

未来社会創造事業 探索加速型
「世界一の安全・安心社会の実現」領域
終了報告書(探索研究)

H30年度 終了報告書

平成29年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：村瀬 研也]

[大阪大学国際医工情報センター・特任教授]

[研究開発課題名：認知症ゼロ社会の実現に向けた未病検診サービス]

実施期間：平成29年11月1日～平成31年3月31日

§ 1. 研究実施体制

【記載例】

(1)「研究開発代表者」グループ(研究機関名)

- ① 研究開発代表者:村瀬 研也 (大阪大学国際医工情報センター、特任教授)
- ② 研究項目
 - ・MPI システムの開発
 - ・画像再構成技術の開発
 - ・診断試薬の検討
 - ・生体安全性の検証

(2)「研究開発」グループ(研究機関名)

- ① 主たる共同研究者:一柳 優子 (横浜国立大学大学院工学研究院、准教授)
- ② 研究項目
 - ・MPI 用磁気ナノ微粒子の開発
 - ・アミロイド β プローブの結合検討
 - ・血中分散性の検討

(3)「研究開発」グループ(研究機関名)

- ① 主たる共同研究者:正山 祥生 (日本メジフィジクス株式会社研究・事業開発部、マネジャー)
- ② 研究項目
 - ・アミロイド β プローブの開発

(4)「研究開発」グループ(研究機関名)

- ① 主たる共同研究者:佐藤 伸治 (三菱電機株式会社先端技術総合研究所電機システム技術部、部長)
- ② 研究項目
 - ・MPI 機器ハードウェアの全体設計
 - ・MPI 装置の製造販売
 - ・コイル・電源の設計開発

(5)「研究開発」グループ(研究機関名)

- ① 主たる共同研究者:塚田 啓二 (岡山大学大学院自然科学研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・MPI 受信システムの開発
 - ・高感度磁気計測
 - ・高感度磁気センサーの開発

(6)「研究開発」グループ(研究機関名)

- ① 主たる共同研究者:富山 貴美 (大阪市立大学大学院医学研究科、教授)
- ② 研究項目

- ・モデルマウスを用いた BBB 通過の検証
- ・アミロイド β 特異的結合性の検証
- ・診断試薬の効果検証

(7)「研究開発」グループ(研究機関名)

- ① 主たる共同研究者: 嶋田 裕之 (大阪市立大学大学院医学研究科、特任教授)
- ② 研究項目
 - ・生体安全性の検証
 - ・臨床試験
 - ・超早期診断サービスの構想実現

§ 2. 研究実施の概要

本研究開発では社会問題となっている認知症による国民の不安を払拭すべく、認知症の「超早期未病検診・治療統合サービス」を提案する。本サービスを実現する上で達成すべき POC は、認知症を発症する遙か前の超早期段階で脳内の微小変化を検出することである。そして、予防・治療処置を施すための最適な治療方法を提供することである。認知症発症の遙か前の超早期予防治療を施すことで、新たに認知症を発症する患者をゼロに近づけることが、本研究開発後に実現する「世界一の安全・安心社会」である。

我々の「超早期未病検診・治療統合サービス」の実現のためには認知症ステージの定量的把握を可能とする、手軽な診断技術が必要である。さらに、認知症の各ステージに応じた有効な治療方法の確立が必要である。

上記を達成するための大前提として、未病者に対して、低侵襲でかつ脳内に蓄積する認知症の原因物質の空間分布を高感度にイメージング可能な技術を確立する必要がある。我々は、本研究開発にて、上記サービス実現へ向けてアルツハイマー型認知症の原因物質であるアミロイド β ($A\beta$) 蛋白の高感度検知に対して、磁気ナノ微粒子イメージング (Magnetic Particle Imaging, MPI) を開発する。

探索研究の中では、POC 実現のボトルネックとなる診断薬としての磁気ナノ微粒子の開発に注力し、以下の課題を検討した。

- 1) 血液脳関門 (Blood Brain Barrier, BBB) を通過可能な磁気ナノ微粒子を創出する。
- 2) $A\beta$ 蛋白に特異的に結合するプローブを選定し磁気ナノ微粒子と結合させる。

上記課題は、本質的な課題であるが極めて難易度が高い。特に、10nm 以上の粒径を持つ磁気ナノ微粒子を脳内へ移行させることは、世界的に見ても報告例が少なく、1年余りの短期間で実現することはリスクの高い課題である。そこで、探索研究の中で、磁気ナノ微粒子の脳内移行に関する文献調査等を実施し、新たなアプローチとして経鼻投与による脳内移行及び超音波照射により発生するマイクロバブルを用いた BBB 開口を検討した。以下に主な研究実施内容の概略を記す。

A. 磁気ナノ微粒子の開発

機能性磁気ナノ微粒子の開発

従来の酸化鉄以外の新規磁気ナノ微粒子に対して、組成を変えずに粒径を変化させる方法を開発し、三菱電機で保有する MPI 用磁気信号検出装置にて磁気ナノ微粒子の粒径依存性を確認した。

磁気ナノ微粒子の脳内移行の検討

BBB 通過可能な磁気ナノ微粒子を創出するため、磁気ナノ微粒子の表面修飾について検討した。磁気ナノ微粒子の表面をポリエチレングリコール等で修飾する、或いは超音波照射によるマイクロバブルを用いた BBB 開口方法を検討し、血液脳関門 in vitro 再構成モデル(BBB キット)にて、BBB 通過検証を行った。また、経鼻投与による磁気ナノ微粒子の脳内移行を新たなアプローチとして検討し、動物用核磁気共鳴イメージング(MRI)装置や超電導量子磁気計測法(SQUID)を用いて脳内移行を確認した。

アミロイド β 結合用プローブの開発

アミロイド β 蛋白と特異的に結合するプローブを選定し、磁気ナノ微粒子との結合を検討した。磁気ナノ微粒子とプローブの結合はフーリエ変換赤外分光法等による構造評価により行った。また、抗アミロイド β 抗体との結合についても検討した。結合の検証は動的光散乱法等を用いて行った。さらに、創生された磁気ナノ微粒子をアルツハイマー病モデルマウスの脳切片に添加し、ベルリンブルー染色を行ってアミロイド β 繊維からなる老人斑との特異的結合を確認した。

B. 診断装置の開発

MPI の高感度化と受信システムの開発

超早期のアミロイド β 蛋白の蓄積を検知するために、MPI の高感度化の要素検討を実施した。大阪大学、三菱電機で保有する MPI 装置及び MPI 原理検証装置の高感度化に対する基本検討(磁気信号処理法、受信コイルの最適化、画像取得法)を並行して行った。さらに、本格研究へ向けて、MPI の高感度磁気センサーを利用した磁気計測方法の基本コンセプトを検討した。