

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実施状況報告書(平成 23 年度)

本様式の内容は一般に公表されず

研究課題名	アルツハイマー病の診断・治療に資する次世代分子イメージングプローブの開発
研究機関・ 部局・職名	京都大学・大学院薬学研究科・准教授
氏名	小野 正博

1. 当該年度の研究目的

平成23年度までの検討において、 β アミロイドおよびタウ凝集体への高い結合親和性と良好なマウス体内放射能動態を示したプローブに関して、病態モデルマウスを用いて、そのイメージングプローブとしての有用性を評価する。プローブを各病態マウスに投与後、マウスを屠殺、脳を摘出し、凍結組織切片作製用ミクロームにより、凍結脳切片を作製し、その脳切片上のオートラジオグラフィによる放射能分布あるいは蛍光プローブの蛍光分布と、 β アミロイドおよびタウ抗体を用いた免疫染色、チオフラビン S などのアミロイド蛍光染色剤で処理後の蛍光分布との比較検討より、プローブの β アミロイドおよびタウ凝集体への結合性について評価を行う。

一方、 β アミロイドとタウの凝集度とプローブの結合性に関する検討を行うため、凝集度の異なる種々の β アミロイドおよびタウ凝集体を作製し、それぞれの凝集体とプローブとの反応後、凝集体に結合したプローブの放射能あるいは蛍光を検出することにより評価を行う。新規化合物の設計・合成、インビトロ結合性評価、正常マウス体内動態実験も並行して行い、候補化合物の最適化研究は継続する。

2. 研究の実施状況

平成23年度は、ベンゾフラン、オキシインドール、キノキサリン、キノリン、フェニルジアゼニルベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾールなどを基本骨格として選択し、種々の置換基を導入した各種誘導体を設計・合成し、 β アミロイドおよびタウを標的とする放射性プローブとしての有用性を評価した。また、BODIPY およびベンゾチアゾールを母核として、種々の置換基を導入した蛍光プローブを設計・合成し、 β アミロイドおよびタウを標的とする蛍光イメージングプローブとしての有用性を評価した。開発した放射性プローブの中でも、ベンゾフラン誘導体は、導入した置換基の種類に関わらず、インビトロにおける β アミロイドへの結合性、正常マウスにおける高い移行性を示した。最も良好な性質を示したベンゾフラン誘導体(化合物2)は、病態モデルマウスにおける ex vivo オートラジオグラフィにおいてもマウス脳内に沈着したアミロイド斑を明瞭に画像化した。オキシインドール、キノキサリン、キノリン、フェニルジアゼニルベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾールなどの誘導体は、タウに比較的高い結合性を示したが、 β アミロイドへの結合性も認められたため、結合選択性を上げる分子設計が必要であると考えられた。蛍光プローブの開発に関しては、生体イメージングを可能とする蛍光特性を示す BODIPY およびベンゾチアゾール誘導体を開発し、ベンゾチアゾール誘導体の一つ KR3 を用いて、病態モデルマウスのアミロイド斑の生体イメージングに成功した。

3. 研究発表等

雑誌論文 計 13 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 9 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Ono M.</u>,* Cheng Y, Kimura H, Cui MC, Kagawa S, Nishii R, Saji H. Novel ¹⁸F-labeled benzofuran derivatives with improved properties for PET imaging of β-amyloid plaques in Alzheimer's brains. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i>, 54, 2971-2979 (2011). 2) Cui MC, <u>Ono M.</u>,* Kimura H, Liu BL, Saji H. Synthesis and structure-affinity relationships of novel dibenzylideneacetone derivatives as probes for β-amyloid plaques. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i>, 54, 2225-2240 (2011). 3) Matsumura K, <u>Ono M.</u>,* Hayashi S, Kimura H, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Mori H, Saji H. Phenyl diazenyl benzothiazole derivatives as probes for <i>in vivo</i> imaging of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brains. <i>Medicinal Chemistry Communications</i>, 2, 596-600 (2011). 4) Cui MC, <u>Ono M.</u>,* Kimura H, Liu BL, Saji H. Synthesis and evaluation of benzofuran-2-yl(phenyl)methanone derivatives as ligands for β-amyloid plaques. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i>, 19, 4148-4153 (2011). 5) Cui MC, <u>Ono M.</u>,* Kimura H, Liu BL, Saji H. Novel quinoxaline derivatives for <i>in vivo</i> imaging of β-amyloid plaques in the brain, <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i>, 21, 4193-4196 (2011). 6) Watanabe H, <u>Ono M.</u>,* Kimura H, Kagawa S, Nishii R, Fuchigami T, Haratake M, Nakayama M, Saji H. A dual fluorinated and iodinated radiotracer for PET and SPECT of β-amyloid plaques in the brain. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i>, 21, 6519-6522 (2011). 7) <u>Ono M.</u>,* Saji H. SPECT imaging agents for detecting cerebral β-amyloid plaques. <i>International Journal of Molecular Imaging</i>, Article ID 543267, doi:10.1155/2011/543267 (2011). 8) <u>Ono M.</u>,* Ohgami M, Haratake M, Saji H, Nakayama M. A novel bifunctional chelating agent based on bis(hydroxamamide) for ^{99m}Tc labeling of polypeptides. <i>Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals</i>, 55, 71-79 (2012). 9) Matsumura K, <u>Ono M.</u>,* Kimura H, Ueda M, Nakamoto Y, Togashi K, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Saji H. ¹⁸F-Labeled phenyl diazenyl benzothiazole for <i>in vivo</i> imaging of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brains. <i>ACS Medicinal Chemistry Letters</i>, 3, 58-62 (2012). <p>*Corresponding author</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>小野正博</u>、佐治英郎. アルツハイマー病診断のためのアミロイドイメージング, <i>PET Journal</i>, 16, 10-11 (2011). <p>(未掲載) 計 3 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Ono M.</u>,* Watanabe H, Kimura H, Saji H. BODIPY-based molecular probe for imaging of cerebral β-amyloid plaques. <i>ACS Chemical Neuroscience</i>, in press. 2) Cheng Y, <u>Ono M.</u>,* Kimura H, Ueda M, Saji H. Technetium-99m labeled pyridyl benzofuran derivatives as single photon emission computed tomography imaging probes for β-amyloid plaques in Alzheimer's brains, <i>Journal of Medicinal Chemistry</i>, in press.
----------------	---

様式19 別紙1

	<p>3) <u>Ono M</u>,* Saji H. Molecular approaches to the treatment, prophylaxis, and diagnosis of Alzheimer's disease: novel PET/SPECT imaging probes for diagnosis of Alzheimer's disease. <i>Journal of Pharmacological Science</i>, in press.</p> <p>*Corresponding author</p>
<p>会議発表 計 3 件</p>	<p>専門家向け 計 3 件</p> <p>1) 「第4回金沢大学学際科学実験センターシンポジウム:RI 分子イメージングの現状と可能性」アルツハイマー病の診断・治療に資する分子イメージングプローブの開発、小野正博、金沢、平成 24 年 1 月 20 日</p> <p>2) 「東北大学分子イメージング教育コースシンポジウム 2012:復興支援分子イメージング化学シンポジウム:次世代分子イメージングプローブの将来展望」アルツハイマー病診断用分子イメージングプローブの開発、小野正博、仙台、平成 24 年 3 月 6 日</p> <p>3) 「神戸薬科大学特別セミナー」アルツハイマー病における老人斑と神経原線維変化を標的とする分子イメージングプローブの開発、小野正博、神戸、平成 24 年 3 月 9 日</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図 書 計 0 件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状 況 計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>病態機能分析学分野ホームページ</p> <p>http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/byotai/</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>標題:京都大学オープンキャンパス 2011「最先端・次世代研究開発支援プログラム展示コーナー」</p> <p>実施日:平成 23 年 8 月 11 日</p> <p>場所:京都大学薬学部</p> <p>対象者:高校生</p> <p>参加者数:400 名</p> <p>内容:京都大学大学院薬学研究科にて実施されたオープンキャンパスにて、「最先端・次世代研究開発支援プログラム」の研究内容について、ポスター展示するとともに、来場者に説明を行った。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計 0 件</p>	
<p>その他</p>	<p>タウイメージングプローブ開発に関する論文(¹⁸F-Labeled Phenylidiazonyl Benzothiazole for in Vivo Imaging of Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease Brains, ACS Med Chem Lett, 2012, 3(1), 58-62)がアメリカ化学会 PressPac (2012 年 1 月 11 日付)のトピック論文に選出された。</p>

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	111,000,000	37,550,000	0	73,450,000	0
間接経費	33,300,000	11,265,000	0	22,035,000	0
合計	144,300,000	48,815,000	0	95,485,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	37,130,509	0	0	37,130,509	22,027,405	15,103,104	0
間接経費	11,265,000	0	0	11,265,000	5,632,500	5,632,500	0
合計	48,395,509	0	0	48,395,509	27,659,905	20,735,604	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	17,529,588	実験試薬、実験動物、HPLC装置等
旅費	158,310	研究成果発表旅費(神戸、筑波、札幌)等
謝金・人件費等	0	
その他	4,339,507	拡張型単回投与毒性試験委託費用、英文校正等
直接経費計	22,027,405	
間接経費計	5,632,500	
合計	27,659,905	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
島津高速液体クロ マトグラフPromine nce LC-20	株式会社島津製 作所製	1	2,467,500	2,467,500	2011/7/5	京都大学