェアを用いて画素単位で統計学的に比較した。その結果、両側側頭・頭頂・前頭皮質領域の老人斑好発部位に一致した有意な集積上昇を AD 患者群で確認することができた (図 4)。

2. タウに結合する PET プロブの開発

AD 患者脳切片における化合物の染色において、図 5 に示す化合物がタウ選択的染色性を示したが、その中でも THK-1074 および THK-2153 の選択性が特に優れていた (図 5)。

AD 患者脳切片におけるオートラジオグラフィの検討では、 $[^{11}\text{C}]$ THK-1062 はタウに対する選択性は高く、親和性は低かったが、一方、 $[^{18}\text{F}]$ THK-2153 はタウに比較的親和性が高く、また A β よりもタウに対する高い選択性を有していた (図 6)。

3. A β または タウ に結合する近赤外線蛍光プロブの開発

遺伝子を改変し脳内に A β が蓄積する Tg マウスに THK-265 1 mg/k g および THK-8XY 0.3 mg/kg を静脈内投与し、小動物用蛍光イメージング装置 (Xenogen 社、IVIS-100) で観察した結果を、それぞれ図 7 および図 8 に示した。

THK-265 および THK-8XY とも投与 3 分後をピークとして Tg マウスとワイルドタイプマウス間における明らかな画像の違い、すなわち Tg マウス脳内において A β とそれぞれの化合物との結合が示唆される画像が得られた。

D. 考察

アミロイドイメージングの普及をはかるには、放射性薬剤として使用しやすい ^{18}F (半減期 110 分) 標識したプロブの実用化が必須である。したがって、 $[^{18}\text{F}]$ FACT を用いた PET 検査が研究分担者らが先に開発した $[^{11}\text{C}]$ BF227 PET¹⁾と同様に

AD 診断に有用であることを確認できたことは非常に意義深いといえる。

今回検討した AD 患者は平均 MMSE スコア 19 点とやや進行した症例ではあるが、解析に加えなかった軽度認知障害 (MCI) の 3 症例でも AD 患者と同様の脳皮質における集積上昇を確認できている。したがって AD 早期診断、MCI の進行予後予測における有用性についても、 ^{11}C BF227 PET と同様に高いものと予想される。今後さらなる症例の蓄積を行い、検討をすすめたいと考えている。

昨年 (2008 年) 6 月から 7 月にかけて、AD の根本治療薬として多大なる期待をもって臨床試験がすすめられていた A β ワクチンに代表される AD・アミロイド仮説に基づく治療薬のほとんどが、予想をはるかに下回る効果しか示さないことが明らかにされた。その中でも大きな驚きは A β ワクチンによって脳内 A β は除去されたが、臨床症状の進行は食い止めることができなかったことであった²⁾。しかしこの論文 (Lancet: 2008. 372. 216-223) にはもう 1 つ重要な情報が記載されていた。すなわち AD のもう 1 つの代表的病理像タウは臨床症状とパラレルに動いていたことである。

このことは AD の診断と治療を支える基盤がアミロイド (ないしは A β) からタウへと大きく変遷しつつあることを示唆させる。

その意味で将来の AD 診断はタウイメージングが主役であり、これを補うのがアミロイドイメージング、と研究分担者らは考えている。

タウイメージングプローブ開発のノウハウは世界的に見ても研究分担者らのみが有している³⁾。今後さらなる化合物の最適化を実施し、数年以内に日本初、世界初の AD タウイメージングプローブを開発したいと考えている。

AD を生体を透過する光と A β またはタウに結合する近赤外線蛍光プローブによって診断しようとする試み (研究) は、世界的に見ても、まだ端緒についたばかりである⁴⁾。この診断法は放射線を用いずに低コスト、簡便な診断法であり、診断装置は可搬性に優れ、ベッドサイド、集団検診、人間ドッグにおける診断に応用可能である。

今回、示した THK-265 および THK-8XY は蛍光の波長、AD の病理像に対する親和性、血液・脳関門透過性等から見ても、世界を大きくリードする近赤外線蛍光プローブであると

研究分担者は考えている。今後さらに研究を進め 3-5 年後には臨床試験にたどりつかせたいと考えている。

E. 結論

^{18}F FACT PET の AD 診断における有用性を確認することができた。タウイメージング用 PET プローブおよび光イメージング用プローブ開発を目的に基礎試験を実施し、いくつかの成果を得た。若手研究者の教育に関しては、医学部 5 年生に対する第 3 次修練において「AD の発症前診断」として「AD 研究および最新の同病診断法の現状」につき隔週で 2 時間の講義を実施した。

[参考文献]

1. Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, et al. 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. J Nucl Med 2007;48:553-561.
2. Holmes et al.: Long-term effects of A β 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. Lancet. 372.216-223.2008
3. Okamura N, Suemoto T, Furumoto S, Suzuki M, Shimadzu H, Akatsu H, Yamamoto T, Fujiwara H, Nemoto M, Maruyama M, Arai H, Yanai K, Sawada T, **Kudo Y**: Quinoline and Benzimidazole Derivatives: Candidate Probes for In Vivo Imaging of Tau Pathology in Alzheimer's Disease. J Neurosci. 2005.25. 10857-10862
4. Hintersteiner et al.: In vivo detection of amyloid-beta deposits by near-infrared imaging using an oxazine-derivative probe. Nature Biotechnol. 2005. 23. 577-583.

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 論文発表

- 1) Okamura N, Furumoto S, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y: Imaging amyloid pathology in the living brain. Curr Med Imaging Rev .4. 56-62. 2008
- 2) 古本祥三、工藤幸司 “アミロイド斑の可視化によるアルツハイマー病の早期診断”、Isotope News、No 655、2-6 項、2008 年。

- 3) 荒井啓行、工藤幸司：アルツハイマー病治療の現状と近未来像。細胞。2008.40.17-20
 - 4) 荒井啓行、古川勝敏、工藤幸司：アルツハイマー病バイオマーカー開発の現状 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Human science. 2008.19.12-17.
 - 5) 工藤 幸司、古本祥三、岡村信行：アミロイド画像化用プローブ。日本臨床。2008。66。300-306.
 - 6) 岡村信行、谷内一彦、古川勝敏、荒井啓行 工藤 幸司：アミロイドイメージング PET。日本臨床。2008。66。288-292.
 - 7) 岡村信行、古本祥三、工藤幸司：アミロイドイメージング。分子精神薬理。2008.2.188-190.
2. 学会発表
(国内学会)
- 1) 森雅憲、岡村信行、古本昭三、工藤幸司、谷内一彦：近赤外線蛍光プローブX50による脳内アミロイドの検出。第82回日本薬理学会年会、横浜、3月16日-18日、2009年3月23日
 - 2) 杉健太郎、岡村信行、古本昭三、加藤元久、森雅憲、田代学、岩田錬、工藤幸司、岡村信行、古本昭三、工藤幸司、荒井啓行、谷内一彦： ^{11}C BF-227-PETを用いた軽度認知障害段階でのアルツハイマー病の早期診断。第82回日本薬理学会年会、横浜、3月16日-18日、2009年3月23日
 - 3) 古本祥三、岡村信行、加藤元久、石川洋一、丸山将浩、岩田錬、谷内一彦、樋口真、須原哲也、工藤幸司、“フッ素18標識アミロイドイメージング剤の開発”、第48回日本核医学会学術総会、千葉市、10月25日、2008年。
 - 4) 工藤 幸司：アルツハイマー病診断法のTR。東北大学未来医学治療開発センターシンポジウム。仙台。2008年11月17日
 - 5) 杉健太郎、岡村信行、加藤元久、森雅憲、古川勝敏、藁谷正明、田代学、岩田錬、工藤 幸司、谷内一彦、荒井啓行：アルツハイマー病早期診断における ^{11}C BF-227 PET 有用性の検討。CYRIC 共同実験第29回報告会。仙台。2008年11月18日
 - 6) 岡村信行、古本祥三、田代学、岩田錬、工藤 幸司、谷内一彦、堂浦克美：プリオン病におけるBF-227-PET所見。CYRIC 共同実験第29回報告会。仙台。2008年11月18日
 - 7) 岡村信行、古本祥三、田代学、古川勝敏、藁谷正明、岩田錬、工藤 幸司、谷内一彦、荒井啓行、[^{18}F]FACTを用いた脳内アミロイドの画増化。CYRIC 共同実験第29回報告会。仙台。2008年11月18日
 - 8) 岡村信行、古川勝敏、藁谷正明、古本祥三、田代学、森雅憲、岩田錬、谷内一彦、荒井啓行、工藤幸司：BF-227PETによる脳内沈着アミロイド斑の検出。第27回日本認知症学会学術集会。前橋。2008年10月10日~12日
 - 9) 森雅憲、岡村信行、古本祥三、藁谷正明、工藤幸司、荒井啓行、谷内一彦：光イメージングを用いた生体における脳内蓄積アミロイドの検出。第27回日本認知症学会学術集会。前橋。2008年10月10日~12日。
 - 10) 岡村信行、古本祥三、田代学、古川勝敏、船木善仁、岩田錬、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦：軽度認知障害によるBF227-PET画像所見。第48回日本核医学会学術総会。幕張メッセ。2008年10月24日~26日
 - 11) 岡村信行、志賀裕正、古本祥三、田代学、岩田錬、工藤幸司、谷内一彦：プリオン病患者におけるBF-227-PET画像所見。第48回日本核医学会学術総会。幕張メッセ。2008年10月24日~26日
 - 12) 古本祥三、岡村信行、加藤元久、石川洋一丸山将浩、岩田錬、谷内一彦、樋口真人、須原哲也、工藤幸司：フッ素18標識アミロイドイメージング剤の開発。第48回日本核医学会学術総会。幕張メッセ。2008年10月24日~26日
 - 13) 工藤幸司：アルツハイマー病の分子イメージング： β アミロイドイメージング。第5回Molecular Imaging 研究会 In “第48回日本核医学会学術総会”。幕張メッセ。2008年10月24日
 - 14) 杉健太郎、岡村信行、加藤元久、森雅憲、田代学、岩田錬、工藤幸司、谷内一彦： ^{11}C BF-227を用いたアルツハイマー病早期診断法の確立。第59回日本薬理学会北部会。仙台。2008年9月27日
 - 15) Shao he, Okamura N, Furumoto S, Kato M, Mori M, Kudo Y, Yanai K: THK-778-Optimized candidate for amyloid plaques imaging in Alzheimer's disease. 第59回日本薬理学会北部会。仙台。2008年9月27日
 - 16) 森雅憲、岡村信行、古本祥三、工藤幸司、谷内一彦：光イメージング用プローブX50による脳内アミロイドの検出。第59回日本薬理学会北部会。仙台。2008年9月27日
 - 17) 工藤 幸司、古本祥三、森雅憲、岡村信行：

アルツハイマー病の光技術を用いた診断.
第3回日本分子イメージング学会総会・学
術集会(2008年定期総会).大宮.2008年5
月23日

3. その他
なし

(国際学会)

- 1) S. Furumoto, N. Okamura, M. Kato, Y. Ishikawa, M. Maruyama, R. Iwata, K. Yanai, M. Higuchi, T. Suhara, Y. Kudo; "A Fluorine-18 Labeled 2-(2-(Thiazol-5-yl)vinyl)benzoxazole Derivative for In Vivo Imaging of Amyloid Deposits" World Molecular Imaging Congress 2008, Nice (France), September 10-13, 2008.
 - 2) Mori M, Okamura N, Furumoto S, Sugi K, Kudo Y, Arai H, Yanai K: Non-invasive detection of amyloid- β deposits by near-infrared fluorescence imaging. XI WORKSHOP ON APOPTOSIS IN BIOLOGY AND MEDICINE. Sendai.2008年9月12日-14日
 - 3) Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Mori M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y : PET imaging of brain Amyloid deposits using BF-227 and its derivative. Alzheimer's Imaging Consortium In "International conference on Alzheimer's disease".Chicago. 2008年7月26日
 - 4) Mori M, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Yanai K, Arai H :Noninversive detection of Amyloid deposits by near infrared fluorescence probe THK-265. International conference on Alzheimer's disease. Chicago. 2008年7月26日-31日
 - 5) Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Mori M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y : PET imaging of brain Amyloid deposits using BF-227 and its derivative. International conference on Alzheimer's disease. Chicago. 2008年7月26日-31日
 - 6) Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Kato M, Funaki Y, Furukawa K, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y: In vivo imaging of brain amyloid deposits using BF-227 and its derivative. 55th SNM Annual Meeting. New Orleans. 2008年6月14日-18日
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし

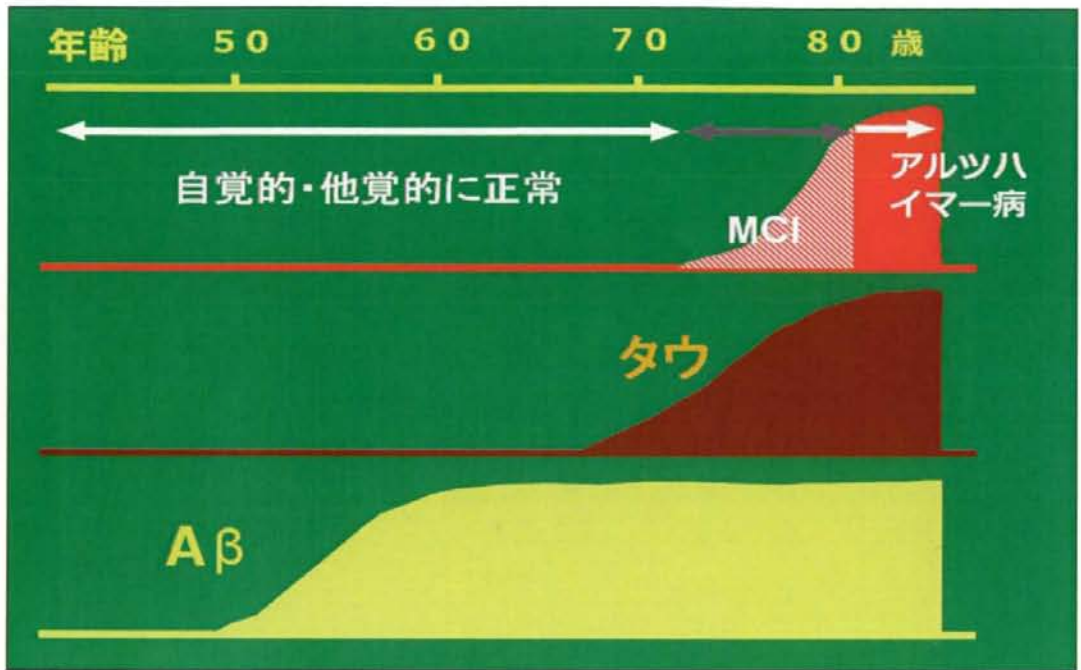


図1.アルツハイマー病における臨床像と病理像の乖離

80歳でのアルツハイマー病発症では50歳からAβの蓄積が始まり60歳ではすでにプラトーに達している。一方、タウは70歳から年齢依存的に蓄積が進行する。

(井原康夫、荒井啓行 著：アルツハイマー病、朝日新聞社、2007、東京より引用、一部改変)

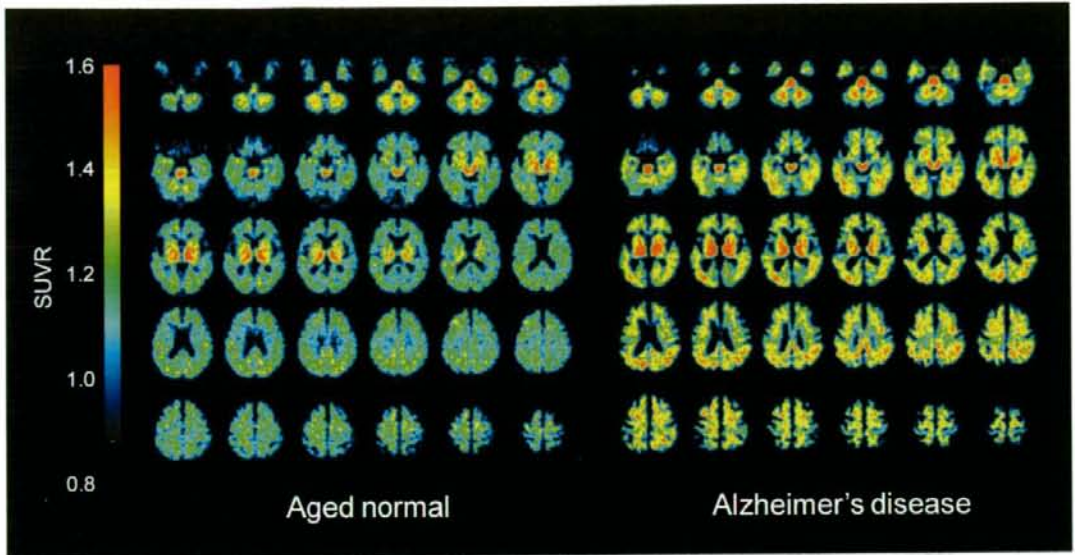


図2 健常高齢者 (Aged normal)、アルツハイマー病患者 (Alzheimer's disease) の ^{18}F FACT PET 画像 (投与後 10-30 分の SUVR 画像)

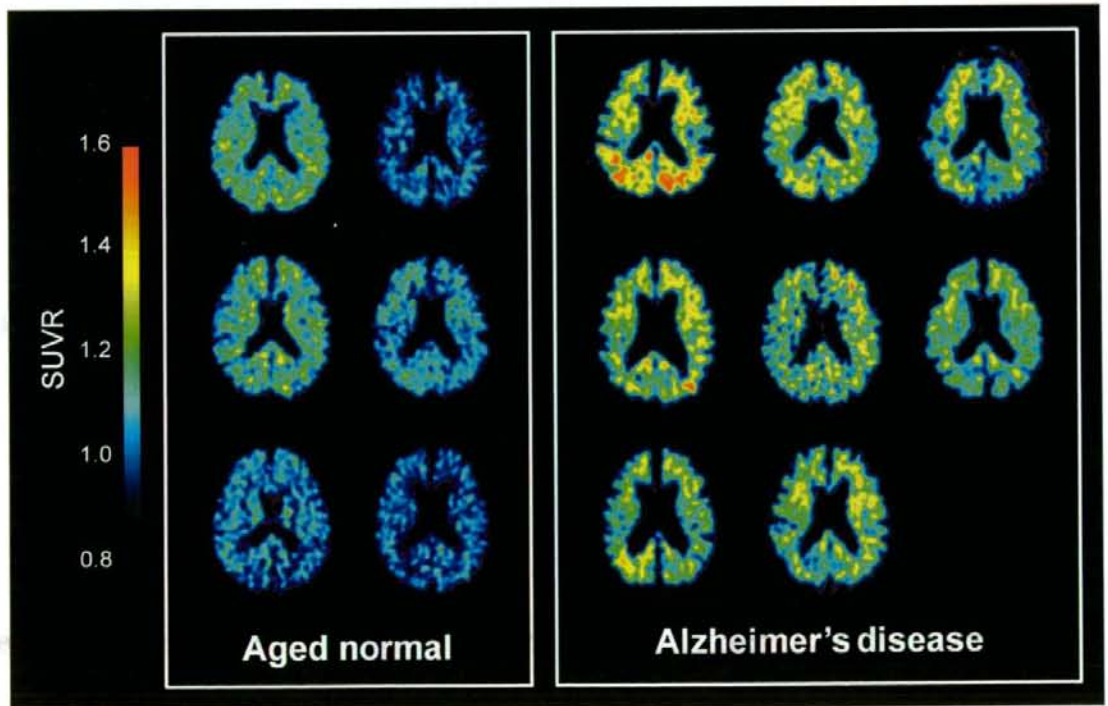


図3 全症例の ^{18}F FACT PET 画像 (投与後 10-30 分の SUVR 画像)

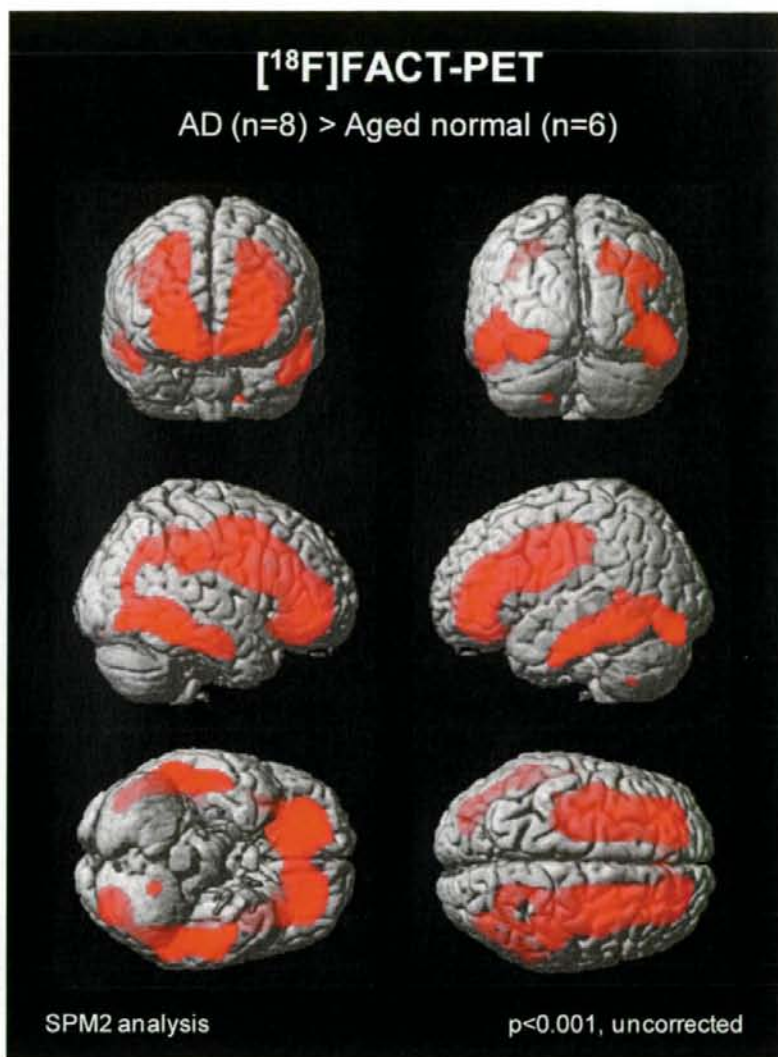


図4 [¹⁸F]FACT PET 画像の SPM 解析
AD 患者で有意な集積上昇を示した領域を赤色で示した (p<0.001, uncorrected)

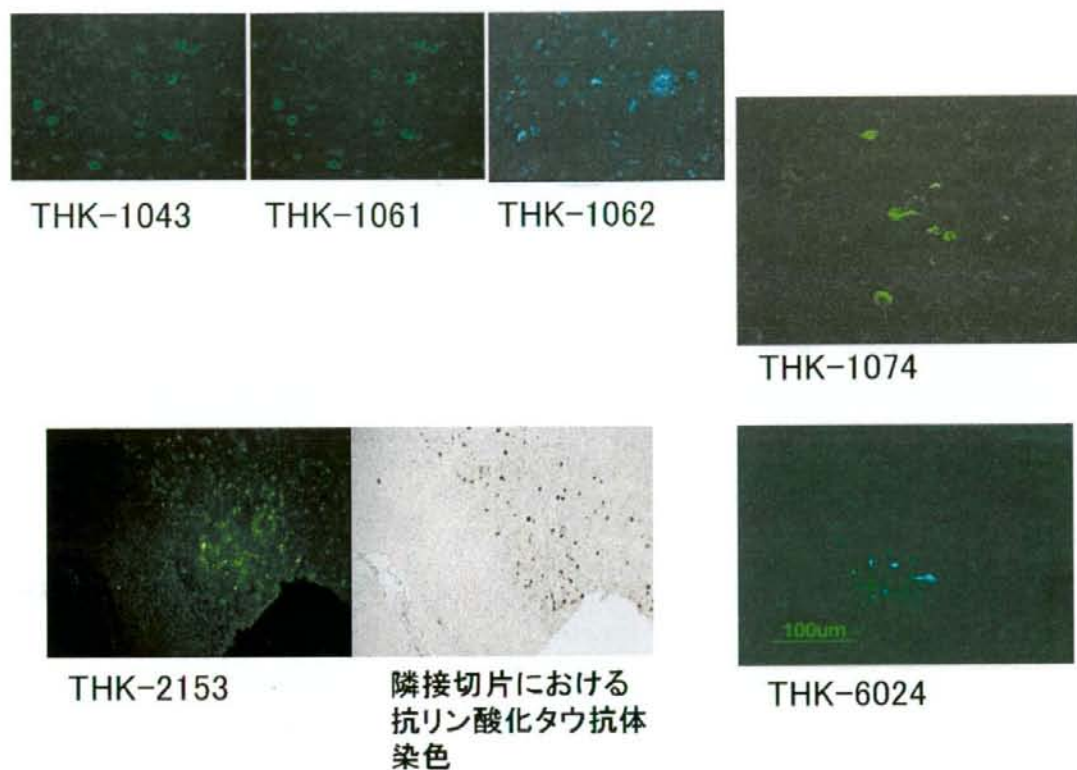


図5 AD患者脳切片における化合物の染色性

本図に示す化合物がタウ選択的染色性を示したが、その中でも THK-1074 および THK-2153 の選択性が特に優れていた