

**医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)
平成 28 年度終了課題 事後評価報告書**

開発実施企業	株式会社ペプチド研究所
代表研究者	国立大学法人弘前大学 大学院医学研究科 准教授 山田 勝也
共同研究者	国立大学法人千葉大学 大学院医学研究院 教授 池原 譲
支援タイプ	中小・ベンチャータイプ
研究開発実施期間	平成 23 年 11 月 ~ 平成 28 年 10 月
研究開発課題	グルコースイメージングによるガン早期診断薬

1. 研究開発の目的

がん細胞に蛍光標識 L-グルコース誘導体 2-NBDLG (図 1 に示したように 2 位に緑色蛍光を発する N B D 基が結合した化合物) を用いて、がん細胞の悪性度診断に応用できる体外診断薬を開発する。

L-グルコース誘導体 2-NBDLG を D-グルコース蛍光標識体の対照物質として先行研究で合成し、それを用いた in vitro 試験等の結果から一部のがん細胞に取り込まれることが見出された。そこで、この L 型の蛍光標識体 2-NBDLG をがんの「通常病理診断」及び「迅速病理診断の補助診断」に適用し、がん細胞を客観的に検出する蛍光イメージング剤として利用することで、作業効率や診断精度の向上に役立たせることを目的として本研究開発を実施した。

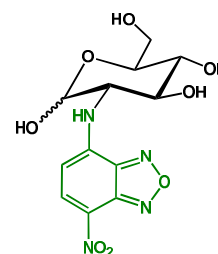


図 1 緑色蛍光を発する蛍光標識 L-グルコース誘導体 2-NBDLG の構造

2. 研究開発の概要

成果

最終目標である薬事申請も含めた癌の診断薬開発には至らなかったが、それを行う上での必要な条件の幾つかを達成することができた。派生して得られた成果も含めて以下に記載する。

1) 2-NBDLG の各種誘導体の合成と弘前大学での細胞を用いた in vitro 試験の結果等から 2-NBDLG を本プロジェクトの中核化合物と決定、これらは知財面の強化にも繋がり、関連する出願が特許査定を受けた。さらに千葉大学における正及び負の対照実験を併用した結果から癌の診断薬を開発する上での 2-NBDLG の取り込み選択性を含めたその有効性を検証することができ、上記の決定即ち本プロジェクトにおいて 2-NBDLG を中核化合物とする方針が正しいことを確認できた。

2) 一方で手術時の切り出しの際の挫滅等による 2-NBDLG の非特異的な取り込みを除外することを目的として補助化合物の開発を目指した。その候補として 2 位に Texas Red が結合した 2-TRLG を初め 1 2 種の赤色蛍光を発する L-グルコース誘導体を新規に合成、蛍光強度・蛍光波長・安定性等を評価した。その結果、2-TRLG が赤色蛍光標識体の最適化合物であることが判明した。

その特性を精微に把握するまでには至っていないが、弘前大学におけるハムスターを用いた胆管癌に関する研究は 2-TRLG の可能性を示唆した例となっている。

3) 開発開始当初はマルチカラーでの蛍光イメージングを想定して 2 年経過時のマイルストーン(中間目標)は GLUT(グルコーストランスポーター)を通過する青色蛍光グルコース誘導体の開発となっていた。非クマリン系及びクマリン系を合わせて 13 種の青色蛍光を発する D-グルコース誘導体を新規合成した中でクマリン骨格が糖の 2 位アミノ基に直接結合した化合物 CDG は GLUT を通過することが判明した。これまで GLUT を通過する蛍光標識体として緑色蛍光を発する 2-NBDG のみが知られていたが、CDG は青色蛍光では初めての化合物として注目を浴びており、現在その販売を目指している。

4) また体外診断薬として薬事申請を目指した試験薬の製造に関連して製品仕様を決定する上での必要条件となるもの(定量方法・純度規格・安定性試験データ等)を全て揃えることができた。

5) さらに千葉大学での研究成果により術中迅速診断(の効率化・精度向上)に寄与できる実用化技術に関する知見が得られた。本法は、汎用性を伴った極めて簡便な方法で、短時間で行えることから迅速診断が可能となる。さらに複雑な装置は不要で既存の設備を用いたものであることから病理診断の現場で採用できる方法である。今後観察研究により臨床的な検証データを集積することで本法の「術中迅速診断への適用」等が大いに期待される成果である。

今後の展開

千葉大学で得られた知見、及び簡便で汎用性のある機器を使用し、かつ迅速な方法を基礎にして、池原教授らによって実用的な診断法(判定基準)に展開され得ることが大いに期待できるので引き続き 2-NBDLG を中核化合物とした診断薬の開発を続ける。

3. 総合所見

各項目の検討を進めたものの実用化を念頭に置いた課題解決に至らず、当初のガン早期診断薬開発に対して計画変更を余儀なくされた結果、全体に大幅な遅れをきたした。しかし最終年度に手法を変更し、新たな方向性を見出せたことは評価できる。

試薬の調製や製造技術の進展は見られ、試薬の設定としては一定の成果を得ているものの、今後は診断薬としての展開となるため、出口に強い企業との連携が必要である。

記載の情報は平成 29 年 3 月時点の情報です。