

創薬における分子イメージング技術

株式会社 島津製作所 基盤技術研究所 分子イメージングユニット
兼 経営戦略室 次世代医療事業推進グループ 北村 圭司



【はじめに】

医薬品の研究開発(創薬)は、ゲノムやプロテオームなどのバイオサイエンス分野におけるイノベーションの恩恵を受け、この10年間で急速な変革を遂げつつある。一方で、医薬品の開発費用や開発期間は増大を続けており、特に、前臨床試験から臨床試験、承認、上市に至るクリティカルパスでの効率化が大きな課題となっている。そのため、生体内(in vivo)や生体外(in vitro)の分子や細胞のプロセスの空間的・時間的分布を画像化できる分子イメージングの活用が注目されている¹⁾。例えば、PETは高い感度と定量性が特徴のin vivoイメージング技術であり、薬物動態の解析では、ポジトロン核種でラベルした候補化合物の全身体内分布の経時的变化や脳内移行性の定量的な評価を行える(図1)。また薬効薬理の評価では、各種のPETプローブをバイオマーカーとすることで、抗癌剤による治療効果や抗痴呆薬による脳機能回復の定量評価が可能である。作用機序の解明では、受容体に結合するPETプローブを用い、新規薬物と神経伝達系や細胞内情報伝達系との相互作用を画像化することができる(図2)。

ここでは、PETを中心とした当社の最新技術を紹介しながら、創薬プロセスにおける分子イメージングの役割を概説する。

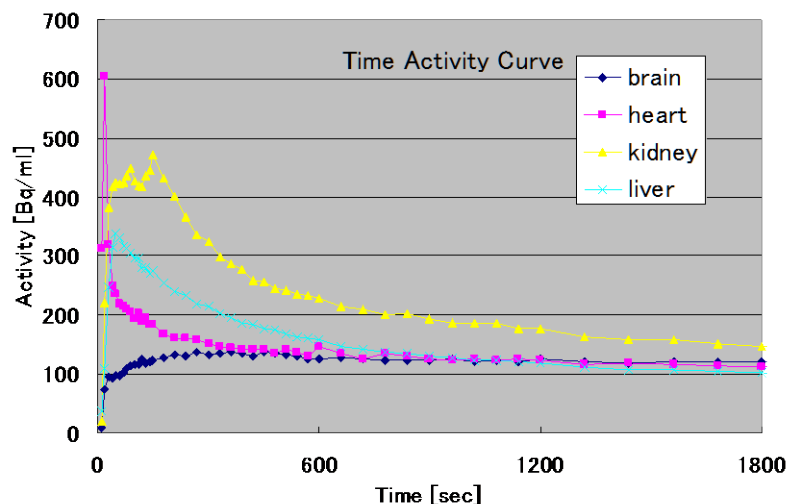
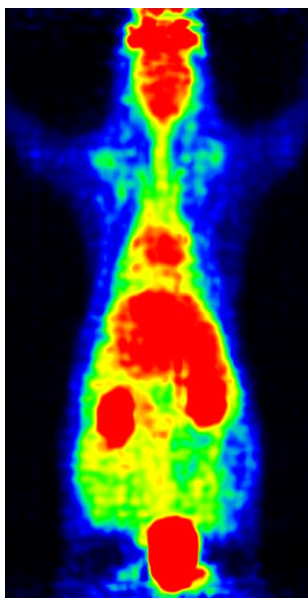
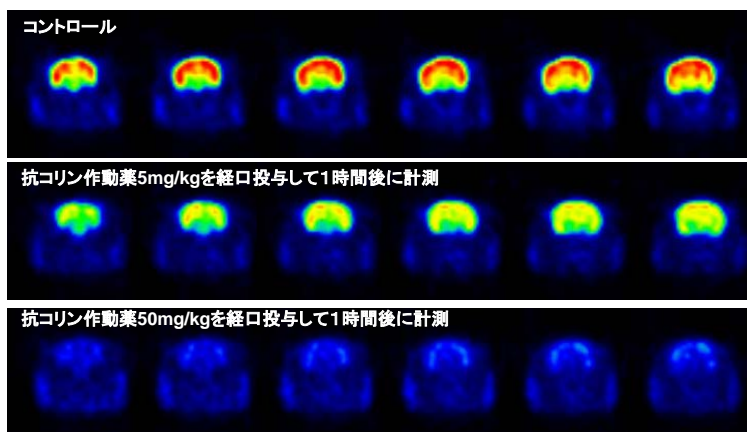


図1 ラットダイナミック計測における時間動態曲線

ラットに $[^{18}\text{F}]$ FDGを尾静脈投与し、ダイナミック計測を実施。腎臓や肝臓には急速に集積され、脳には徐々に集積される様子が分かる。



各種用量の抗コリン作動薬をラットに経口投与後、 $[^{11}\text{C}]$ Methyl-3-Piperidyl Benzilate (3-MPB)を尾静脈投与し、3-MPBのアセチルコリン受容体への結合を画像化。薬物投与量に依存して3-MPBの信号強度が低下し、抗コリン作動薬が3-MPBの受容体への結合を阻害していることが分かる。

図 2 ラット脳内 $[^{11}\text{C}]$ 3-MPB 結合におよぼす抗コリン作動薬の影響



図 3 実験小動物用イメージング装置の例(左から、PET、蛍光イメージング、CT)

【実験小動物イメージング】

前臨床試験においては、開発中の新薬の薬物動態や薬効を早い段階で見極めるため、マウスやラットなどの実験小動物を生きたままで継続的に評価するイメージング技術が重要となる(図 3)。微量な分子プローブ(薬剤)の動態を時系列に画像化するためには、高解像度と高感度を両立した小動物 PET 装置が要求される。一般的な臨床用 PET の空間分解能は5mm 前後で、小動物用 PET の空間分解能は1mm 程度であるが、S/N 比を維持したまま解像度を2倍に向上させるだけで8倍の感度の向上が必要となる。そこで、当社の実験小動物 PET、Clairvivo(クレビボ) - PET²⁾では、ガンマ線の検出位置を深さ方向にも弁別できる(DOI: Depth - of - Interaction)検出器によって、高い解像度を維持しながら大立体角の近接高感度撮像を実現している(図 4)。また検出器の体軸方向視野は151mm であり、マウスやラットの全身のダイナミック撮像や、ラットを向き合わせて2匹同時に頭部の画像を得ることも可能である。

一方、生体内に集積した蛍光色素の分布を画像化する蛍光イメージングも極微量のターゲット分子の探索や分子相互作用を解明する用途で有効なツールとなり得る。測定が簡便かつ短時間であり、

放射線の付帯施設・装置が不要で測定者にとって安全性が高いといったメリットから、網羅的なスクリーニングにも適している。しかしながらPETと比べ観察できる深さが限られるため、生体透過性の高い近赤外領域の蛍光プローブが求められている。当社では近赤外の蛍光観察に適した設計で、多方向の同時観測も可能な蛍光イメージング装置(Clairvivo-Opt)を開発中である³⁾。近赤外蛍光はマウスの深部の全身撮像を可能にし、近赤外励起光により自家蛍光も低減できる。また蛍光剤の集積に近い表面からの励起・観察が一番明るく見えることから、多方向からの励起とマウスの周囲5方向の同時観測を行える(図5)。さらに、強度が弱い従来の白色光源励起に代え、高強度の半導体レーザー励起によって高感度・短時間測定を実現している。

さらに、マウスやラットなど小動物の精細な形態情報を提供する小動物CT装置(Clairvivo-CT)も開発中である。X線発生部にマイクロフォーカスX線源、検出部には高精細フラットパネル検出器を採用し、関心領域の拡大撮影機能によって約50 μ mの高解像度な画像を得ることができる。被験体用のテーブルはワンタッチで取り外し可能で、Clairvivo-PETと共用であることから、PETの機能情報にCTの形態情報を重ねたフュージョン画像の作成が容易に行える。

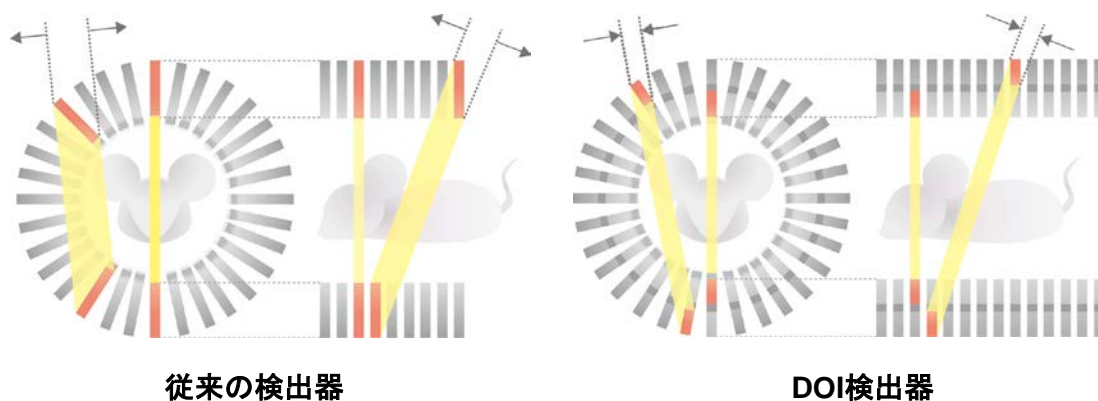


図4 小動物PET装置の検出器の模式図

DOI (Depth Of Interaction : 深さ位置情報) 検出器(右)により高感度、高解像度を両立。

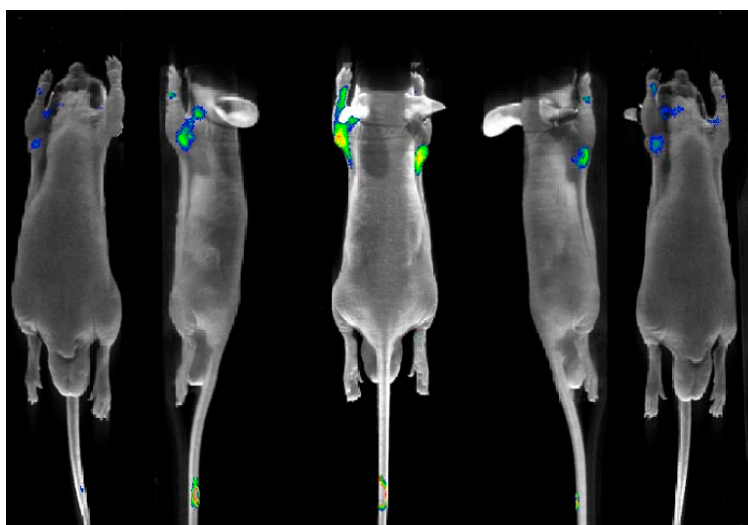


図5 マウスの蛍光イメージングの例

蛍光色素のインドシアニンググリーン(ICG)をラベルしたナノ粒子が

EPR(Enhanced permeation and retention effect)効果により腫瘍組織に蓄積し、in vivoで蛍光観察された。

【生体試料イメージング】

小動物の in vivo イメージングは同一の個体で生きたまま継続的に観察が可能というメリットがあるが、解像度や使用する分子プローブによって得られる情報量は必然的に限定される。そこで、小動物から取り出した組織切片中のタンパク質を直接解析できるイメージング質量分析装置(IMS: Imaging Mass Spectrometry)が注目を集めている。MALDI(Matrix Assisted Laser Desorption / Ionization)によるIMSでは、試料にマトリックスを塗布し、表面を二次元的にレーザーでスキャンしながらイオン化した分子の質量分析を行う(図6)。各データ点のスペクトルから任意のピーク情報を抽出し画像を構成できる一方、組織切片上の特定箇所におけるMSプロファイルから薬剤の代謝・分解にかかわる分子の解析を行うこともできる。当社では、光学顕微鏡で試料を高解像度で観察し、注目した箇所をその場で迅速に質量分析できる顕微質量分析装置の開発を進めている⁴⁾。イオン化するためのレーザー光を細胞サイズに匹敵する10 μm以下に集光できるため、従来のIMSに比べて、高い空間分解能で分子の分布を知ることができる。また、大気圧下イオン化法を採用しているため、試料を真空におく必要がなく、ウェットなサンプルや揮発性の高いサンプルの分析も可能になる。さらに、イオントラップ技術により高い効率でイオンをフラグメント化することが可能で、未知物質の同定にも威力を発揮する。

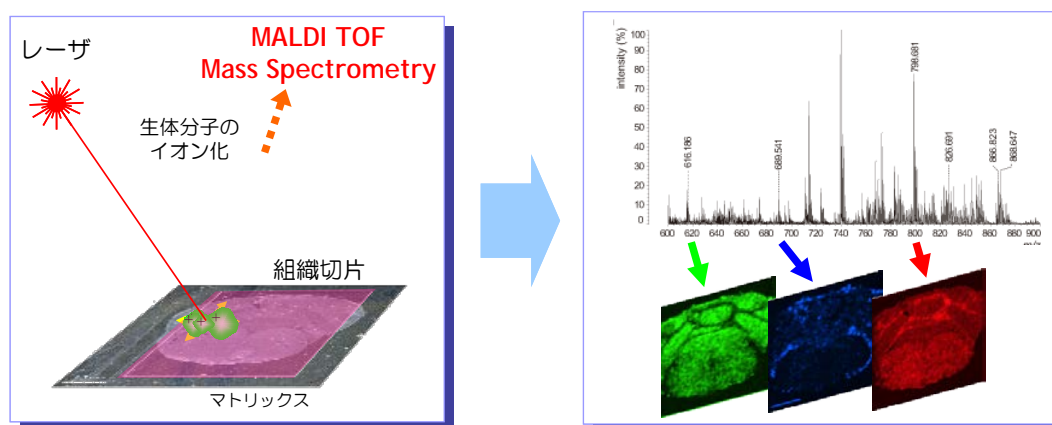


図6 質量分析イメージングの原理

組織切片にマトリックスを塗布し、試料表面を二次元的にレーザーでスキャンしながら質量分析を行うことで、質量スペクトルから任意のピーク情報を抽出し画像を構成する。

【マイクロドージング】

有効で安全な候補化合物を適切に選択し、効率的に医薬品開発を進めるためには、ヒトでの作用を創薬の早い段階で明らかにすることが極めて重要となる。マイクロドーズ試験(MD試験)は、薬効用量の1/100または100 μgという微量の薬剤をRIでラベルしてヒトに投与し薬物動態を調べる手法で、日本でも2008年6月にガイダンス⁵⁾が整備され、注目を集めている。体内の極微量な薬物分布を高感度でイメージングする技術としてPETが活用される。PETは、マウスやラットなどの小動物からサル、ヒトに至るまで同じ放射性薬剤を用いて実験ができる点にも特徴があり、非臨床試験から臨床試験への移行がスムーズに行える。

MD試験は健常者を対象としていることから、できるだけPET検査の被ばくを抑える必要がある。しかし、通常のPET/CT装置では、ガンマ線の減弱(吸収)補正にCT撮像を必要とするため、被ばくの増加は避けられない。当社の全身用PET、PET/CT(Eminenceシリーズ)⁶⁾は、減弱補正にCTを使わ

ずにスループットを向上できる SYNETRAC (SYNchronized Emission and TRANsmission Continuous 3D) 収集を搭載している(図 7)。¹³⁷Cs 線源による吸収補正の被ばく線量は CT と比較して十分に小さく、必要な部位のみを CT 撮像することで被ばく量を低減できる。また、高感度の 3D 収集において散乱線などの影響を除去するデータ処理技術を開発し、低投与量でも定量性の高い画像が得られるようになっている⁷⁾。



図 7 SYNETRAC 技術(左)を搭載した分離独立型 PET/CT 装置

【イメージング・バイオマーカ】

臨床試験においては、画像データを薬効データ(サロゲートエンドポイント)として承認申請へ利用するために、適切なバイオマーカとなる分子プローブが必要となる。PET では、¹⁸F-フルオロデオキシグルコース(FDG)が最も一般的なバイオマーカであるが、より特異性の高い分子プローブの開発も進んでおり、今後は治療薬の開発の中から新たな診断薬が派生することも考えられる。こうしたバイオマーカは、開発した医薬品の評価だけでなく、疾病の早期診断や治療方針の決定にも役立つ可能性がある。

さらに、微小な病変部の検出や極微量な薬剤の動態解析のためには、画像の S/N 比を向上しながら高解像度を実現できる臨床装置が有効である。DOI 検出器は被写体の近傍に自由に配置することができ、感度の高い部位別 PET 装置を構成できる。当社では、 $1.44 \times 1.44 \times 4.5 \text{ mm}^3$ の微小なシンチレータ素子を $32 \times 32 \times 4$ 層に配置した DOI 検出器を開発し、高感度で高分解能なマンモ用 PET 装置の開発を進めている⁸⁾(図 8)。胸壁に近い乳房全体をカバーするために、上側に腕抜きのある C 型に DOI 検出器を配置し、データ処理にも工夫を凝らしている。こうした装置で早期発見や腫瘍の確定診断が可能になれば、使用する医薬品の種類や投与量を最適化し治療効果を増すことができるため、個々の患者に適したテーラーメイド医療にもつながるものと期待される。

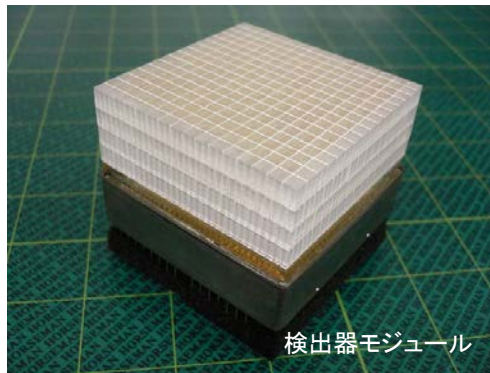


図8 4層 DOI 検出器(左)を搭載したマンモ用高分解能PETの模式図

【おわりに】

バイオマーカーの探索やPOC(Proof of Concept)の基礎研究においてはin vitroの分子イメージングが重要な役割をなし、前臨床試験から臨床試験、承認、上市に至るクリティカルパスでは、前臨床試験と臨床試験を効率的、シームレスに繋ぐin vivoの分子イメージング技術が鍵となると考えられる(図9)。このような生体試料のin vitroイメージングと実験小動物からヒトに至るin vivoイメージングを融合させることで、創薬研究における分子イメージングの役割はさらに増すものと思われる。

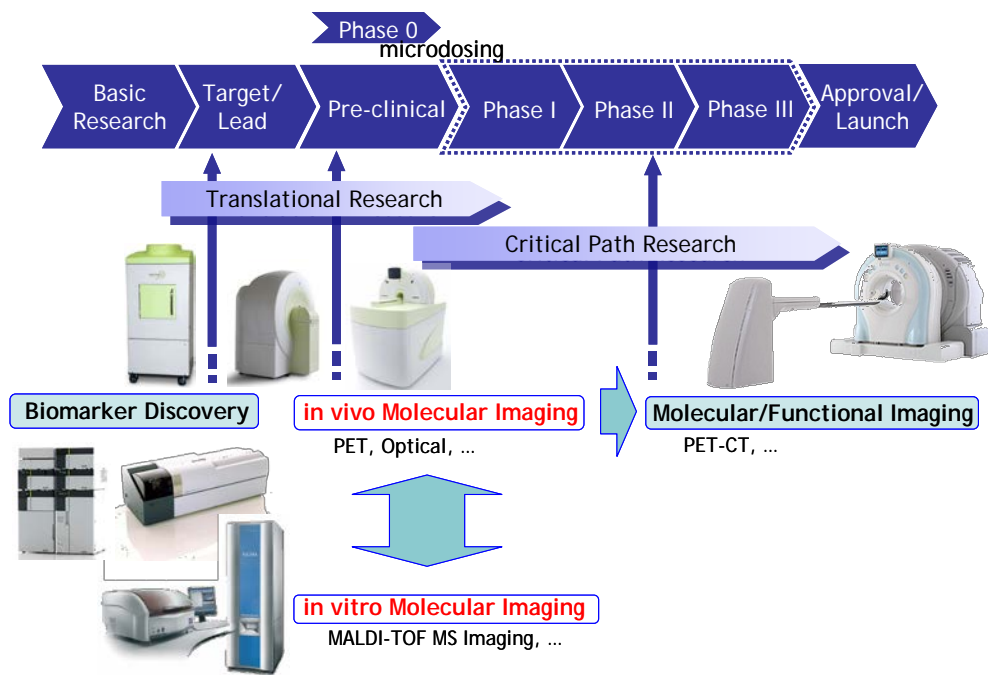


図9 創薬プロセスにおける各種分子イメージング装置

<参考文献>

- 1) Shimon Gross et al. Molecular imaging strategies for drug discovery and development, Current Opinion in Chemical Biology. 10:334-342, 2006
- 2) 北村圭司ほか「実験小動物用PET装置 Clairvivo PETの開発」島津評論. 64(3,4):107-115,

2008

- 3) 樋爪健太郎ほか「小動物を対象とするin vivo 近赤外蛍光イメージング」第3回日本分子イメージング学会学術集会, 2008
- 4) 小河潔ほか「顕微質量分析装置の開発」島津評論. 62(3,4):125-135, 2006
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」薬食審査発第0603001号, 2008
- 6) 井上芳浩ほか「エミッション・トランスミッション3D同時収集機能を装備した新型PET-CTシステムと新たな撮像方法の開発」核医学技術. 25:199-205, 2005
- 7) 水田哲郎ほか「島津製 3D PET の散乱補正・吸収補正の定量評価」Med Imag Tech. 24: 254-261, 2006.
- 8) 大井淳一「マンモ用PET装置の開発」平成19年度次世代PET装置開発研究報告書. 放射線医学総合研究所発行(NIRS-R-59): 99-104, 2008