

200914003A

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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 里見 進

平成 22 (2010) 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. 分担研究報告書

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・・・・・・・・・・・・・・ 11
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・・・・・・・・ 27
後藤 昌史
3. 胎児心電図の研究開発と若手研究者の教育・・・・・・・・・・・・・・ 36
木村 芳孝
4. 分子生物学を基礎とした人工感覚器の研究開発と教育・・・・・・・・ 39
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・・・・・・・・・・・・ 43
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・・・・・・・・ 49
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
7. 脳血管再建に関する新しいデバイスの開発・・・・・・・・・・・・・・ 54
高橋 明

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・ 57

- IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・ 61

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 21 年度 総括研究報告書

実学的医工学教育・研究拠点育成

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しするための研究推進と、医工学研究を志す若手大学院生、企業の研究者にシーズの開発とともに臨床までもたらし努力の意識、すなわち「臨床研究までの障害を如何に克服するか」を教育することである。我が国は欧米に比し、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し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る。本事業においては、昨年度に「ハコ作り」を完了し、今年度は若手研究者や企業参画研究者といった「ヒト作り」を完了させている。今後、最終年度となる平成 22 年度には、本事業の集大成となる「モノ作り」へ向け、シーズ実用化の活動をさらに活発化させていく予定である。教育システムに関しては、実学的医工学教育を効果的に行うための斬新かつ実用的なプログラムの構築を行った。最大のポイントは、工学系研究者あるいは若手技術者といった参加者が、大学病院という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を構築した点である。このシステムは国内では他に類をみないため、大きな意義があるといえる。こういった 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、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・教授）

A. 研究目的

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。

初年度は、実学的医工学の教育研究拠点を築くためのシステム（ハコ作り）を各チームの実用的シーズ構築の実践と、アンケートによる統合・総括により推し進めた。その結果、若手工学研究者、企業研究者、専門医師などが主体となり今後探索臨床研究につながる可能性を有する15の有望な新規シーズを立ち上げるに至った。

本年度の目標は、この試験的なシステムを活用し、これらの有望なシーズを大きく発展させ探索臨床研究に結びつけるためのヒト作りである。具体的には、医療技術及び機器開発を実用化へ導く実践を行う中で、医工学を志す

学生または企業研究者に対して生命科学、医学、医療現場において役立つ医療機器開発に必要な知識と、患者を全人的に理解できる総合力を教育していく。また、前年度構築した研究開発教育システムの更なる洗練を行い、医工学分野の「インターン」教育システムの完成を目指していく。そして、最終的にそれらの成果を公開シンポジウムという形で現場へフィードバックしていく予定である。

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) シーズ開発若手研究者の育成

新たに提案された各シーズを、東北大学に設置されたトランスレーショナルリサーチセンターである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引き上げることを目的とし、一次試作以上の完成と動物実験など

による有効性・安全性の検証まで主体的に行なえるようにシーズ開発若手研究者の育成を行う。

(II) 実学的医工学センターシンポジウムの開催

得られた研究成果に関し、本申請事業にて開催を予定している実学的医工学センターシンポジウムの場にて公表し、開発システムのアピールを行うと同時に、協議を深めシステムの一層の効率化の足掛かりとする。

(III) “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

医療技術及び機器開発を実用化へ導く実践を行う中で、医工学を志す学生または企業研究者に対して生命科学、医学、医療現場において役立つ医療機器開発に必要な知識と、患者を全人的に理解できる総合力を教育する。また、前年度構築した研究開発教育システムの更なる洗練を行い、医工学分野の「インターン」教育システムを構築する。教育体制の整備において、大学病院における実際のベッドサイド研究を可能とす

るための前室の確保、患者へのマナー教育、清潔操作や感染対策といったこれまでにない斬新かつ実用的なカリキュラムの整備を新たな追加目標として設定する。

C. 研究結果

(I) シーズ開発若手研究者の育成

昨年度立ち上げた15の医工融合シーズにおいて、それぞれ若手研究者および企業参画研究者に主体的に取り組む場を設定し（下図）、立案から検証、出口まで一連の流れを体感する機会を構築した。これにより教育と研究の連携体制を樹立することができ、実学的医工学を実現していく一つの雛形を形成することができた。



(II) 実学的医工学センターシンポジウムの開催（添付資料）

添付資料に示すように、2010年3月24日、実学的医工学センターシンポジウムを開催した。本研究にて構築したシステムの報告を行い、出口を見据えた目的志向型の医工融合の重要性をアピールした。シンポジウムにおいては、特に参加する若手研究者へ出口を見据えたシーズ構築を実感してもらうことを目的に、厚生労働省医政局の担当官や既に多くの医工学シーズを実用化させている外部の研究者にも報告を頂き、有意義な協議の場を設定することができた。

(III) “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

大学病院という貴重な現場経験を通し、まず医工学シーズ創出の必要性・有用性を体感する機会を創出した。参加者の感想アンケートより、実際に体感することの重要性が改めて明らかとなった。実学的医工学教育を効果的に行うためのシステムとして、下図の様に一週単位で内科臨床・外科臨

床・予防医学・障害医学各分野をローテートするカリキュラムを構築し実施した。

	月曜日	火	水	木	金
午前	オリエンテーション 医療倫理 接遇・感染対策 同意書の記入	医工学概論 出江、阿部、福島、永富、担当教官と課題論文の設定 ISTUIによる自習 動物実験倫理	内科学実習 (阿部)	予防医学実習(永富)	外科学実習 (福島)
午後	障害医学系実習(出江)	ISTUIによる自習 知的財産	ISTUIによる自習 臨床研究と規制	ISTUIによる自習 未履	課題発表 討論 出江、阿部、福島、永富 修了証授与

本カリキュラムの設定により、以下の項目を効率よく習得することが可能となり、参加者からも好評であった。

- ①医療安全・接遇・医療倫理の学習
- ②臨床現場の体験
- ③医学研究分野の体験
- ④基礎・臨床論文の読解
- ⑤臨床研究の仕組みの理解

D. 考察

我が国は欧米に比し、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り、我が国の弱点を克服するためのシステム構築の雛形になり得ると考えている。

本事業においては、昨年度に「ハコ作り」を完了し、今年度は若手研究者や企業参画研究者といった「ヒト作り」を完了させている。今後、最終年度となる平成22年度には、本事業の集大成となる「モノ作り」へ向け、シーズ実用化の活動をさらに活発化させていく予定である。具体的には、少なくとも2つ以上のシーズを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。

教育システムに関しては、実学的医工学教育を効果的に行うための斬新かつ実用的なプログラムの構築を行った。最大のポイントは、工学系研究者あるいは若手技術者といった参加者が、大学病院という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を構築した点である。このシステムは国内では

他に類をみないため、大きな意義があるといえる。本事業における「ヒト作り」の工程を通し、大学病院とのスムーズな連携が構築され、今後の「モノ作り」を実施していく環境も整ったため、今後は広く参加者を募集し、プログラムを継続するとともに、参加者から教育者を輩出する再生産の仕組みを整えることが肝要であると思われる。本年度は、事業開始後初めて公開シンポジウムという形で成果の報告を行ったが、異なるシステムにおいて医工学の実用化を目指している外部研究者と意見を組み交わすことは双方にとって有益であることを実感したため、今後も本事業の成果を還元していくためにも、同様の機会を設けていきたいと考えている。

E. 結論

実学的医工学研究拠点において、若手研究者や企業参画者といった「ヒト作り」を行っていく上では、“目的志向型のチーム構築”、および“シーズの出口を如何に認識させるか”がキーワードであり、何より実際の診療現場を体感させることこそが最も肝要である

と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Brain death in combination with warm ischemic stress during isolation procedures induces the expression of crucial inflammatory mediators in the isolated islets

Saito Y, Goto M, Maya K, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, and Satomi S

Cell Transplantation :2010 in press

2. A novel predictive method for assessing the quality of isolated pancreatic islets using a scanning electrochemical microscopy

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

Transplantation Proc. 41 (1):311-313:2009

3. The influence of brain death on tissue factor expression in the pancreatic tissues and isolated islets in rats

Saito Y, Goto M, Maya K, Ogawa N, Fujimori K, Kurokawa Y, Satomi S

Transplantation Proc. 41 (1):307-310:2009

4. Superiority of fresh islets compared with cultured islets

、東京

(6) 臨床再開へ向けた膵島分離用酵素剤の比較検討

後藤昌史、山形洋平、渡邊君子、村山和隆、猪村武弘、稲垣明子、山谷英之、小川則彦、藤盛啓成、黒川良望、里見 進

第 37 回膵膵島移植研究会、2010, Mar 12-14、宇都宮

(7) 膵島分離用酵素剤の活性評価システムの構築

後藤昌史、山形洋平、國定孝夫、間塚風介、矢内耕二、永里敏秋、渡邊君子、村山和隆、猪村武弘、藤盛啓成、黒川良望、里見 進

第 37 回膵膵島移植研究会、2010, Mar 12-14、宇都宮

(8) 長期冷保存を伴う膵島移植を対象とした臓器保存溶液に関する検討

猪村武弘、後藤昌史、藤盛啓成、黒川良望、里見 進

第 37 回膵膵島移植研究会、2010, Mar 12-14、宇都宮

(9) 移植後早期膵島障害の抑制を目的とした新規プロトコールの有効性の評価および作用機序の解明

戸子台和哲、後藤昌史、稲垣明子、中西 渉、岡田則子、岡田秀親、里見 進

第 37 回膵膵島移植研究会、2010, Mar 12-14、宇都宮

(10) 細胞シートによる膵島の新規移植方法の検討

稲垣明子、後藤昌史、小林英司、大橋一夫、里見 進

第 9 回日本再生医療学会、2010, March 18-19、広島

(11) 膵島移植におけるトランスレーショナルリサーチ

後藤昌史、里見 進 (依頼講演)

第 4 回臓器保護と治療研究会、2010, Apr 8、仙台

G. 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

3. その他

なし

Takahashi H, Goto M, Ogawa N, Saito Y, Fujimori K, Kurokawa Y, Doi H, Satomi S

Transplantation Proc. 41

(1):350-351:2009

5. C5a inhibitory peptide combined with gabexate mesilate is a clinically available candidate for preventing the instant blood-mediated inflammatory reaction

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

Transplantation Proc. 41

(1):67-68:2009

6. ラット膵島移植モデルにおける移植前培養膵島に対する新鮮膵島の優位性の検証

高橋英幸、後藤昌史、小川則彦、藤盛啓成、黒川良望、土井秀之、里見 進
移植:44 (1):82-90:2009

2. 学会発表

(1) The impact of ischemic stress on the quality of isolated pancreatic islets

Masafumi Goto, Takehiro Imura, Akiko Inagaki, Norihiko Ogawa, Hideyuki Yamaya, Keisei Fujimori, Yoshimochi Kurokawa, Susumu Satomi

2009 International Pancreas and Islet Transplant Association, 2009, Oct 12-16, Venice

(2) A STRONG CANDIDATE APPROACH TO PREVENT THE INSTANT BLOOD-MEDIATED

INFLAMMATORY REACTION IN CLINICAL ISLET TRANSPLANTATION

Kazuaki Tokodai, Masafumi Goto, Akiko Inagaki, Wataru Nakanishi, Noriko Okada, Hidechika Okada, Susumu Satomi

2009 International Pancreas and Islet Transplant Association, 2009, Oct 12-16, Venice

(3) 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抑制

戸子台和哲、後藤昌史、稲垣明子、中西 渉、岡田則子、岡田秀親、里見 進
第 46 回補体シンポジウム、2009、Aug 21-22、福岡

(4) 臓器の阻血障害が膵島分離へ及ぼす影響に関する検討

後藤昌史、猪村武弘、稲垣明子、小川則彦、山谷英之、Feng Qiang、藤盛啓成、黒川良望、里見 進

第 45 回日本移植学会、2009, Sep 16-18、東京

(5) C5a を標的とした補体阻害ペプチド 導入による移植後早期膵島障害の抑制

戸子台和哲、後藤昌史、稲垣明子、岡田則子、岡田秀親、里見 進

第 45 回日本移植学会、2009, Sep 16-18

(添付資料)

近未来の高度医療の実現への スピードアップ

～東北大学における医工学の取組から～

文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」拠点形成採択事業

東北大学未来医工学治療開発センターシンポジウム

厚生労働省科学研究費補助金（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」成果発表シンポジウム

参加費無料

先着

200名様

※定員になり次第締め切らせて
いただきます。

日時：平成22年**3月24日**(水)

午後2時～午後5時30分

場所：長陵会館 記念ホール

基調講演

「高度医療評価制度から薬事承認へのロードマップ」

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療専門官 宮田 俊男

特別講演

「医工学技術を利用した再生医療の実現」

京都大学再生医科学研究所 教授 田畑 泰彦

TRC報告

「東北大学未来医工学治療開発センターにおける研究支援について」

東北大学未来医工学治療開発センター 客員教授 山口 拓洋

研究報告

「実学的医工学教育を考える -- 病院実習の経験から --」

東北大学大学院医工学研究科 教授 福島 浩平

「新規免疫抑制療法を併用する臨床臍島移植の開発」

福島県立医科大学臓器再生外科学講座 教授 後藤 満一

「生殖医療における超高感度細胞呼吸測定装置の臨床応用とTRCネットワーク」

山形大学大学院理工学研究科 教授 阿部 宏之

「胎児心電図の安定計測のためのアルゴリズム開発について」

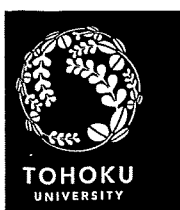
東北大学国際高等研究教育機構 教授 木村 芳孝

主催：東北大学未来医工学治療開発センター

共催：東北トランスレーショナルリサーチ拠点形成ネットワーク

◆参加申し込みに関するお問い合わせ…東北大学未来医工学治療開発センター（TRセンター）事務局

TEL：022-717-7122 FAX：022-717-7104 E-mail：trc@trc.med.tohoku.ac.jp



II. 分担研究報告書

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 21 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

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：アルツハイマー病の病理像であるアミロイドをイメージングする PET プローブ [¹⁸F]FACT については、平成 22 年度中のヒト臨床試験実施を目指して標識合成法の最適化を検討し、目標を達成した。同病のもう 1 つの代表的病理像である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・選択的にアルツハイマー病患者脳のタウ蛋白を染色したが、標識化合物を用いたオートラジオグラフィ、Tg マウスを用いたインビボタウイメージングにおいてもこの特性が確かめられた。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、タウに選択性の高いプローブを見出すことができた。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「アルツハイマー病の発症前診断」として「アルツハイマー病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なると考えられる。

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 Aβ またはタウの沈着を検出する PET プローブ、および光技術を用いて Aβ またはタウの沈着を検出する近赤外線蛍光プローブの開発に努めてきた。

まず、Aβ またはタウの沈着を検出する PET

プローブを用いた AD 診断のストラテジー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. これをプローブとして生体に静脈内投与する。
5. プローブは血液-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ーブは洗い流され、A β またはタウに結合したプローブのみが脳内に残る。
6. これを PET を使い、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ーブを用いた AD 診断のストラテジー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. これをプローブとして生体に静脈内投与する。
5. プローブは血液-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ーブは洗い流され、A β またはタウに結合したプロー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（蛍光プローブと 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、それぞれのプローブ開発の進捗度であ

るが、A β に結合する PET プローブ [^{18}F]FACT についてはその少数例のヒト探索的臨床研究結果を昨年度紹介したが、本年度は来年度に実施予定の東北大学病院における臨床試験を目指して標識合成法の最適化を実施した。

タウに結合する PET プローブについては 1-2 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ーブについては 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 プローブについては [^{18}F]FACT 標識合成法の進捗について述べた。また、タウに結合する PET プローブおよび A β またはタウに結合する近赤外線蛍光プローブについては、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 の平成 22 年度の臨床研究を目指した標識合成法の確立

A β に結合する PET プローブ [^{18}F]FACT についてはその少数例のヒト探索的臨床研究結果を昨年度紹介したが、本年度は来年度に実施予定の東北大学病院における臨床試験を目指して標識合成法の最適化を実施した。

2. タウに結合する PET プローブの開発

これまでに約 4200 化合物をスクリーニングした。

本プロー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その中から選出された 2 化合物につき以下の作用を検討した。

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、 [^{18}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。

タウが脳内に蓄積するタウ Tg マウスに [^{18}F]標識化合物を静脈内投与し、小動物用 PET を用いて画像を撮影した。

3. タウに結合する近赤外線蛍光プローブの開発

これまでに約 1000 化合物をスクリーニングした。

昨年度は A β に結合するプローブにつき報告したが、本年度は新たに見いだされたタウに結合する代表的プローブ THK-8XX につき、以下の検討を行った。

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で 10 分間染色し、蛍光顕微鏡で観察し長波長撮影用デジタルカメラ (Cool SNAP ES、ROPER SCIENTIFIC) で撮影した。

タウが蓄積する Tg マウスに THK-8XX を静脈内投与し、小動物用蛍光イメージング装置 (クレビボオプト、島津製作所) で観察した。

(倫理面への配慮)

AD患者脳標本を使用する場合、ヘルシンキ宣言を基準として倫理面に配慮し、東北大学医学部倫理委員会の承認を得た上で使用する。

新規標識プローブを用いた探索的PET臨床研究では「東北大学における新規PET薬剤の臨床開発の指針」に従って、東北大学放射性薬剤品質管理委員会、同放射性核種を用いる臨床研究委員会、同医学部倫理委員会の承認を得るとともに東北大学利益相反マネージメント委員会の承認を得た上で実施する。

また臨床研究においてはヘルシンキ宣言を基準として倫理面に十分配慮し、研究の目的、ご協力いただきたい内容、PET 検査の概要、予想される危険性・副作用、健康被害が生じた場合の補償、プライバシー (秘密) の保護、検査内容・結果の説明、研究結果の公表、利害関係 (利益相反)、問い合わせ・苦情の窓口等について患者様および家族に十分な説明を行うとともに「患者様とご家族へのご協力の同意文書」、または「被験者の方への協力の同意文書」に同意・署名 (インフォームド・コンセント) をいただいた上で実施する。

動物実験においては、東北大学における動物実験に関する指針 (S63.3.24) に従い、十分なる愛護精神をもってできるだけ動物に苦痛を与えぬように配慮する。放射性同位元素を取り扱う試験においては東北大学放射線障害予防規定 (H14.6.18) を遵守し、被曝および汚染の防護に努める。

C. 研究結果

1. [^{18}F]FACT の平成 22 年度の臨床研究を目

指した標識合成法の確立

A β に結合する PET プローブ [^{18}F]FACT の標識合成法については、本年度中にほぼその手法を確立した。

2. タウに結合する PET プローブの開発

AD 患者脳切片における非標識 THK-5X3X の染色性、同切片のオートラジオグラフィにおける [^{18}F]THK-5X3X 集積像、同オートラジオグラフィ試験にブロッキング試験の結果から見て非標識および [^{18}F]標識 THK-5X3X はタウ特異的・選択的な親和性を有することが、確かめられた (図 2-4)。

またタウが脳内に蓄積するタウ Tg マウスに [^{18}F]THK-5XX を静脈内投与し、小動物用 PET を用いて試験では、 [^{18}F]THK-5XX はワイルドタイプマウス脳に比し、より選択的にタウ Tg マウス脳に集積することが確認された (図 5)。

3. タウに結合する近赤外線蛍光プローブの開発

AD患者脳切片におけるTHK-8XXの染色性を検討したところ、同プローブは比較的選択的にタウを染色した (図6)。

タウが蓄積する Tg マウスに THK-8XX を静脈内投与し、小動物用蛍光イメージング装置観察した試験では、蛍光強度は脊髄 > 延髄 > 大脳の順であった。これはこの Tg マウスにおいて知られているタウ蓄積度のそれに一致していた (図 7)。

D. 考察

A β に結合する PET プローブ [^{18}F]FACT の標識合成法については、本年度中にほぼその手法を確立した。平成 22 年度は東北大学病院において臨床研究を実施する予定である。

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治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平行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-8XXは蛍光の波長、タウに対する親和性、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

[タウイメージング用PETプローブおよびタウ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。

なお、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) Okamura N, Shiga Y, Furumoto S, Tashiro M, Tsuboi Y, Furukawa K, Yanai K, Iwata R, Arai H, Kudo Y, Itoyama Y, Doh-ura K: In vivo detection of prion amyloid plaques using [11C]BF-227 PET. *Eur J Nuc Med*.37.934-941.2010
- 2) Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Iwata R, Takahashi S, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y : In vivo visualization of {alpha}-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy.brain. *Brain*. Doi:10.1093/ brain/awq091 (2010)
- 3) Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Waragai M, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H.: Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: comparison to FDG-PET. *J Neurol*. Doi10.1007/ s00415-009- 5396-8 (2009)
- 4) Waragai M, Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Funaki Y, Kato M, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H.: Comparison study of amyloid PET and voxel-based morphometry analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 285. 100-105.2009
- 5) Fujiwara H, Tabuchi M, Yamaguchi T, Iwasaki K, Furukawa K, Sekiguchi K, Ikarashi Y, Kudo Y, Higuchi M, Saïdo TC, Maeda S, Takashima A, Hara M, Yaegashi N, Kase Y, Arai H.: A traditional medicinal herb *Paeonia suffruticosa* and its active constituent 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-beta-D-glucopyranose have potent anti-aggregation effects on Alzheimer's amyloid beta proteins in vitro and in vivo.. *J Neurochem*.1009. 1648-1657.2009
- 6) Okamura N, Fodero-Tavoletti MT, Kudo Y, Rowe CC, Furumoto S, Arai H, Masters CL,

Yanai K, Villemagne VL.: Advances in molecular imaging for the diagnosis of dementia. Expert Opin. Med. Diagn. 3.705-716.2009

- 7) Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Okamura N, Furumoto S, Rowe CC, Kudo Y, Masters CL, Cappai R, Yanai K, Villemagne VL : In vitro characterisation of BF227 binding to alpha-synuclein/Lewy bodies. Eur J Pharmacol. 617. 54-58..2009
- 8) 荒井啓行、岡村信行、藁谷正明、古川勝敏、谷内一彦、工藤幸司: アルツハイマー病の病態とバイオマーカー開発. 日薬理誌. 135.3-7. 2010
- 9) 工藤幸司: アミロイドーシスの分子イメージング. In”アミロイドーシス UPDATE”企画 山田正仁. 医学のあゆみ. 299 巻. 第 5 号 p 430-435. 2009 年.医歯薬出版、東京

2. 学会発表 (国内学会)

- 1) 工藤幸司: タウイメージング. 第 28 回日本認知症学会(シンポジウム). 2009 年 11 月 20 日~11 月 22 日. 仙台市東北大学百周年記念会館
- 2) 藁谷正明、岡村信行、古川勝敏、谷内一彦、工藤幸司、荒井啓行: 軽度認知障害の予後予測における BF227-PET と MRI の比較検討. 第 28 回日本認知症学会. 2009 年 11 月 20 日~11 月 22 日. 仙台市東北大学百周年記念会館
- 3) 岡村信行、古本祥三、荒井啓行、谷内一彦、工藤幸司: 神経原線維変化を検出する 18F 標識 PET プローブの開発. 第 28 回日本認知症学会 (ポスター). 2009 年 11 月 20 日~11 月 22 日. 仙台市東北大学百周年記念会館
- 4) 古本祥三、岡村信行、工藤幸司、谷内一彦: ポジトロン標識アミロイド画像化プローブの開発研究. 第 37 回薬物活性シンポジウム. 2009 年 10 月 9 日. 仙台市東北薬科大学
- 5) 杉健太郎、岡村信行、石井賢二、石渡喜一、伊藤健吾、加藤隆司、鷲野谷利幸、工藤幸司、谷内一彦: 【11C】BF227-PET によるアルツハイマー病早期診断法の多施設共同臨床試験. 第 49 回日本核医学会学術総会. 2009 年 10 月 1 日-3 日. 旭川市民文化会館
- 6) 岡村信行、古本祥三、田代学、古川勝敏、杉健太郎、船木善仁、岩田錬、荒井啓行、

工藤幸司、谷内一彦: アルツハイマー病診断における[18F]FACT-PET の有用性の検討. 第 49 回日本核医学会学術総会. 2009 年 10 月 1 日-3 日. 旭川市民文化会館

- 7) 杉健太郎、岡村信行、石井賢二、石渡喜一、伊藤健吾、加藤隆司、工藤幸司、谷内一彦: [11C]BF227 を用いたアツルハイマー病早期診断法の多施設共同臨床試験. 日本分子イメージング学会 第 4 回総会・学術集会. 2009 年 5 月 14 日・15 日. 東京学術総合センター

(国際学会)

- 1) Sugi.k, Okamura.N, Furumoto.S, Tashiro.M, Furukawa.K, Funaki.Y, Arai.H, Kudo.Y, Iwata.R, Yanai K: [18F]FACT PET is Useful for Noninvasive Detection of Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. THE EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE. 2009 年 10 月 9 日-4 日. スペイン バルセロナ
- 2) Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Funaki Y, Kikuchi A, Shiga Y, Furukawa K, Arai H, Doh-ura K, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. : [11C]BF-227 PET Study in Protein Conformational Diseases.. THE EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE. 2009 年 10 月 9 日-4 日. スペイン バルセロナ
- 3) Arai H, Fujiwara H, Tabuchi M, Yamaguchi T, Iwasaki K, Furukawa K, Sekiguchi K, Ikarashi Y, Kudo Y, Yaegashi N, Kase Y: A traditional medicinal herb Paeonia suffruticosa and its active constituent 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-β-D-glucopyranose have potent anti-aggregation effects on Alzheimer's amyloidβ proteins in vitro and vivo. ICAD: International Conference on Alzheimer's Disease. 2009 年 7 月 11 日-16 日. オーストリア ウイーン
- 4) Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H : PET imaging for mild cognitive impairment with FDG and beta-amyloid tracer, 11C-BF-227. ICAD: International Conference on Alzheimer's Disease. 2009 年 7 月 11 日-16 日. オーストリア ウイーン
- 5) Okamura N, Kikuchi A, Takeda A, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y: Noninvasive Detection of α-synuclein Deposits In Human Brain Using [11C]BF-227-PET. ICAD : International Conference on Alzheimer's Disease. 2009 年 7 月 11 日-16 日. オーストリア ウイーン

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

3. その他

なし

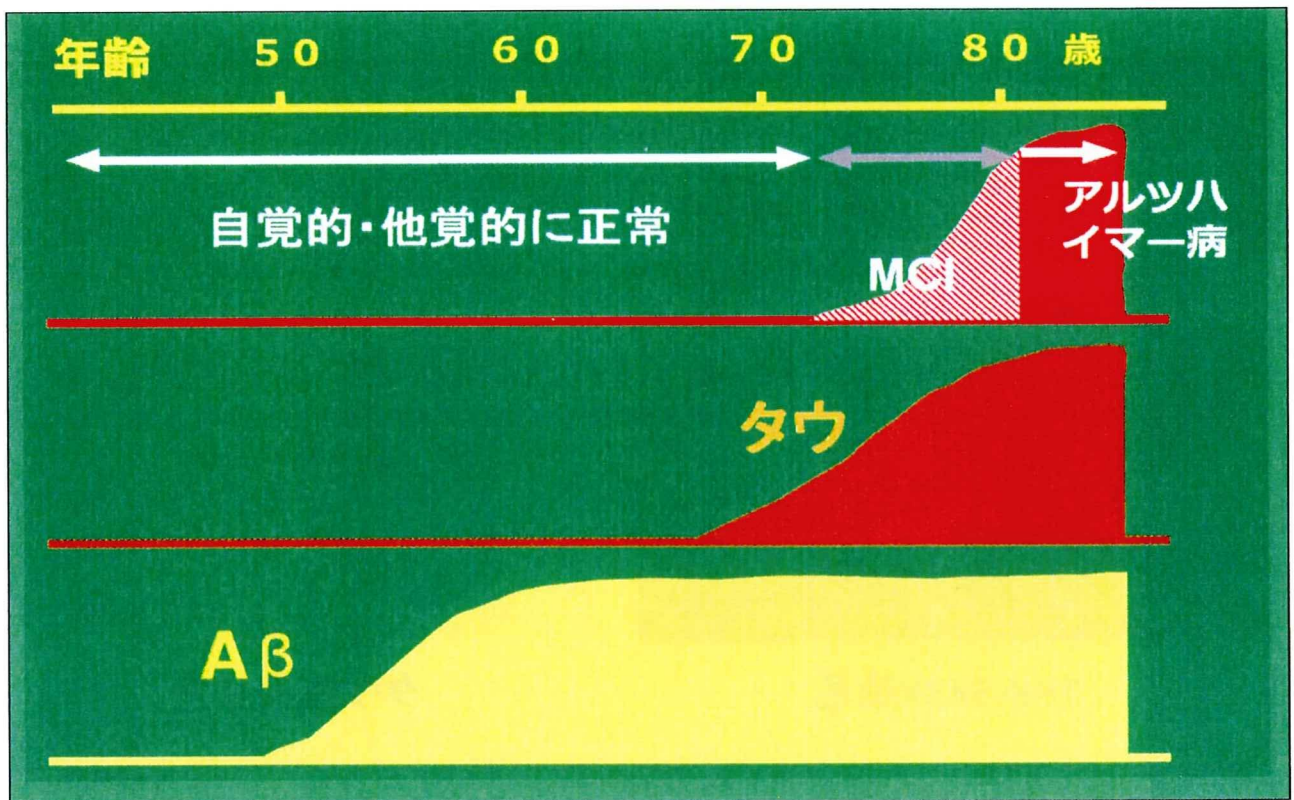


図 1.アルツハイマー病における臨床像と病理像の乖離

80 歳でのアルツハイマー病発症では 50 歳から $A\beta$ 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)