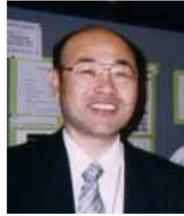


# アルツハイマー病の新規 MR 画像診断薬を開発

育成研究：JSTイノベーションプラザ・サテライト滋賀 平成 18 年度採択課題  
「アルツハイマー病の新規 MR 画像診断薬の開発」



代表研究者：〔滋賀医科大学・分子神経科学研究センター 教授  
遠山 育夫〕

## ■ 研究概要

本研究では、MR(核磁気共鳴)画像診断装置により診断可能なアルツハイマー病 MR 画像診断薬の開発を行った。その結果、230 個以上の合成展開化合物をスクリーニングし、有望な新規化合物 34 個を特許出願した。なかでも Shiga-Y5 は老人斑に結合し強いフッ素 NMR 信号を示し、アルツハイマー病モデルマウスでの老人斑の画像化に成功した。

## ■ 研究内容、研究成果

現在日本には約 200 万人の認知症患者が存在し、その約半数がアルツハイマー病とされている。しかし、いまだに有効な診断方法がない。現在、脳内アミロイド ペプチドに選択的に結合するポジトロン断層撮影法(PET)による画像診断法の研究が進められている。しかし、PET は放射性核種を用いるため放射線障害による副作用が懸念されるとともに、サイクロトロン施設が必要で試薬が高価になる。そこで、放射性核種を用いないMR 画像診断法の開発が望まれている。本研究では、フッ素 MR 画像法という最先端の技術を駆使し、アルツハイマー病 MR 画像診断薬の開発を行った。その結果、230 種類以上の化合物をスクリーニングし、有望な新規化合物 34 個を特許出願した。なかでも、Shiga-Y5 は先行薬の 10 倍以上の強いフッ素 NMR 信号を出し、アルツハイマー病モデルマウスで老人斑の画像化に成功した。Shiga-Y5 の脳内移行率は約 4%で、老人斑結合後に速やかに体外に排泄された。細菌を用いた復帰突然変異試験やラットやマウスを用いた安全性試験の結果、Shiga-Y5 の安全性は高く変異原性もないと考えられた。加えて、Shiga-Y 系化合物は、アルツハイマー病の原因物質であるアミロイド ペプチド凝集体に対してエノール型で結合し、ケト型で遊離するという優れた性質をもち、アルツハイマー病の画像診断薬として優れるのみならず、互変異性を利用した体外診断薬への展開も可能である。ケト・エノール互変異性を利用した画像診断薬や体外診断薬という発想はこれまでなく、新しい創薬理論を提出するものとして特許出願するとともに国際学術誌で発表した。老人斑の画像化をより高感度に可能にするためのフッ素 MR 画像診断用の装置の改良や新しい測定法の開発も行い、国際学術誌に論文発表した。アルツハイマー病の非侵襲的な画像診断法の開発は世界的な競争にある中で、フッ素 MR 画像技術によるアミロイドイメージングは、我が国がリードしている分野のひとつである。近い将来に予想されている高磁場 MR 画像装置の臨床現場への導入に備え、フッ素 MR 画像という次世代 MR 画像技術によるアルツハイマー病の診断薬をわが国で開発しておくことは、国際競争に打ち勝つためにも重要と考える。

## ■ 今後の展開、将来の展望

医薬品の開発には、多額の資金やノウハウが必要であり、企業パートナーとして参画した石原産業株式会社のみでは、臨床開発が困難であった。そこで、当初の申請段階から、3 年目に製薬企業等のパートナー企業を探すことを計画に掲げた。その目的で応募した第 10 回バイオビジネス JAPAN では奨励賞を獲得するなどの評価を得た。その結果、製薬企業 1 社が開発パートナーとして参画してくれることとなった。今後は、企業パートナーと相談しながら、試薬の臨床試験に向けて、まずは動物を用いた前臨床試験を実施する予定である。また、Shiga-Y 系化合物は、アミロイド ペプチド凝集体にエノール型で結合し、ケト型で結合しないという性質を持ちアルツハイマー病の体外診断薬としての付加価値がある。そこで、画像診断薬開発のリスクを軽減するため、アルツハイマー病の新しい体外診断薬として早期の実用化を図ることも目指す。今後、文部科学省プロジェクト経費「統合的分子イメージングを用いた神経難病の画期的な診断・治療法の開発」により実用化研究を継続する。なお、医薬品開発には多額の研究費を必要とすることから、更なる資金確保に向けて努力中である。

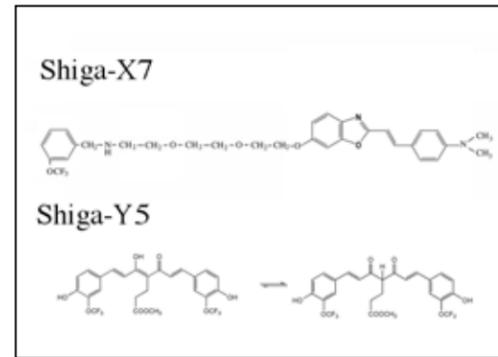


図 1. Shiga-X7 と Shiga-Y5 の構造式。Shiga-Y5 には互変異性があり、エノール型とケト型をとる。約 230 種類以上の化合物をスクリーニングし、有望な新規化合物 34 個を見出し特許出願した。

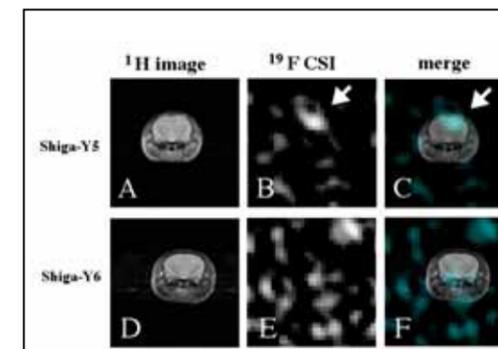


図 3. 脳移行率の高い Shiga-Y5(A, B, C)と低い Shiga-Y6(D, E, F)によるアルツハイマー病モデルマウス老人斑の MR 画像。A, D は <sup>1</sup>H 画像、B, E は <sup>19</sup>F 画像、C, F は両者の合成写真。Shiga-Y5 で MR 画像化が成功(矢印)。

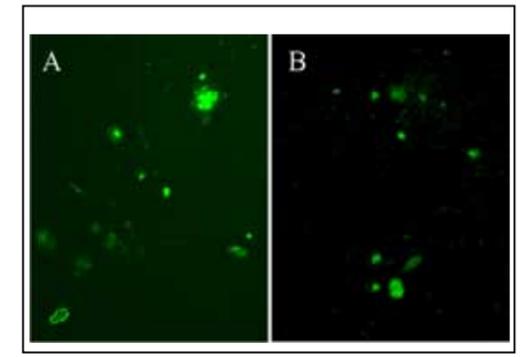


図 2.アルツハイマー病モデルマウスの老人斑に結合した Shiga-X7(A)と Shiga-Y1(B)。モデルマウスの静脈内に投与した開発化合物は、脳に入って老人斑に結合して特徴的な蛍光を発する。

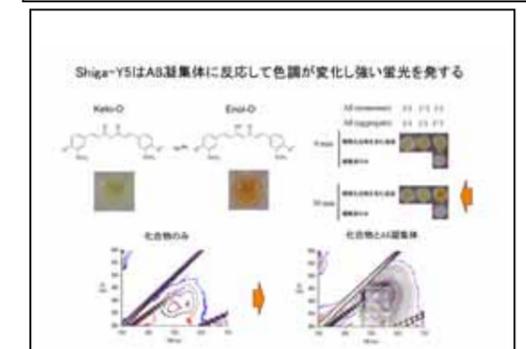


図 4. Shiga-Y5 によるアミロイドβペプチド(Aβ)凝集体の検出反応。Shiga-Y5 は Aβ 凝集体が存在するとケト型からエノール型に変化して結合し、赤色に変色するとともに強い蛍光を発する。モノマーとは反応しない。新しい創薬理論として特許出願した。

## ■ 研究体制

### ◆ 代表研究者

〔滋賀医科大学・分子神経科学研究センター 教授 遠山育夫〕

### ◆ 研究者

遠山育夫(滋賀医科大学) 森川茂廣(滋賀医科大学) 田口弘康(滋賀医科大学) 漆谷真(滋賀医科大学) 白井伸明(滋賀県工業技術総合研究センター) 岡田俊樹(滋賀県工業技術総合研究センター) 平尾浩一(滋賀県工業技術総合研究センター) 加藤雅也(石原産業株式会社) 加藤文法(石原産業株式会社) 佐野光夫(石原産業株式会社) 森野久弥(石原産業株式会社) 木村博彦(石原産業株式会社) 中野一朗(石原産業株式会社) 吉田稚加子(石原産業株式会社) 岡田隆士(石原産業株式会社) 雨坪知音(JST 研究員) 柳沢大治郎(JST 研究員)

### ◆ 共同研究機関

科学技術振興機構、滋賀医科大学、滋賀県工業技術総合研究センター 石原産業株式会社

## 研究期間

平成 19 年 4 月 ~ 平成 22 年 3 月