

## 精神・神経疾患創薬における イメージングバイオマーカーの役割

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

放射線医学総合研究所

脳機能イメージング研究部

部長 須原 哲也

精神・神経疾患治療薬の開発はここ数年間停滞しています。その原因は主に、疾患の病態解明が不十分で、客観的診断法がなく、治療効果を反映するバイオマーカーが特定されていないため、薬の効果の判定が医師の主観的判断や患者の訴えに頼っていることから薬剤開発の成功率が低く、投資した開発費が回収できないことにあります。精神・神経疾患領域の創薬において指摘されている主な問題点として、疾患の病態形成メカニズムが十分に解明されていないこと、至適用量の設定を血中濃度に基づいて予測する方法に主に依存していること、同一疾患の患者に多様性があること（疾患の再分類が必要なこと）、ヒトでの有効性を予測する客観的な指標がないことなどが挙げられています。これらの問題を解決するためには、ヒトの病態の理解、至適用量の設定や患者層別化などの臨床第2相試験のデザインの最適化、および、有効性の予測を可能とするバイオマーカー、中でも、脳の病態や機能を非侵襲的、直接的に測定可能な「ニューロイメージングバイオマーカー」の創薬プロセスへの利用が活発になってきています。ポジトロン断層法 (Positron emission tomography: PET) や機能的核磁気共鳴画像法 (Functional magnetic resonance imaging: fMRI) などの画像解析法は、脳神経活動の変化や、薬物の脳内動態および標的分子への結合度合い（占有率）などを実験動物からヒトまで同一手法を用いて非侵襲的に測定できます。精神・神経疾患の診断は臨床症状や神経学的症候によって行われてきましたが、近年、神経疾患においてはパーキンソン病のドーパミントランスポーターのイメージングやアルツハイマー病におけるアミロイドイメージングのように、これまでの症候中心の診断を大きく変えつつある方法が実用化されてきています。さらに現在では複数のタウイメージング剤が開発されており、それらによって異常たんぱく蓄積の経時的変化や、多様なタウオパシーの特徴的なタウタンパクの脳内集積パターンも明らかになりつつあります。一方で精神疾患においては明確な神経変性や異常たんぱくの蓄積がないことから、未だに症状評価を超えるイメージングバイオマーカーは存在しません。精神疾患においては神経伝達物質を含む脳内の神経回路の機能に障害があることが想定されており、このような観点から精神疾患のモデル動物の開発においては、精神症状を規定する回路の同定が求められています。近年開発された化学遺伝学的手法(DREADD)は、回路の同定と制御に有力なツールであり、脳内の発現させた人工受容体をPETで可視化することもできることから今後創薬領域においても有力な疾患モデルを提供できることが期待されています。一方、臨床試験において要となるのは、患者を対象にした臨床第2相試験で、比較的少人数で莫大な費用を要する臨床第3相試験での至適用量の設定、有効性の予測をする必要があります。これにはイメージングバイオマーカーの開発と活用が必須となります。標的分子の占有率とそれに基づく脳機能の変化の情報から、至適用量の正確性が向上し、最大効果が達成され、さらに患者層別化と有効性予測が可能となれば、臨床試験での成功確率が飛躍的に向上することが期待され

## 中枢神経薬の候補化合物は薬としての性質をどの程度備えているのかを評価する5つのグレード“5-Tiers”を提案

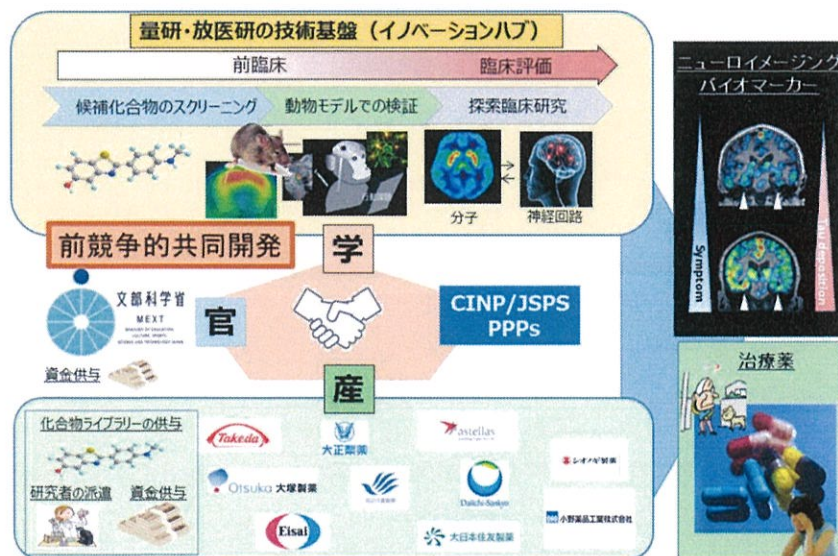
適切な容量設定に必要な情報があるか 薬効の予測に必要な情報があるか



ます。治療候補薬の臨床開発におけるバイオマーカーの活用に関して満たさなければならない要素は、脳の作用部位での適切な時間の暴露、標的分子への結合、薬効に起因する標的部位での脳機能・病態の変化で、これらを満たす治療候補薬が、臨床第2相試験で有効性を示し臨床第3相への移行確率が高くなると考えられ、国際神経精神薬理学会/日本神経精神薬理学会合

同・向精神薬開発タスクフォースのワーキンググループでは、精神神経疾患の創薬に必要なとされるバイオマーカーを5つのTier（段階）に分類することを提案しました。しかし現実には企業単独ではバイオマーカー開発、患者層別化技術開発等は容易ではありません。そこで現在、研究者間一企業間の壁を越えて競争前フェーズから連携するPublic Private Partnerships (PPPs)が必要であることが広く認識されつつあります。量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所では、現在までに培ってきた脳機能イメージングに関する小動物からヒトまでの一貫通貫の双方向トランスレーショナルリサーチ技術を基盤に、製薬企業と連携して、各社が共通に使用できるPETトレーサーをはじめとするニューロイメージングバイオマーカーの創製、およびそれを活用した薬効指標や疾患の病態解析を通じてヒトの病気に近いモデル動物の開発を目的として、量子イメージング創薬アライアンス・脳とこころを発足させました。企業共通のニーズに合わせた競争前連携フェーズを担うことで、治療法開発のための共通のツールを重複せずに連携して開発することにより、企業はツール開発の費用と失敗のリスクを低減することが可能となり、かつ、各企業独自の治験に資金が有効に活用され、効率的、効果的に治療法が開発されることが期待されています。

## 量子イメージング創薬アライアンス・脳とこころ



## 略 歴

氏 名 須原哲也

### 現職

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所  
脳機能イメージング研究部 部長

### 学歴

昭和59年3月 東京慈恵会医科大学卒業

### 職歴;研究歴

昭和59年6月 国立病院医療センター研修医

昭和61年6月 東京慈恵会医科大学精神医学教室医員

平成4年6月 科学技術庁放射線医学総合研究所臨床研究部主任研究官

平成4年10月 スウェーデン・カロリンスカ研究所精神医学教室客員研究員  
(科学技術庁在外研究員)

平成9年8月 科学技術振興事業団 戦略基礎研究, 研究代表者

平成13年4月 独立行政法人 放射線医学総合研究所 特別上席研究員

平成17年11月 独立行政法人放射線医学総合研究所  
分子イメージング研究センター

分子神経イメージング研究グループグループリーダー

平成23年4月 分子神経イメージング研究プログラム プログラムリーダー

平成28年4月 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構

放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部 部長

### 受賞

平成10年10月 第36回日本核医学会賞

平成12年5月 科学技術庁長官業績表彰

平成21年11月 ベルツ賞一等賞

平成24年1月 第4回分子イメージング賞

### 教育

平成16年4月 日本医科大学精神医学教室客員教授

平成18年10月 慶応義塾大学医学部非常勤講師

平成18年10月 東北大学客員教授

平成22年11月 大阪大学大学院医学研究科招へい教授

平成24年5月 東京慈恵会医科大学精神医学教室客員教授

### 専門領域

精神医学、精神薬理学、ポジトロン核医学