

研究成果展開事業 産学共創基礎基盤推進プログラム

「ヒト生体イメージングを目指した革新的バイオフォトニクス技術の構築」

中間評価結果

1. 研究課題名

蛍光標識グルコース法による体内診断用プローブの開発

2. 研究代表者

山田 勝也 (弘前大学 医学研究科 准教授)

3. 研究概要

がんの画像診断法として放射性標識ブドウ糖（グルコース）を利用したPET（陽電子断層法）が用いられているが、小さながんの早期発見が困難であることに加えて、個々の細胞の違いを見分けられないなどの短所があり、微小ながんを明瞭に可視化して細胞を評価する方法が求められている。蛍光標識グルコース誘導体を生体内に適用してがん細胞の正確な可視化を実現し、がんの早期発見や診断精度の飛躍的向上を目指す。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

ヒト生体内投与時の安全性に優れた蛍光標識グルコース誘導体について、これまでに研究してきた誘導体をさらに改善し、緑色蛍光標識 L-グルコース (2-NBDLG) と赤色蛍光標識 L-グルコース (2-TRLG) を開発した。これらの同時投与により、より有効ながん細胞の内視的蛍光観察の見通しを得た。また、青色蛍光標識により、緑色や赤色とは異なった細胞機能を可視化できるようになれば、応用範囲が広がる可能性を秘めている。

D-L グルコースの取り込まれ方に着目した研究はユニークである。L グルコースの腫瘍細胞への取り込みが、腫瘍細胞のどのようなトランスポーターの性質によるのかを解明し、L-グルコース誘導体の輸送機構についての基礎研究の新しい分野の発展にも寄与し、貢献できることを期待する。

体内診断薬の開発はハードルが高いが、2つの試験を経て順調に研究が進められている。毒性試験の結果を得つつ、実践的に、胃がん発症マウス、胆道がん発症ハムスターモデル、膀胱がん発症ラットモデルなどの *in vivo* での病理診断を実施し、候補化合物の有効性の実証と新しい開発の取り組みも実施している。

安全性の検討に対して、GLP 規範に則った単回投与毒性試験を実施し、臨床試験に向けた取り組みを着実に進めていることから本プロジェクトの目標である臨床応用の実現へ大いに

期待できる検討を実施している。モデルマウスの提供や客観的な有効性評価など、グループ以外の意見や助言を取り入れ、目標以上の成果が得られている。

他研究施設との共同研究や企業とも積極的に共同して優れた進捗を見せている。極めて実用化の見通しが良い課題であり、企業側からの協力体制が構築しやすい利点がある。

2件の特許出願を行っており、知的財産権の確保適切になされている。JSTの「特許群支援」も活用しており、他の研究課題グループへのよい手本となっている。

産業化に向けて企業と連携した活動は本プロジェクトの趣旨であり、大いに勧められるところではあるが、共同研究の実施に当たってどのようなルールになっているか、成果が顕著なだけに明確にして置く必要を感じる。

4-2. 今後の研究に向けて

生体解析への有用なツールとして様々な応用が考えられ、期待が膨らむ。ヒト用診断薬として実用化へ向けての課題としては、2つの診断用薬剤を使う事のメリットがデメリット（医療経済的な側面等）を上回ることができるかの検討も必要と考える。

蛍光色素の検討結果から、近赤外化は難しいということだが、利用している波長帯により利用部位が限定される可能性があり、医療機器メーカーの立場からは、近赤外の蛍光に変更できないものかと思われる。最初の適用疾患の選択が重要だと考える。

薬事承認の点を考えると海外企業にも目が向くと思うが、日本企業への移転を優先することを希望する。

実用化に向け、多くのリソースの活用、共同研究が行われているようであり、本プロジェクト予算で実施されている研究内容との線引きを明確にすることを望む。臨床評価へ向けた体制構築も進めており素晴らしい。

4-3. 総合評価

総合評価 S

研究開始 2 年において、臨床試験にクリアし得る蛍光スペクトルの異なる候補化合物を決定し、イメージング結果と病理組織検査結果の対応関係より、その有効性を示した。学術的な成果だけでなく、知的財産権の確保も適切に行われており、産学連携に有効なものである。

成果は目標以上であり、実用化が視野に入りつつある。日本発の素晴らしい研究開発である。今後さらに研究開発を加速すべき課題である。

また、学内のみならず、外部機関、産業界へも積極的に働きかけ、開発の加速に向けた連携を広げている。実用化に向けて今後の臨床応用が大いに期待される。

以上