

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 脂肪酸放射標識化合物を用いた脳組織再生の画像診断技術の確立
プロジェクトリーダー	: 日本メジフィジックス株式会社
所属機関	
研究責任者	: 森田光洋（神戸大学）

1. 研究開発の目的

頭部外傷や脳血管障害などに伴う脳傷害における脳組織再生を画像化するための技術を開発する。脳傷害の病態は急性期(数日以内)の組織変性と亜急性期(数週間から数ヶ月)の組織再生に分けられる。従来の治療は急性期の神経保護が中心であったが、骨髄間葉系幹細胞(Mesenchymal stem cell、以下MSC)の移植など、組織再生を促進する治療が近年急速に発展しつつある。こういった再生医療の実用化には、移植効果が高い、組織再生早期を検出する診断技術が不可欠であることが、多くの臨床研究において示唆されている。本研究開発は、先行する A-STEP 探索タイプにおいて示唆された、放射性脂肪酸標識化合物(以下「放射性脂肪酸」)の再生型活性化アストロサイトへの集積を利用した、脳組織再生を画像化のPOC 確立を目的として行われた。

2. 研究開発の概要

①成果

既存の SPECT 診断薬 ^{123}I -BMIPP や、独自に開発した PET プローブ ^{18}F -BMFA などの放射性脂肪酸を用いて、独自に開発した脳組織再生モデルである光傷害マウスにおける、脳組織再生部位の画像化を試みた。また、この画像化と MSC 移植による脳組織再生促進効果の相関性を検討した。いずれの脂肪酸関連標識化合物も、摘出臓器を用いた *ex vivo* イメージングでは、実用性に十分なシグナル強度で脳組織再生部位を標識した。しかし、 ^{123}I -BMIPP は頭皮、 ^{18}F -BMFA は頭蓋への非特異的な集積が障害となり、*in vivo* の画像化には成功しなかった。一方、これら放射性脂肪酸の脳組織再生部位への集積は、MSC の治療効果予測に有効であることが実証された。

研究開発目標	達成度
①BMIPP を用いた脳組織再生の画像化における定量性の実証	①再生型活性化アストロサイトの増殖と脳組織再生に不全をきたす遺伝子改変マウスに光傷害を作成し、BMIPP による脳傷害部位の標識が、脳組織再生と相関していることが定量的に実証された。
②BMIPP の画像と MSC の治療効果における相関の実証	②①と同じ遺伝子改変マウスでは、MSC の脳組織再生促進効果が低いことから、BMIPP による標識が MSC の治療効果と相関することが実証された。
③脳梗塞モデルにおける有用性の実証	③④が成功しなかったため、実施にいたらなかった。
④ <i>in vivo</i> 画像における頭皮シグナルの除去	④BMIPP による脳傷害部位の標識を、 <i>in vivo</i> で画像化することを試みた。BMIPP の皮膚などへの非特異的な蓄積が、画像解析などでは解決できない障害となることが判明した。この問題は、脳に対する頭皮の体積比率が高い、マウス特有である可能性が高い。

⑤BMIPP の PET プローブ化	⑤ 脂肪酸を基本骨格とした PET プローブ ^{18}F -BMFA 及び ^{18}F -BMFA22 を設計し、放射化学的純度約 96%、放射化学的収率約 68%で標識できる条件を確立した。これらの PET プローブを用いて、PET イメージングを試みた。摘出組織を用いた ex vivo イメージングでは、臨床における有用性を示唆する画像が得られた。しかし、分解産物が頭蓋に著しく蓄積したため、in vivo では画像化が困難であることが判明した。
--------------------	--

②今後の展開

本研究を実用化するには、非特異的な集積などを改善した新たな放射性脂肪酸の開発が不可欠であることが明らかとなった。今後は、化合物の合成展開を行うとともに、代謝安定性などの評価系を確立し、実用に適した標識化合物を開発する。医療機器開発を実施する場合は、日本メジフィジックスの子会社であるエヌ・エム・ピー ビジネスサポート株式会社が分担し、標識化合物の合成装置を医療機器として開発する。再生治療開発企業との共同開発体制も視野に、早期の臨床応用を目指していく。

3. 総合所見

一定の成果は得られており、イノベーション創出が期待される。

脳傷害に対する脂肪酸放射標識化や既存の標識薬の組織再生の定量化を示唆する結果が得られたが、画像化の確立やプローブ開発にはいたらなかったのは残念である。臨床ニーズがあることから、目標達成に向けた具体的な計画の検討を望む。