

第5章

生体内の分子動態を可視化する

《分子イメージング科学研究センター》

2001年のノーベル化学賞を受賞した野依良治名古屋大学教授（その後、理化学研究所理事長）は、今後の化学が進むべき方向性として化学と生物学と医学が融合した分子イメージングの重要性を指摘した。その構想を実現すべく、2005（平成17）年に分子イメージング研究プログラムが和光に開設された。それが2007年に神戸に移転、その後、2008年の分子イメージング科学研究センター（CMIS）の設立へと発展していった。

分子イメージングとは、分子を可視化する技術である。例えばPET（陽電子放射断層撮像法）は、放射性同位体を使って、生体内における分子の動態を画像化する個体レベルの分子イメージングである。体を傷つけずに経時観測することで、例えば薬剤が生体組織とどのような相互作用をするか明らかにできる。

分子イメージングの本質は、機能している標的分子を定量的に追跡することにある。結果として、化学反応の仕組みや、生物反応の可視化、あるいは脳の中の信号伝達の変化などがきちんと把握される。そこから病気や創薬の基礎となる知見も得られる。

CMISは、2008年からの5年間、文部科学省による分子イメージングに関する研究プログラムの拠点となった。放射線医学総合研究所（現在の量子科学技術開発機構）とともに、各種の疾患をターゲットとした新規分子プローブ（特定の分子を探るための分子）の開発にも取り組んだ。

その後、2013年の第3期中期計画において、CMISが担ってきた分子イメージング研究は、新しく設立されたライフサイエンス技術基盤研究センター（CLST）に引き継がれた。

第1節 分子イメージング科学

分子イメージングとは

イメージングという言葉は、一般的には画像を意味することが多い。しかし「分子イメージング研究」の本質は、定性的な画像データの取得ではなく、機能している標的分子を生体の中で定量的に追跡する、高度な技術の開発とその応用である。その高度さゆえに、これまでわれわれ人類が創成してきた、見えないものを可視化する多くの追跡技術を革新していく要素が随所に存在する。分子イメージングの究極目標の一つは、ミクロからマクロに至るあらゆるレベルで、生命機能に関わる分子動態を経時観察し、生きている生命現象をありのままに描き出すことである。

分子イメージングの応用面に目を向けると、動物を中心とした生物・医学研究

を、ヒトのレベルに橋渡しする重要な役割が浮かび上がる。例えば創薬プロセスでは、薬剤分子の標的到達性や、血液／臓器／細胞中も含めた薬物動態の解明が大きな意味を持つ。しかし、非臨床試験に用いられる小動物とヒトとの間には大きな種差がみられることから、ヒトにおける真の薬物動態を追跡するための直接的研究を、早い段階で安全に適用することが望まれている。また、生活習慣病等の疾患モデル動物がヒトの病態をどの程度正確に反映しているのかを検証し、そこから病因・治療研究を進めるために、動物とヒトにおける分子動態を解析する共通の方法論が必須である。

このような基礎・応用の両面で分子イメージング研究を推進するには、化学・物理学・分子生物学・薬学・医学・機械工学・コンピュータ科学など、広い研究領域の融合体制を構築する必要がある。と同時に、そうした融合分野で研究を進める人材の育成も非常に重要となる。

理研における分子イメージング科学

2001（平成13）年、ノーベル化学賞を受賞した野依良治は受賞講演の中で、今後の化学が進むべき重要分野として、化学／生物／医学が融合した「分子イメージング研究」の必要性を提唱した。その後、野依が初代理事長となった独立行政法人理化学研究所では2004年4月、理研フロンティア研究システムに分子イメージング研究プログラム準備室が設置された。翌2005年7月には、文部科学省より分子イメージング研究の重点的推進を図る「社会のニーズを踏まえたライフサイエンス分野の研究開発『分子イメージング研究プログラム』」が開始され、理研において「創薬候補物質探索拠点」の整備が行われることとなった。

これを受けて同年9月、理研フロンティア研究システムに分子イメージング研究プログラム（MIRP）（玉尾皓平プログラムディレクター）が発足、化学／生物／医学等が融合した3チーム体制でスタートした。

2006年秋には神戸MI R&Dセンタービルが神戸ポートアイランドに竣工し、



神戸MI R&Dセンタービル

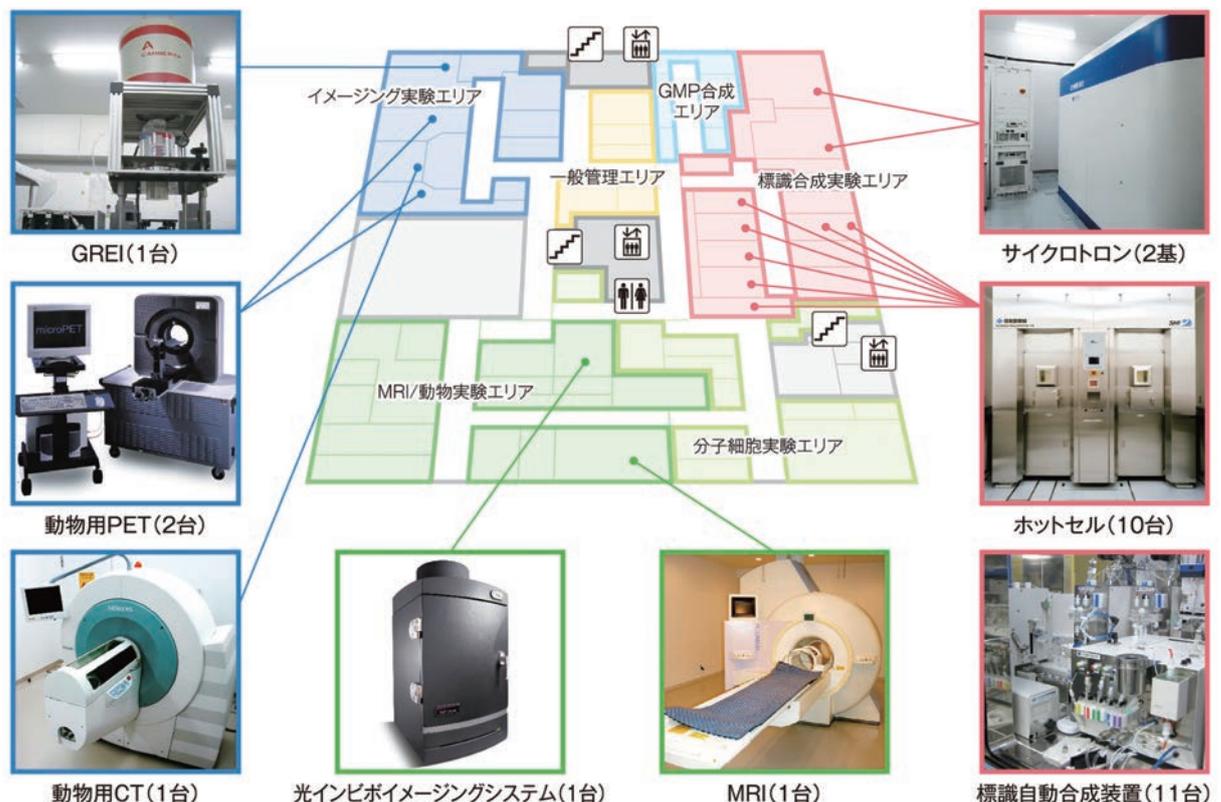
渡辺恭良がプログラムディレクターとなった分子イメージング研究拠点が神戸に結集した。そして2008年10月、研究の一層の推進を図るため、MIRPは分子イメージング科学研究センター(CMIS)へと組織改正し、渡辺センター長のもと6チーム3ユニット体制の戦略センターが神戸研究所に誕生したのである。



CMISのロゴマーク

CMISは5年の設置期間を通じて、前述した文部科学省の「分子イメージング研究プログラム(2006-2009年度)」およびその2期目となる「分子イメージング研究戦略推進プログラム(2010-2014年度)」の拠点として、放射線医学総合研究所(独立行政法人を経て、現国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構)とともに大きな役割を果たした。同プログラムは、基盤技術開発だけでなく、他の大学・研究機関も含めてさまざまな共同研究を実施することで、オールジャパンの分子イメージング研究体制を構築し、生活習慣病をはじめ、各種疾患をターゲットにした多数の新規分子プローブを開発するなど、創薬と疾患診断、治療指標の開発に寄与した。

また国内外の大学・研究機関・企業と研究協力体制を築き、分子イメージング技術の先鋭化とその応用展開を図った。さらに、分子イメージングを活用できる人材を育成する「PET科学アカデミー」、分子イメージングの基本から創薬・診



分子イメージング科学研究センターの主な設備・機器(神戸MI R&Dセンタービル1階)



分子イメージング科学研究センター 渡辺恭良センター長
 鈴木正昭副センター長
 矢野恒夫コーディネーター
 分子イメージング創薬化学研究チーム 鈴木正昭チームリーダー
 分子イメージング標識化学研究チーム 土居久志チームリーダー
 分子プローブ機能評価研究チーム 尾上浩隆チームリーダー
 分子プローブ動態応用研究チーム 渡辺恭良チームリーダー
 細胞機能イメージング研究チーム 片岡洋祐チームリーダー
 複数分子イメージング研究チーム 榎本秀一チームリーダー
 イメージング基盤ユニット 高橋和弘ユニットリーダー
 創薬化学基盤ユニット 橋爪良信ユニットリーダー
 創薬・医療技術イメージング基盤ユニット 渡辺恭良ユニットリーダー



成果発表 2012年に開催された分子イメージング研究戦略推進プログラム成果発表シンポジウム（鈴木健彦文部科学省企画官の挨拶）

断への応用についての集中講義「PETサマースクール」を開催し、教育・人材育成の面からの分子イメージングの普及にも力を注いだ。

CMISは、神戸に研究拠点を結集してからの7年余りの期間で約200の論文を生み出した。以下にその代表的な成果を紹介する。

第2節 分子イメージングが拓いた新しい世界

研究の動的展開

分子イメージング研究では、分子に目印をつける技術、すなわち分子を標識する技術が極めて重要である。センターが中心的に取り組むPET（陽電子放射断層撮影法）イメージングにおいては、あらゆる低分子化合物への標識を可能とする有機化学反応の開発をはじめ、タンパク質などの高分子化合物に対して活性を低下させずに標識する金属錯体の利用など、世界トップクラスの放射性標識技術を開発してきた。

非臨床研究においては、撮像中に頭部が動かないようにする独自の固定装置を開発し、それを使って、霊長類およびげっ歯類を無麻酔状態で撮像する世界でも類をみない無麻酔下PET実験技法を確立した。動物に麻酔をかけると生理機能が大きく変わるため、この装置は特に脳機能の解析に大きな威力を発揮する。

既存の分子イメージングでは不可能な複数の放射性薬剤の同時イメージングを可能にするため、高純度ゲルマニウム半導体検出器をセンサーにしたコンプトンカメラを開発するなど、次世代イメージング技術の開発にも挑んだ。

高速C-[¹³C]メチル化反応の開発

CMISの二つの化学研究チームが“化学力”を発揮し、希薄条件下・超短時間で標識化学反応を実現する高速C-[¹³C]メチル化反応の開発に成功した。この反応により、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）のうち、2-アリールプロピオン酸という共通の化学構造式を持つイブプロフェンなど6種類の化合物を炭素の放射性同位元素（¹³C）で標識し、PETプローブ化することに世界で初めて成功した（図1）。

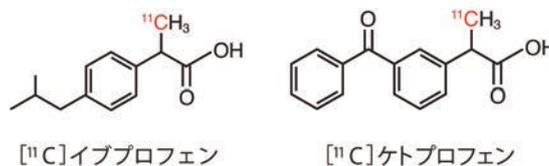


図1 ¹³Cで標識したNSAIDs

[¹³C]尿酸

尿酸は炭素原子が5個つながった低分子有機化合物であり、血中の尿酸濃度が高くなると痛風や高血圧などの生活習慣病のリスクが高くなることが知られている。痛風は、足やひざの関節で高濃度の尿酸が結晶化して発症するが、尿酸の局所的な濃度を視認できるように画像化した例はこれまでなかった。そこで、尿酸本来の分子構造を変えずにPETプローブ化する[¹³C]尿酸の合成法を確立し、この[¹³C]尿酸を高尿酸血症誘発モデルラットに導入して動物用PETで撮像した。これにより、生体内の尿酸の分布や濃度の変化を可視化することに世界で初めて成功し、痛風の病態の解明や、超早期診断などへの応用が期待できる成果が得られた。

トラスツズマブの標識化

がんなどの分子標的薬として抗体医薬の開発が加速しているが、厳密な患者適

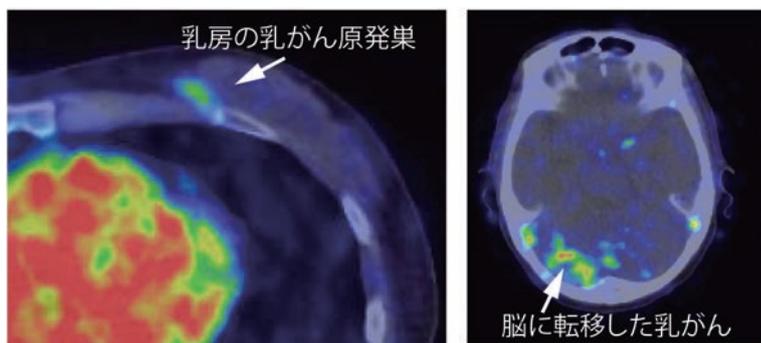


図2 HER2陽性乳がんを捉えたPET画像(国立がん研究センターとの共同研究)

合性の診断が必要であることや、高い薬価、適切な投与方法の未確立、効果・副作用の個人差など、普及に向けて解決すべき問題が残されている。特に、患者適合性と治療効果の判定のためには、体を傷つける(侵襲的)針生検でがん組織の採取を行う場合があり、患者の大きな苦痛となっている。抗体医薬トラスツズマ

ブ(商標名ハーセプチン)は、乳がん症例のうち20-30%を占める転移・再発率の高いHER2陽性乳がんの高い効果を示す。このトラスツズマブを放射性同位体 ^{64}Cu で標識することでPETプローブ化し、乳がん患者の協力を得てPET診断を行ったところ、一般的なPET検査とほぼ同等の被曝量でトラスツズマブの体内動態を追跡し、HER2陽性乳がんおよび骨や脳への転移巣を捉えることに成功した(図2)。抗体医薬をPETプローブ化し、診断薬として利用するこの方法論は、他の抗体医薬にも応用可能であり、針生検に変わる非侵襲的なPET検査の確立に向け、画像診断の確実性の向上、他がん種への応用を進めている。

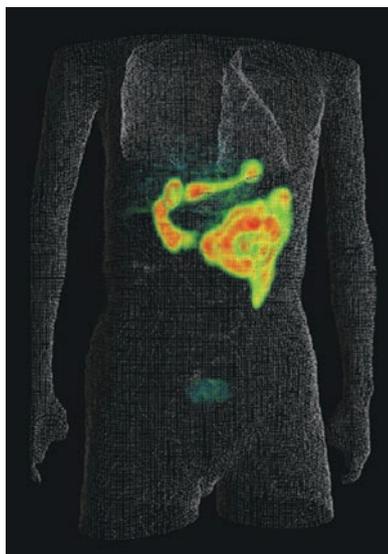


図3 ^{18}F FDGの経口投与後35-50分のPET画像

経口投与薬剤の消化管吸収イメージング

分子イメージングによる薬物動態研究は、治験の前に最適な新薬候補化合物を選択するという可能性を拓く。現在、経口投与した薬剤の消化管吸収をヒトで追跡するには、血中や尿中の濃度変化など間接的な分析法が採用されている。CMISでは、フッ素18で標識したブドウ糖類似分子 ^{18}F FDGをモデル分子とした臨床試験を行い、世界で初めて経口投与したPETプローブのヒト体内動態の観察に成功した(図3)。

タミフルのPETプローブ化

10代未成年者に異常行動を起こす副作用が指摘されていた抗インフルエンザ薬オセルタミビル(商品名タミフル)は、ヒトを含む霊長類において、脳内移行して中枢神経に作用する可能性があるかどうか明らかではなかった。血中の異物から脳を守る血液脳関門は、個体の発達に伴ってその機能が成熟する。そこで、幼少期、青年期、および成熟期のアカゲザルを対象に、タミフルをPETプローブ化した ^{14}C oseltamivirを用いて、PET解析を行った。その結果、成熟期や青年期よりも、幼少期のサルでの脳内移行性が高いことが判明した。これらの成果は、PETによる体内動態の解析が、薬効や安全性の評価、最適な投与量の推定などに有効であることを示す。

パーキンソン病への応用

分子イメージングにより特定の細胞を追跡する技術は、幹細胞移植による再生医療実現の臨床ツールの一つとして期待されている。神経変性疾患であるパーキンソン病は、ドーパミンを産生する神経細胞が、何らかの理由で変性するために起こると考えられており、近年、失われたドーパミン神経細胞を移植で補う再生医療の可能性が期待されている。移植の効果を正確に評価するには、症状の改善だけでなく、脳内の移植細胞を継続して追跡し、その生着状況やドーパミン産生能を調べる必要がある。

CMISは京都大学で実施されているパーキンソン病モデルサルを用いた非臨床研究に参加し、移植位置を特定するMRI撮像、ドーパミン神経細胞や増殖細胞を標的とするPETプローブなどを用いたPET撮像を組み合わせ、ES細胞やiPS細胞から分化させたドーパミン神経細胞による効果的で安全性の高い再生医療技術の確立に向けた研究を行った。

セロトニンと社会性行動

PETによる脳イメージングと行動解析を組み合わせることで、社会性の神経分子基盤を解析することが可能になる。神経伝達物質の一つであるセロトニンは、怒り、不安、信頼感といった感情行動に作用するため、セロトニンを分泌する神経細胞（セロトニン神経）の働きの違いがヒトの性格（個性）に関連し、ヒトの社会的な行動（協調性や寛大さなど）にも関与するとされている。ヒトに似た社会生活を営むコモンマーモセットを用いて、ある個体が他の個体に対面した時に示す行動（社会性行動）を詳細に解析したところ、そのパターンが、攻撃性・不安・友好性の3種類に分類できることを明らかにした。

それぞれの個体の脳内セロトニン神経の活性をPETで測定した結果、3種類の社会性行動の特性に関連する領域が大脳皮質内に存在し、見知らぬ個体と対面したときに大脳皮質内側面がより活性化することなどが分かった。大脳皮質内側面は、ヒトにおいても自分と他人の関係認知や、感情評価・制御に関わっていることから、社会性の形成機構とそれに対する遺伝要因や環境要因の影響、自閉症を含めたコミュニケーション障害の病態などの解明につながると期待される。

依存症の研究

機能的MRI法（fMRI）と経頭蓋磁気刺激法（TMS）の二つの先端技術を組み合わせた手法で、社会問題となっている依存症の神経基盤の解明にも取り組んだ。喫煙者は、タバコを連想させる視覚刺激（他人の喫煙シーンなど）によって「タバコを吸いたい」という欲求（喫煙欲求）が誘発される。その欲求の強さは、その場でタバコが入手可能かどうかなどの状況によって変化することが知られているが、このような状況依存性の喫煙欲求の形成が脳のどこでどのように行われるのかは詳しく分かっていなかった。

そこで、喫煙者を対象として実験的に喫煙可・不可という状況をつくり、それぞれの状況で視覚刺激により誘導されたときの喫煙欲求に関わる脳の活性化部位

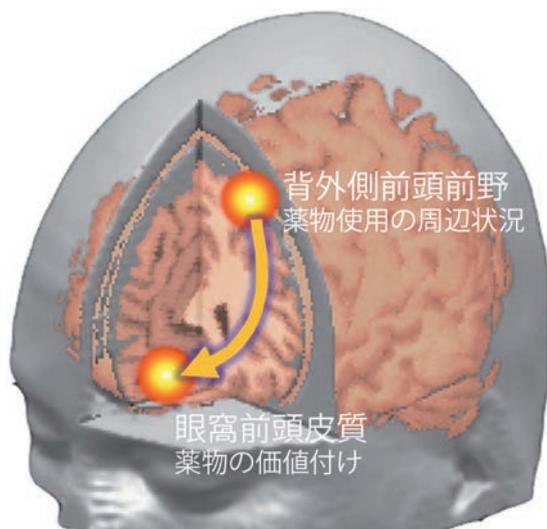


図4 喫煙欲求に関わる脳部位

を、fMRIを用いて観察した。その結果、喫煙欲求の強さに関わる部位として前頭前野の腹内側部（眼窩前頭皮質）を、また喫煙可能状況に応じて喫煙欲求を促進する部位として前頭前野の背外側面（背外側前頭前野）を、それぞれ見いだした（図4）。さらに、局所的に磁場を発生する装置を用い、脳皮質の神経機能を部分的かつ一時的に制御するTMSを用いて、この背外側前頭前野の活動を人為的に抑制したところ、状況に依存する喫煙欲求の変化が起こらなくなることが分かった。

これらの発見は、タバコなどの薬物に対する欲求が前頭前野の腹側と背側の脳神経の連携により形成されていることを示し、この連携のバランスの乱れがタバコや薬物依存症の原因の一つと考えられる。依存症の理解と有効な治療法の開発につながると期待できる。

注意欠陥／多動性障害

小児を対象としたfMRIによる脳機能画像解析から、注意欠陥／多動性障害（ADHD）治療薬の効果を明らかにすることにも成功した。ADHDは、年齢あるいは発達に不釣り合いな不注意、衝動性、多動性等を特徴とする発達障害の一つで、教育や医療面での専門的な支援が課題となっている。ADHD治療薬として一般的に用いられているメチルフェニデート徐放剤は、ADHD患者の脳内で不足する神経伝達物質ドーパミンの濃度を増加させる薬理作用があり、ADHDで見られる報酬への感受性低下の改善に効果がある。この効果の判定には6-8週間にわたる投薬が必要とされているが、長期投与が脳神経機能に与える詳細な影響はこれまで検討されていなかった。

そこで、健常児と未治療のADHD患児を対象に金銭報酬を伴うカードめくりテストを行い、報酬系の刺激で活性化する脳部位をfMRIで特定する実験をまず行い、次に、ADHD患児において同様の実験を3カ月間の投薬治療後にも行った。

投薬前のADHD患児と健常児の比較から、高金額の報酬が期待できる時は、両者で同程度の腹側線条体の側坐核と視床の活性化が見られた一方、低金額の報酬

ではADHD患児における側坐核と視床の活性化は健常児に比べて低く、メチルフェニデート徐放剤の長期投与後はこれら両部位の活性化がともに健常児と同程度まで改善することが分かった。また、低金額における側坐核と視床の活性化の回復と、ADHDの不注意症状の改善には相関があることが確認できた。この成果は、fMRIを用いた脳機能診断がメチルフェニデート徐放剤をはじめとするADHD治療薬の客観的な薬効評価に有用であることを示し、今後ADHDの

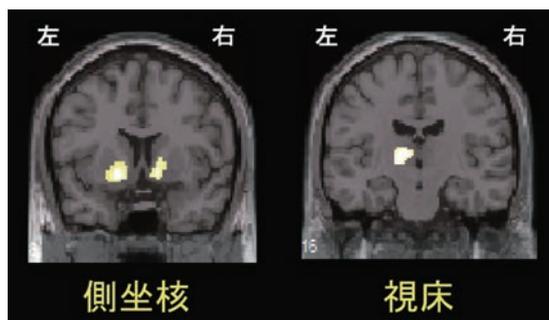


図5 投薬治療により、側坐核および視床の活動が改善した

病態解明、治療法の開発に貢献することが期待できる（図5）。

神経変性疾患の進行予測

このほかMRIを用いたイメージング研究では、脳内の神経繊維を画像化する拡散テンソル画像法を用いて緑内障モデルサルを調べ、神経変性疾患の進行を予測する新手法を開発した。緑内障は何らかの理由で眼圧が長期間にわたって高いままになり、その結果視神経や網膜が傷つくためと考えられている。しかし近年、障害を受けるのは視神経だけでなく、目からの情報を受け取る脳の神経にも変性が起きていることが分かり、神経変性疾患としての治療ターゲットと考えられるようになった。

網膜と視覚野を結ぶ神経が変性する様子を拡散テンソル画像法で詳しく解析したところ、緑内障が進行した時の正常な神経繊維の割合は、眼圧の高さと経過時間を累積した値（累積神経変性リスク）と指数関数的な相関を示すことが分かった。これは、眼圧の異常がいつ、どの程度生じたかの情報があれば、脳内の神経変性を予測できることを意味する。この予測方法は、緑内障のみならず、新規薬剤や治療法の評価が難しいとされてきた神経変性疾患全般に応用できる可能性がある。

ライフサイエンス技術基盤研究センターへ

分子イメージング科学研究センターが位置するポートアイランドは、「神戸医療産業都市」構想のもと、国内最大級の医療産業クラスターとして発展が続いている。この構想の中核をなす事業の一つに、病気の発症前に疾病を予測し、適切に対処する『先制医療』の実現がある。分子イメージングはヒト体内の分子動態を可視化する技術であり、自覚症状が起きる前の体の異常、すなわち分子の言葉によって記述できる客観的な「未病」を捉えることができるため、先制医療あるいは予知医療の推進に際して大きな期待が寄せられている。

理研は第3期中期計画において、分子を切り口にした生命科学を糾合する研究組織の統合を行い、分子イメージング科学研究センターはライフサイエンス技術基盤研究センターへの移行が決定した。分子イメージングは、構造・合成生物学、オミックス研究とともにさらに融合研究を拡大・加速させ、ヒトを対象とした生命科学的研究に向けて進んでいくこととなった。

