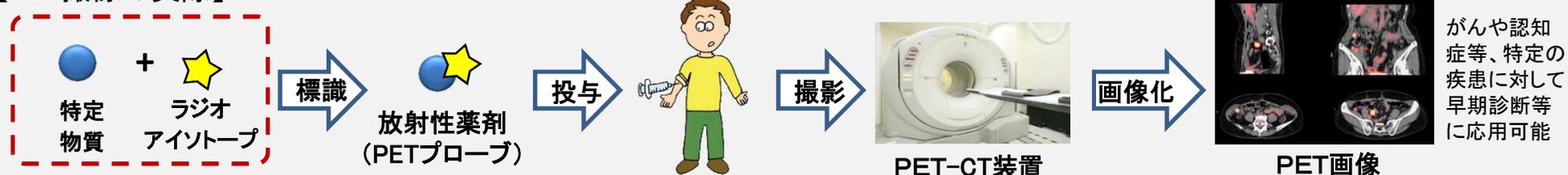


# 分子イメージング研究戦略推進プログラムの概要

## 背景

分子イメージングとは、特定物質を生体内の病変部等に対して分子レベルで反応させ、画像化する医療技術である。中でも、PET(ポジトン・エミッション・トモグラフィ)は主に形態を観察するCTやMRI等と違い「質的診断が可能」であることから、現在ではがん診断で保険収載される等、既に実用化されている。今後、新たなPETプローブ(薬剤)開発により、超早期画像診断や予防への応用、医薬品開発等が可能になる等、臨床展開が最も期待される。

### 【PET撮像の実際】



## 本プログラムの目的

本プログラムは、PET技術を応用し、新たなPETプローブ(薬剤)の研究開発とヒトでのPOC(Proof of Concept)を取得することにより、がんや認知症を対象とした疾患病態解明や革新的診断治療法を確立するとともに、医薬品開発における創薬候補物質の標識化による薬物動態評価や薬効薬理評価等を可能とする新たな創薬プロセス技術を確立することを目的とする。

### 基礎的研究

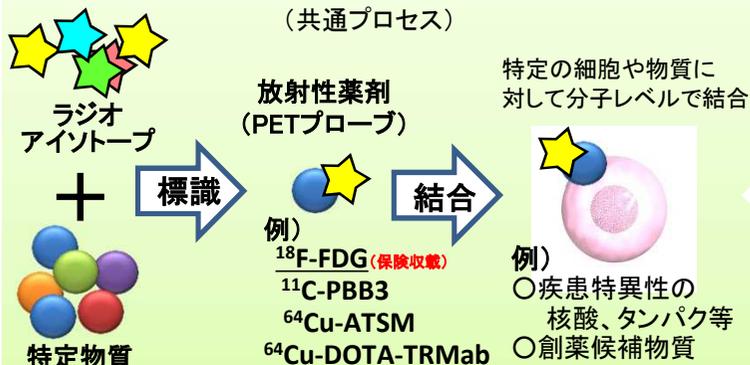
### 動物でのPOC取得

### ヒトでのPOC取得

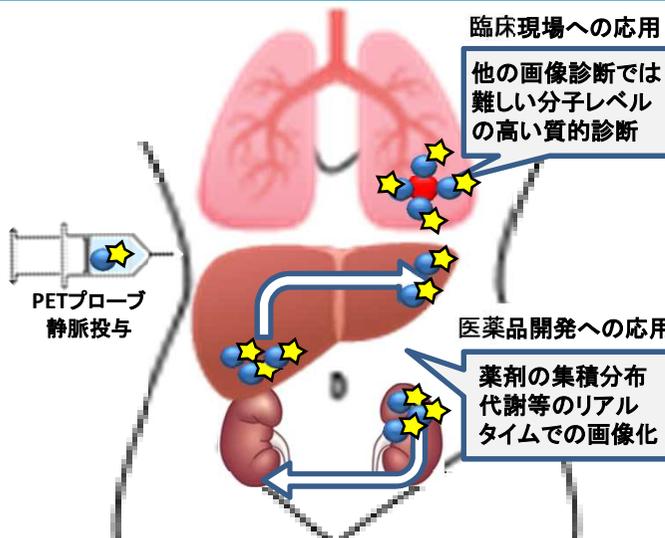
### 臨床応用

#### 【PETプローブ開発】

(共通プロセス)



各疾患研究及び創薬開発に応じた特定物質と各アイソトープの組み合わせと最適化



#### I 臨床現場への応用

- 難治性がんの超早期診断
  - がんや認知症の進行度・重症度診断
  - 他の画像診断では得られない高い質的鑑別診断等
- 現場ニーズに見合った画像診断

#### II 医薬品開発への応用

- ヒトの生体を用いた薬物動態評価
  - ヒトの生体を用いた薬効薬理評価
- 非臨床試験を廃した創薬プロセスの効率化と質の向上を目指す

# 分子イメージング研究戦略推進プログラムの概要

## これまでの取り組み

### ○第1期プログラム

(平成17～21年度):

- ・分子イメージング研究の基盤技術開発、施設・設備整備、人材育成を行う研究拠点を設置。特に、大学等との共同研究を実施し、分子イメージング研究分野でオールジャパン研究体制を構築。

### ○第2期プログラム

(平成22～26年度):

- ・社会的ニーズの高いがんと認知症の研究分野に重点化
- ・がんと認知症の機能解明を促進し、革新的早期診断・治療技術の実用化に向けたPOC (Proof of Concept) 取得を目標に推進。

#### 創薬候補物質探索拠点

理化学研究所

ライフサイエンス技術基盤研究センター



共同研究



大学等

#### PET疾患診断研究拠点

放射線医学総合研究所

分子イメージング研究センター

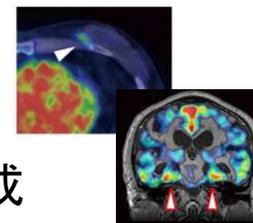


共同研究



大学等

- ・がん分野と認知症分野に重点化
- ・臨床に向けたPOC取得
- ・若手研究者に対する高度専門人材育成

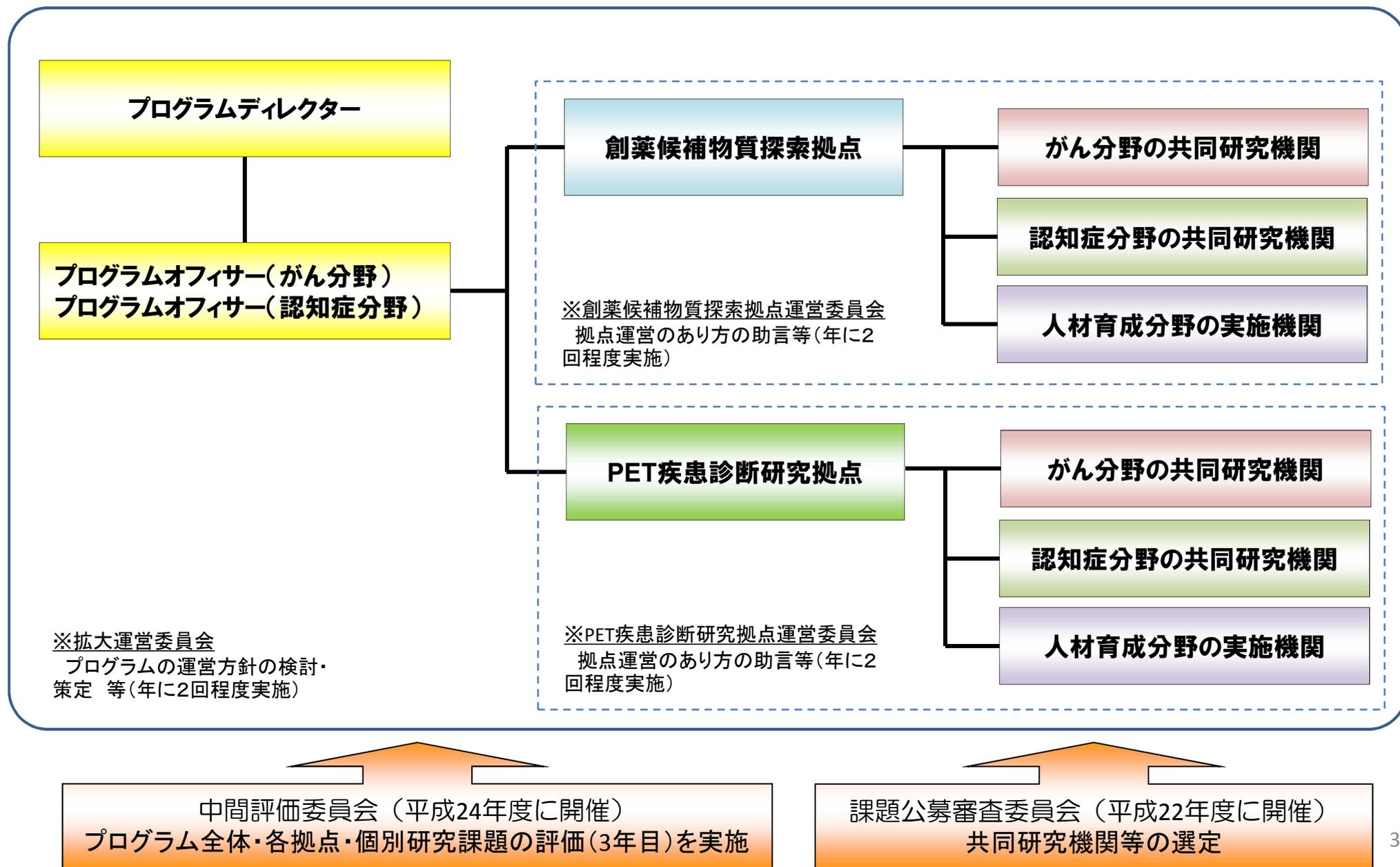


臨床現場への応用

医薬品開発への応用



# 分子イメージング研究戦略推進プログラムの実施体制

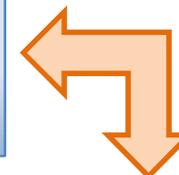
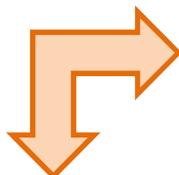


# 創薬候補物質探索拠点の実施体制



## 創薬候補物質探索拠点

独立行政法人 理化学研究所  
研究代表者名 中核拠点長: 渡辺 恭良



### がん分野

#### がん分野A



抗がん抗体の適合性評価のための分子イメージング臨床研究

研究代表者:  
国立がん研究センター  
田村 研治

#### がん分野B



癌幹細胞を標的とした  
癌根絶療法の創出

研究代表者:  
北海道大学  
近藤 亨  
研究分担者:  
国立がん研究センター  
栗原 宏明  
研究分担者:  
愛知県がんセンター  
谷田部 恭

### 認知症分野

#### 認知症分野A



認知症用の炎症PET  
プローブの臨床開発

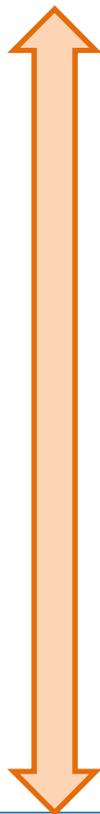
研究代表者:  
先端医療振興財団  
千田 道雄  
研究分担者:  
神戸大学  
山本 泰司

#### 認知症分野B



分子イメージングによる  
タウ凝集阻害薬開発

研究代表者:  
京都大学  
萩原 正敏  
研究分担者:  
大阪市立大学  
三木 隆巳  
研究分担者:  
東京医科歯科大学  
細谷 孝充  
研究分担者:  
国立長寿医療研究センター  
滝川 修



### 人材育成分野

岡山分子イメージング高度専門人材育成事業 研究代表者 岡山大学 谷本 光音  
小動物から霊長類までのPET研究人材育成 研究代表者 浜松医科大学 間賀田 泰寛

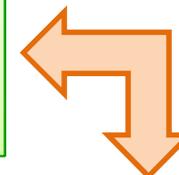
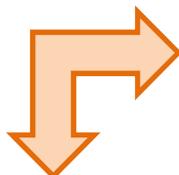


# PET疾患診断研究拠点（放射線医学総合研究所）の実施体制



## PET疾患診断研究拠点

独立行政法人 放射線医学総合研究所  
研究代表者名 中核拠点長: 藤林 康久



### がん分野

#### がん分野C



難治性がん治療に向けた機能画像法の開発

研究代表者:  
福井大学  
岡沢 秀彦  
研究分担者:  
国立がん研究センター  
藤井 博史  
研究分担者:  
横浜市立大学  
立石 宇貴秀

#### がん分野D



新しい細胞塊培養による  
癌難治性部位の探索

研究代表者:  
大阪府立成人病センター  
井上 正宏  
研究分担者:  
東京工業大学  
蓮池 利章  
研究分担者:  
奈良先端科学技術大学院大学  
矢野 重信

### 認知症分野

#### 認知症分野C



特異的プローブによる  
タウおよびアミロイドβ  
蓄積メカニズムの解明

研究代表者:  
東北大学  
工藤 幸司

#### 認知症分野D



アミロイドβ代謝・蓄積  
と炎症反応の相互作用  
の解明

研究代表者:  
理化学研究所  
西道 隆臣



### 人材育成分野

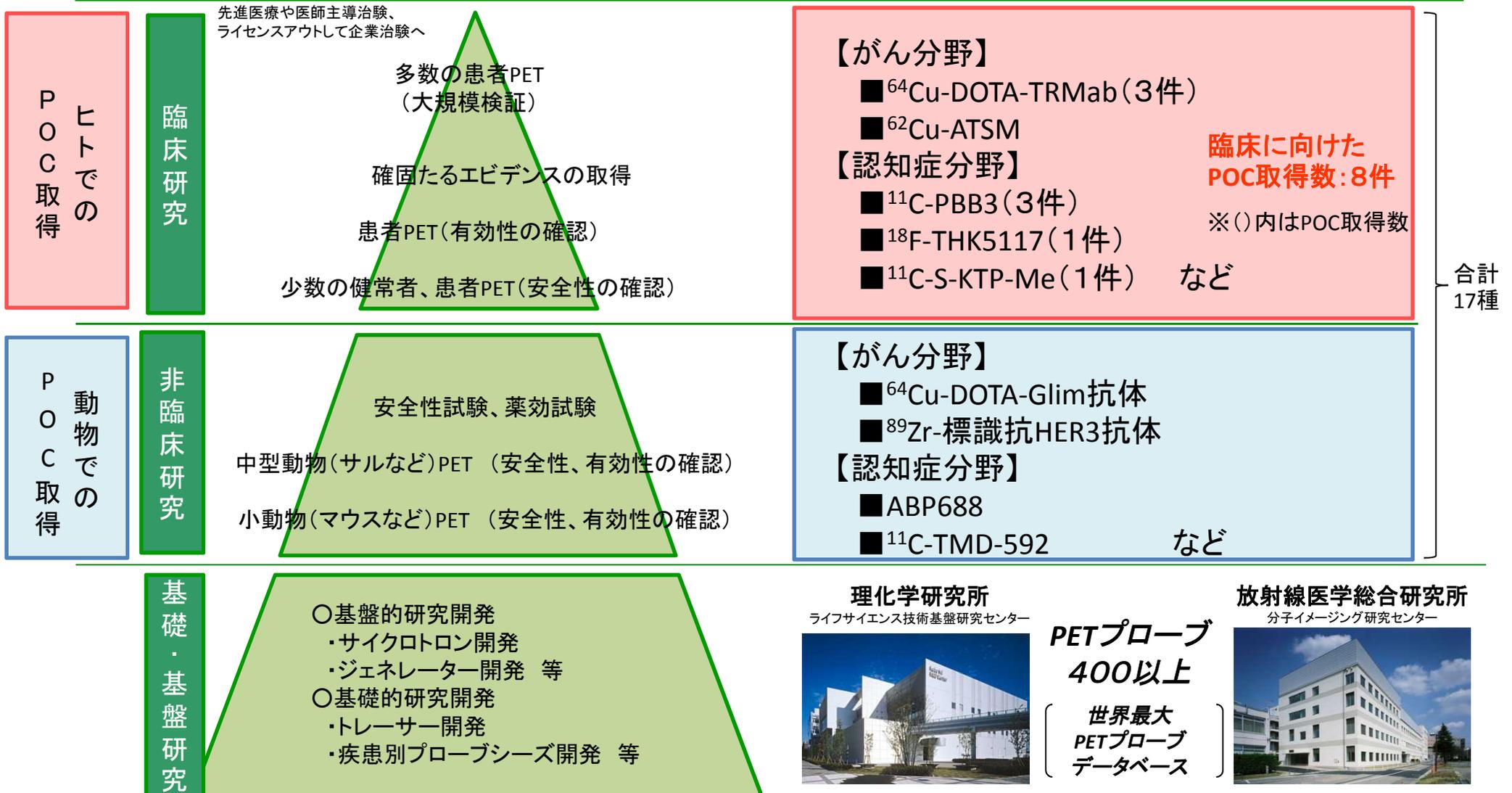
医薬理工連携によるPET教育研究拠点形成 研究代表者 大阪大学 畑澤 順  
連携大学院による組織融合的研究教育の推進 研究代表者 東北大学 谷内 一彦  
医薬工連携を活かしたPET専門家人材育成拠点 研究代表者 北海道大学 玉木 長良



# がん分野・認知症分野における主な成果

## 医療現場への実装

## PETプローブ開発の進捗状況



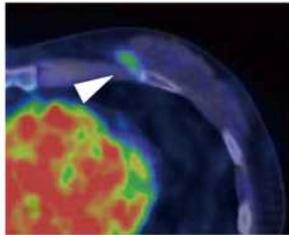
※ステップは上に進む一方向とは限らず、より良いプローブを得るために非臨床研究、臨床研究の結果を基礎・基盤研究にフィードバックする(下に降りてくる)こともある。また、全てのステップを踏むとは限らず、これ以外のステップを踏むこともあり、1つのステップにかかる時間や内容にも幅がある。

# がん分野における成果①

## 抗体医薬の患者適合性に資するPET研究

従来の針生検に代わる非侵襲のPETイメージングで抗体医薬の選択適合性判定に資するPET研究

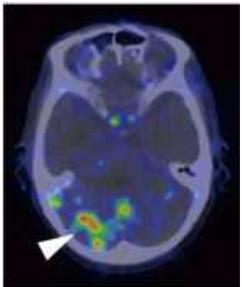
### HER2陽性乳がんの原発巣をPETイメージングにより捉える事に成功



HER2陽性乳がん患者に、開発したPETプローブ( $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-TRMab)を静脈注射しPET検査を実施した。その結果、左乳房の原発巣の位置に一致したシグナルを観察した(矢印)。なお、左下の赤い部分は血中のシグナル(心臓)を示す。

がん治療に用いる抗体量の1/5,000でイメージングを達成=安全

### HER2陽性乳がんの脳転移をPETイメージングにより捉える事に成功



$^{64}\text{Cu}$ -DOTA-TRMabの体内動態を全身にわたって追跡したところ、脳転移が疑われるシグナルを観察した(矢印)。

#### <今後の方向性>

がん種類別の早期診断のみならず、新規抗体医薬の開発ツールとしての応用を目指す。

## 分子イメージング技術を用いたがん幹細胞のイメージング

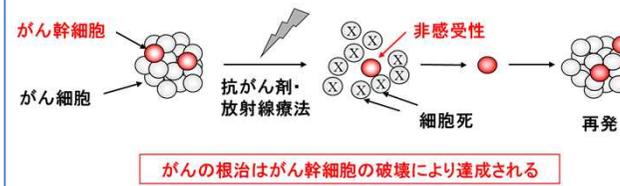
現在がん幹細胞をターゲットとした新薬の開発が進んでいる

「がん幹細胞」の特異的な検出が適正な評価に必要かつ

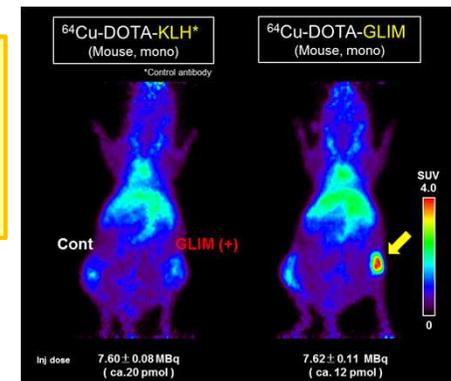
ごく少数しか存在しないがん幹細胞を高感度に検出する事が必要

分子イメージングを用いたがん幹細胞イメージングの開発を実施

### がん幹細胞とは



### マウスにおいて、がん幹細胞をPETイメージングにより、特異的に捉える事に成功(矢印)



#### <今後の方向性>

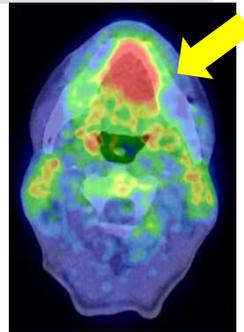
がん幹細胞イメージングに関する基盤技術の開発が進行、ヒトでのPOC取得を目指す。

# がん分野における成果②

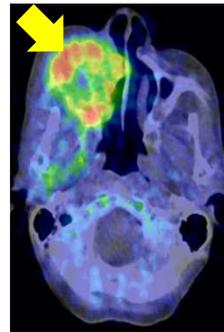
がんの難治性の原因とされる、がん内部の低酸素領域を捉えるPETプローブの研究の推進

## <sup>62</sup>Cu-ATSMによる低酸素領域画像化

(<sup>62</sup>Cu:半減期約10分の画像化用核種)



口腔底がん  
<sup>62</sup>Cu-ATSMが多く集まる  
→ 予後不良  
(良くなる可能性が低い)

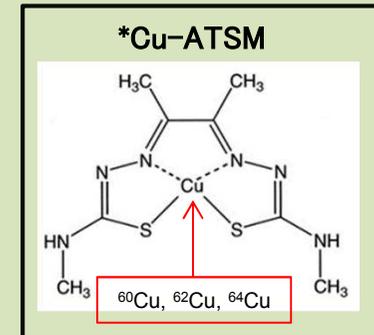


右上顎がん  
<sup>62</sup>Cu-ATSMがあまり集まらない  
→ 予後良好  
(良くなる可能性が高い)

<sup>62</sup>Cu-ATSMが多く集まるがんは予後不良である  
→ がん内部の低酸素部位はがんの治りにくさの要因となる

## \* Cu-ATSMとは

- 低酸素領域に集積するプローブ
- 様々な銅の放射性同位元素で標識可能



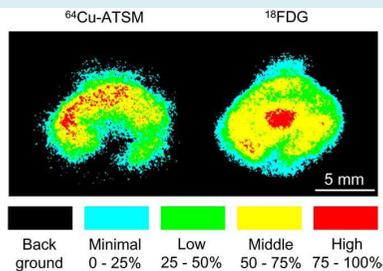
\*Cu-ATSMが多く集まる領域は低酸素でがん幹細胞が多い

難治がん治療へ

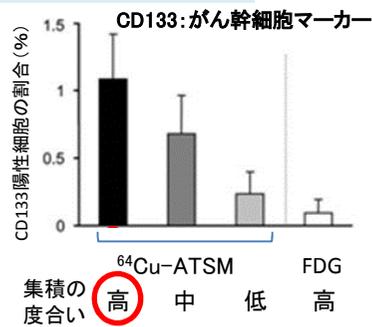
## <sup>64</sup>Cu-ATSMによる低酸素領域の治療研究

治療量の<sup>64</sup>Cu-ATSMの投与により: (<sup>64</sup>Cu:半減期約13時間、放射線治療に適した核種)

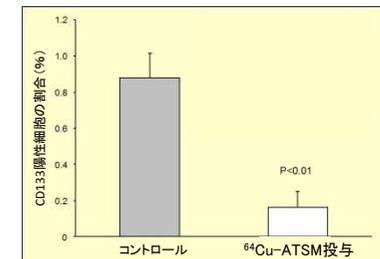
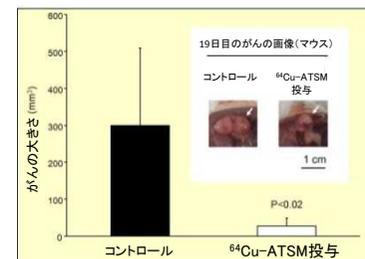
がんが明らかに小さくなった がん幹細胞が減少した



マウスに移植したがん内部のプローブの分布



<sup>64</sup>Cu-ATSMが集まる低酸素領域には治りにくいがんの原因とされるがん幹細胞が多数存在する



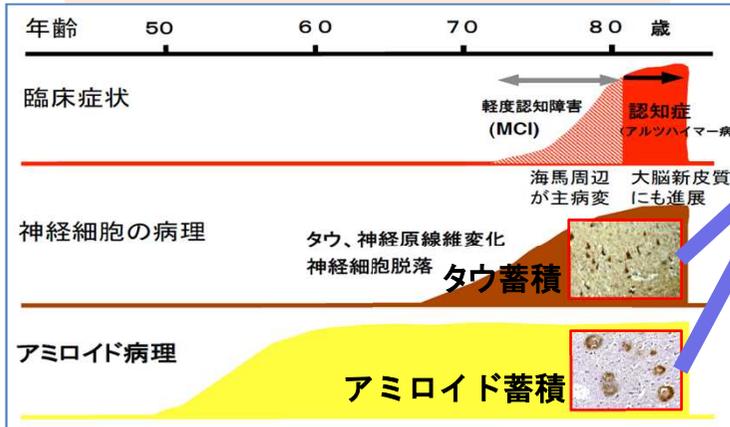
<sup>64</sup>Cu-ATSMは、がん幹細胞にも有効な治療法として期待される

難治がんの悪玉細胞(低酸素細胞・がん幹細胞)の画像化と治療効果を確認

# 認知症分野における成果①

## 認知症の神経細胞死に密接に関わるタウタンパク質を画像化するPETプローブの開発

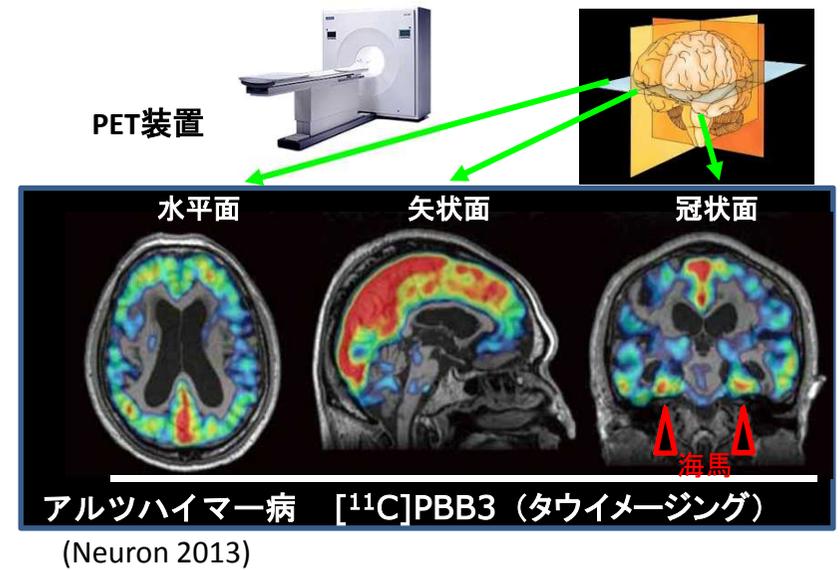
### 認知症の脳内に蓄積する異常タンパク



生体脳で画像化

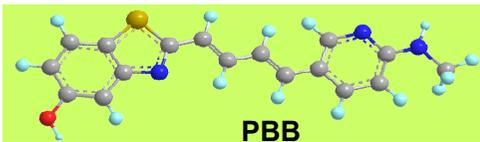
異常タンパクの蓄積の有無や蓄積場所の違いにより、多様な認知症を診断・鑑別

### ヒトで脳内タウ病変を明瞭に画像化



### プローブの開発

ヒトやモデルマウスの脳切片を用いて、いかなる構造の薬剤が様々なタウ病変に結合するか、**構造-活性相関から化合物を選択**

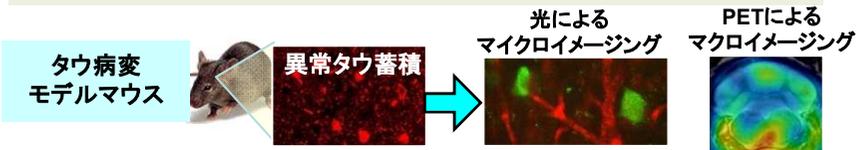


タウ病変に強く結合する低分子化合物の基本構造について特許を出願。

国際出願日: 2012年12月21日 国内特許登録日: 2013年11月29日  
国際出願番号: PCT/JP2012/83286 国内登録番号: 特許第5422782号

### マウスで脳内タウ病変を明瞭に画像化

生きた脳で薬剤がタウ病変に結合することを証明

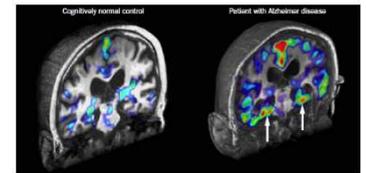


神経細胞死を伴う認知症を含む精神・神経疾患の根本治療法の開発につながるバイオマーカーとして期待され、国内外での多施設共同研究が開始されている

### RESEARCH HIGHLIGHTS

ALZHEIMER DISEASE  
[11C]PBB3—a new PET ligand that identifies tau pathology in the brains of patients with AD

Researchers from Japan and the USA have developed a new PET radioligand that can be used to detect tau deposits in the brains of living individuals. This approach could provide important insights into an aspect of the Alzheimer disease (AD) process that has not previously been amenable to *in vivo* analysis. "Recent failures in clinical trials of anti-amyloid-β (Aβ) treatments, as exemplified by Aβ immunotherapies, have led to a view that these therapies do not suppress AD progression unless the drugs [also] diminish tau pathologies," explains Makoto Higuchi, who led the study. "On



出典: Nature Reviews Neurology 9, 599 (November 2013)

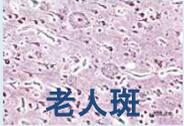
認知症の診断における画期的な成果として紹介される

認知症に密接に関わるタウタンパク質の画像化に成功 → 実証的臨床研究へ移行

# 認知症分野における成果②

## アルツハイマー型認知症の進行過程

1) アミロイドβの蓄積

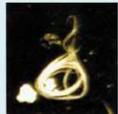


2) 脳内炎症  
ミクログリア活性化

3) タウリン酸化酵素の亢進

4) リン酸化タウの蓄積

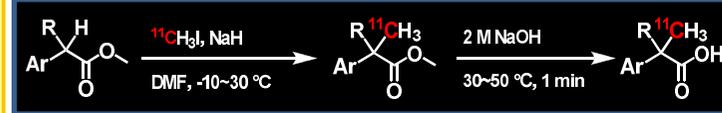
5) リン酸化タウの凝集



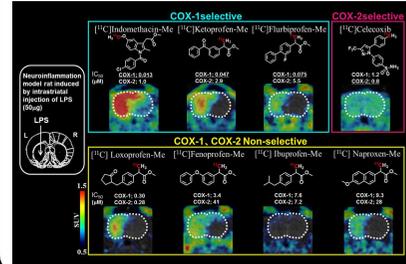
6) 神経細胞死  
認知機能の低下

## アルツハイマー型認知症の炎症病原仮説に基づいた神経炎症イメージング用PETプローブの開発

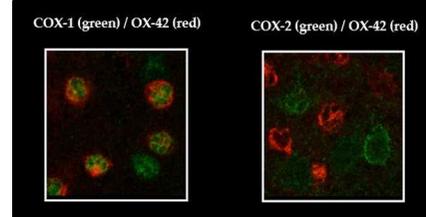
脳内炎症に深く関与しているタンパク質であるCOX-1に対して特異的なPETプローブ(<sup>11</sup>C-KTP-Me)を開発



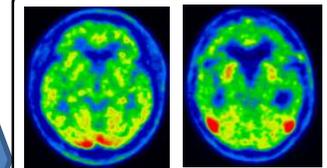
<sup>11</sup>C-KTP-Meにより、ラット脳内の神経炎症の可視化に成功



脳内で炎症反応の中心的役割を担うミクログリア(OX-42陽性細胞)ではCOX-1が発現していることを確認



COX-1はミクログリアの活性化のバイオマーカーであるため、脳内炎症時のミクログリアの活性化状態を特異的にイメージングできると考えられる。



健常者      軽度認知障害

既に臨床研究が進行中

COX-1を標的分子とした創薬により、アルツハイマー病における神経炎症の制御・治療および診断技術への活用が期待される

## 分子イメージングによる、認知症の神経細胞死に密接に関わるタウタンパクの凝集阻害薬の開発

リン酸化タウタンパクを減少させる新規低分子化合物の開発



リン酸化タウタンパクを減少させる候補化合物の効果

タウ蓄積によるアルツハイマー病に対して、タウを減らすことで治療する可能性を有している

# その他の成果

## 人材育成の状況

- |               |  |
|---------------|--|
| 1. 連携大学院の協定締結 | 理化学研究所と岡山大学・浜松医科大学、放射線医学総合研究所と大阪大学・東北大学・北海道大学  |
| 2. 講義・演習等の実施  | 大学院に分子イメージングの教育コースを開講(通年)、学外へのオープン講義の実施、分子イメージングサマーセミナー(年1回)、国際シンポジウム、画像解析研究会、J-AMPシンポジウム等 |
| 3. 研究教育       | PETマイクロドーズ試験実施指導・助言、GMP講習会、PET薬剤製造教育訓練プログラム 等  |



機関名	博士課程 在学	修士課程 在学	博士課程 修了	修士課程 修了	修了後キャリアパス (予定も含む)
岡山大学	8	13	0	6	大学助教、製薬メーカー、財団法人、博士課程進学
浜松医科大学	16	0	4	0	大学助教、病院勤務
大阪大学	7 (2)	0	4	1	大学助教、特任研究員、製薬メーカー
東北大学	11 (3)	3	14 (4)	10	大学助教、製薬メーカー、財団法人、電気工業、PETメーカー、大学医師、博士課程進学、留学
北海道大学	5	0	4	2	大学医師、放射線技師、がんセンター、博士研究員、博士課程進学、留学
合計	47 (5)	16	26 (4)	19	

( )は社会人学生の内数

平成25年度末時点

## 発表論文数

22年度	23年度	24年度	25年度	合計
81	92	103	104	380

- <sup>11</sup>C-PBB3の論文が米科学誌Neuronに掲載。また、<sup>11</sup>C-PBB3の論文が注目論文としてnatureで紹介。
- <sup>64</sup>Cu-DOTA-TRMabの論文が核医学会代表誌Journal of Nuclear Medicineに掲載。

## 用語解説

用語	解説
PET	陽電子断層撮影法(Positron Emission Tomography)の略称。身体の中の生体分子の動きを生きたままの状態で見ることができる技術の一種。特定の放射性同位元素で標識したPET薬剤を患者に投与し、PET薬剤より放射される陽電子に起因するガンマ線を検出することによって、体深部に存在する生体内物質の局在や量などを三次元的に測定できる。
ラジオアイソトープ (放射性同位元素)	放射線を放出する同位元素のことをいう。同位元素とは、同じ性質で重さの違う原子のことをいう。
タウ	神経系細胞の骨格を形成する微小管に結合するタンパク質。アルツハイマー病をはじめとする様々な精神神経疾患において、タウが異常にリン酸化して細胞内に蓄積することが知られている。
PBB3	脳内に蓄積したタウに対して選択的に結合する薬剤。PBB3のPBBはPyridinyl-Butadienyl-Benzothiazoleの略称。蛍光物質であることから、生体蛍光画像を得るのにも利用できるが、PBB3を放射性同位元素で標識することにより、PET薬剤として使用できる。生体蛍光画像は細胞レベルの詳細な観察を可能にするが、脳の深部を観察することは困難である。PETは脳の深部観察を可能にし、ヒトにも応用可能である。
HER2	細胞表面に存在する上皮成長因子(EGF)受容体タンパク質のサブタイプの一つで、細胞外に分泌された上皮成長因子と結合し、細胞の増殖を活性化する。ハーセプチンと言われ、乳がん症例の20~30%にHER2タンパクの過剰発現がみられ、悪性度に関与していると考えられている。
がん幹細胞	がんのなかに存在する幹細胞様の性質をもつ細胞。自己複製能、多分化能、造腫瘍能をもち、抗がん剤・放射線療法に耐性をもつことから治療後の残存が再発の原因とする説が提唱されている。このがん幹細胞を破壊することで真のがん根治をもたらすことが可能になると考えられている。
POC	proof of conceptの略。創薬開発におけるPOCとは、研究開発段階の新薬候補に関する有効性や安全性とそのメカニズムについて、あらかじめ設定した仮説が、ヒト試験により検証されること。
アミロイドβ	アルツハイマー病患者に特徴的な脳内老人班の構成成分である約40残基からなるペプチド断片であり、アルツハイマー病の主要病因物質と考えられている。凝集しやすく、不溶性のアミロイド線維を形成するほか、可溶性オリゴマー(重合体)を形成する。
老人班	アルツハイマー病の脳内で早期から見られる特徴的な病理学的変化。アミロイドβが凝集して線維状になり、脳内で斑点状に沈着する。アミロイド斑とも呼ばれる。アルツハイマー病の2大病理病変で、もう一つが神経原線維変化である。
ミクログリア	神経系を構成する神経細胞以外の細胞(グリア細胞)の一種。脳の障害時や病原体の感染時に活性化し、壊死細胞や異物の除去など、脳内の免疫反応に関わる。

リン酸化タウ	タウタンパクは微小管結合蛋白質であり、細胞の中で細胞骨格を形成している微小管と結合し細胞骨格の安定化に寄与している。タウタンパクがリン酸化酵素によってリン酸化されると、タウタンパクは微小管から離れタウタンパク同士で結合し神経原線維変化を生じると考えられている。アルツハイマー型認知症患者の脳では、過剰にリン酸化したタウタンパク質の沈着物(神経原線維変化)が神経細胞内で観察される。
神経原線維変化	過剰にリン酸化したタウタンパク質が神経細胞内に蓄積したもの。アルツハイマー病の2大病理病変で、もう一つが老人班である。
GAPDH	グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼの略称。細胞内呼吸の代謝反応に関わる酵素であり、細胞種に関わらず恒常的に発現しているため、細胞内分子を計測する際の指標として用いられる。
低酸素領域	生体内の腫瘍組織では、がん細胞が活発に増殖するため、血管新生が追い付かず、しばしば低酸素状態が生じることが知られている。また、低酸素下におかれたがん細胞は、化学治療・放射線治療に対し抵抗性を持つため、しばしばがんの転移・再発の原因となることが知られている。
FDG	FDGとはフルオロデオキシグルコースの略で、ブドウ糖の中の水素原子を陽電子を放出する放射性フッ素に置き換えた物質。ブドウ糖と同様にがん細胞により多く取り込まれるためPETを用いて体の中のFDGの分布を撮影することで、がんの場所や大きさ、状態を診断することができる。
CD133	細胞は種類ごとにその表面に抗原と呼ばれるタンパク質を発現している。これはその一種で、ヒトのがん幹細胞や造血幹細胞などの表面に存在するもの。
PET装置	PETに使用する断層画像を出力する装置で、ポジトロン(陽電子)を放出する薬剤(放射性医薬品(放射薬剤))から放出されたガンマ線を検出し画像化する装置である。
バイオマーカー	バイオマーカーとは、正常(健康)状態と異常(疾病)状態の違いを定量的に評価する指標をいう。疾病(例えば、がん、糖尿病など)の診断において広く使われている。