

平成 20 年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名： 株式会社ミッド研究所

研究リーダー所属機関名 : 名古屋大学

課題名： 脳腫瘍のアルキル化抗癌剤耐性タンパク活性の PET イメージング診断法の開発

1. 顕在化ステージの目的

アルキル化抗癌剤の不活化酵素である MGMT の臨床診断マーカーとしての位置づけを明確にすること、および MGMT PET プローブの診断薬としての価値を見出すことを目的とする。本ステージにおいては、MGMT 酵素活性測定方法の検討を行い、酵素阻害活性を指標に選択した化合物(非標識体)のプロファイルを明らかにするために、薬物動態、代謝プロファイルの確認、初期安全性評価等を実施するとともに PET 標識化の検討を実施して、PET 標識体の有用性を検証する。

2. 成果の概要 研究実施者の完了報告書より抜粋

大学の研究成果

新たに構築した CEQ8000 を用いてキャピラリー中の蛍光を検出する簡便でスピーディーな評価法を確立し、PET プローブの探索において種々合成された O6-メチルベンジルグアニン誘導体の中から、最も優れた阻害活性を有するリード化合物として O6-(m-メチル)ベンジルグアニンを創出した。さらに本化合物の標識体合成の前駆体として 9-Boc-O6-(m-tributyltinbenzyl)guanine の合成法および非標識体の反応条件の最適化を行った。PET 標識体合成法を確立したことより、現在ポジロン標識に取り組んでいる。今後 PET イメージングにより動物体内の薬物動態を明らかにする予定であるが、PET イメージング診断法の開発に向けて大きな1歩を踏み出せたと確信する。

企業の研究成果

PET 核種標識リガンド作製におけるリード化合物 p-MeBG、および m-MeBG について、薬物動態、脳・脳脊髄液への移行性の検討を行った。p-MeBG と比較して、m-MeBG はラット静脈内投与において血漿中での安定性が高かった。また、脳、脳脊髄液内への移行が確認された。Ames 試験等の初期安全性試験も問題がなく、リード化合物として優れた化合物であることが示唆された。今後、強力な MGMT 阻害活性を有し、安全性に懸念の少ない新規誘導体の創出が期待される。残念ながら研究期間内で ¹¹C 標識化 PET プローブの合成および画像解析には至らなかったが、今後の課題として捉えている。

3. 総合所見

概ね期待通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。アルキル化抗がん剤耐性タンパク MGMT の簡便な評価系と脳内移行性が示唆される PET プローブのリード化合物が見いだされた。今後の発展が期待される。