

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) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	111,000,000	111,000,000	0	111,000,000	111,000,000	0	0
間接経費	33,300,000	33,300,000	0	33,300,000	33,300,000	0	0
合計	144,300,000	144,300,000	0	144,300,000	144,300,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	419,491	17,529,588	23,848,257	29,732,082	71,529,418
旅費	0	158,310	637,060	701,880	1,497,250
謝金・人件費等	0	0	2,134,857	8,517,962	10,652,819
その他	0	4,339,507	9,350,504	13,630,502	27,320,513
直接経費計	419,491	22,027,405	35,970,678	52,582,426	111,000,000
間接経費計	0	5,632,500	5,467,500	22,200,000	33,300,000
合計	419,491	27,659,905	41,438,178	74,782,426	144,300,000

4. 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
総合計算化学システム	MOE 3トークン	1	982,800	982,800	2013/4/16	京都大学
島津高速液体クロマトグラフProminence 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
株式会社島津製作所製 島津紫外可視分光光度計	UV-1800	1	836,850	836,850	2012/10/3	京都大学
米国Caliper LS社製 マルチスペクトルイメージングシステム	Nuance EX	1	7,864,500	7,864,500	2012/12/20	京都大学
株式会社島津製作所製 島津高速液体クロマトグラフ	Prominence LC-2	1	3,507,000	3,507,000	2013/7/18	京都大学
株式会社ユニバーサル技研製 HPLC用放射能検出機	US-3000T	1	1,638,000	1,638,000	2013/8/19	京都大学
米国BRANDEL社製 セルハーベスター	(24サンプルシステム) M-24	1	1,713,285	1,713,285	2013/9/20	京都大学

5. 研究成果の概要

本研究の目的は、アルツハイマー病の脳に蓄積した β アミロイドとタウを体外から可視化するための造影剤を開発し、画像診断技術へ応用することである。本研究では、合成・評価を繰り返すことにより、 β アミロイドおよびタウに結合性を示す数種の新たな放射性および蛍光造影剤の開発に成功した。これら造影剤を用いることにより、原因タンパク質の蓄積を簡便かつ迅速に検知することが可能となる。 β アミロイドおよびタウの簡易・迅速検査の実現は、早期・予防診断、他の認知症との鑑別診断、病状進行の判定につながる。また、 β アミロイドおよびタウを標的とする治療薬の開発支援やその治療効果判定にも有効である。

課題番号	LS060
------	-------

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) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Development of next generation molecular imaging probes for diagnosis and therapy of Alzheimer's disease
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	京都大学・大学院薬学研究科・准教授
	Kyoto University・Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	小野正博
	Ono Masahiro

研究成果の概要

(和文):

本研究の目的は、アルツハイマー病の脳に蓄積した β アミロイドとタウを体外から可視化するための造影剤を開発し、画像診断技術へ応用することである。本研究では、合成・評価を繰り返すことによって、 β アミロイドおよびタウに結合性を示す数種の新たな放射性および蛍光造影剤の開発に成功した。これら造影剤を用いることにより、開頭手術等を行うことなく、原因タンパク質の蓄積を簡便かつ迅速に検知することが可能となる。 β アミロイドおよびタウの簡易・迅速検査の実現は、早期・予防診断、他の認知症との鑑別診断、病状進行の判定につながる。また、 β アミロイドおよびタウを標的とする治療薬の開発支援やその治療効果判定にも有効である。

(英文):

The objective of the present study was to develop in vivo imaging probes targeting beta-amyloid plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brains and apply them into the diagnosis of Alzheimer's disease. In this study, I successfully developed novel imaging probes for beta-amyloid plaques and neurofibrillary tangles by repeating molecular design, synthesis, and in vitro and in vivo evaluation. With these imaging probes, it will be able to image the accumulation of

beta-amyloid plaques and neurofibrillary tangles easily and rapidly. The feasibility of easy and rapid imaging of beta-amyloid plaques and neurofibrillary tangles could lead to early and differential diagnosis and detection of progression of Alzheimer's disease. In addition, it should be effective for support of development of therapeutic agents and detection of their therapeutic efficacy.

1. 執行金額 144,300,000円
(うち、直接経費 111,000,000円、間接経費 33,300,000円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

近年、急速な高齢化に伴い、アルツハイマー病(AD)患者の増加が社会問題のひとつになっている。しかし、ADの確定診断は患者剖検脳の病理学的所見(老人斑と神経原線維変化)に委ねられており、重篤な脳障害が生じる前の早期段階でADを診断することは困難となっている。AD発症までの特徴的な脳病変として、アミロイドβタンパク質(Aβ)凝集体を主成分とする老人斑の沈着と異常リン酸化タウタンパク質凝集体を主成分とする神経原線維変化が知られており、Aβおよびタウの生体イメージングはADの早期・予防診断や病状進行の判定、治療法の開発支援につながると考えられる。

現在までに、補助事業者を含め、世界中の研究グループの活発な研究により、有望な positron emission tomography (PET)および single photon computed tomography (SPECT)用 Aβプローブの開発が報告されている。補助事業者は、Aβイメージング研究の黎明期である2001年から、コンゴーレッド(CR)およびチオフラビン T (ThT)を基本骨格とする種々の PET/SPECT プローブの開発研究を先駆的に行い、臨床研究に到達した数種の Aβプローブの開発研究に携わってきた。一方、これまでAD診断のためのイメージング研究は、Aβイメージングが主流であったが、近年、タウ遺伝子の変異により神経原線維変化が促進され認知症状が出現すること、タウタンパク質が脳内で凝集・蓄積するだけで神経細胞死が促進されることなどが明らかとなってきており、タウの異常凝集とAD発症との関係についても大きな注目が集まっている。さらに最近、Aβの脳内蓄積量は、患者の臨床症状と相関が低い一方で、タウ蓄積量は臨床症状とよく相関することが報告され、タウを標的にしたイメージングプローブの開発はAD診断上重要であると認識されつつある。そこで本研究では、ADの統合的な画像診断システムを構築する目的で、Aβに加え、タウを生体外から検出可能にするイメージングプローブの開発を計画した。

高齢化社会を迎える日本および先進国においては、AD患者の急増が懸念されており、多数のADの発症前検査を画像診断により行うためには、汎用性に優れたイメージング手法を用いる必要がある。SPECTは、PETと同様の放射性プローブを用いるが、利用する放射性同位元素の物理学的半減期が長いため、PETよりも汎用性に優れた臨床核医学診断を可能にする。さらに、比較的生体透過性の高い近赤外蛍光を利用した光イメージング法は、簡便・安価であることから、

実用性の高い次世代の生体イメージング法として注目されている。本研究では、PET プローブに加え、汎用性に優れた SPECT および光イメージングをイメージング法に選択し、これらイメージング法に対応した A β およびタウの分子プローブの開発を行い、AD の早期・予防診断から治療までの新たなワークフローの構築を目指した。

4. 研究計画・方法

【全体計画】

本研究は、申請者が独自に候補化合物の設計・合成を行い、A β およびタウ凝集体を用いたインビトロ結合実験による一次スクリーニング、正常マウスにおける脳移行性とクリアランスの評価による二次スクリーニングを行う。二次スクリーニングまでに良好な結果が得られた化合物に関しては、A β およびタウ凝集体への結合性を比較・検討し、各アミロイド凝集体に対して最も特異的結合性の高い分子プローブを選択する。選出された化合物については、病態モデルマウス脳切片における結合実験、動物用 PET/SPECT 装置、光イメージング装置を用いた病態モデルマウスにおけるインビボ撮像実験を行う。インビボ撮像実験において有望な結果が得られた化合物に関しては、毒性試験を行い、臨床研究の可能性について評価を行う。

【平成22年度】

補助事業者が A β あるいはタウプローブとして開発してきた誘導体を中心に、置換基の異なる種々の化合物を合成する。一方で、A β およびタウ結合性を示す新規化合物の探索研究を並行して行い、A β およびタウイメージングプローブとして機能しうる新たなリード化合物を見出す。それぞれの化合物は、¹²⁵I 標識の標識前駆体である、トリブチルスズ体の合成も行い、^{99m}Tc 標識プローブに関しては、母核に ^{99m}Tc 標識のための錯体形成部位を導入した化合物の合成を行う。近赤外蛍光プローブの開発を行うため、すでに特許出願を行っている、蛍光性化合物を母核とした種々の化合物を合成し、蛍光特性を検討する。波長 650~900 nm の蛍光が生体イメージングに有利であることから、この領域に強い励起・蛍光を持つ化合物をスクリーニングする。並行して、A β およびタウ結合性を示す蛍光化合物の探索研究を行う。

【平成23年度】

合成した種々の化合物に関して、A β およびタウ凝集体を用いたインビトロ結合実験を行い、A β およびタウ凝集体に対する結合親和性を検討する。A β およびタウへの結合性の評価は、放射性あるいは蛍光リガンドを用いた飽和結合実験より、解離定数(K_d)を算出し、脳内 A β およびタウの画像化に十分な結合性を有すると考えられる、 K_d が 20 nM 以下の化合物の選出を行う。 K_d 値が 20 nM 以下の化合物に関しては、病態モデルマウスを用いた検討を行う。病態モデルマウスには、A β を過剰発現するトランスジェニックマウス(Tg2576)およびタウを過剰発現させた Tg マウスを使用する。それぞれのマウスから作製した凍結脳切片を用いて、オートラジオグラフィおよび蛍光染色実験を行うことにより、プローブの結合性を評価する。インビトロにおいて、高い結合性を示した

化合物に関しては、正常マウスを用いた体内動態を検討し、化合物の脳移行性とクリアランスに関する評価を行う。

【平成24年度】

平成23年度までの検討において、A β 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、A β 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A β およびタウ凝集体への結合性について評価を行う。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。

【平成25年度】

平成24年度までの検討で良好な結果が得られた化合物に関しては、病態モデルマウスを用いたインビボ撮像実験を行う。すなわち、A β およびタウの病態モデルマウスに、化合物を投与し、動物用イメージング装置を用いて、生体イメージングを行う。撮像後は、脳を摘出し、凍結切片を作製後、PET/SPECT プローブの場合は、オートラジオグラフィによる放射線検出、近赤外蛍光プローブの場合は、蛍光顕微鏡による蛍光観察を行い、A β およびタウへの結合性を評価する。さらに、拡張型単回静脈投与毒性試験を行い、臨床研究の可能性について評価する。

5. 研究成果・波及効果

本研究では、補助事業者が独自に開発する新規化合物の中から、A β およびタウ凝集体に対して選択的結合性を有する化合物の探索研究を行い、見出された化合物をリードとした放射性および蛍光性プローブを開発し、A β およびタウ凝集体に対する分子イメージングプローブとして応用することを目標としている。本研究では、ベンゾフラン、オキシインドール、キノキサリン、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、A β 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などを母核として、種々の置換基を導入した蛍光プローブを設計・合成し、A β 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A β 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ピリジルベンゾフラン誘導体 FPYBF-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。拡張型単回静脈内投与毒性試験において本プローブの安全性を確認した後、AD 患者および健常被験者における臨床

研究まで進んでいる。FPYBF-2 と同一のピリジルベンゾフランを母核に用いた ^{123}I および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識プローブの開発も順調に進んでおり、臨床応用の可能性を秘めた数種の有望な SPECT プローブも見出すことに成功した。さらに、SPECT イメージングに適した ^{123}I の効率良い導入を考慮したピリジルベンゾオキサゾール誘導体を設計・合成し、SPECT イメージングプローブとしての有用性を検討した。本誘導体の中でも PBOX-3 は、モデルマウスを用いた SPECT 撮像および *ex vivo* オートラジオグラフィを行った結果、SPECT イメージングプローブとしての有用性が確認された。本検討結果は、新たに PBOX-3 が SPECT 用 $A\beta$ イメージングプローブの候補化合物であることが示すものであり、今後、臨床研究に供する候補化合物の一つであると考えられる。

一方、タウイメージングプローブの開発に関しては、オキシインドール、キノキサリン、キノリン、ジアゼニルベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾールなど数種類の誘導体が、従来のタウプローブに比べて、タウに比較的高い結合性を示すことを明らかとしてきた。なかでも、ジアゼニルベンゾチアゾール誘導体 PDB-3 は $A\beta$ 凝集体に比べ、タウ凝集体への高い結合親和性(タウ/ $A\beta$ 結合比が 17 倍)を示した。マウス体内分布実験において、脳内への放射能滞留性が認められるものの、いずれの誘導体も高い脳への移行性を示した。また、AD 患者脳組織切片を用いたジアゼニルベンゾチアゾール誘導体による蛍光染色実験において、タウの明瞭な染色画像が得られた。以上の結果より、 $A\beta$ 凝集体との選択的結合性の向上は必要であるが、新規ジアゼニルベンゾチアゾール誘導体は AD 脳内タウイメージングプローブとして有効な基礎的性質を有することが示された。

蛍光プローブの開発に関しては、低分子量、電氣的に中性かつ分子修飾が容易である BODIPY を蛍光母核として選択し、種々の置換基を導入した数種の BODIPY 誘導体を設計・合成した。さらに BODIPY の置換部位を BODIPY と同様に強い電子吸引基であるジシアノビニル基に変換した数種の化合物を設計・合成した。これらの中でも DTM-2 は、モデルマウスにおけるインビボ撮像の結果、野生型マウスに比べて高い蛍光集積を示し、さらに、摘出後のモデルマウス脳切片でアミロイド斑に結合した DTM-2 由来の蛍光像が観察された。以上の結果より、DTM-2 が脳内 $A\beta$ の光イメージング法に有効な近赤外蛍光 $A\beta$ イメージングプローブであることを見出した。

本研究で開発した放射性および蛍光プローブは、AD の早期診断に資するのみならず、PET/SPECT プローブをヒトへ、また近赤外蛍光プローブを、ラット、マウス等の小動物に適応した場合、現在、多くの製薬企業で開発が進められている、 $A\beta$ およびタウを標的とした AD 治療薬剤の開発支援として、強力なドラッグスクリーニングのツールになることが期待される。さらに、現在開発が遅れているヒト用蛍光イメージング装置の開発研究の促進にもつながるという波及効果も期待できる。現在、AD の発症メカニズムは十分解明されていないが、本研究課題で開発する、 $A\beta$ およびタウ、それぞれに選択的結合性を有するプローブを用いて、AD の病理を臨床症状と比較検討することにより、AD 発症メカニズムの解明への貢献が期待できると考えられる。

6. 研究発表等

雑誌論文 計31件	<p>(掲載済み—査読有り) 計 27 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 ^{18}F-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. Phenyldiazenyl 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 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 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. ^{18}F-Labeled phenyldiazenyl 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). 10) <u>Ono M</u>,* Ohgami M, Haratake M, Saji H, Nakayama M. A novel bifunctional chelating agent based on bis(hydroxamamide) for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ labeling of polypeptides. <i>Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals</i>, 55, 71–79 (2012). 11) Kimura H, Mori D, Harada N, <u>Ono M</u>, Ohmomo Y, Kajimoto T, Kawashima H, Saji H. Microwave-assisted synthesis of organometallic complexes of $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ and $\text{Re}(\text{CO})_3$: its application to radiopharmaceuticals. <i>Chemical and Pharmaceutical Bulletin</i>, 60, 79–85 (2012).
--------------	---

- 12) Matsumura K, Ono M*, Kimura H, Ueda M, Nakamoto Y, Togashi K, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Saji H. ¹⁸F-Labeled phenyldiazenyl benzothiazole for in vivo imaging of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brains. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **3**, 58–62 (2012).
- 13) Ono M*, Watanabe H, Kimura H, Saji H. BODIPY-based molecular probe for imaging of cerebral β -amyloid plaques. *ACS Chemical Neuroscience*, **3**(4), 319–324, (2012).
- 14) Cheng Y, Ono M*, 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, *Journal of Medicinal Chemistry*, **55**(5), 2279–2286 (2012).
- 15) Cui M, Ono M*, Kimura H, Ueda M, Nakamoto Y, Togashi K, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Liu B, Saji H. Novel ¹⁸F-labeled benzoxazole derivatives as potential positron emission tomography probes for imaging of cerebral β -amyloid plaques in Alzheimer's disease, *Journal of Medicinal Chemistry*, **55**(21), 9136–9145 (2012).
- 16) Watanabe H, Ono M*, Kimura H, Matsumura K, Yoshimura M, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Saji H. Synthesis and biological evaluation of novel oxindole derivatives for imaging neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **22**(17), 5700–5703 (2012).
- 17) Yu P, Cui M, Wang X, Zhang X, Li Z, Yang Y, Jia J, Zhang J, Ono M, Saji H, Jia H, Liu B. ¹⁸F-Labeled 2-phenylquinoxaline derivatives as potential positron emission tomography probes for in vivo imaging of β -amyloid plaques. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **57**, 51–58 (2012).
- 18) Cui M, Wang X, Yu P, Zhang J, Li Z, Zhang X, Yang Y, Ono M, Jia H, Saji H, Liu B. Synthesis and evaluation of novel ¹⁸F labeled 2-pyridinylbenzoxazole and 2-pyridinylbenzothiazole derivatives as ligands for positron emission tomography (PET) imaging of β -amyloid plaques. *Journal of Medicinal Chemistry*, **55**(21), 9283–9296 (2012).
- 19) Ono M*, 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. *Journal of Pharmacological Science*, **118**(3), 338–344 (2012).
- 20) Matsumura K, Ono M*, Yoshimura M, Kimura H, Watanabe H, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Saji H. Synthesis and biological evaluation of novel styryl benzimidazole derivatives as probes for imaging of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **21**(11), 3356–62 (2013).
- 21) Yoshimura M, Ono M*, Matsumura K, Watanabe H, Kimura H, Cui M, Nakamoto Y, Togashi K, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Saji H. Structure–activity relationships and in vivo evaluation of quinoxaline derivatives for PET imaging of β -amyloid plaques. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **4**(7), 596–600 (2013).

	<p>22) <u>Ono M*</u>, Cheng Y, Kimura H, Watanabe H, Matsumura K, Yoshimura M, Iikuni S, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R and Saji H. Development of novel ¹²³I-labeled pyridyl benzofuran derivatives for SPECT imaging of β-amyloid plaques in Alzheimer's disease. <i>PLoS ONE</i>, 8(9), e74104 (2013).</p> <p>23) Watanabe H, <u>Ono M*</u>, Matsumura K, Yoshimura M, Kimura H, Saji H. Molecular Imaging of β-Amyloid Plaques with Near Infrared Boron Dipyrromethane (BODIPY)-Based Fluorescent Probes. <i>Molecular Imaging</i>, 12(5), 338-347 (2013).</p> <p>24) Watanabe H, <u>Ono M*</u>, Kimura H, Yoshimura M, Iikuni S, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Saji H. Novel radioiodinated 1,3,4-oxadiazole derivatives with improved in vivo properties for SPECT imaging of β-amyloid plaques. <i>MedChemComm</i>, 5(1), 82-5 (2014).</p> <p>25) Cui M, <u>Ono M*</u>, Watanabe H, Kimura H, Liu B, Saji H. Smart near-infrared fluorescence probes with donor-acceptor structure for in vivo detection of β-amyloid deposits. <i>Journal of the American Chemical Society</i>, 136 (9), 3388-94 (2014).</p> <p>26) Fuchigami T, Yamashita Y, Haratake M, <u>Ono M</u>, Yoshida S, Nakayama M. Synthesis and evaluation of ethyleneoxylated and allyloxyylated chalcone derivatives for imaging of amyloid β plaques by SPECT. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i>, 22(9), 2622-8 (2014).</p> <p>27) Iikuni S, <u>Ono M*</u>, Watanabe H, Matsumura K, Yoshimura M, Harada N, Kimura H, Nakayama M, Saji H. Enhancement of binding affinity for amyloid aggregates by multivalent interactions of ^{99m}Tc-hydroxamamide complexes, <i>Molecular Pharmaceutics</i>, 11(4), 1132-1139 (2014).</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 4 件</p> <p>28) <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> <p>29) <u>小野正博</u>, 上田真史, 佐治英郎, アルツハイマー病 PET 診断薬開発の最先端, <i>PET journal</i>, 19, 13-15 (2012).</p> <p>30) <u>小野正博</u>, β アミロイドイメージング剤: Amyvid (¹⁸F-AV45), <i>PET journal</i>, 20, 30-32 (2012).</p> <p>31) 渡邊裕之, <u>小野正博</u>, 「タウイメージング」, <i>PET journal</i>, 23, 24-5 (2013).</p> <p>*コレスポンドイングオーサーを示す</p>
<p>会議発表 計33件</p>	<p>専門家向け 計32件</p> <p>1) <u>小野正博</u>, 「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、金沢、平成 24 年 1 月 20 日</p> <p>2) <u>小野正博</u>, 「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) <u>小野正博</u>、「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>4) <u>小野正博</u>、「平成24年度福井大学 RI 取扱に関する再教育訓練：福井大学高エネルギー医学研究センター」アルツハイマー病の早期診断のための分子イメージングプローブの開発（福井）、平成24年5月11日</p> <p>5) 松村憲志、<u>小野正博</u>、吉村優志、木村寛之、岡本洋子、猪原匡史、高橋良輔、佐治英郎：神経原線維変化の生体イメージングを目的とした新規ステリルベンゾイミダゾール誘導体の合成と評価、第7回日本分子イメージング学会（浜松）、2012年5月24-25日</p> <p>6) Watanabe H, <u>Ono M</u>, Kimura H, Saji H: Near infrared fluorescence imaging of cerebral β-amyloid plaques with BODIPY-based molecular probes. Alzheimer's Association International Conference 2012 (バンクーバー) 平成24年7月14-19日</p> <p>7) 片柳莉果子、<u>小野正博</u>、渡邊 裕之、木村 寛之、佐治 英郎：βアミロイドタンパク質の生体イメージングを可能とする近赤外蛍光イメージングプローブの開発、第10回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム（京都）、平成24年8月6-7日</p> <p>8) <u>小野正博</u>、「第7回 IVIS Imaging System ユーザー会」アルツハイマー病の診断を目的とした分子イメージングプローブの開発（東京）、平成24年10月5日</p> <p>9) <u>小野正博</u>、佐治英郎、「BioJapan 2012」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（横浜）、平成24年10月10日</p> <p>10) 松村憲志、<u>小野正博</u>、吉村優志、木村寛之、岡本洋子、猪原匡史、高橋良輔、佐治英郎：タウイメージングプローブの開発を目的とした新規ステリルベンゾイミダゾール誘導体の合成と評価、第52回日本核医学会（札幌）、2012年10月11-13日</p> <p>11) 吉村優志、<u>小野正博</u>、松村憲志、木村寛之、岡本洋子、猪原匡史、高橋良輔、佐治英郎、キノキサリンを母核とする新規^{18}F標識アミロイドイメージングプローブの合成と評価、第52回日本核医学会学術総会（札幌）、平成24年10月11-13日</p> <p>12) 渡邊裕之、<u>小野正博</u>、飯國慎平、木村寛之、佐治英郎：β-アミロイドタンパク質の SPECT イメージングを目的とした新規^{123}I標識ピリジルベンゾオキサゾール誘導体の開発、第133年会日本薬学会（横浜）、平成25年3月28-30日</p> <p>13) 吉村優志、<u>小野正博</u>、松村憲志、木村寛之、佐治英郎：新規 PET 用βアミロイドイメージングプローブの開発を目的とした^{18}F標識フェニルキノキサリン誘導体の合成と評価、第133年会日本薬学会（横浜）、平成25年3月27-30日</p> <p>14) 飯國慎平、<u>小野正博</u>、渡邊裕之、木村寛之、中山守雄、佐治英郎：アミロイド結合性の向上を目指した多価$^{99\text{m}}\text{Tc}$錯体の開発、日本薬学会第133年会（横浜）、平成25年3月27-30日</p> <p>15) <u>小野正博</u>、生命科学をリードするバイオイメージング分子から個体までー」PET/SPECT によるアルツハイマー病の生体分子イメージング、日本薬学会第133年会（横浜）、平成25年3月30日</p>
--	--

	<p>16) Matsumura K, <u>Ono M</u>, Yoshimura M, Kimura H, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Saji H. 「Synthesis and characterization of novel styrylbenzimidazole and benzoimidazopyrimidine derivatives as probes for in vivo imaging of cerebral neurofibrillary tangles」、20th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, ICC JEJU, Jeju, Korea, May 12-17, 2013.</p> <p>17) 渡邊裕之、<u>小野正博</u>、崔孟超、木村寛之、佐治英郎、「脳内βアミロイドタンパク質の生体イメージングを目的とした新規近赤外蛍光プローブの開発」、第8回日本分子イメージング学会、平成25年5月30-31日、横浜</p> <p>18) <u>小野正博</u>、「脳内βアミロイドを標的とした分子イメージングプローブの開発」、第29回日本DDS学会学術集、平成25年7月5日、京都</p> <p>19) <u>小野正博</u>、「アルツハイマー病の生体分子イメージング」、第31回九州分析化学若手の会夏季セミナー、平成25年7月26日、長崎</p> <p>20) <u>小野正博</u>、「アミロイドイメージングプローブ開発の現状と展望」、PET サマーセミナー2013、平成25年8月24日、金沢</p> <p>21) 飯國慎平、<u>小野正博</u>、渡邊裕之、木村寛之、中山守雄、佐治英郎、「新規2価^{99m}Tc-Ham 錯体のアミロイド結合性の増強効果」、第11回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム(PPF2013)平成25年8月29-30日、箱根</p> <p>22) 渡邊裕之、<u>小野正博</u>、木村寛之、佐治英郎、「アクチベータブル蛍光プローブを用いたβアミロイドタンパク質の生体イメージング」、第63回日本薬学会近畿支部総会、平成25年10月12日、京都</p> <p>23) <u>小野正博</u>、「神経変性疾患の生体分子イメージング」、第13回京滋神経変性疾患研究会、平成25年11月7日、京都</p> <p>24) 渡邊裕之、<u>小野正博</u>、飯國慎平、木村寛之、佐治英郎、「ピリジルベンゾオキサゾールを母核としたSPECT用βアミロイドイメージングプローブの開発」、第53回日本核医学会学術総会、平成25年11月8-10日、博多</p> <p>25) 松村憲志、<u>小野正博</u>、吉村優志、木村寛之、佐治英郎、「アルツハイマー病脳内のタウ標的核医学イメージングプローブの合成と評価」、第53回日本核医学会学術総会、平成25年11月8日、博多</p> <p>26) 飯國慎平、<u>小野正博</u>、渡邊裕之、木村寛之、中山守雄、佐治英郎、「アミロイド結合性の向上を目指した^{99m}Tc-ヒドロキサムアミド錯体の合成とその基礎的評価」、第13回放射性医薬品・画像診断薬研究会、平成25年12月14日、京都</p> <p>27) <u>Ono M</u>, 「Development of PET/SPECT imaging agents for in vivo detection of β-amyloid plaques in Alzheimer's disease」, The fifteenth Conference of Peace through Mind/Brain Science, February 19, 2014, Hamamatsu.</p> <p>28) <u>Ono M</u>, 「Development of PET/SPECT Radiotracers for Molecular Imaging in Alzheimer's Disease」, Special Lecture, International Workshop on Molecular Functional Imaging for Brain</p>
--	---

	<p>and Gynecologic Oncology, March 3, 2014, Fukui.</p> <p>29) 松村憲志、<u>小野正博</u>、佐治英郎、「アルツハイマー病の神経原線維変化を標的とする放射性分子イメージングプローブの開発」、第134年会日本薬学会シンポジウム、平成26年3月27-30日、熊本</p> <p>30) 飯國慎平、<u>小野正博</u>、渡邊裕之、木村寛之、佐治英郎、「脳アミロイドアンギオパチーを標的とした生体分子イメージングプローブの開発」、第134回日本薬学会、平成26年3月27-30日、熊本</p> <p>31) 吉村優志、<u>小野正博</u>、木村寛之、佐治英郎、藤島内アミリンを標的とした糖尿病分子イメージング診断用プローブの開発に関する基礎的検討、第134回日本薬学会、平成26年3月27-30日、熊本</p> <p>32) 土井雄貴、<u>小野正博</u>、渡邊裕之、松村憲志、吉村優志、木村寛之、佐治英郎、αシヌクレインの生体イメージングを目的としたカルコン類縁体の合成と評価、第134回日本薬学会、平成26年3月27-30日、熊本</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>1) <u>小野正博</u>、アルツハイマー病の診断・治療に資するバイオイメージング、第22回日本バイオイメージング学会学術集会 公開講座、平成25年9月14日、東京</p>
<p>図書</p> <p>計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>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>京都大学薬学研究科 病態機能分析学分野</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>1) 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</p>

	<p>た。</p> <p>2) 標題: 京都大学オープンキャンパス 2012「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 24 年 8 月 10 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>3) 標題: 京都大学オープンキャンパス 2013「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 25 年 8 月 7 日</p> <p>場所: 京都大学薬学部</p> <p>対象者: 高校生およびその保護者</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>	

7. その他特記事項

- 1) タウイメージングプローブ開発に関する論文 (¹⁸F-Labeled Phenyl diazenyl 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。
- 2) 「片柳莉果子、小野正博ら: β アミロイドタンパク質の生体イメージングを可能とする近赤外蛍光イメージングプローブの開発、第10回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム(京都)、平成24年8月6-7日」にて、若手研究者奨励賞を受賞。
- 3) 「吉村優志、小野正博ら: キノキサリンを母核とする新規 ¹⁸F 標識アミロイドイメージングプローブの合成と評価、第52回日本核医学会学術総会(札幌)、平成24年10月11-13日」にて、優秀ポスター賞を受賞。

- 4) 渡邊裕之、小野正博ら:ピリジルベンゾオキサゾールを母核とした SPECT 用 β アミロイドイメージングプローブの開発、第53回日本核医学会学術総会、日本脳神経核医学研究会奨励賞 JCNN 最優秀ポスター賞 2013 を受賞、平成25年11月8-10日(博多)