

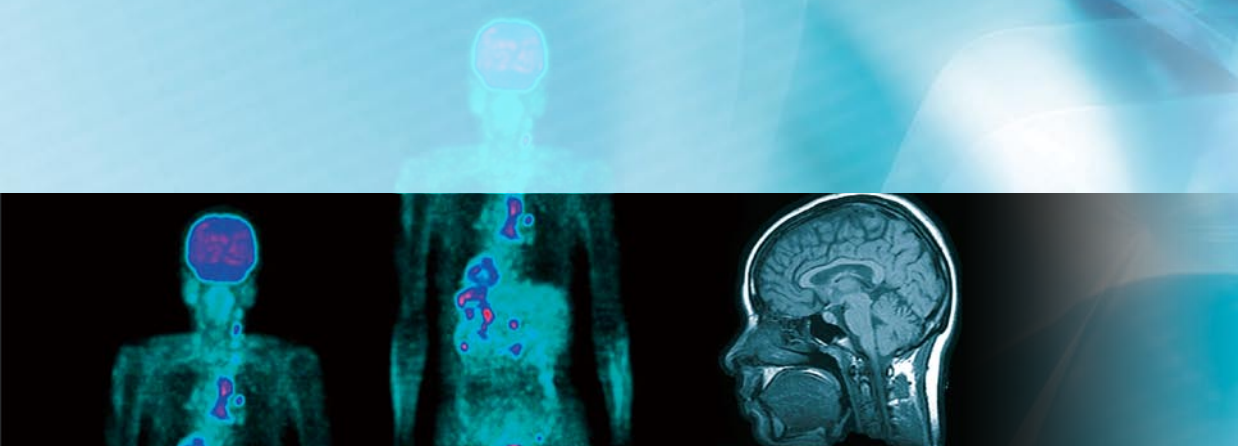
Radiological Sciences

放射線科学

2007.12

Vol.50

第50巻 第12号



特集

分子イメージング研究の動向

ISSN 0441-2540

Contents

04 **特集**
「分子イメージング研究の動向」

04 **Ⅰ PETと新薬創製**
1. PETによる脳神経疾患の臨床研究
分子神経イメージング研究グループ 脳病態研究チーム チームリーダー 伊藤 浩

08 2. 分子イメージング研究センターにおける
CRC (Clinical Research Coordinator) の役割
分子イメージング研究センター 臨床研究支援室 (日本臨床薬理学会認定 CRC) 福島 芳子

12 3. サル類を用いた前臨床研究の展望
分子神経イメージング研究グループ システム分子研究チーム チームリーダー 大林 茂

16 **Ⅱ 画像解析法とプローブ製造・開発 — PETを支える技術**
1. PET分子イメージングにおける画像解析の問題点と現状
先端生体計測研究グループ 画像解析研究チーム チームリーダー 木村 裕一

19 2. 多様な分子プローブ合成に適応できる標識法の開発
分子認識研究グループ 標識技術研究チーム チームリーダー 張 明榮

20 3. 分子プローブ用放射性核種の製造
分子認識研究グループ 先端製造システム開発チーム チームリーダー 福村 利光

21 4. PETプローブの臨床製造と品質管理
分子認識研究グループ 薬剤製造開発チーム 中尾 隆士

22 5. 測定の対象に適した分子プローブの開発
分子認識研究グループ 分子プローブ開発チーム 菊池 達矢、岡村 敏充、岡田 真希

26 **Ⅲ MRIとマルチモダルイメージング**
1. MRI による分子イメージングの研究動向
先端生体計測研究グループ 計測システム開発チーム チームリーダー 青木 伊知男

31 2. Reporter gene and multimodality imaging system
Diagnostic Imaging Group, Molecular Diagnosis Team,
Molecular Imaging Center U Winn Aung (Researcher)

42 **随想**
市川 龍資

43 **編集後記**

▲ 臨床で活躍中のPET-CT



▲ 動物用7テスラMRI



▲ 画像診断棟にあるホットラボ

特集

「分子イメージング研究の動向」

巻頭言

生体は身体を構成するたんぱく質、遺伝子、酵素などのさまざまな分子がバランスよく協調してはたらいしています。したがって、分子の挙動を調べることができれば身体のいろいろなはたらきやそれに異常をきたす病気も理解できるようになります。分子イメージング技術はこれらの生体内の分子の挙動を生きたままでイメージングする技術であり、PETやMRIや蛍光などの様々なイメージング技術が動員され、ライフサイエンスや医学の分野で大きな注目を集めています。分子イメージング研究は新薬候補物質の効果を視覚的・定量的に示すことができるために新薬開発を迅速化し、したがってそのコストも削減します。また、身体のはたらきや病気の分子メカニズムを非侵襲的なイメージングを通して解明するためにあらゆる疾患診断の強力な武器になりつつあります。このような背景の下で、放医研の分子イメージング研究センターは平成17年（2005年）11月に発足しました。

分子イメージング研究センターは、分子プローブの開発を行う分子認識研究グループと生体からの信号を計測する先端生体計測研究グループが研究の基盤としての役割を担い、腫瘍の分子メカニズムの解明を目指す分子病態イメージング研究グループと認知症や精神神経疾患の分子メカニズムを解き明かす分子神経イメージング研究グループが研究成果を社会に向けて出力する役割を担っています。文部科学省の「社会のニーズを受けた分子イメージングプログラム」事業のPET疾患診断研究拠点としては、分子イメージングの基盤技術の研究開発を行っています。本特集号ではようやく提示できる段階になってきた分子イメージング研究センターの研究成果からその一部を報告いたします。研究内容や方法に関して、読者の皆様のご批判やご助言をいただければ、それらを今後の我々の研究へ反映させるようにいたします。忌憚ないご意見をお待ちいたします。

分子イメージング研究センター長 菅野 巖

《I》PETと新薬創製

1. 「PETによる脳神経疾患の臨床研究」

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
脳病態研究チーム チームリーダー
伊藤 浩

1.はじめに

ポジトロン断層装置（PET）は、様々な放射性薬剤いわゆる分子プローブを用いることにより脳神経受容体などの脳神経伝達機能を生体において定量的に画像化することができるツールであるが、当研究チームでは、こ

れを用いて統合失調症やうつ病、認知症などをはじめとする精神・神経疾患の病態解明および薬物治療効果の客観的評価法の確立を目指した研究を行っている。放射線医学総合研究所（放医研）は脳神経疾患の診療を行う病院を持っていないため、脳神経疾患に関する臨床研究を行う上での制約があるが、一方で、放医研ならではの特長を生かした臨床研究が可能である。すなわち、放医研においては、複数の分子プローブによるPET検査を同日に行い、種々の脳神経伝達機能を複合的に評価することが可能であり、また、磁気共鳴断層装置（MRI）による心理学的、生理学的負荷試験下での脳神経活動の計測や脳神経線維構築等の解剖学的な計測もPET検査と同日に行うことが可能であるため、これら異なるモダリティによる複数の脳機能情報を組み合わせて統合的に精神・神経疾患の病態を捉えることが可能である。さら

に、当研究チームが所属する研究グループ内では臨床PET測定による知見の裏付けとなるような基礎研究が、PETやMRI、蛍光イメージング、電気生理的手法等によりモデル動物やサルを用いて行われており、臨床PET測定により得られたデータの生物学的な意味をより深く討論することができることも放医研ならではの長特である。当研究チームでは、(1)新規の脳機能測定用放射性薬剤の評価、(2)脳神経伝達機能の正常データベース作成、(3)精神・神経疾患の病態解明すなわち病態分子指標の探索、(4)精神・神経疾患の薬物治療効果の評価に関する研究を系統的に進めているが、ここでは、これらについての最近の研究の一部を紹介する。

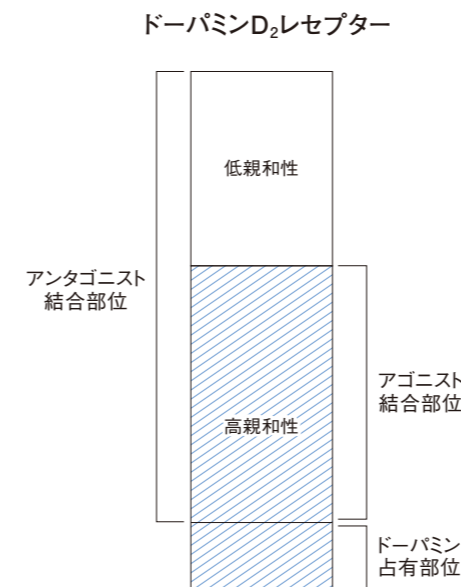
2.新規放射性薬剤の評価

ドーパミン作動性神経系は、統合失調症の病態に深く関与しているとされ、ドーパミンD₂レセプターの遮断薬が抗精神病薬として治療に用いられている。放医研で

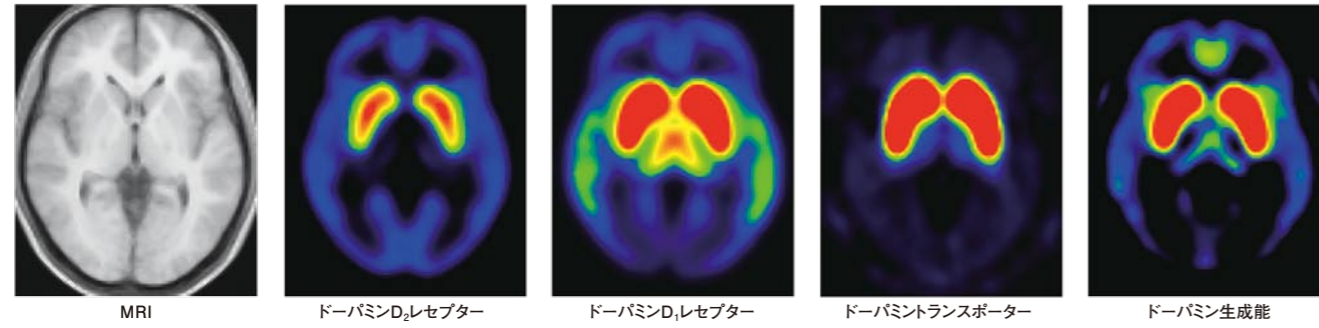
は、ドーパミンD₂レセプターの結合能を¹¹C-racloprideおよび¹¹C-FLB457を用いて測定しており、統合失調症の病態解析や、抗精神病薬投与時のレセプター占有率の測定に用いられている。これら従来からドーパミンD₂レセプターの評価に用いられている放射性薬剤はアンタゴニスト（遮断薬）をポジトロン放出核種で標識したものであるが、近年、アゴニスト（作動薬）を標識した放射性薬剤が開発され、臨床応用がなされつつある。ドーパミンD₂レセプターには高親和性と低親和性の2つの状態が存在しているとされ、アンタゴニストによる放射性薬剤はどちらの状態にも結合するものの、アゴニストによる放射性薬剤は高親和性のレセプターに優先的に結合することが知られている（図I-1-1）¹⁾。内因性のドーパミンはドーパミンD₂レセプターに結合する放射性薬剤と競合するため、¹¹C-racloprideのような解離の速い放射性薬剤を用いると、シナプス間隙の内因性のドーパミン濃度に応じて結合能の変化が観察されるが、内因性のドーパミンは、ドーパミンD₂レセプターの高親和性状態の部分に優先的に結合するため、アゴニストによる放射性薬剤はより鋭敏に内因性のドーパミン濃度を反映することができるが予想され、精神科疾患の病態解明への応用が期待されている。我々はグループ内で、アゴニストによる放射性薬剤である¹¹C-MNPAについて、脳内動態に関する基礎データを動物実験において蓄積してきたが、現在、¹¹C-MNPAの臨床研究への応用に向けて正常被験者におけるPET測定を行っているところである。

3.脳神経伝達機能の正常データベース作成

ドーパミン作動性神経系については、放医研では、前シナプス機能については、ドーパミン生成の速度定数を¹¹C-DOPAを用いて測定し、ドーパミントランスポーターの結合能を¹¹C-PE2Iを用いて測定している。また、後シナプス機能については、ドーパミンD₁レセプターの



図I-1-1:ドーパミンD₂レセプターの高親和性・低親和性状態と、アンタゴニスト・アゴニストによる放射性薬剤の結合¹⁾。



図I-1-2: ヒト生体におけるドーパミン作動性神経系機能のデータベース。

結合能を ^{11}C -SCH23390 や ^{11}C -NNC112 を用いて測定し、ドーパミン D_2 レセプターの結合能を ^{11}C -raclopride および ^{11}C -FLB457 を用いて測定しており、ドーパミン作動性神経系に関してはシナプス前後の機能を併せて測定することが可能である。このように、シナプス前後の機能をすべて測定できる施設は世界的にも限られており、当研究チームではこれらのドーパミン作動性神経系機能のヒト生体における統合的なデータベースを作成した(図 I-1-2)²⁾。このデータベースにより、従来ヒト死後脳で検討されてきたドーパミン作動性神経系機能の解剖学的分布がヒト生体においても明らかとなり、また、データベース作成時に被験者に施行した各種神経心理学的検査と組み合わせることで、記憶を中心とする認知機能と海馬におけるドーパミン D_2 レセプターの結合能との関連が明らかになった(図 I-1-3)³⁾。

脳神経伝達機能の正常データベース作成は、現在、うつ病との関連が深いセロトニン作動性神経系についても進行中であり、セロトニン 5-HT_{1A} レセプターやセロトニントランスポーターなどシナプス前後の機能の脳内分布をヒト生体で明らかにすると同時に、MRI による心理学的負荷試験下での脳神経活動の計測や各種神経心理学的検査と組み合わせることにより、セロトニン作動性神経系機能の解剖学的分布と神経心理学的機能との関連の解明を進めている。

4. 精神・神経疾患の病態解明

統合失調症は生涯発病率が1%弱とまれな病気ではなく、精神科疾患の主要なものの一つである。統合失調症の原因として「ドーパミン仮説」が提唱されているが、これは、統合失調症の治療薬である抗精神病薬がドーパミン D_2 レセプターの遮断作用を有することや、アンフェ

タミンなどのシナプス間隙のドーパミン濃度を上昇させる薬物が、統合失調症の陽性症状に類似した精神症状を引き起こすことから支持されている仮説である。我々はこの仮説を検証するべく、統合失調症患者におけるシナプス前後のドーパミン作動性神経系機能を PET により評価し、患者群において後シナプス機能であるドーパミン D_2 レセプターおよび D_1 レセプターの結合能が有意に低下していることや、低下の程度と臨床症状との間に有意な相関がみられることを報告してきた^{4,5)}。最近では、患者における前シナプス機能のドーパミン生成能とドーパミントランスポーター結合能の測定を行い、現在データ解析を進めている。また、ドーパミン D_2 レセプターの評価においては、近年開発が進んできたアゴニストによる放射性薬剤を用いることにより、より鋭敏に内因性のドーパミン濃度の変化を捉えることができる可能性があり、 ^{11}C -MNPA を用いての統合失調症の病態解析を計画しているところである。

ドーパミン作動性神経系機能は薬物依存にも関与していることが示唆されているが、我々はドーパミン D_2 レセプターの結合能を ^{11}C -raclopride のような解離の速い放射性薬剤を用いて測定し、シナプス間隙の内因性のドーパミン濃度の変化を間接的に測定することによって、ドーパミン作動性神経系機能とニコチン依存症の関連を検討した。これによると、喫煙者ではニコチン負荷によるシナプス間隙へのドーパミン放出がみられ、喫煙によるニコチン摂取と依存形成との関係が示唆された⁶⁾。

認知症については、アルツハイマー病において脳内に蓄積する β アミロイドを検出する放射性薬剤の開発が世界中で盛んになされており、臨床応用も進められている。当研究チームでも ^{11}C -PIB を用いてアルツハイマー病患者および軽度認知機能障害患者における脳内 β アミロイド蓄積の評価を行っており、これらの疾患における脳内



図I-1-3: 記憶を中心とする認知機能と海馬におけるドーパミン D_2 レセプターの結合能との相関。

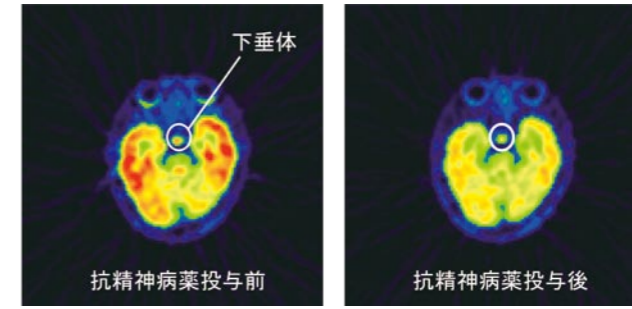
β アミロイド蓄積の経時的変化と臨床症状との関係を明らかにするべく研究が進行中である。

5. 精神・神経疾患の薬物治療効果の評価

統合失調症の治療薬である抗精神病薬はドーパミン D_2 レセプターの遮断作用を有し、レセプター占有率が70%以上で抗精神病作用が、80%以上で主要な副作用である錐体外路症状が出現するとされているが、もう一つの副作用として、抗精神病薬の下垂体におけるドーパミン D_2 レセプターの遮断作用による高プロラクチン血症がある。最近我々は、ドーパミン D_2 レセプターへの親和性の強い放射性薬剤である ^{11}C -FLB457 を用いて抗精神病薬投与時の下垂体におけるドーパミン D_2 レセプターの占有率を測定し(図 I-1-4)、これが血中プロラクチン濃度と有意に相関することを見出した。また、脳内におけるドーパミン D_2 レセプター占有率と下垂体における占有率は必ずしも一致せず、両者の関係は抗精神病薬の脳血液関門透過性を反映することも見出した。これらの知見は、PET によるドーパミン D_2 レセプター結合能の測定が、新規の抗精神病薬の脳血液関門透過性の評価や副作用発症予測に応用できる可能性を示唆するものである。

6. おわりに

当研究チームにおける脳研究は、当研究グループ内の動物実験による脳基礎研究を行うチームとの連携とともに、分子イメージング研究センター内の放射性薬剤開発・製造のグループや、画像解析・MRI を用いた生体計測の研究グループ、臨床研究支援室、PET 検査室スタッフ等の協力の下に行われている。今後も、分子イメージン



図I-1-4: ^{11}C -FLB457を用いた抗精神病薬投与時の下垂体におけるドーパミン D_2 レセプター占有率の測定。

グ研究センター全体での脳研究の方向性を見据え、放医研ならではのユニークな脳研究を進めていきたい。

参考文献

- 1) Seneca N, Finnema SJ, Farde L, et al. Effect of amphetamine on dopamine D_2 receptor binding in nonhuman primate brain : a comparison of the agonist radioligand [^{11}C] MNPA and antagonist [^{11}C] raclopride. Synapse. 2006 ; 59 : 260-269.
- 2) Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Takano H, Suhara T. Normal database of dopaminergic neurotransmission system in human brain measured by positron emission tomography. Neuroimage. 2007, in press.
- 3) Takahashi H, Kato M, Hayashi M, et al. Memory and frontal lobe functions : possible relations with dopamine D_2 receptors in the hippocampus. Neuroimage. 2007 ; 34 : 1643-1649.
- 4) Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, et al. Decreased prefrontal dopamine D_1 receptors in schizophrenia revealed by PET. Nature. 1997 ; 385 : 634-636.
- 5) Suhara T, Okubo Y, Yasuno F, et al. Decreased dopamine D_2 receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2002 ; 59 : 25-30.
- 6) Takahashi H, Fujimura Y, Hayashi M, et al. Enhanced dopamine release by nicotine in cigarette smokers : a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. Int J Neuropsychopharmacol. 2007, in press.

《I》PETと新薬創製

2.「分子イメージング研究センターにおけるCRC(Clinical Research Coordinator)の役割」

分子イメージング研究センター
臨床研究支援室（日本臨床薬理学会認定CRC）
福島 芳子

1.はじめに

私共の臨床研究支援室は、分子イメージング研究センターにおける臨床研究推進業務を担う部署として、医師を室長として、放射線技師3名、看護師CRC2名の計6名（うち5名が併任）で業務を行なっています。現在、分子イメージング研究センターでは、36プロトコルの臨床研究が実施されており、臨床研究支援室では、「ヘルシンキ宣言」や「臨床研究に関する倫理指針」をはじめとする「医学研究に関する指針」並びに「画像医学に関する試験研究取扱い基準」の他、多くの所内規定などに基づいて、倫理性と科学性の質の高い臨床研究が円滑に実施されるように支援しています。

臨床研究支援室の業務内容としては、試験研究事務局業務（研究計画申請の支援、臨床研究に関する情報及び書類の管理等）と臨床研究実施の支援（ボランティア窓口、スケジュール管理等）、その他（ホームページの作成、研

究者向けのセミナーや講習会の支援等）を行なっており、今回、臨床研究におけるCRCの役割と分子イメージング研究センターにおけるCRC業務について紹介します。

2.臨床研究におけるCRCの役割

CRCとは、臨床研究（治験を含む）において、医師をはじめとする医療関係者、ボランティア（被験者）とその家族、製薬企業、治験等審査委員会事務局、試験研究事務局、その他の関連部門との調整を図り、臨床研究の実施を管理・調整する役割を担う新しい職種で、ボランティアに対する直接の医療行為を除くほとんどの部分に携わります。米国ではCRCを採用していない医療施設の治験責任医師に治験が依頼されることはないといわれるほど、治験チームの一員としてその中心的役割を担っています。

日本では、1997年以降、治験を適切に実施する専門

職として、CRCは「治験コーディネーター」という名称で文部科学省や厚生労働省などの養成研修が始まりました。現在では、治験を支援する際には「治験コーディネーター」、臨床研究を支援する際には「臨床研究コーディネーター」として、治験だけではなく、広く臨床研究全般を支援するような専門職となっています。

CRCは、その専門性を発揮し、臨床研究責任医師を補助し、参加していただくボランティアの安全と人権、福祉を保護し、ボランティアの「新しい医療の開発に貢献しよう」という気持ちを大切に、その思いを科学的で適切なデータとして反映させ、生かすために働いています。質の高い臨床研究を円滑に行うためには、臨床研究チームの確立が必要です。臨床研究チームには、医師をはじめとする臨床研究にかかわるスタッフだけではなく、被験者となるボランティアとその家族も含まれます。多職種・専門職チームである臨床研究チームが共通のゴールをもち、チームの中心にボランティアがいることをチームメンバーが忘れないように導き、調整役として臨床研究全体をコーディネートするキーパーソンとしての役割がCRCには求められています（図I-2-1）。

3.分子イメージング研究センターの臨床研究コーディネーター業務

分子イメージング研究センターでは、PETやMRIを用いた臨床研究を行っています。

臨床研究が開始になる前からCRCの業務は重要となります。プロトコル申請時には、CRCはボランティアの視点に立って、「人権保護と安全」を中心に内容（選択基準・除外基準の妥当性、臨床研究スケジュール・検査スケジュールの妥当性、説明文書・同意書の内容について）を検討します。CRCが臨床研究実施体制を第三者的な立場で、倫理的・科学的な側面からチェックすることにより、質の高い臨床研究が行われるようになりま

す。

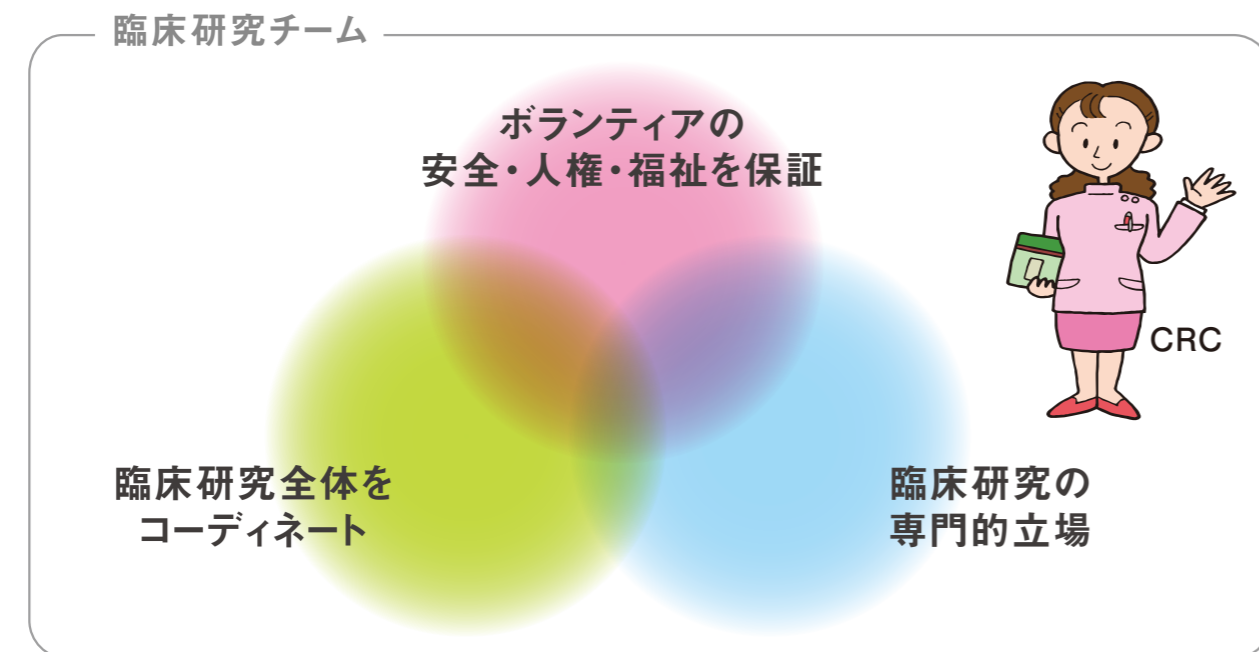
実施にあたって、特に、PET臨床研究では半減期の短いPET薬剤を使用するため、ボランティアの検査状況に応じた、CRCによるタイムリーな調整が必要不可欠です。その際、求められるのは厳密であると同時に、柔軟な対応です。CRCはプロトコルを把握し、薬剤合成をはじめとする関連各部署や他共同研究機関担当者と調整をはかりながら、ボランティア対応・データ管理補助・研究必要書類の作成補助・謝金管理補助・研究必要物品管理業務を行うといった多岐にわたる業務を支援し、臨床研究全体のコーディネーションを行っています。

ボランティアとして協力していただけるのは、健康な人や精神神経疾患を有する患者さんですが、PETやMRI検査及び臨床研究への参加が初めてのボランティアがほとんどであるため、その不安や心配は、はかり知れません。CRCは、ボランティアが気軽に相談できるようなコミュニケーションを取り、わかりやすい言葉で臨床研究の同意説明補助をするようにしています。ボランティアの感情に共感し、良いパートナーシップを築くことができるよう対応していくことにより、臨床研究をより円滑にすすめることができます。

臨床研究終了時には、各種報告書の作成補助やモニタリングや監査の対応、必須文書の保管などを支援しており、その正確さもCRCには求められています。CRCがこれらの業務を支援することにより、研究者は研究の根幹に係わる部分を効率的に研究することが可能となり、研究のスピードアップを図ることができます。

4.分子イメージング研究センターの試験研究事務局業務

現在、CRCは画像医学に関する分子イメージング研究センターの試験研究事務局としての業務を行っています。治験等審査委員会の窓口として、研究責任医師への



図I-2-1: CRCの役割

申請手順の説明・申請書類等の受付や各種報告書の受領及び通知・交付に関する業務、臨床研究に係る記録（原資料や必須文書）の保管・管理、臨床研究の実施に必要な手続き書類の作成支援、モニタリング及び監査に関する事務、その他、臨床研究の実施に関する業務の円滑化を図るために必要な事務業務を支援しています。裏方的な業務ではありますが、臨床研究の信頼性を保証する大切な業務で、関係する規制に精通していなければならず、専門的な知識が必要であり、その業務量は支援室業務のかなりの部分を占めます（図I-2-2）。

また、CRCは治験等審査委員会の審議・採決には勿論参加出来ませんが、試験研究事務局の一員として陪席しています。陪席することで審査内容の確認を行なうことができ、何が問題になっているのか情報をその場で確認することができ、審査の結果が修正条件付き承認や研究責任医師と協議が必要な場合は、早急に措置することが可能となります。

5. その他、臨床研究の啓発活動

臨床研究では、個々の患者の有する個性よりも普遍性が重視され（one of themのアプローチ）、医療への参加者（患者）自身が受益者でないこともあります。一般に受益者は、参加者（患者）自身ではなく、未来の患者であり、この点が一般市民の立場からは、臨床研究のわかりにくさであり、ボランティアとして臨床研究に参加していただくためには、これらのことをわかりやすく説明し、「共感に基づく同意」を得、「自らの自発的意思により参加」していただく必要があります⁹⁾。

放射線医学総合研究所の一般公開日に分子イメージング研究センターの展示を見学後の一般市民244名に臨床研究に関するアンケート調査を実施した所、臨床研究自体が約4割の一般市民にはよく知られておらず、臨床研究に対して抱いているイメージは、ポジティブとはいえない所があり、共通理解を研究者と一般市民との間で

形成する必要があると示唆されています（図I-2-3）。臨床研究に参加する前から参加後までの実施情報の提供や相談に対応し、継続的な啓発活動を行なうことは、臨床研究の円滑な推進と活性化につながると考えられ、CRCの大切な役割の一つで、今後、取り組むべき課題でもあります。

6. おわりに

臨床研究支援室のCRC業務には、十分な知識、経験から得た技術、柔軟さと正確さを兼ね備えた態度、問題を抽出する予知などの能力が必要となります。そのため、CRCの専門性を保つためには生涯研修を行なう気構えが必要であり、継続して能力を高める努力をしなければなりません。

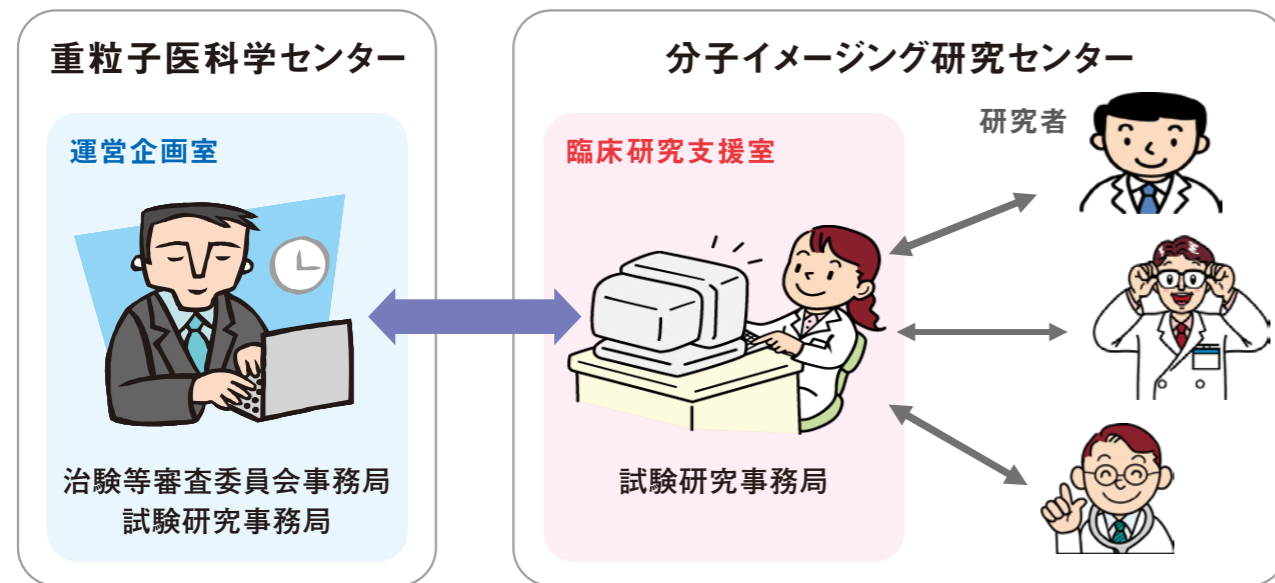
国民が期待する日本発のEBM（Evidence-Based Medicine）に基づいた高度な医療や十分なインフォームドコンセントなどを国民自身が納得いくように提供し

ていくには、臨床研究の体制整備と実施が必要であり、CRCの期待される役割は、今後ますます大きくなるといえます。

参考文献

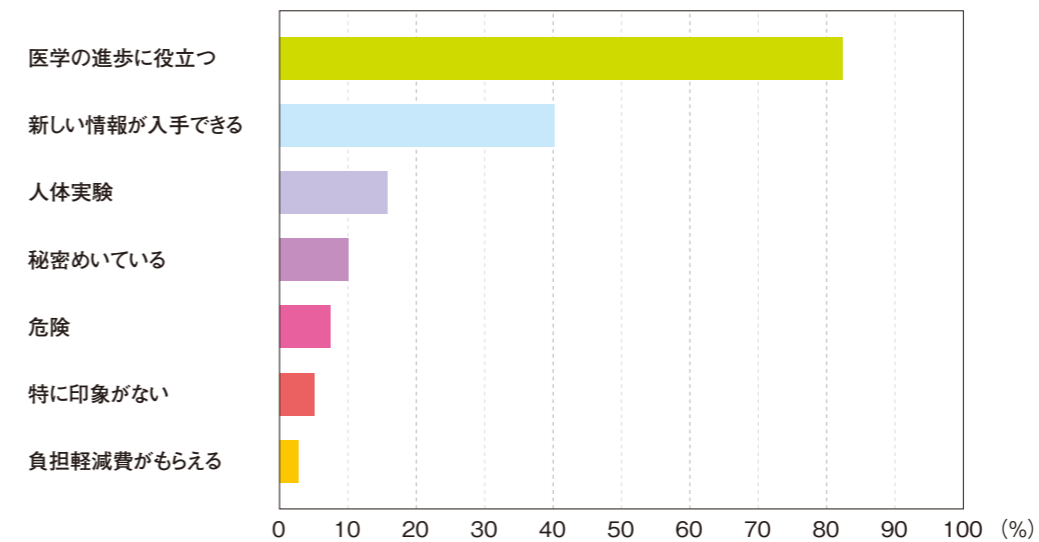
- 1) 日本臨床薬理学会編：CRCテキストブック第2版．医学書院，2007
- 2) 中野重行，神谷晃，野口隆志：医薬品の臨床試験とCRC改訂版．薬事日報社，2006
- 3) 山田浩，中野真汎，鈴木千恵子：すぐに役立つ！CRCスキルアップ実践マニュアル．メディカル・パブリケーションズ，2006
- 4) 折井孝男，乾賢一編：CRCのための治験支援業務ガイド．南山堂，2006
- 5) 中野重行：治験に参加する被験者のメリット．薬理と治療 23,1085-1093,1995

試験研究事務局業務



図I-2-2: 試験研究事務局業務としてのCRCの役割

臨床研究の印象



図I-2-3: 放射線医学総合研究所一般公開日参加者の臨床研究に対する印象

《I》PETと新薬創製

3.サル類を用いた前臨床研究の展望

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
システム分子研究チーム チームリーダー
大林 茂

1.新薬創製の目標

疾患を克服し世界中の患者を救うことが新薬創製の究極目標（ファーマドリーム）である。統合失調症やうつ病に代表される精神疾患でも然りであるがその病態は未だ明らかでない。この精神疾患ですらも「脳と心」の科学的メカニズムが解明されることで有効な薬物が開発されその疾患克服に繋がるだろう。精神疾患の本態は高次脳機能の障害でありその正常な動作原理の解明と疾患病態理解、そして根本治療（intervention）は個々の研究がお互い相補のかつ不可分なものでありそれぞれ進歩することで「脳と心」の科学的メカニズム理解に相乗効果を生むはずである。理想的な向精神新薬としては、其の投与により脳の特定部位の特定機能分子にピンポイントで作用し特定の生体反応を誘発することで脳機能の特定要素が改善し、患者として症状が改善されたと自覚されなければならない。それは疾患の責任脳部位での病態生理から裏打ちされた全容が理解されたとき実現する。ポジ

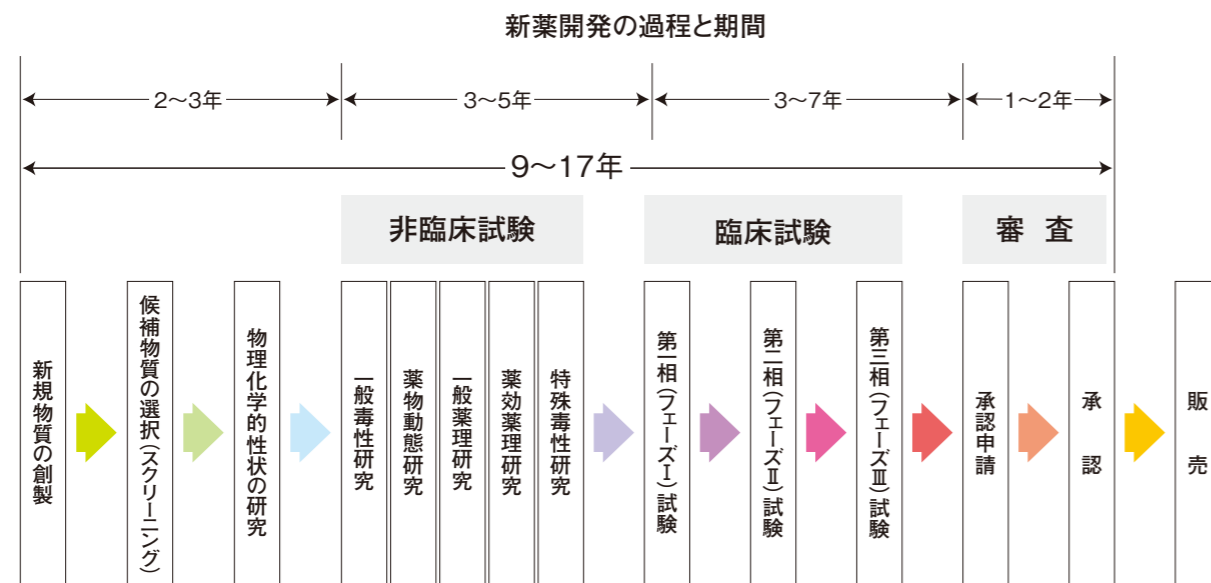
トロンCT（PET）は、この全プロセスを生体内で観察できるポテンシャルを持っている。

現実には脳の基礎研究と臨床研究には未だ大きなギャップがある。そのギャップを埋めるのがサルを用いた研究であり、個々の研究が統合され有機的に結びついたとき精神疾患の根本治療への道筋がみえてくるだろう。

2.新薬創製プロセスの現状

図I-3-1で新規薬物開発（新薬創製）のプロセスを示す。新薬1品目が誕生するには、およそ9~17年を要し、上市できる確率は1万分の1以下、開発費は500億円とされる（平成19年度厚生労働省白書より）。

開発の課題として、①種差（げっ歯類で有効かつ安全でもヒトでは必ずしもそうではない）、②ドラッグ・ラグ、③クリティカルパスリサーチの活用と拡大、などが挙げられる。



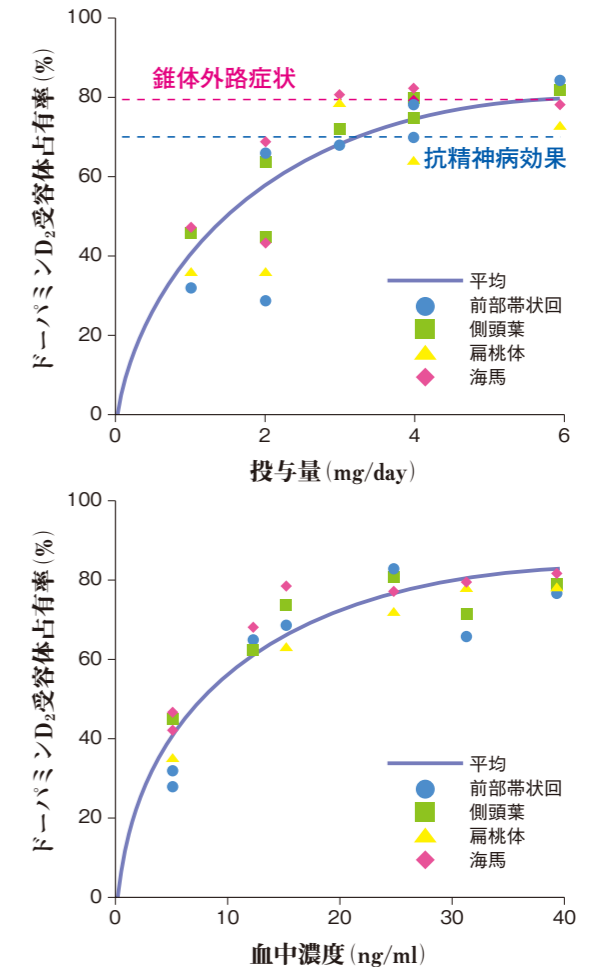
図I-3-1: 新薬開発から承認・上市までのプロセスを示す。全過程に9-17年と長い期間がかかりコストも500億円と莫大である。平成19年度厚生労働省白書より改変。

3. 医薬品開発へのPET利用

欧米では既に臨床開発の各ステージにおいてクリティカルパスツールとしてPETが活用されている。さらにマイクロドージング技術（非常に低い投与量で薬物のヒト試験を行い、比較的安全性が高く、体内での薬物動態を調べる）は、臨床第I相試験で脱落する新薬の数を大幅に減少させ、新薬開発コストの削減につながると期待される。

PETは① pharmacokinetics（PK）試験、② pharmacodynamics（PD）試験、③ 薬理・薬効試験に利用できる。PD試験では中枢作用薬候補化合物の脳内神経伝達物質受容体やトランスポーター部位に結合する状態を、超微量・高比放射能のPET薬剤と薬効用量付近の非標識体の開発候補品を組み合わせ測定が可能である（受容体占有率）。PETでは、薬剤とターゲット分子との結合状態が生きたまま脳内全体でまるごと観察でき、科学的根拠にもとづいた適切な臨床投与用量の推定が出来る。筆者の所属研究グループが国内で始めてPETを用いた向精神薬の最適な投与量を推定できることを示した（図I-3-2）。

薬理・薬効試験としては、開発候補化合物の単回あるいは連続投与の前後での生体機能情報の比較による薬効判定、あるいは薬理メカニズムの検証に利用できる。たとえば、アルツハイマー病診断薬としてAβアミロイドイメージングPET薬剤を用いて抗認知症薬の薬効を定量的に調べるには何を基準に正常とするかが問題になってくるが正常者の基準データベース構築が前提となる。またアミロイド蓄積と認知症症状との直接的因果関係が最終的に証明されなければならない。まして精神疾患では特定のターゲット分子すら定まっていない現状にある。



図I-3-2: PETを用いた臨床至適薬物投与量の推定方法。受容体占有率算出により設定可能。この普及により錐体外路障害などの副作用を回避できる可能性あり。

4. サル類の前臨床研究への有用性と将来性

4-1) げっ歯類を用いた非臨床試験の有用性と限界

これまで非臨床試験に用いられてきたげっ歯類の特徴として疾患関連分子の遺伝子操作（Transgenic）技術の発展により脳研究に飛躍的な進歩をもたらした今でも大きなアドバンテージがあるが限界もある：①薬物効果、動態、代謝、毒性での「種差」、②げっ歯類脳の前頭葉連

合野が分化していない（前頭葉皮質は prelimbic cortex と呼ばれ機能区分が不明瞭な複合領域）¹⁾ などヒト脳と構造的・神経化学的違い（大脳皮質ドーパミン神経入力様式も異なる）、③ 薬効行動評価バッテリーがヒトの脳機能の何を反映しているのかその対応づけが困難など。このような問題をクリアするためにサル類の非臨床試験が必要かつ重要となる。

4-2) マカクサルの特徴を活かした前臨床研究

脳内の単一神経活動を慢性的に記録する方法²⁾ が考案されその方法を応用し覚醒マカクサルにさまざまな課題を学習させ各課題に関連する神経活動を慢性的に記録する方法へと発展した。脳の特定位位に存在する神経細胞が高次脳機能の特定認知、知覚あるいは情動関連コンポーネントに時系列的に同期して特異的に発火頻度を増す（符号化）ことを次々と明らかにし機能の局在が神経細胞レベルで明らかにされた。サルの前頭葉は運動野から前に向かって高次運動野（背側・腹側運動前野、前補足運動野、補足運動野）、前頭連合野（背外側、背側、腹側、眼窩、前帯状回）に細分され夫々脳機能の働きも異なることがわかった。神経化学的にもドーパミン神経入力様式がヒトと相同であることも示されている¹⁾。さらにその神経活動がどのように神経伝達分子によって活動が修飾されているか検討され始めた。たとえば前頭葉連合野の背外側（主溝9/46野）に作業記憶（working memory；情報の一時的貯蔵機能）に関連したニューロン活動が認められ、ドーパミン D₁ 受容体を介した修飾作用が良く知られている³⁾。さらにドーパミンと情動、特に報酬系や動機付けとの関係が広範に研究されている。ピッツバーグ大 D. ルイスらはサルの大脳皮質 GABA 神経系と統合失調症死後脳 GABA 神経異常所見との比較や死後脳所見が抗精神病薬の長期服用の結果でないことをサルで確認した一連の成果等より病態解明に貢献している⁴⁾。従ってヒトの脳機能のメカニズムあるい

は精神疾患の病態理解のためにサルで研究することは極めて重要である。

筆者らの確立した覚醒サルを用いた PET 機能画像⁵⁾ で高次脳機能の局在を同定しその部位から神経活動を記録しその活動への神経修飾分子の作用を PET 受容体研究や他の侵襲的手法と有機的に組み合わせることで明らかにしていくことも可能となった。次のステップとして薬効薬理作用として脳機能の局在という点からもどの部位に作用点があり、作用した結果どのような機能が回復するのかが問題になるはずで脳の特定位域の特定分子にピンポイントに作用するターゲティング薬剤が副作用を最少にするうえでも目標となるかもしれない。このようにサル類を用いた PET 研究と多角的手法の統合研究が新薬創成においても極めて重要な役割を果たすであろう。

4-3) マーモセットの有用性とマカクとの差別化

既にマーモセット由来 ES 細胞技術も確立しさらに現在遺伝子操作（transgenic）も萌芽的研究段階であり実験動物としてあるいは前臨床研究への利用として急速に注目されてきている。マーモセットの体重はラット並み（300-400g）であるが同じ霊長類に属し、脳重量はラットよりはるかに大きくかつ脳機能分化も進んでいる。生後1年で性成熟、生産性高く（年間を通して妊娠可能で平均2回/年、2-3頭/出産）自家繁殖も可能と期待されている。相当複雑・高度な中枢実行機能評価課題も学習可能⁶⁾であるため脳機能成熟の解析にも都合が良い。一方、まだ脳の解剖・組織学、神経化学、神経薬理学、神経生理学的検討が十分なされておらず今後ヒトの脳との類似点、相違点を明確にしなければならないことは注意すべき点である。例えば表I-3-1のような特徴に基づいてマーモセットとマカクサルの研究上の差別化が想定されよう。パーキンソン病モデルも既に確立し今後マカクサルや患者との相違が検討されよう⁷⁾。他の疾患モデル構築やまったく新しい技術開発も期待できるかもしれない。

Comparison between Marmoset and Macaque

	マーモセット	マカクサル
Differences & Similarity	<ul style="list-style-type: none"> ●多産・繁殖可能 ●ES細胞確立、TG可能性 ●1年で性成熟 ●脳機能分化 ●高度な学習可能 ●侵襲的手法 	<ul style="list-style-type: none"> ●脳のサイズ大 ●基礎的データ豊富 ●4、5年で性成熟 ●脳機能分化 ●高度な学習可能 ●侵襲的手法
Focus	<ul style="list-style-type: none"> ●高次脳機能発達と発達障害 ●ターゲット分子の機能分析 ●新しい技術 	<ul style="list-style-type: none"> ●脳機能局在の検討 ●高次脳機能の高度化 ●前臨床研究

表I-3-1: マーモセットとマカクサルの特徴と類似点、相違点、それぞれの特徴に応じ注目すべき点を要約した。

5. 将来展望

覚醒下でげっ歯類、サル類、ヒト・患者まで1研究PET施設で可能なところは放医研を除いて国内・外に存在しない。一方、これまで記したように分子イメージングが特に創薬関連産業界から注目を集めている。国内最大規模のPET施設を所有する放医研の設備を活用し社会に存在意義をアピールし国民への還元を強調するうえで臨床試験とげっ歯類だけでなくサル類を用いたPET前臨床研究の所内での早急な整備と実績を積み重ねていく絶好の好機である。産学官連携しサル類の各種モデルを用いた前臨床試験のため体制を構築することで安定した財源や外部資金獲得源とすることも可能であろう。サル類を用いたPET非臨床試験を推進しつつ上記基礎研究、臨床試験も推進・発展させ各研究領域が両立・融合していくことで高次脳機能の動作原理と精神疾患の病態生理理解に基づく疾患特異的な生物学的指標を生きたままPETで定量・評価できるようにしたいというのが筆者の当面の目標である。

参考文献

- 1) Preuss, T.M. Do Rats have prefrontal cortex? The Rose-Woolsey-Akert Program reconsidered. Journal of Cognitive Neuroscience, 7 (1), 1-24 (1995) .
- 2) Evarts, E.V. Pyramidal tract activity associated with a conditioned hand movement in the monkey. Journal of Neurophysiology, 29 (6), 1011-1027 (1966) .
- 3) Williams, G.V. and Goldman-Rakic, P.S. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. Nature, 376, 572-575 (1995) .
- 4) Lewis, D.A., Hashimoto, T., and Volk, D.W. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. Nature Review Neuroscience, 6 (4), 312-324 (2005) .
- 5) Obayashi, S., Suhara, T., Kawabe, K., Okauchi, T., Maeda, J., Akine, Y., Onoe, H., and Iriki, A. Functional Brain Mapping of Monkey Tool Use. NeuroImage, 14 (4), 853-861 (2001) .
- 6) Dias, R., Robbins, T.W., and Roberts, A.C. Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. Nature, 380 (6569), 69-72 (1996) .
- 7) Ando, K., Maeda, J., Inaji, M., Okauchi, T., Obayashi, S., Higuchi, M., Suhara, T., Ishii, H., and Tanioka, Y. Neurobehavioral protection of single dose deprenyl against MPTP-induced parkinsonism common marmosets. Psychopharmacology, PMID: 17879087 (in press) .

《II》画像解析法とプローブ製造・開発 — PETを支える技術

1. PET分子イメージングにおける画像解析の問題点と現状

分子イメージング研究センター 先端生体計測研究グループ
画像解析研究チーム チームリーダー
木村 裕一

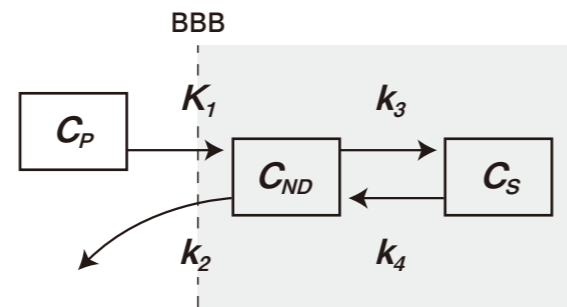
1. はじめに

PET は、主として使用される放射性同位元素が ^{11}C , ^{18}F であり、生体と馴染み易い元素であることから、多様な生体機能の測定が可能である。これに加え、定量的な画像が得られる点も PET の長所である。これは、投与された薬剤の対象組織における挙動を、モデルを使って記述でき、そのモデルを構成する速度定数より、酵素活性、BBB の透過性、局所血流量、受容体濃度といった生体機能の算出が可能だからである。本稿では、分子イメージングモダリティとしての PET の特徴である、定量的な生体機能画像化における、画像解析の問題点と現状について概説する。

2. コンパートメントモデルでの動態解析

図 II-1-1 は、神経受容体描出用の放射性リガンドの体内での挙動を記述するためのモデルであり、コンパートメントモデルと呼ばれる¹⁾。

C_p , C_{ND} , C_s は、それぞれ動脈血漿中に存在する未変化のリガンド、組織中にあり、神経受容体と未結合のリガンド、神経受容体と結合状態にあるリガンドをそれぞれ表わし、単位は [Bq/mL] となる。 K_1 から k_4 までの各パラメータは、各コンパートメント間のリガンドの移動量を規定する速度定数であり、単位及び意味は順に、毛細血管中から組織への拡散によるリガンドの移動量 [mL/min/cm³]、静脈へのリガンドのクリアランス [1/min]、リガンドと受容体の結合能 [1/min]、および乖離 [1/min] となる²⁾。 C_{ND} と C_s の和は、組織中のリガンド総量となることから、リガンド投与後に経時的に複数回実施する PET の撮影によって得られる。一方 C_p は、上腕動脈からのカテーテルを介した採血により測定する。



図II-1-1: The semantic diagram of compartment model to describe the kinetic of administered radioligand.

3. コンパートメントモデル解析の問題点と対策

コンパートメントモデルの解析では、実測された C および C_p に対して、計算機内で非線形推定を実施することで、 K_1 から k_4 の推定を行う³⁾。しかし、非線形推定では解を一意に得ることができないことから、逐次的に解を探索する。従って、PET データ中に比較的多く含まれる雑音の影響を受け、推定が不安定となる。また、一組の計算に数秒を要する。特に、画素単位でコンパートメントモデルの推定を実施することで、速度定数の画像、いわゆるパラメトリック画像を作成する際には、画素のサイズが小さいことから PET データの SN 比は劣悪であり、かつ、画素数が数十万に達することから、計算時間も莫大なものとなる。従って、何らかの方策により、推定の安定化及び高速化を図る必要がある。

これに対しては、モデルの線形化によって、一部のパラメータの推定を放棄する代わりに、推定の安定化及び高速化を図る、いわゆるグラフィカルアプローチと呼ばれるアルゴリズム群が存在する^{4, 5, 6, 7, 8)}。また著者は、MAP 推定及び形状認識手法を応用したアルゴリズムを提案した⁹⁾。これは、予め解の候補となる PET データ群をテンプレートとして作成しておき、個々の実測データに対し、その形状が最もよく一致するテンプレートより、推定値を得る方法であり、繰り返し計算が不要であるために、高速の計算が可能となり、概ね 1 スライス当

り 1 分の計算時間を達成している。また、波形認識にプロセスに、ノイズをモデルとして組み込むことで、耐雑音性の向上を実現している。

4. 動脈採血の省略

PET 定量解析では、動脈血漿中の放射能濃度が必要となるため、撮影に際しては、動脈内へのカテーテルの留置が必要となる。手技自身は、日常的な臨床で行われるものであるが、撮影時間が 1 時間以上に及ぶことから、患者への負担が増えることが問題となり、PET 定量撮影の臨床応用を妨げる要因となっている。また、最近注目されている、小型サルや齧歯類に対する定量 PET では、対象が小さいことから、動脈採血の省略は必須である。

採血省略手法としては、代表的な血液データを個々の測定に流用する方法¹⁰⁾、放射性薬剤の動態を持つ固有の特徴を活用する手法^{7, 11)}、PET データ中から血液成分を抽出する方法^{12, 13)}等がある。また、我々のグループでは、統計数理を活用した一連のアルゴリズムを提案し^{14, 15)}、臨床プロトコルとして実用化を果たしている^{16, 17)}。

5. おわりに

PET は、定量的な生体機能画像を提供可能な点に、モダリティとして長所を有する。しかし、その性能をフルに活用するためには、適切なデータ解析を実施する必要がある。今後は、放射性薬剤の種類が増えることにより、測定対象となる生体機能がより多様化する。また、小動物への PET 撮影も次第に普及していくと思われる。従って、今後ますます、より洗練されたデータ解析アルゴリズムの開発が必要となろう。

参考文献

- 1) RB Innis, VJ Cunningham, *et al.* "Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly-binding radioligands", *J Cereb Blood Flow Metabo*, 27, 1522–1539, 2007
- 2) MA Mintun, ME Raichle, *et al.* "A quantitative model for the in vivo assesment of drug binding sites with positron emission tomography", *Ann Neurol*, 15, 217–227, 1984
- 3) RE Carson, "Tracer kinetic modeling in PET", *in Positron emission tomography— Basic Science and Clinical Practice*, Springer, Ch.6, 153–155, 2003
- 4) J Logan, "Graphical analysis of PET data applied to reversible and irreversible tracers", *Nucl Med Biol*, 27, 661–670, 2000
- 5) M Ichise, J-S Liow, *et al.* "Linearized reference tissue parametric imaging methods: application to [^{11}C]DASB positron emission tomography studies of the serotonin transporter in human brain", *J Cereb Blood Flow Metabo*, 23, 1096–1112, 2003
- 6) Y Wu, RE Carson, "Noise reduction in the simplified reference tissue model for neuroreceptor functional imaging", *J Cereb Blood Flow Metabo*, 22, 1440–1452, 2002
- 7) AA Lammertsma, SP Hume, "Simplified reference tissue model for PET receptor studies", *NeuroImage*, 4, 153–158, 1996
- 8) RN Gunn, AA Lammertsma, *et al.* "Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using simplified reference region model", *NeuroImage*, 6, 279–287, 1997

《II》画像解析法とプローブ製造・開発 — PETを支える技術

2. 多様な分子プローブ合成に適応できる標識法の開発

分子イメージング研究センター 分子認識研究グループ
標識技術研究チーム チームリーダー
張 明栄

- 9) Y Kimura, M Naganawa, *et al.*
“MAP-based kinetic analysis for voxel-by-voxel compartment model estimation: detailed imaging of cerebral glucose metabolism using FDG”, *NeuroImage*, 29, 1203–1211, 2006
- 10) S Takikawa, V Dhawan, *et al.*
“Noninvasive quantitative fluorodeoxyglucose PET studies with an estimated input function derived from a population-based arterial blood curve”, *Radiol*, 188, 131–136, 1993
- 11) J Logan, JS Fowler, *et al.*
“Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data”, *J Cereb Blood Flow Metab*, 16, 834–840, 1996
- 12) JS Lee, DS Lee, *et al.*, “Parametric image of myocardial blood flow generated from dynamic H₂¹⁵O PET using factor analysis and cluster analysis”, *Med Biol Eng Comput*, 43, 678–685, 2005
- 13) K-H Su, L-C Wu, *et al.*
“Quantification method in [¹⁸F] fluorodeoxyglucose brain positron emission tomography using independent component analysis”, *Nucl Med Comm*, 26, 995–1004, 2005
- 14) M Naganawa, Y Kimura, *et al.*
“Temporal and spatial blood information estimation using Bayesian ICA in dynamic cerebral positron emission tomography”, *Dig Sig Proc*, 17, 979–993, 2007
- 15) M Naganawa, Y Kimura, *et al.*
“Omission of serial arterial blood sampling in neuroreceptor imaging with independent component analysis”, *NeuroImage*, 26, 885–890, 2005

- 16) M Naganawa, Y Kimura, *et al.*
“Quantification of adenosine A_{2A} receptors in the human brain using [¹¹C] TMSX and positron emission tomography”, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 39, 679–687, 2006
- 17) M Mishina, K Ishiwata, Y Kimura, *et al.*
“Distribution of adenosine A_{2A} receptors in normal human brain by [¹¹C] TMSX PET”, *Synapse*, 61, 778–784, 2007

短寿命放射性核種 (¹¹C, ¹⁸F, ¹³N 等) で標識する放射性リガンドは PET プローブの多数を占めている。これらの核種を用いた標識分子プローブの製造にあたり、迅速かつ効率的な合成法の開発、かつ、多様な分子プローブ合成に適応できる標識法の開発は極めて重要である。標識技術研究チームは、新しい標識反応の設計、高い比放射能と放射化学収率を達成するための合成法の開発を行うことにより、多様で高品質な分子プローブを効率よく製造・開発するための研究開発を主な任務としている。以下、本年度におけるチーム成果の一部を述べる。

1. 不安定な化合物の芳香環への新規¹⁸F導入法の開発

ジフェニルヨードニウム塩に対する [¹⁸F] F⁻の求核性置換反応を利用し、通常法で不安定の故に合成困難な放射性リガンド及び放射性薬剤の実用的な合成法を開発した。この方法を利用し、臨床に使用可能な末梢性ベンゾジアゼピン受容体の PET リガンドである [¹⁸F] DAA1106 を製造することができた。¹⁾

2. [¹¹C] ニトロ酢酸エチルの合成

[¹¹C] ヨードメタンのニトロ化による [¹¹C] ニトロメタンの製造を行った。また [¹¹C] ニトロメタンの選択的 C カルボキシ化により [¹¹C] ニトロ酢酸エチルを合成した。[¹¹C] ニトロ酢酸エチルはグリシンを始め種々のアミノ酸類への化学変換が可能な新規合成中間体である。²⁾

3. [¹¹C] 塩化アセチルの効率的な合成法の確立

ループ法を利用し、グリニアル試薬と [¹¹C] CO₂ との反応により、[¹¹C] 塩化アセチルをはじめとする種々の [¹¹C] アシル化試薬の効率的な合成法を確立した。また、これらの試薬を利用し、数種類の PET プローブを合成し、動物実験を可能にした。

4. 超高比放射能を有するPETリガンドの製造と応用

100 Ci/μmol 以上の高比放射能を有する ¹¹C 及び ¹⁸F 標識の PET リガンドを製造することができた。また、ドーパミン D₂ 受容体のリガンド [¹¹C] Raclopride を使用し、ラットの線条体と大脳皮質に二つの結合部位が存在することを見いだした。この結果は、通常の比放射能では発見が不可能であった。³⁾

5. 新規な分子プローブの開発

末梢性ベンゾジアゼピン受容体の PET 及び蛍光プローブを合成し、脳機能と腫瘍に対する評価を行った。その中から、臨床に利用できる PET リガンド [¹¹C] AC-5216 を見いだすことができた。⁴⁾ また、動物モデルにおいても、[¹¹C] AC-5216 が神経細胞損傷の検出に有用であることが証明できた。⁵⁾

参考文献

- 1) Zhang M.-R., Kumata K., Suzuki K. A practical route for synthesizing a PET ligand containing [¹⁸F] fluorobenzene using reaction of diphenyliodonium salt with [¹⁸F] F⁻. *Tetrahedron Lett* 2007, 48 : 8632.
- 2) Kato K., Zhang M.-R., Suzuki K. Rapid C-carboxylation of [¹¹C] nitromethane for the synthesis of [2-¹¹C] ethyl nitroacetate. *Molecular Biosystems* 2007, In Press.
- 3) Noguchi J., Zhang M.-R., Yanamoto K., Suzuki K. In vitro binding of [¹¹C] raclopride with ultra-high specific activity in rat brain determined by homogenate assay and autoradiography. *Nucl Med Biol* 2007, In Press.
- 4) Zhang M.-R., Kumata K., Maeda J., Yanamoto K., Hatori A., Okada M., Higuchi M., Obayashi S., Suhara T., Suzuki K. [¹¹C] AC-5216 : A novel positron emission tomography ligand for peripheral-type benzodiazepine receptors in primate brain. *J Nucl Med* 2007, 48 : 1853.
- 5) Yanamoto K., Zhang M.-R., Kumata K., Hatori A., Okada M., Suzuki K. In vitro and ex vivo autoradiography studies on peripheral-type benzodiazepine receptor binding using [¹¹C] AC-5216 in normal and kainic acid-lesioned rat. *Neuro Lett* 2007, 428 : 59.

《II》画像解析法とプローブ製造・開発 — PETを支える技術

3.分子プローブ用放射性核種の製造

分子イメージング研究センター 分子認識研究グループ
先端製造システム開発チーム チームリーダー
福村 利光

PETによる分子イメージング研究において日常的にもっとも繁用されている放射性核種は¹¹C (T_{1/2} = 20.4 min)、¹³N (T_{1/2} = 10.0 min)、¹⁵O (T_{1/2} = 2.04 min)、¹⁸F (T_{1/2} = 109.8 min)などの短寿命核種である。これらのポジトロン放出核種は、生体構成元素かその類似体との性質を有するために理論上では実にさまざまな分子プローブ開発の可能性がある。またこれらの放射性核種は、安価なターゲットを使用して比較的lowエネルギーのサイクロトロン等の加速器にて製造可能であることからPETによる臨床診断に利用されている。

一方でポジトロン放出核種は、ほとんどの元素について存在しているが、多くの場合、核種の半減期が非常に短いあるいは極端に長い、分離精製が困難であるなどの理由で分子イメージング研究に使用可能な核種は、限定されている。しかし近年限られた施設においてではあるが¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F以外のポジトロン核種の利用が最近行われるようになってきており、放射線医学総合研究所においてもこれまでに大型のサイクロトロンの利点を生かし、³⁸K (T_{1/2} = 32.0 m)、³⁴mCl (T_{1/2} = 32.0 m)等の短寿命PET核種の製造法が確立されてきた。表に世界的に利用が行われている金属、ハロゲンのポジトロン核種を示す。これらの核種はCNOFに比べて比較的長い半減期を持ち、製造に高価な濃縮ターゲットの利用や50MeVまでの比較的高いエネルギーの粒子を必

主な中半減期核種

核種	T _{1/2}	放出粒子	核反応	エネルギー [MeV]	用途
⁷⁶ Br	16.2 h	β ⁺	⁷⁶ Se(p,n)	10 - 16	タンパク標識
¹²⁴ I	4.2 d	β ⁺	¹²⁴ Te(p,n)	12 - 8	タンパク標識
⁶¹ Cu	3.3h	β ⁺	Co(α,2n)	40 - 30	低酸素イメージング
⁶⁴ Cu	12.8 h	β ⁺ , β ⁻	⁶⁴ Ni(p,n)	12 - 9	低酸素イメージング
⁸² Sr/ ⁸² Rb	25.6d/1.3m	β ⁺	^{na} Rb(p,xn)	50	血流イメージング
⁶² Zn/ ⁶² Cu	9.2h/9.7m	β ⁺	^{na} Cu(p,xn)	30 - 20	低酸素イメージング

要とするのが特徴である。現在放射線医学総合研究所で製造法が確立された核種は銅の放射性核種では⁶¹Cu、⁶²Zn/⁶²Cuジェネレータの2種類であり、これらの核種で標識した低酸素部位のイメージング分子プローブであるCu-ATSMが腫瘍の低酸素部位のイメージングに利用されている。特に⁶²Zn/⁶²Cuジェネレータについては親核種の半減期が9時間程度でありデリバリーが可能であることから放医研で製造したジェネレータを国内の主要な研究施設である国立がんセンター、福井大学、横浜市立大学へ月1回提供し、腫瘍の低酸素イメージングの共同研究が現在行われている。

現在我々の研究グループでは、⁷⁶Br、¹²⁴I、⁶⁴Cuなどの中半減期核種の製造法確立のための研究が現在進行中である。ハロゲンのポジトロン核種である⁷⁶Br、¹²⁴Iは蛋白質、ペプチド等の標識に利用されるが最近では核酸類似体の標識に利用されておりDNA合成などの短寿命核種では追跡できない比較的長い生体プロセスのイメージングなどに利用されている。また⁶⁴Cuは、半減期12時間のポジトロンと共にβ⁻線を放出するユニークな核種でありPETでのイメージングと同時にβ⁻線による放射線治療にも利用できる。今後これらの中半減期核種を実用化しこれらの核種の特徴を生かした分子プローブが開発され分子イメージング研究の一層の進展に寄与することが期待される。

《II》画像解析法とプローブ製造・開発 — PETを支える技術

4.PETプローブの臨床製造と品質管理

分子イメージング研究センター 分子認識研究グループ
薬剤製造開発チーム
中尾隆士

PETプローブの製造分野における大きな課題の一つとして、極めて半減期の短いプローブ(¹¹C:20.4分、¹³N:9.96分、¹⁵O:2.04分、¹⁸F:109.8分)を病院等の小規模な施設でいかにGMP¹⁾に準拠して高品質に生産し、安心して被験者に利用するかということがある。「GMP (Good Manufacturing Practicesの略)」とは、医薬品製造所に対して規制される製造と品質管理に関する基準で市販医薬品に適用される。現在国内において医薬品として製造業者から市販されるPETプローブは¹⁸FDGのみで、その他は院内や併設施設にサイクロトロンや自動合成装置を配置して生産されるがGMPの規制は受けない。しかしながら、人体に投与するという点においてはPETプローブも医薬品とかわりなく有効性・安全性を担保することは必須であり、そのためそれを造る方法や品質試験、体制、管理などが問われることとなる。

放医研では世界に先駆け、このGMPと放射線防護の観点を取り入れたプローブの依頼から最終的にシリンジに分注されるまでの一貫をトータルコントロールする製造システムを構築している²⁾。このシステムは、単にPETプローブを自動的に生産するだけではなく、プローブ製造における特殊事情である少人数の組織、迅速な作業、高度な設備機器、煩雑なプロセス、多種薬品の取扱、一日複数回の生産、等にて潜在するヒューマンエラーの回避に重点をおくと同時にGMPで要求される膨大なドキュメントの作成や責任体制の明確化を担保する仕組みとしている。これにより現在、多種多様な50種類以上のPETプローブがGMPに準拠した組織的な管理下で生産され、年間1,000回以上にも及ぶ臨床利用が安全になされている。

また、PETプローブは前述のように半減期が非常に短いことと同時に一回当たりの被験者への投与物質量がナノ~マイクログラムと極微量ということから、その安全性を担保するための品質試験は、迅速性とともにごく感度が重要視される。放医研では、電気化学検出³⁾、蛍光検出、

ルテニウム錯体を用いた化学発光検出⁴⁾等の分析技術駆使し、国内外で広く臨床利用される20種類以上のPETプローブに適合した試験法を開発している。これらの手法により、従来は試験不能であったプローブも含め評価した全てについて実用的なレベルでの比放射能や化学的不純物の品質検定が可能となり、数種は理論比放射能製剤の比放射能測定、更には1分以内の超ハイスルーブット検定を実現した。また、¹⁸FDGについても、米国薬局方などで規定される方法以上の実用性、再現性を兼ね備えた試験法を確立した⁵⁾。

最近では医薬品候補物のスクリーニングや臨床試験の各段階における評価にPETが有力なツールになりつつあり、国内においてもマイクロドーズ臨床試験が開始される予定である。そのため、今後PETプローブの更なる多様化とともに臨床製造にはより一層の安全管理体制が求められると予想される。当チームでは、このような取り組みを通して安全・安心なPETプローブ利用の恒常化に向けて社会に応えるべく努力していきたい。

参考資料

- 1) 平成16年12月24日付 厚生労働省令第179号：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令
- 2) 鈴木和年. GMP指向型PET薬剤製造施設. *RADIOISOTOPES* (2002), 51, 369-379.
- 3) Nakao R, Ito T, Yamaguchi M, Suzuki K. Improved quality control of [¹⁸F] FDG by HPLC with UV detection. *Nuclear Medicine and Biology* (2005), 32 (8), 907-12.
- 4) Nakao R, Furutuka K, Yamaguchi M, Suzuki K. Quality control of PET radiopharmaceuticals using HPLC with electrochemical detection. *Nuclear Medicine and Biology* (2006), 33 (3), 441-447.
- 5) Nakao R, Furutuka K, Yamaguchi M, Suzuki K. Development and Validation of a Liquid Chromatographic Method for the Analysis of Positron Emission Tomography Radiopharmaceuticals with Ru (bpy)₃²⁺-KMnO₄ Chemiluminescence Detection. *Analytical Sciences* (2007), 23 (2), 151-155.

《II》画像解析法とプローブ製造・開発 - PETを支える技術

5.測定の対象に適した分子プローブの開発

分子イメージング研究センター 分子認識研究グループ
分子プローブ開発チーム
菊池 達矢、岡村 敏充、岡田 真希

はじめに

PET や SPECT は非侵襲的な生体の分子イメージング法としてさらに大きな飛躍が期待されており、これには新しい有用な分子プローブの開発が必須である。プローブ開発の過程において、既に治療を目的として開発された薬剤もしくはその誘導体を放射能標識することで有用なプローブを得ることも少なくないが、我々は対象となる生体の機能や標的分子に見合った測定原理を考案しつつ、リード化合物の分子設計を行ない、さらに最適化を行うことで創薬的に新規の分子プローブ開発に挑んでいる。また、その過程でインビボ分子動態と分子設計との構造活性相関の検討や解析法を含めた測定精度を検討しながら、分子プローブ開発の理論的基盤の確立を推進している。

新規分子プローブ開発

ここでは、近年我々が開発研究を行なった、① ^{18}F 標識アセチルコリンエステラーゼ活性測定プローブ、② 多剤耐性タンパク質の異物輸送能測定プローブ、③ 酸化還元状態測定プローブ、および④ 腫瘍 DNA 合成能測定プローブについて概説する。

① ^{18}F 標識アセチルコリンエステラーゼ活性の測定プローブ

アルツハイマー病などの認知症における神経脱落にともない、コリン神経のマーカー酵素である脳内アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性が低下することが剖検から知られていたが、この AChE 活性のインビボにおける変化は、入江らが開発した代謝変換捕捉原理および本原理に従う ^{11}C 標識 MP4A や MP4P により¹⁾、様々な施設において定量測定され、病態の確認のみならず治療薬剤の効果判定などの有用な情報が得られている²⁾。我々はこの知見を発展させ、 ^{11}C と比較して汎用性の高

構造	A		B	
	測定対象	脳局所 AChE	脳局所 MRP	
構造	C		D	
	測定対象	脳局所 Redox state	腫瘍 DNA synthesis	

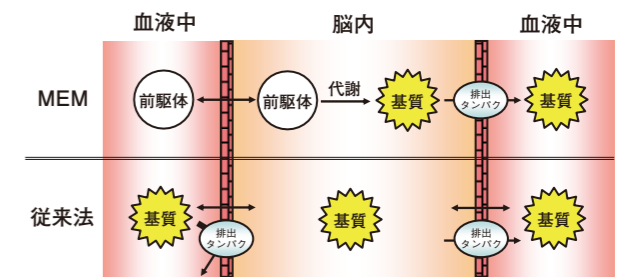
図II-5-1: 近年開発した放射性プローブ

い ^{18}F 標識プローブの開発を行なっている。代謝変換捕捉原理とは、詳細は割愛するが、脳に移行した放射能が測定対象とする代謝活性に従って脳内に保持されるという原理であり、本原理により代謝速度を精度良く定量測定するためには、適度な代謝速度を持つプローブを選択する必要がある。そこで、MP4A をリード化合物とし、様々な *N*-エチルピペリジノールエステル誘導体と AChE との代謝速度に関する構造活性相関を検討し、*N*-[^{18}F] fluoroethylpiperidin-4-ylmethyl acetate (図 II-5-1, A) を見出した³⁾。当プローブは、インビトロにおいて MP4A や MP4P と同程度の代謝速度を示しただけでなく、類縁酵素であるブチリルコリンエステラーゼを含む他のエステラーゼによる代謝をうけない高い AChE 特異性を示した。さらにインビボでの評価を行なったところ、ラット静脈投与後初期 (1分) の脳への取り込みは MP4A よりも高い値を示し (2.7 vs. 1.0% dose/g)、投与後 15 分の

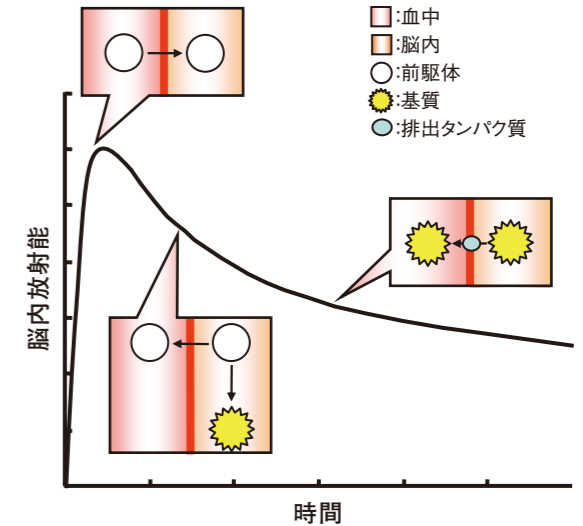
脳局所放射能は同時投与した MP4A の取り込みおよび局所 AChE 活性に高い相関を示した。一方、代謝物の血液から脳への移行はほぼ観察されなかったが、代謝物の脳からの消失速度 ($T_{1/2}$: ラット 20 分、サル 60 分) は MP4A (ラット 60 分、サル 10 時間) と比べて速かった。この代謝物の脳からの消失速度が AChE 活性測定に与える影響をシミュレーションにより検討したところ、解析の際に消失速度パラメータを考慮することで、本化合物は脳局所 AChE 活性を定量測定し得るプローブであることが示めされた。

② 多剤耐性タンパク質の異物輸送能の測定プローブ

薬物排出トランスポータは、有害な代謝物や異物を体外へ排出し、生体を守る機能を持つ。昨年話題のインフルエンザ治療薬であるタミフルは、薬物排出トランスポータのひとつである P 糖タンパク質 (MDR1/P-gp) の基質であり、成熟した血液脳関門では脳への移行は極めて少ないことが知られている⁴⁾。その一方、このような脳毛細血管壁に存在する薬物排出トランスポータがある種の治療薬の脳移行を阻み、腫瘍においては薬剤耐性に関与することは薬物治療における障壁となっている。これらのことから、薬物排出トランスポータ能を測定することは、治療薬の脳移行性の検討や、腫瘍や脳神経疾患における薬剤耐性の評価、また神経変性疾患における病態もしくは病因の解明に大きく寄与すると期待される。現在、様々な薬物排出トランスポータ能を測定する放射性プローブが開発されているが⁵⁾、これらのほとんどは薬物排出トランスポータの基質であることから、脳を測定対象とした場合、正常脳への移行性もしくは特異性が低いなどの理由により変化の定量測定が困難である。そこで、我々はそれらを克服するための新たな薬物排泄トランスポータの測定原理、Metabolite Extrusion Method (MEM) を考案した⁶⁾。本原理の従来法との比較、および時間 - 放射能曲線におけるプローブの動態を



図II-5-2: MEMプローブと従来法の動態比較



図II-5-3: 脳内放射能とMEMプローブの経時的動態

図 II-5-2 および図 II-5-3 に概略する。薬物排出トランスポータ活性の高精度な定量測定は、当該トランスポータ基質を組織内で生成する、いわばプロドラッグのようなプローブにより対象組織に放射能を送達し、組織内で生じた代謝物放射能の消失速度を観測することで可能となる。そして、この原理を機軸として、薬物排出トランスポータのひとつである MRP (Multidrug Resistance associated Protein) の活性を測定し得るプローブの開発を推進している。これまでの我々の検討から、6 位をハロゲン置換したプリン誘導体がグルタチオン抱合されることが判明し、一方グルタチオン抱合体は MRP の基質であるという知見を基に、プリン誘導体をリード化合

物として評価を行なった。数種のプリン誘導体のうち、6-クロロ-7- ^{14}C メチルプリン (7m6CP, 図 II-5-1, B) は GSH を含むリン酸緩衝液中では安定であったが、脳ホモジネート中では速やかに GSH 抱合体に変換され、7m6CP の脳内における GSH 抱合体への代謝は酵素的であることが示された。また、膜小胞を用いた輸送実験において、7m6CP の GSH 抱合体は MRP1 を発現した小胞へ ATP と反応時間に依存して取り込まれ、7m6CP の GSH 抱合体は MRP1 基質であることが示された。インビボにおける検討においては、7m6CP の GSH 抱合体をラットに尾静脈内投与したところ、放射能の脳移行は極めて低い一方で、7m6CP を投与した場合には、その放射能は速やかに脳内へ移行し、投与後 15 分から 60 分の間に脳内放射能が指数関数的に減少した。この 15 分以降の脳内の化学形を検討したところ、約 80% が GSH 抱合体として脳に存在しており、さらに MRP1 阻害剤であるプロベネシドを投与した場合には、投与後 30 分以降の脳内放射能は有意に低下し排出速度も著明に減少した。これらの評価から、MEM の原理によりインビボで標的組織内へ基質を効率的に送達させ、その排出を観測することを可能にするリードプローブの創出へ近づきつつある。

③酸化還元状態の測定プローブ

酸化ストレスは生体内の酸化還元状態のバランスが破綻し酸化側に傾いた状態と定義され、アルツハイマー病やパーキンソン病といった多くの神経変性疾患との関与が報告されており、酸化ストレス等による恒常性の破綻は、神経疾患を含む様々な疾患の上流にあると考えられる。しかしながら、酸化ストレスと疾患の因果関係は剖検による過酸化物質などの間接的な測定であり、インビボにおける直接的な測定は未だなされていない。これらのことから、酸化ストレスの状態やその破綻を検知し得る分子プローブと測定方法は、診断や治療だけでなく、予防医学に大きく貢献すると期待される。そこで、脂溶性

の還元体であるデヒドロピリジン (DHP) が酸化により水溶性のピリジニウム塩となることに着目し、代謝変換捕捉原理に従い脳局所酸化還元状態を測定し得るプローブとして、数種の DHP 誘導体をリード化合物として評価を行なった⁷⁾。 ^{14}C DHP 誘導体をマウスに尾静脈内投与したところ、全ての化合物が投与 1 分後にマウス大脳 1g 当たり投与した 2.84-4.22% の放射能の集積を示し、投与後 30 分以降放射能は一定の値を示した。一方、それぞれの酸化体は、対応する還元体に比べて脳への集積が大きく低減した。また、DHP 誘導体の脳内の放射能保持率は、インビトロで酸化され易いものほど高く、これらのことから DHP 誘導体は脳に速やかに移行したのち、酸化速度に従って酸化体となり脳内に捕捉されることを示唆している。次いで、これらのうちアセチル体 (図 II-5-1, C ($\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{COCH}_3$)) を、マレイン酸ジエチルで脳内 GSH 量を低減した処置群と未処置群に投与したところ、処置群の放射能の脳内保持率は未処置群に比べ有意に増加した。この結果は GSH が低下することでもたらされる酸化ストレス状態において、アセチル体は速やかに酸化され定常状態より多く脳内に蓄積することを示唆している。これらのことから、代謝変換捕捉原理に基づいた DHP 誘導体の変換により、脳内酸化還元状態変化の定量的な測定が可能であることが示され、特に本研究で用いた ^{14}C 標識体および測定法は基礎研究の分野で有用な手段となることが示されたが、これらの化合物は注射液中などでも酸化を受け、また ^{11}C メチル化による標識反応に時間を要するため、PET プローブとしては合成における標識の効率化などが課題となり、最適化に向けて適切な構造および合成条件の探索を含めた開発研究を行なっている。

④腫瘍 DNA 合成能測定プローブ

上記のものは主に脳を測定対象としているが、腫瘍も重要な測定対象であり、悪性度の判断や治療反応性の予

測さらには効果の判定を可能とするような新たな分子プローブの開発にも取り組んでいる。これまでに悪性腫瘍の増殖動態を画像化する目的で、様々なヌクレオシド誘導体のプローブ開発が積極的に進められている。この目的を達成するためには、チミジンと同様の代謝過程を経て DNA へ取り込まれる一方、生体内での代謝分解を受け難い化合物をデザインする必要がある。我々は、この条件を満たす分子設計を行ない、 ^{11}C で標識可能な化合物を得ることを目的として、4'-[methyl- ^{11}C] thiothymidine (図 II-5-1, D) ならびに ^{14}C 標識体の合成および基礎的な評価を計画した⁸⁾。 ^{14}C 標識体を用いた検討から、本化合物はヒト・インビトロ血液中で安定であり、EMT-6 腫瘍移植マウスを用いた体内分布実験では、増殖組織への放射能集積が経時的に増大する一方、非増殖組織からは放射能の消失が認められた。また、DNA 合成阻害剤の前投与により、増殖組織への放射能集積は顕著に減少した。さらに、増殖組織での放射能の大部分が DNA 画分に認められたことから、本化合物は細胞増殖にともなう DNA 合成活性を反映した集積を示す化合物であることが明らかとなった。本化合物を臨床使用されている DNA 合成のサロゲートマーカーである [^{18}F] FLT (3'-Deoxy-3'-[^{18}F] fluorothymidine) と比較検討したところ、腫瘍組織への 2 倍以上の集積と腫瘍組織への経時的な放射能集積の増大を認めた。これらの性質は、本化合物が既存薬剤の FLT と比べて高感度かつ広いダイナミックレンジで腫瘍の増殖能を検出できることを示唆している。

おわりに

これまで、多くの分子プローブは疾病に関与する生体分子や機能の変化を標的として開発されてきた。今後、これらにより培われた技術を発展させ、疾患の早期診断や治療の方針策定および効果判定等の医療に直接貢献す

るプローブを開発するだけでなく、さらに生体機能や疾患の基礎的な理解にも貢献するプローブの開発を行なうことが重要になるであろう。我々は分子イメージング研究の日本における拠点の一つとして、有用でかつ要望の高い標識分子プローブのライブラリー (<http://www.nirs.go.jp/news/invitation/mic/pdf/probes.pdf>) の蓄積のため、有用な既知プローブからの選択、改良、実用化を進め、また種々の目的に適した新たなプローブを開発し、様々な角度から科学や医療に貢献していきたいと考えている。

参考文献

- 1) Irie T., Fukushi K., Akimoto Y., Tamagami H., Nozaki T. : Nucl. Med. Biol., 21, 801-808 (1994)
- 2) Shinotoh H., Fukushi K., Nagatsuka S., Irie T. : Curr. Pharm. Des., 10, 1505-1517 (2004)
- 3) Kikuchi T., Zhang M.-R., Ikota N., Fukushi K., Okamura T., Suzuki K., Arano Y., Irie T. : J. Med. Chem., 48, 2577-2583 (2005)
- 4) Morimoto K., Nakakariya M., Shirasaka Y., Kakinuma C., Fujita T., Tamai I., Ogihara T. : Drug Metab. Dispos., 16 (2007) (Epub ahead of print)
- 5) Sharma V. : Bioconjug. Chem., 15, 1464-1474 (2004)
- 6) Okamura T., Kikuchi T., Fukushi K., Arano Y., Irie T. : Bioorg. Med. Chem., 15, 3127-3133 (2007)
- 7) Okamura T., Kikuchi T., Nagamine A., Fukushi K., Sekine T., Arano Y., Irie T. : Free Radic. Biol. Med., 38, 1197-1205 (2005)
- 8) Toyohara J., Kumata K., Fukushi K., Irie T., Suzuki K. : J. Nucl. Med., 47, 1717-1722, (2006)

《Ⅲ》MRIとマルチモダリティイメージング

1.MRI による分子イメージングの研究動向

分子イメージング研究センター 先端生体計測研究グループ
計測システム開発チーム チームリーダー
青木 伊知男

はじめに

磁気共鳴画像(Magnetic Resonance Imaging;MRI)は、電離放射線、いわゆる狭義での「放射線」を使用しない計測系である。しかしながら、放射線医学「Radio-logy」を、その語源である radio-（「放射」「光線」「無線」を意味する接頭辞）-logy（「学問、…論、…学」を意味する接尾辞）の合成と考えれば、radio-を、通常使用される狭義の「放射線」だけでなく、周波数の限定なく、長波・短波・赤外線・可視光線・紫外線・X線・ガンマ線など、あらゆる電磁波の医学応用が含まれると、広義に解釈することも出来るかもしれない。MRIは、水分子が持つ水素原子核(^1H)のスピンの、静磁場中でラジオ波周波数帯の電磁波照射によって共鳴現象を引き起こす物理現象を土台とし、近年では、放射線科臨床における主要な検査・診断法の一つとして定着した。本稿では、高磁場MRIが生物医学を対象とした分子イメージング研究にどのような役割を果たすことが出来るか、「これまで」と「最近」の研究動向をまとめ、将来を展望したい。

これまでの研究動向

生物医学研究において、MRイメージングが誕生する以前の1970年代に、MRスペクトロスコピー法(Nuclear Magnetic Resonance;NMRあるいはMagnetic Resonance Spectroscopy;MRS)によって、生きた細胞や組織、あるいは生体内(*in vivo*)での研究が行われ、Damadianは1971年の時点で、腫瘍における水の緩和時間(T_1 および T_2)が正常組織よりも長い事を発見した¹⁾。1972年のLauterburによるイメージング法(Zeugmatography)の開発以降²⁾、解剖学的画像法として発展し、その非侵襲性、軟部組織の高いコントラスト、および高い空間分解能といった特性から80年代には臨床診断に急速に利用されるようになる。その後、生物医

学に大きな影響を与えたアプリケーションとして、1990年の小川誠二らによる脳機能MRI(functional MRI)の開発³⁾、同じく1990年のMoseleyらによる脳虚血直後の浮腫性変化の検出(分子拡散MRI)⁴⁾、1992年Detreらによるスピン標識による脳灌流計測⁵⁾など、90年代はMRIが生体機能を評価する機能画像法として発展した。これらNMR/MRIの発展は、①装置開発、②パルス系列や解析法の開発、③生体アプリケーション、の3要素が合わさったものであり、主として物理学・化学・工学・生物医学の四分野の科学者らが総合的に関与してきた結果である。つまり、MRIの開発そのものが、異分野の融合無しには果たし得なかったと言えるだろう。

最近の研究動向

2000年前後に「分子イメージング」という言葉が一般化した。この言葉には、様々な定義や解釈が存在するが、米国分子イメージング学会(The Society for Molecular Imaging;SMI)では、「広義において、細胞および分子レベルでの*in vivo*における生物学的プロセスの特徴づけと計測」としているように、特定の研究分野や計測手法を示すものではなく、新たな研究の方向性を示す概念であると言える。この概念は、自然と「細胞・分子事象を非侵襲的に*in vivo*で計測するために、手段を選ばない」という複合的手法(マルチモダリティ)による研究を想起させ、PET、MRI、生体光イメージング、超音波など複数分野の研究者の関心を惹くと共に、徐々にではあるが、複合手法による研究や複合装置の開発が進展してきた。MRIは、そうした複合研究に、高い空間分解能での解剖学的情報、循環・水分子拡散・ヘモグロビン代謝・各種代謝情報などの機能的情報に加えて、将来的には、複合造影剤や新規計測法の開発により、さらに分子特異性の高い画像情報が提供できるようになると考えられる。

一方、分子イメージングを狭義に解釈した場合、「生体内における細胞・分子事象に特異的な画像」という事になるだろう。MRIは、もとより水分子を反映した画像であることから、「MRIは全てが分子イメージングである」という極論もあるが、生体に幅広く存在する水分子の信号を単純に画像化しても、解剖学情報という位置付けになる。MRIが狭義の分子イメージングへ適用する場合には、「特定の細胞・分子事象に関係しない信号をいかに取り除くか?」あるいは、「特定の細胞・分子事象に関係する信号をいかに増幅ないしは抽出するか?」という作業を行う必要があり、その手段として有望なのは、1)造影剤開発、2)多核種MRIと化学シフトイメージング(CSI)、3)新規計測手法や解析手法の開発、等であり、これらは通常、高感度・高空間分解能化や複合画像を実現する、4)装置開発・改良、と平行して発展させる必要がある。

1) 造影剤開発

造影剤によるMRI分子イメージングとして、現時点で実用化されている手法の一つに、超常磁性酸化鉄微粒子(Super-paramagnetic iron oxide;SPIO)による細胞標識法を用いた、移植後の細胞追跡がある。酸化鉄微粒子は、 T_1 短縮よりも、 T_2 および T_2^* 短縮による造影効果が期待される、いわゆる陰性造影剤として優れた造影能を持っており、80年代から特定タンパクへの集積などが試みられてきたが、近年、より造影能が高い超常磁性物質の開発、高分子化合物であるデンドリマーや遺伝子操作技術であるベクターによる細胞内移入法の開発など大きな進展があり^{6,7)}、さらにはマウス胚による単一細胞検出についても報告された⁸⁾。これら酸化鉄微粒子による「細胞イメージング」は、神経幹細胞やES細胞の生着や移動を*in vivo*で追跡しうると考えられ、再生医学と呼ばれる分野への貢献が期待できる。一方で、細胞内に長期間存在した酸化鉄微粒子によって生じる細胞

毒性、中腔性臓器など空間的不均一性の高い臓器への対応など、解決すべき課題もある。

一方、常磁性の造影剤(例えばガドリニウムやマンガンなど)は、検出感度こそ酸化鉄微粒子に及ばないものの、 T_1 短縮効果による陽性造影剤としての特性を持つ。現在、臨床においては、ガドリニウム・イオンをキレートで包み安全性を高めた造影剤が、脳動脈瘤の検出に代表されるMR血管造影等に広く使用されている。また造影剤そのものには機能性はないものの、脳血液関門の破綻を反映して、組織に貯留することから、脳腫瘍に対して優れた検出力を有しており、これは一種の細胞・分子事象の反映と言えるかも知れない(Koretsky A.P. 2007 Cologneでの講演より)。最近、これら常磁性の造影剤に、外部環境を反映して造影効果に変化する新しい試みが始まっている。現状では、*in vitro*による実験が大半であるが、酵素、カルシウム・イオン濃度、pH濃度等に依存して造影効果が発揮される造影剤が開発された。さらに、造影剤表面を抗体やペプチドなどで修飾し、特定のタンパクに集積させる試みも始まるなど、機能性や標的化を付加した新しい造影剤開発が実験的に進められている。また、臨床には使用できないものの、マンガン・イオン(Mn^{2+})が細胞のカルシウム・イオン(Ca^{2+})・チャネルを通過するという性質を利用したマンガン増感MRI(Manganese-enhanced MRI;MEMRI)と呼ばれる手法が、①神経賦活の描出^{9,10)}、②末梢神経経路や中枢での繊維連絡の描出¹¹⁾、③海馬など特定の神経構造¹²⁾や層構造の描出¹³⁾、など、基礎研究を中心に多くの報告がある。これらは、毒性のため大量投与が出来ないという問題点があるものの、イオンチャネルの活動性を反映するなどの特性から、基礎研究におけるMRI分子イメージングとして、有力な手法である。

MRIによる分子イメージング研究において、注目を集める造影法にCEST(Chemical exchange saturation transfer)があり¹⁴⁾、そのためのCEST造影剤(例え

ば、常磁性の PARCEST など) が開発されている¹⁵⁾。感度面において不十分であるため、*in vivo* における適用は未だ開発途上であるが、手法としては有望である。¹H-NMR では、水分子の中に異なる分子が混じっている場合、分子の化学結合又は構造に依存し、その共鳴線が分割されたり、周波数がシフトしたりする(化学シフト)。このシフトした共鳴線の MR 信号を、飽和用 RF パルスを照射することで飽和させると、化学交換により水分子の信号も低下する(磁化移動〈magnetization transfer〉あるいは飽和移動〈saturation transfer〉)。この現象は、前出の酸化鉄やガドリニウムといった強力な緩和時間の短縮効果を持つ造影剤では、信号の減衰が大きすぎて観察出来ない状態になるが、Eu³⁺、Tm³⁺、Dy³⁺、Yb³⁺などの常磁性イオン、ユーロピウム (Eu)、あるいはデンドリマーやポリペプチド等の物質は、より小さな磁性を持ち、タンパクなど微小な分子環境を反映した磁化移動効果の検出を可能とする。この手法は、特定タンパクの分子環境を反映した、真の意味での「MR 分子イメージング」をもたらす可能性がある。複数のタンパク毎に着色した「カラー MRI」という手法も、*in vitro* において報告されるなど、今後の更なる開発が期待される。

2) 多核種 MRI と化学シフト MRS イメージング

現在、MRI の共鳴に利用される核種は ¹H (プロトン) であり、生体内では主に水として存在する。MRI では、これ以外に ¹⁹F, ³¹P, ¹³C, ¹⁷O, ²³Na など多くの核種の信号が検出可能である。これらの核種は、生体での天然存在量が極めて少ないか皆無であり、背景信号の無い画像が得られるため、通常の ¹H-MRI と重ね合わせることで、より特異性の高い「分子イメージ」を取得可能である。古典的な NMR でも長く使用されてきた ¹⁹F は、1984 年に Griffiths らの研究チームによって *in vivo* で抗癌剤の代謝観察¹⁶⁾、最近では amyloid beta プラークの検出¹⁷⁾ や Apoptosis への集積に使用されるなど、イメー

ジングにも幅広く利用され、今後とも発展が予想される。一方、¹⁹F 以外の核種は、検出感度が極めて低いため、通常の方法で画像化するには困難を伴う。最近、超偏極という大幅な感度上昇をもたらす手法が ¹³C、³He、¹²⁹Xe などで実用化され、希ガスの可視化による肺野イメージングなど新しい展開をもたらしている。*In vivo* での緩和時間が短く、計測時間が制限されるなども問題点もあるが、今後、超偏極技術の向上、¹³C 等の安定同位体製造技術の改善、信号増強技術、高磁場・高感度 MRI の開発など、長期的視点において、分子イメージングに対して革新をもたらす可能性がある。

また、¹H (プロトン) の信号においても、単純な水に由来する信号以外に、前述のように、分子の化学結合又は構造に依存して共鳴周波数がずれて、異なる周波数帯にピークを持つ化学シフトという現象が生じる。通常の MRI では、主として水のピークを対象とするが、例えば、¹H ではグルタミン・グルタミン酸、乳酸、コリン、クレアチン、NAA、¹³C ではグルコース代謝、³¹P における ATP、フォスフォクレアチン、無機リンなど、多様な物質のピークが観察可能であり、このピークを元に画像化することで、分解能こそ低いが、物質特異的なイメージングが可能である (MR spectroscopic imaging: MRSI, Chemical shift imaging: CSI)。この手法は、感度と分解能の問題と計測手法の困難さから、臨床面での普及が足踏み状態にあったが、腫瘍の悪性度判定に利用できる有用性が報告され、計測法の改善、高磁場化による感度の向上などと相まって、実用段階に達しつつある。さらに、脳神経のエネルギー代謝あるいは糖代謝の計測による「機能的 MRSI」、心機能や肝機能の「予測的評価」など、感度面の向上は、将来、多様な生体アプリケーションをもたらすと期待される。

3) 新規計測手法や解析手法の開発

これまでの MRI は、造影剤開発よりも、むしろ計測

手法(パルス系列)の改良により、アプリケーションの幅と多様性を拡大させてきた。前述のように 90 年代は、functional MRI、分子拡散 MRI、脳灌流計測など、パルス系列開発によって、多くの新規計測手法が実現された。2000 年以降は、引き続きパルス系列の開発は続いたが、全くの新手法よりは、高速化・定量化・高精度化などの改良、functional MRI の解析に代表される解析手法の進展、拡散異方性マッピングによるトラクトグラフィに代表される 3 次元的画像処理による可視化や自動化等の進展が多く見られた。また、最近においても、電流やインピーダンスを反映する手法、位相差を利用して僅かな組織信号の差を増幅する手法、生体の粘弾性を計測する手法など、パルス系列や解析手法の開発は、全く新規の生体情報を可視化する潜在性を持っており、分子イメージングにおいても有用な手段を提供する可能性がある。

その中でも、分子拡散 MRI (拡散強調画像法・拡散係数マップ・拡散異方性画像など) は、MRI を使用した分子イメージングの進展において、重要な役割を果たす事が予想される。前述のように分子拡散 MRI は、脳梗塞後の急性期において細胞傷害性浮腫 (cytotoxic edema) を検出する方法として脚光を浴び、その後、拡散異方性を利用した神経軸索の経路描出、腫瘍の細胞密度差の検出など、多くの適用範囲をもたらした。水分子の拡散が細胞膜やタンパク等の障害物に制限される状況を反映するため、分子特異性という点からは問題があるものの、「見かけの拡散係数」によって定量的な評価が可能であるため、経時的な病態評価、例えば腫瘍や再生医療における治療効果の評価などに有用であると考えられる。さらに、この手法は造影剤を使用せず、非侵襲的であるため、すぐさま臨床で使用できる点が魅力的である。さらに、他の手法、例えば functional MRI や脳灌流画像法との同時計測、機能的造影剤や MRSI との併用により、より分子特異性を高めた評価が可能になると思われる。

おわりに

MRI は、その非侵襲性、軟部組織の高コントラスト、および空間分解能の高さから、解剖学的画像法として臨床面での活用が盛んである。一方、未だ専門的な技術力が必要とされるものの、各種機能画像、多核種や化学シフトを反映した画像法、さらには機能的な高い造影剤など、多様な情報を反映したイメージングが可能である。それは、装置開発や計測手法の改善に加えて、近年急激な進展を見せる高分子化学やナノ技術との結合、再生医学や分子生物学との技術融合など、新しい要素を取り込みながら、真の「分子・特異的イメージング」の実現に向けて、重要な貢献を行う一手法になり得ると考えられる。

謝辞

本稿の執筆に当たり、議論を深めてくれた小島隆行先生、Jeff Kershaw 先生 (放医研・分子イメージング研究センター)、荻野孝史先生 (国立精神・神経センター) に感謝いたします。

2.Reporter gene and multimodality imaging system

Diagnostic Imaging Group, Molecular Diagnosis Team, Molecular Imaging Center
U Winn Aung (Researcher)

参考文献

- 1) Damadian, R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*.171, 1151-3 (1971)
- 2) Lauterbur, P.C. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*. 242,190-91 (1973)
- 3) Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 87, 9868-72. (1990)
- 4) Moseley, M.E., Cohen, Y., Mintorovitch, J., et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med*. 14, 330-46. (1990)
- 5) Detre, J.A., Leigh, J.S., Williams, D.S., et al. Perfusion imaging. *Magn Reson Med*. 23, 37-45 (1992)
- 6) Bulte, J.W., Ma, L.D., Magin, R.L., et al. Selective MR imaging of labeled human peripheral blood mononuclear cells by liposome mediated incorporation of dextran-magnetite particles. *Magn Reson Med*. 29, 32-7 (1993)
- 7) Bulte, J.W. & Kraitchman, D.L. Monitoring cell therapy using iron oxide MR contrast agents. *Curr Pharm Biotechnol*. 5, 567-84 (2004)
- 8) Shapiro, E.M., Skrtic, S., Sharer, K., et al. MRI detection of single particles for cellular imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101, 10901-6 (2004)
- 9) Lin, Y.J. Carnegie Mellon University (1997)
- 10) Aoki, I., Naruse, S. & Tanaka, C. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) of brain activity and applications to early detection of brain ischemia. *NMR Biomed*. 17, 569-80 (2004)
- 11) Pautler, R.G., Silva, A.C. & Koretsky, A.P. In vivo neuronal tract tracing using manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 40, 740-8. (1998)
- 12) Watanabe, T., Michaelis, T. & Frahm, J. Mapping of retinal projections in the living rat using high-resolution 3D gradient-echo MRI with Mn²⁺-induced contrast. *Magn Reson Med*. 46, 424-9 (2001).
- 13) Aoki, I., Wu, Y.J., Silva, A.C., et al. In vivo detection of neuroarchitecture in the rodent brain using manganese-enhanced MRI. *Neuroimage*. 22, 1046-59 (2004)
- 14) Ward, K.M., Aletras, A.H. & Balaban, R.S. A new class of contrast agents for MRI based on proton chemical exchange dependent saturation transfer (CEST) . *J Magn Reson*. 143, 79-87 (2000)
- 15) Zhang, S., Merritt, M., Woessner, D.E., et al. PARACEST agents: modulating MRI contrast via water proton exchange. *Acc Chem Res*.36, 783-90 (2003)
- 16) Stevens, A.N., Morris, P.G., Iles, R.A., et al. 5-fluorouracil metabolism monitored in vivo by 19F NMR. *Br J Cancer*. 50, 113-7 (1984)
- 17) Higuchi, M., Iwata, N., Matsuba, Y., et al. 19F and 1H MRI detection of amyloid beta plaques in vivo. *Nat Neurosci*. 8, 527-33 (2005)

Introduction

The pithy and concise definition: “*Molecular Imaging Techniques directly or indirectly monitor and record the spatio-temporal distribution of molecular or cellular processes for biochemical, biological, diagnostic, or therapeutic applications.*” was addressed by the Radiological Society of North America and the society of Nuclear Medicine summit in 2005.

Imaging strategies in molecular imaging

Molecular imaging is dynamically progressing by adopting state-of-the-art molecular, cellular biology and imaging techniques. The most accustomed imaging strategies in molecular imaging are direct, indirect and surrogate imaging. Direct imaging strategy is based on the imaging of the specific target directly, usually with a target-specific probe or contrast agent, whereas indirect imaging strategy is based on a bit intricate concept.

What is a reporter gene imaging?

Interesting and current trend of indirect imaging strategy is reporter imaging which involves coupling of a reporter gene with complementary reporter probe which may be radiolabeled, paramagnetic or fluorescent in nature. Imaging the level of reporter gene product activity through probe accumulation provides indirect information that reflects the level of reporter gene expression and the level of endogenous signaling/transcription factors if reporter gene is driven and modulated by the particular transcriptional control elements/promoters that respond to endogenous transcription factors and transcription-

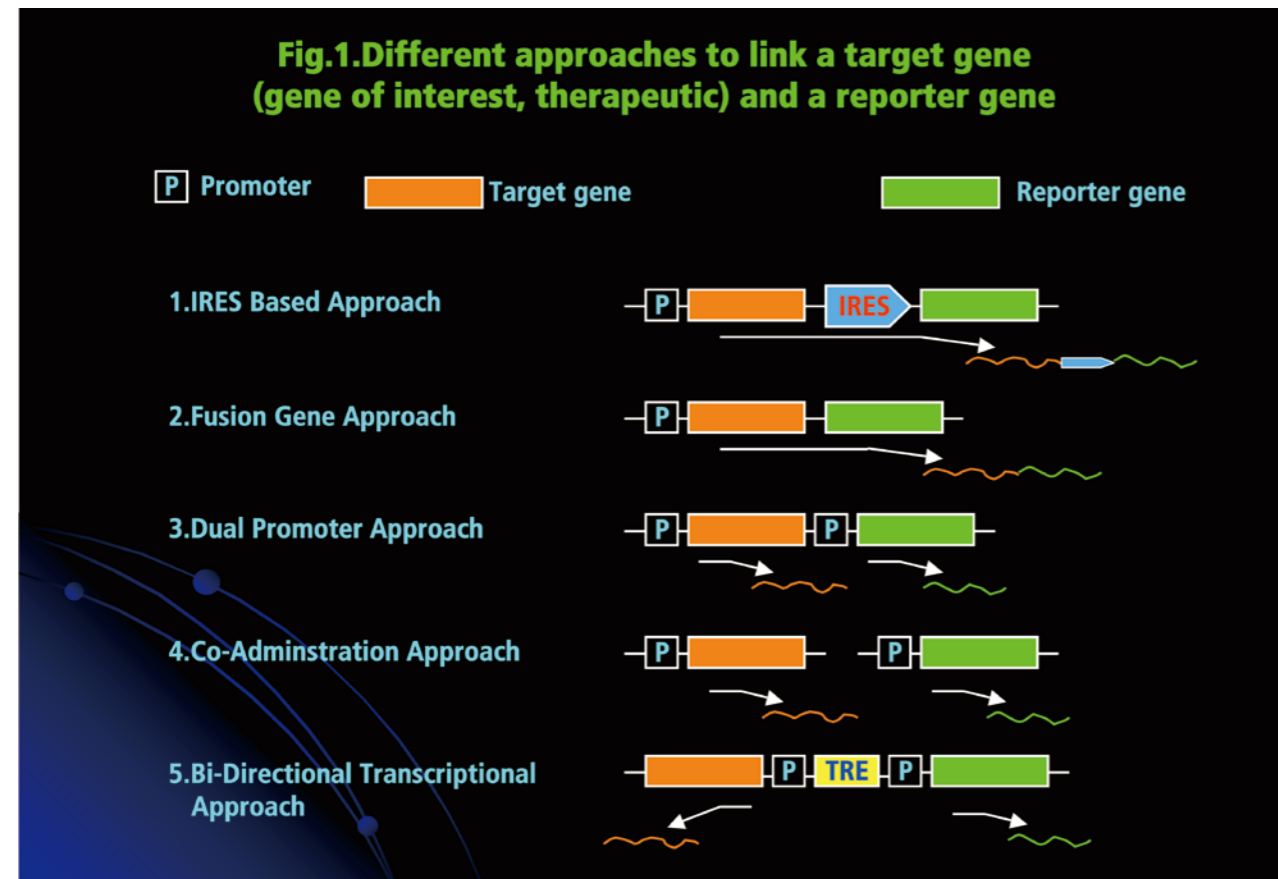
regulating complexes. Besides this inducible reporter gene system, constitutively expressed reporter gene system is more frequently used to track the gene therapy vectors and transduced cells. Generally, almost all current reporter gene imaging application need initial transferring of engineered construct containing reporter gene of choice to cell, or generation of transgenic reporter animal model.

Engineering of reporter gene construct

Depending on various purposes of studies in *in vitro* as well as *in vivo*, and in transgenic animals, many reporter gene systems have been developed by cloning into appropriate transcriptional control elements/promoter or engineering into fusion gene constructs. A variety of transcriptional control elements/promoters can be coupled to reporter genes, target genes, or various combinations of reporter genes or target genes either in the different or same vector regarding to the aim of investigation. List of the applicable transcriptional control elements/promoters is shown in Table.1 and the various approaches used to link target genes (gene of interest, therapeutic gene) and reporter genes are summarized in Fig.1. The established reporter gene systems can be applied to monitor transgene expression non-invasively, to interrogate the efficiency of gene therapy, to assess cellular signaling, cell physiology, cell differentiation, cell trafficking, and specific metabolic activity, to evaluate the changes in the microenvironment and to observe the developmental process. Non-invasive imaging of reporter gene expression using different imaging modalities is increasing its role as biosensor for the *in vivo* assessment of specific molecular processes

Table.1. List of the applicable transcriptional control elements/promoters

1. Constitutive promoters	1.1. Viral promoters - Human cytomegalovirus (CMV), Simian virus 40, Rous sarcoma virus, Moloney murine leukemia virus, 1.2. Mammalian promoters- Elongation factor-1 α (EF-1 α) 1.3. Other promoters - Ubiquitin C gene, Chicken β -actin gene, Murine albumin gene
2. Conditional promoters (Inducible)	2.1. Hypoxia response element which responds to changes in oxygen concentration 2.2. Glucose-regulated protein 78 which responds to glucose starvation 2.3. Inducible isoform of nitric oxide synthase (i-NOS) promoter which responds to endotoxins and cytokines 2.4. Tetracycline response element which responds to doxycycline administration 2.5. P21 promoter which responds to radiation 2.6. Heat-shock promoter (hsp70) which response to temperature
3. Tumor specific promoters	3.1. α -fetoprotein promoter for liver cancer 3.2. Calbindin-D9K gene promoter for lung cancer 3.3. Cyclo-oxygenase-2 promoter for gastrointestinal cancer 3.4. Prolactin promoter for pituitary tumor 3.5. Prostate-specific antigen promoter for prostate cancer 3.6. Osteocalcin 2 promoter for osteosarcoma 3.7. Proopiomelanocortin promoter for pituitary cell cancer 3.8. VEGF promoter for tumor-directed neo-angiogenesis 3.9. Human telomerase reverse transcription gene (hTERT) core promoter for various tumors
4. Tissue specific promoters	4.1. Filensin gene promoter for lens cell expression , 4.2. Dendritic cell specific promoter (Ductin -2 gene) for Langerhan cell expression 4.3. Murine whey acidic protein promoter (α -lactalbumin and whey acidic genes) for breast cell expression 4.4. Chimeric smooth muscle specific promoter (creatine kinase) for muscle cell expression



such as transcriptional regulation, signal transduction, protein-protein interactions, oncogenic transformation and also for pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicity analyses.

Modality-specific reporter gene

Various modality-specific reporter genes have been demonstrated with corresponding different types of imaging modalities such as radionuclide, magnetic resonance imaging (MRI) and optical imaging to discover the many molecular and cellular events.

1. Reporter gene for radionuclide imaging

In radionuclide reporter gene imaging, reporter genes transferred into cell encode for a protein that retains a complementary reporter probe of a positron or single-photon emitter, and thus expression of the reporter genes can be imaged *in vivo* with positron emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT). Three types of nuclear reporter gene are named as enzyme based, receptor based and transporter based according to their functional character. Suitable and validated several radiolabelled reporter probes for each reporter gene are summarized in Table.2.

Table.2. Nuclear reporter genes and complementary reporter probes for radionuclide imaging

Type of reporter	Reporter gene	Rdiolabelled reporter probe (PET, SPECT)
Enzyme based character	HSV1-tk	[¹⁴ C/ ¹²³ I/ ¹²⁴ I/ ¹²⁵ I/ ¹³¹ I]FIAU, [¹¹ C/ ¹⁴ C/ ¹⁸ F]FMAU, [¹⁸ F/ ⁷⁶ Br]FBAU, [¹⁸ F]FCAU, [³ H]FEAU, [³ H/ ¹⁸ F]FFAU, [¹⁸ F]FFEAU, [¹⁸ F]FPAU, [¹⁸ F]FBAU, [¹⁸ F]FTMAU, [¹²³ I/ ¹²⁵ I]FIRU, [¹²³ I/ ¹²⁵ I/ ¹³¹ I]IVFRU, [¹²⁵ I]IVDU, [³ H]IUdR, [¹⁸ F]FUDr, [³ H]TdR, [³ H]ACV, [³ H/ ¹⁴ C]GCV, [¹⁸ F]FGCV, [³ H]PCV, [¹⁸ F]FPCV, [¹⁸ F]FHPG, [¹⁸ F]FHBG, [¹¹ C]ABE
	HSV1-sr39tk	[¹⁴ C]FIAU, [³ H]PCV, [¹⁸ F]FPCV, [¹⁸ F]FHBG
	hTK2	[¹²⁴ I] FIAU, [¹⁸ F]FIAU, or [¹⁸ F]FEAU
	CD	[¹⁸ F]fluorocytosine
	XPRT	[¹⁴ C]xanthine
Receptor based character	LacZ	[¹²⁵ I]PETG
	D2R	[¹⁸ F]FESP, [³ H]spiperone, [¹²³ I]iodobenzamine, [¹¹ C]isoremoxipride (FLB457)
	SSTR2	¹⁸ F/ ⁶⁴ Cu/ ⁶⁷ Ga/ ⁶⁸ Ga/ ⁸⁶ Y/ ¹¹¹ In/ ¹²³ I]-octreotide, ^{99m} Tc-depreotide (P829), ^{99m} Tc-vapreotide (RC160), ^{99m} Tc-P2045, ^{99m} Tc-sandostatin, ^{94m} Tc-demotate 1, ¹¹¹ In-pentetreotide
	hERL	[¹⁸ F]estradiol (FES)
Transporter based character	GRPr	[¹²⁵ I]-Tyr4-bombesin, [¹²⁵ I]-mIP-bombesin
	NIS	¹²³ I, ¹²⁴ I, ¹²⁵ I, ¹³¹ I, ^{99m} TcO ₄ ⁻ , ⁷⁶ Br ⁻
	NET	[¹³¹ I]MIBG, [¹¹ C] m-hydroxyephedrine (mHED)
	DAT	^{99m} Tc-TRODAT-1

¹Table.2 - Mainly based on the product of Dr. Inubushi (2007, *Eur J Nucl Med Imaging*).
FIAU 2'-fluoro-2'-deoxy-1- β -D-arabinofuranosyl-5-iodouracil, FMAU 1-(2'-fluoro-2'-deoxy-D-arabinofuranosyl)-5-methyluracil, FBAU 2'-deoxy-2'-fluoro-5-bromo-1- β -D-arabinofuranosyluracil, FCAU 2'-deoxy-2'-fluoro-5-chloro-1- β -D-arabinofuranosyl-uracil, FEAU 2'-fluoro-2'-deoxyarabinofuranosyl-5-ethyluracil, FFAU 2'-deoxy-2'-fluoro-5-fluoro-1- β -D-arabinofuranosyluracil, FFEAU 2'-fluoro-2'-deoxy-1- β -D-arabinofuranosyl-5-(2-fluoroethyl)-uracil, FPAU 2'-fluoro-2'-deoxy-5-propyl-1- β -D-arabinofuranosyluracil, FBrVAU 2'-fluoro-2'-deoxy-5-bromovinyl-1- β -D-arabinofuranosyluracil, FTMAU 2'-fluoro-2'-deoxy-5-trifluoromethyl-1- β -D-arabinofuranosyluracil, FIRU 1-(2-fluoro-2-deoxy-D-ribofuranosyl)-5-iodouracil, IVFRU (E)-5-(2-iodovinyl)-2'-fluoro-2'-deoxyuridine, IVDU (E)-5-(2-iodovinyl)-2'-deoxyuridine, IUdR 5-iodo-2'-deoxyuridine, FUDr 5-fluoro-2'-deoxyuridine, TdR thymidine, ACV acyclovir, GCV ganciclovir, FGCV 8-fluoroganciclovir, PCV penciclovir, FPCV 8-fluoropenciclovir, FHPG 9-[(3-fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)methyl]guanine, FHBG 9-(4-fluoro-3-hydroxy-methyl-butyl)guanine, ABE 2-amino-6-(4-methoxyphenyl-thio)-9-[2-(phosphonomethoxy)ethyl]purine bis(2,2,2-trifluoroethyl) ester, PETG phenylethyl- β -D-thiogalactopyranoside, FESP fluoroethylspiperone, FES fluoro-oestradiol, MIBG metaiodobenzylguanidine, mHED meta-hydroxyephedrine

1-1. Nuclear reporter genes with enzyme based character

Genes encoding the enzymes that mediate probe trapping mechanisms (eg. phosphorylation, deamination) are most widely used reporter genes. Wild type herpes simplex virus type 1 thymidine kinase (HSV1-tk) and mutant HSV1-sr39tk with higher gene expression sensitivity has been actively studied and they are ongoing initial clinical application. Owing to a pro-drug activation of HSV1-tk gene in combination with ganciclovir (GCV) cancer treatment, it has been used as a therapeutic gene and reporter gene as well in clinical setting. Recently, truncated version of human mitochondrial thymidine kinase type 2 (hTK2) is being much interested due to its non-immunogenic potential in human subjects. Other enzyme based reporter genes are cytosine deaminase (CD), xanthine phosphoribosyl transferase (XPRT) and LacZ gene which codes β -galactosidase.

1-2. Nuclear reporter genes with receptor based character

Some reporter genes encoding the receptor protein will lead to binding of ligand based probe. Dopamine receptor type 2(D2R), mutant variant D2R80A, Somatostatin receptor subtype-2 (SSTR2), human estrogen receptor ligand (hERL) binding domain and gastrin releasing peptide receptor (GRPr) are well known receptor mediated reporters. Human SSTR2 has also been suggested as a potential reporter gene for human studies.

1-3. Nuclear reporter genes with transporter based character

Some genes encoding a transporter protein that specifically incorporated a labelled probe into the cell can also be used as reporter gene. Sodium/iodide symporter (NIS) is the most successfully used transporter mediated

reporter gene and human origin sodium/iodide symporter (hNIS) is likely to become a main reporter gene in human studies in future. Norepinephrine transporter (NET) has been used as a reporter gene for liver metastasis in animal model and dopamine transporter (DAT) is also successfully imaged as a reporter gene by using SPECT camera.

2. Reporter gene for optical imaging

Optical imaging is comprehensive photon-based imaging modality and tomographic reconstruction will need to be performed. There are two different types of optical reporter gene.

2-1. Bioluminescence-based reporter genes

Reporter genes for bioluminescence imaging studies encode enzymes that interact with a specific substrate (eg. D-luciferin, Coelenterazine) and generate photons in proportion to the amount of reporter gene and reporter product expression. A great variety of luciferases such as firefly luciferase, renilla luciferase, red and green luciferases from the click beetle are extensively studied. Numerous luciferase-based optical imaging studies have been published and focused primarily on tracking the movements of mammalian cells, prokaryotes, virus, gene therapy, drug therapy and tumor growth and metastasis.

2-2. Fluorescence-based reporter genes

Fluorescence-based reporter imaging system widely used in in vitro and embryonic studies is becoming more widely applied in small animal imaging. It has the advantage of not requiring a substrate to produce stable fluorescent light emission, but autofluorescence of surrounding background tissues is a bit problem.

Nevertheless, using selective filters or the application of spectral unmixing analysis can significantly circumvent the undesired contribution of autofluorescence to the acquired images. Green fluorescent protein (GFP), Enhanced GFP (eGFP) and Red fluorescent protein (RFP) are well known reporter proteins and permit direct visualization when they express. GFP-based optical tracking of tumor growth and metastatic process in mouse model has been well investigated.

3. Reporter genes for MRI

3-1. MRI reporter gene basing enzymatic reaction

Like as genetic encoding reporter systems of other imaging modalities, some MRI reporter genes function via enzymatic reaction. β -galactosidase is a good example showing its expression cleaved off the galactose group of gadolinium-based substrate (contrast agent) and lead to an increase water (proton) diffusion, resulting inner sphere relaxation enhancement and increased contrast in MRI. Another enzymatic approach is cleavage of functional groups that have high affinity to a larger protein, by which paramagnetic contrast agent binding to protein (serum albumin) is increased up and significant relaxation enhancement is obtained. Human carboxypeptidase B is already observed for this mechanism. Matrix metalloproteinase (MMP-2) is another reporter enzyme which has property to activate the MRI or optical probe.

3-2. MRI reporter genes basing iron-binding metalloproteins

Endogenous or exogenous iron has paramagnetism and its cellular presence is a one of the key elements in MR signal enhancement. Thus, iron metabolism

regulator, transferrin receptor (TfR) and iron-binding metalloproteins namely ferritin, tyrosine are considered as potential MRI reporters. When iron-loaded transferrin protein (Tf) binds to TfR, the receptor internalizes rapidly and TfR-Tf complex dissociates in endosome and the iron is released. Overexpression of the transferrin receptor (TfR) and increased iron accumulation is one of potential way to generate contrast. Although native ferritin is predominantly antiferromagnetic protein, net magnetic moment of Fe spin in ferritin could make MR contrast. Magnetoferritin molecules constructed by replacing native iron oxyhydroxide core of ferritin with superparamagnetic core could provide more efficient contrast. Tyrosinase involved in synthesis of melanin which has a high affinity for iron and its potential as MRI reporter has also been reported.

3-3. MRI Reporter gene basing engineered surface receptors or surface antigen

Alternatively, the MRI reporter gene product can be a cell surface receptor or surface antigen that binds the novel ligand-probe conjugated to crystalline iron oxide nanoparticles or antibody conjugated to superparamagnetic iron oxides. Human TfR is an example for receptor based MRI reporter and magnetoimmunodetection of inflammatory adhesion molecule (ICAM-1) gene is also observed with MRI.

3-4. Reporter gene for MR spectroscopy

With the ability of MR spectroscopy (MRS) to distinguish signal from chemically distinct compounds, some reporter genes has been applied to MRS. As one such example, pro-drug activation of cytosine deaminase could be observed by detection of change in ^{19}F NMR

⁴Table.3. Overview comparison (characteristics, advantage and limitations) between different imaging modalities applicable to reporter gene imaging

Imaging modality	Sensitivity ¹	Specificity ²	Spatial resolution	Temporal resolution	Depth limitation	Tomographic Reconstruction	Signal Quantification	Transablility into clinics	Cost
Radionuclide imaging (PET)	+++ 10 ⁻¹¹ ~10 ⁻¹² mole/L	+++ High	++ 1~2 mm	++ 10 Seconds~ Minutes	+++ No limit	++ Yes	++ Good	+++ Yes	++++ Expensive
Radionuclide imaging (SPECT)	+++ 10 ⁻¹⁰ ~10 ⁻¹¹ mole/L	+++ High	++ 1~2 mm	++ Minutes	+++ No limit	++ Yes	++ Good	+++ Yes	+++ Expensive
Optical imaging (Bioluminescence)	+++ 10 ⁻¹⁵ ~10 ⁻¹⁷ mole/L (Possibly)	+++ High	+ 3~5 mm	+++ Seconds~ Minutes	+ 1~2 cm	+ Yes (Need to improve)	+, ++ Fair~ Good ³	+ Yes but limited	++ Cost effective
Optical imaging (Fluorescence)	++ 10 ⁻⁹ ~10 ⁻¹² mole/L (likely)	++ Moderate	+ 2~3 mm	+++ Seconds~ Minutes	+ <1 cm	+ Yes (Need to improve)	+, ++ Fair~ Good ³	+ Yes but limited	+, ++ Cost effective
Magnetic resonance imaging	+ 10 ⁻³ ~10 ⁻⁵ mole/L	+ Low	+++ 25~100μm	+ Minutes~ Hours	+++ No limit	+++ Yes	++ Good	+++ Yes	++++ Expensive

¹Sensitivity -Least detectable probe concentration when it is present, relative to background

²Specificity -Distinction of specific interaction from background

³Fair~Good - Better quantification is expected in tomographic system

⁴Table.3 - Mainly based on the product of Dr. Massoud (2003, *Genes Dev.*)

Table.4. Multi-modality reporter genes already published in literature

Modality	Reporter gene combination	Compatible imaging
Dual	HSV1-tk, GFP	PET/ Fluorescence
	Mutant HSV1-sr39tk, GFP	PET/ Fluorescence
	Mutant HSV1-sr39tk, Firefly luciferase (FLuc)	PET/ Bioluminescence
	Cytosine deaminase (CD), Luciferase (Luc)	PET/ Bioluminescence
	Xanthine phosphoribosyltransferase (XPRT), Discosoma RFP (DsRed)	PET/ Fluorescence
	Mutant D2R80A, Firefly luciferase (FLuc)	PET/ Bioluminescence
	hNIS, eGFP	PET/ Fluorescence
	hNIS, Mutant D2R80A	PET/ PET
	hNIS, HSV1-tk	PET/ PET
	Murine ferritin heavy chain (FHC), eGFP	MRI/ Fluorescence
hNET, GFP	SPECT/ Fluorescence	
Triple	HSV1-tk, Renilla luciferase (RL), Monomeric RFP (mRFB),	PET/ Bioluminescence/ Fluorescence
	HSV1-tk, Mutant Firefly luciferase (mFLuc), Monomeric RFP (mRFB)	PET/ Bioluminescence/ Fluorescence
	Delta45HSV1-tk, GFP, Luciferase (Luc)	PET/ Fluorescence/ Bioluminescence
	Mutant HSV1-tk, Firefly luciferase (FLuc), Monster GFP (mGFB)	PET/ Bioluminescence/ Fluorescence
	Turnated TK, Renilla luciferase (RL), Monomeric RFP (mRFB)	PET/ Bioluminescence/ Fluorescence

spectra. With the same concept, the biochemical changes at molecular level modulated by enzymes such as uracil phosphoribosyl transferase (UPRT), β-galactosidase, Creatine kinase (CK) and Arginine Kinase (AK) could be monitored in ¹⁹F NMR or ³¹P NMR spectra.

Multi-modality endeavor

Nowadays, reporter imaging is progressively expanding in multi-modality endeavor. Different imaging modalities have different advantages and shortcomings regarding to sensitivity, resolution, tomographic reconstruction, signal quantification, translatability into clinics and etc. (Table.3) Multimodal imaging protocols could overcome limitations of single imaging modality and provide a thorough view and more information of specific processes, often allowing a quantitative measurement and direct and real time visualization of the process in a specific target organ or tissue. Together with the rapid accelerating research in development of next generation multimodality imaging tools and novel reporter probes for multi-modality imaging purpose (eg. Liposome-nanoparticle hybrids) the construction of novel multi-modality reporter gene, validation and their application in incorporated research become essential. Many research groups have reported the construction and testing of several dual or triple-modality reporters constructs compatible to be monitored with bioluminescence, fluorescence, PET and MRI also. Multi-modality reporter genes already published in literature are summarized in Table.4.

Our research in MIC

Molecular Imaging Center at the NIRS provides excellent facilities, equipments, support systems, and environment to conduct the wide range of researches including reporter imaging arena. Various imaging tools such as Micro PET, Micro PET/CT, clinical PET and SPECT clinical and small animal MRI and optical imaging systems are already set up.

Taking these advantages, we previously challenged the PET reporter method using the D2R gene as a reporter gene and [¹¹C]FLB 457 as a reporter probe. By using tetracycline inducible tumour cell line (Hela-Tet-on) and constructed vector (pTRE2hyg/D2R), we also studied the pharmacological inducibility of reporter gene in vivo and examined the correlation between PET image signal intensity versus the fraction of cancer cells showing reporter transgene expression. Subcutaneous inoculation of mixed cells population (containing null vector transfected cell and D2R transduced cells in appropriate ratio) provided variety of xenograft tumors with different D2R expressed cell fraction (100%, 50%, 25%, 0%). We could prove the evidence that the intratumoral amount (percentage) of cells having specific reporter transgene expression is strongly associated with the image signal intensity seen on PET, and feasibility to evaluate the expression regulated by externally, in the serial repetitive scan. (Fig .2)

Currently, we are on the way to produce new and novel dural-modality reporter gene harboring a reporter gene encoding the red fluorescence protein (DsRed), and human ferritin heavy chain (FHC); a MRI reporter gene. Almost rare combination of two genes; one for

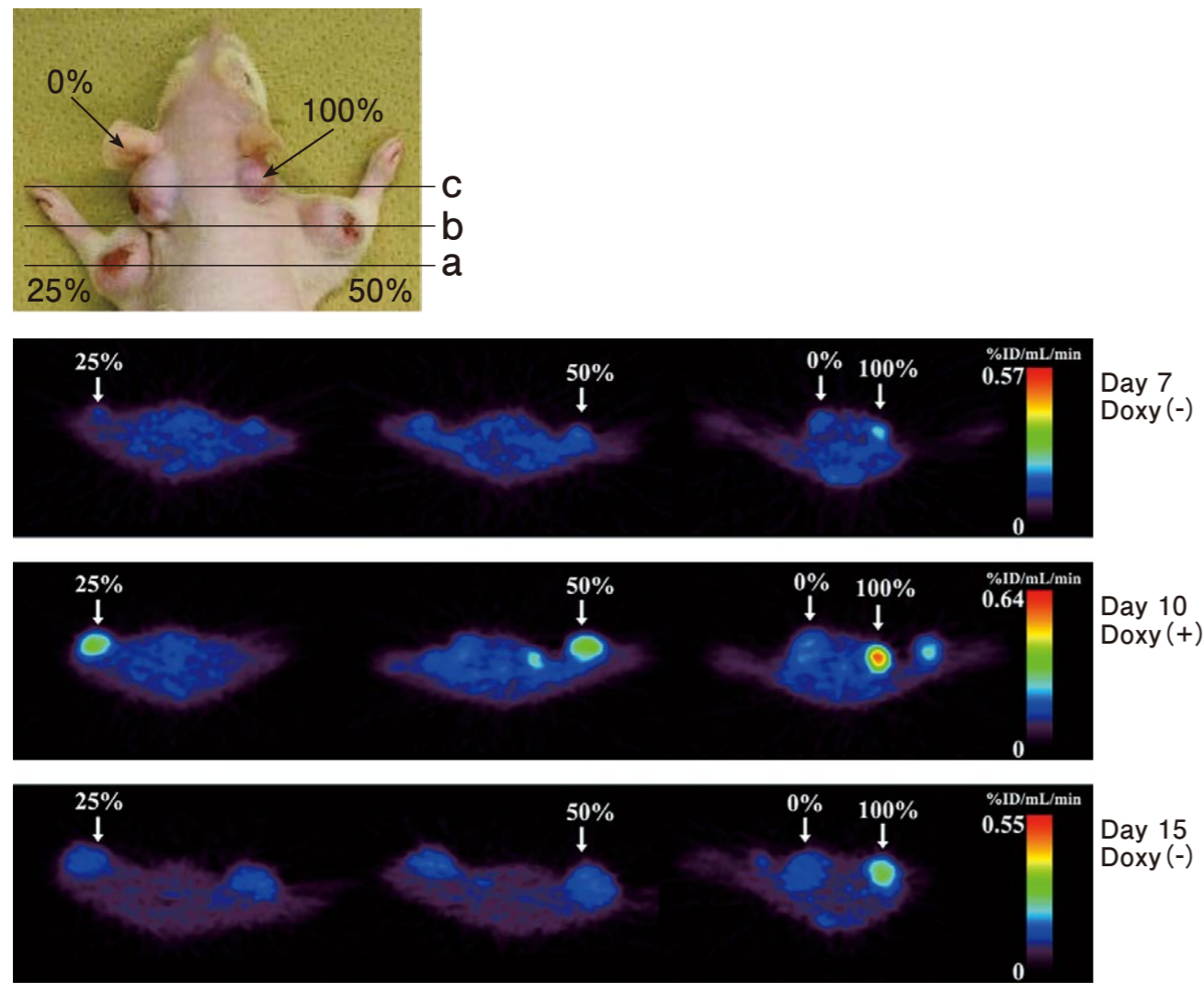


Fig.2. Sequential PET images of xenograft tumors in nude rat after injection of [¹¹C]FLB 457. Four tumors containing various amounts of D2R(+) cells were subcutaneously inoculated in the neck and shoulder as shown in the photo. The location of the tumors were indicated by the arrows and shown with labels indicating the percentage of D2R(+) cells present at the time of inoculation. The lines indicate the approximate section levels seen in the transaxial PET images. Transaxial PET images through the tumors are shown, color-coded and scaled to the level of radioactivity accumulation (%ID/mL/min). (A) A 1st session control scan was performed at day 7. All tumors in the image except 100% D2R(+) cells fraction tumor revealed no significant D2R expression (upper row). (B) After 3 days of doxycycline administration in the rat drinking water, a 2nd scan image showed the high expression of D2R in all D2R(+) cell-containing tumors, respectively (middle row). (C) After omitting doxycycline for the following 5 days, a 3rd scan was performed. All tumors return to almost basal control levels (lower row). (Reference 8)

optical and another for MR imaging, is constructed with bi-cistronic approach and highly expected for unique outcome of structural and functional image of target.

Conclusion

Among the substantial potential applications of reporter gene imaging, its roles in optimized gene therapy, stem cells/progenitor cell research and new drug development are extensively appreciated and highly expected. Currently, to fulfill more efficiency, reporter gene research is ongoing toward the construction of single novel vectors compatible to more than one imaging technologies. The technologies to combine the different single imaging modalities to integrate the peculiar vantage of each modality (Temporal resolution of optical imaging, Spatial resolution of MRI, sensitivity of nuclear imaging) are also improving. Taking together, in the coming decade, multimodality reporter gene and imaging will contribute more enormously to basic, translational and clinical applications of a given model.

References

- Serganova I, Ponomarev V, Blasberg R; Human reporter genes: potential use in clinical studies. *Nucl Med Biol.* 34(7):791-807. (2007)
- Inubushi M, Tamaki N; Radionuclide reporter gene imaging for cardiac gene therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 34 Suppl 1:S27-33. (2007)
- Serganova I, Blasberg R; Reporter gene imaging: potential impact on therapy. *Nucl Med Biol.* 32(7):763-780. (2005)
- Gilad AA, Winnard PT Jr, van Zijl PC, Bulte JW; Developing MR reporter genes: promises and pitfalls. *NMR Biomed.* 20(3):275-290. (2007)
- Stell A, Belcredito S, Ramachandran B, Biserni A, Rando G, Ciana P, Maggi A; Multimodality imaging: novel pharmacological applications of reporter systems. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 51(2):127-138. (2007)
- Massoud TF, Gambhir SS; Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. *Genes Dev.* 17(5):545-80 (2003)
- Blasberg RG, Tjuvajev JG; Molecular-genetic imaging: current and future perspectives. *J Clin Invest.* 111(11):1620-9 (2003)
- Aung W, Okauchi T, Sato M, Saito T, Nakagawa H, Ishihara H, Ikota N, Suhara T, Anzai K; In-vivo PET imaging of inducible D2R reporter transgene expression using [¹¹C]FLB 457 as reporter probe in living rats. *Nucl Med Commun.* 26(3):259-68 (2005)
- Furukawa T, Lohith TG, Takamatsu S, Mori T, Tanaka T, Fujibayashi Y; Potential of the FES-hERL PET reporter gene system -basic evaluation for gene therapy monitoring. *Nucl Med Biol.* 33(1):145-51 (2006)

【和文要約】**レポーター遺伝子とマルチモダリティーイメージング****イントロダクション**

2005年に米国関連学会が、“分子イメージング技術は、生化学、生物学、および医学診断・治療への応用のため、直接もしくは間接的な方法で、分子や細胞動態を時空間的に解析する技術である”との見解を発表した。現在、分子イメージングは分子細胞生物学とイメージング技術の融合により目覚しく進歩している。その方法論的戦略として、(1) イメージングしたい分子を直接標的にする Direct imaging (2) 間接的に標的とする Indirect imaging、その他 (3) Surrogate imaging などが挙げられる。

レポーター遺伝子イメージングとは？

Indirect imaging の一つにレポーター遺伝子を使ったイメージングが挙げられる。この分野における最近の傾向は、核医学イメージング、磁気イメージング、および光学イメージングで使用されるレポーター遺伝子をいかに統合させるかということであろう。レポーター遺伝子の活性化はプローブの細胞内蓄積等でイメージングすることが出来、これによりその遺伝子発現レベルを間接的だがモニターしていることになろう。レポーター遺伝子発現が特定の転写制御配列やプロモーターで制御されているのであれば、これらの転写活性を制御しているシグナル伝達経路や転写因子活性をモニターしていることになる。このような誘導的レポーター遺伝子だけでなく、恒常的に活性化しているレポーター遺伝子も用いられており遺伝子治療のベクターで応用されている。一般的に、レポーター遺伝子イメージングでは、レポーター遺伝子を細胞に導入、もしくはトランスジーンで動物個体に導

入しておく必要がある。研究目的に依りレポーター遺伝子は適切なプロモーターの下流に挿入されるが、用途により様々なプロモーターが提案されている(表1)。また、その構築の仕方も様々である(図1)。こうして作製されたレポーター遺伝子を使ったイメージング手法は、医学生物学研究においてその重要性を増している。

様々なイメージング機器に対応するレポーター遺伝子

核医学イメージング、MRI、および光学イメージング機器に相応するレポーター遺伝子が、分子や細胞動態を解析する目的で利用されている。

1. 核医学イメージングに使われるレポーター遺伝子

これらは、ポジトロン(陽電子)放出核種もしくはシングルフォトン(単光子)放出核種で標識されたプローブを細胞内に蓄積させるようなタンパク質をコードする遺伝子であり、その蓄積をPETもしくはSPECTで検出する。概して以下の3種類に分けられる。なお、核医学イメージングに使われるレポーター遺伝子とそれに対応するプローブを表2にまとめた。

1-1 酵素

レポーターが酵素であり、化学反応によるプローブの構造変化を通じて、プローブを細胞内にトラップしイメージングする。その代表的なものは、単純ヘルペスウイルス1型の野生型および変異型チミジンキナーゼであり、臨床応用への展開も進行中である。その他、ヒトミトコンドリアチミジンキナーゼタイプ2、シトシンデアミナーゼ、キサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ、ベータガラクトシダーゼなどが挙げられる。

1-2 受容体

野生型および変異型ドーパミン2型受容体、ソマトスタチン受容体サブタイプ2、ヒトエストロゲン受容体リガンド結合部位やガストリン放出ペプチド受容体などが

よく知られている。

1-3 トランスポーター

この中では、ナトリウム・ヨウ素シンポーターがよく使われており、その他にもノルエピネフリントランスポーターやドーパミントランスポーターが使われている。

2. 光学イメージングに使われるレポーター遺伝子**2-1 発光イメージング**

D-ルシフェリン等の基質と相互作用し光子を出すことによりイメージングする。ルシフェラーゼが代表的である。

2-2 蛍光イメージング

蛍光を使ったイメージングは幅広く使用されている。基質を使わない利点があるが、生物体からの自家蛍光が問題となっている。緑色や赤色蛍光タンパク質遺伝子がよく知られている。

3. MRIイメージングに使われるレポーター遺伝子**3-1 酵素**

ベータガラクトシダーゼは、ガドリウム標識基質の構造変化によりMRIシグナルを変化させる。

3-2 鉄結合タンパク質

トランスフェリン受容体、フェリチンなど鉄代謝を制御するタンパク質やチロシナーゼが挙げられる。

3-3 細胞表面受容体もしくは表面抗原

この中では、前述のトランスフェリン受容体遺伝子やICAM-1遺伝子が挙げられる。

3-4 MRSのためのレポーター

ウラシルホスホリボシルトランスフェラーゼ、ベータガラクトシダーゼ、クレアチンキナーゼ、アルギニンキナーゼなどが挙げられる。

マルチモダリティーへの挑戦

現存のイメージング機器は、感度や解像度等においてそれぞれ一長一短がある(表3)。マルチモダリティーイメージングは、単一イメージングの限界を超え、分子や細胞のより詳細な解析を可能にするかもしれない。次世代のマルチモダリティーイメージングに対応するプローブ開発とともにレポーター遺伝子の開発も重要である(表4)。

分子イメージング研究センターにおける研究

放医研分子イメージング研究センターでは、様々なイメージング機器を使った研究が現在進行している。その一つとして、我々は、ドーパミン2型受容体遺伝子をレポーター遺伝子に用い、その遺伝子発現を[11C]FLB 457プローブでイメージングすることに成功している(図2)。その他の研究も活発に行われている。

結論

現在のレポーター遺伝子イメージング研究は、マルチモダリティーイメージングを志向しながら進行している。次世代では、マルチモダリティーレポーター遺伝子とそのイメージング研究が基礎から臨床応用にいたる幅広い分野で大きな貢献をするものと期待される。

りんご酒とカルヴァドスと核燃料再処理

市川龍資

身の丈を大きく超えるほどもある長い竹ぼうきをかかえたSさんがぼく達の方に走ってきた。小学校の校門から出て帰途についていたぼく達の背後から大声で呼びかけた。別れの言葉を叫んでくれたのである。同じく竹ぼうきをかかえた仲間二、三人と一緒に帰った。佐倉の歩兵連隊に入隊していたSさんに面会に行ったときのことだった。牧師をしていた御両親もちろん面会に来ておられた。Sさんは旧制高校の三年生であり、ぼく達は寄宿寮で同室の一年生だった。文科の高校生に対する徴兵猶予の制度が廃止され、文科生は次つぎに入隊していった。Sさんもその一人だった。Sさんは軍事教練の時間にほとんど出席していなかった。それゆえ、教練の科目は不合格になっていた。その頃は中学から大学まですべての学校に陸軍から配属将校が派遣されてきていて、旧制高校では週半日の教練の時間があった。この科目に合格点をとってれば、軍隊に入ったとき、幹部候補生の試験を受けることができ、合格すれば短期間に将校に任官することになる。しかしSさんは教練が不合格だったので幹部候補生になることはできず、陸軍二等兵として勤務していた。二等兵勤務になることを承知の上で教練に出席しなかったのだから立派である。

面会は佐倉の連隊に近い小学校の校庭を使って行われた。御両親は当時極めて貴重だった食べ物をいくつかの重箱に入れて持ってこられた。地面に風呂敷をひろげて班長殿に腰をおろしてもらい、食べ物をすすめた。Sさんは二等兵に徹していた。見上げた根性である。竹ぼうきを持って走っていたのは面会時間の終了後に校庭の清掃をさせられていたからである。

帰途ぼく達は佐倉の街で珍しく少量のりんご酒を出す店を発見し、飲んだ。これはぼくにとってりんご酒との初めての出会いだった。フランクフルトの郊外にザクセンハウゼンという田舎町があって、美味しいりんご酒が有名であると何かで知った。それゆえフランクフルトで飛行機を乗り換えて日本に帰るときここに一泊し、佐

倉のりんご酒を思い出してわざわざザクセンに行ってみた。それは思ったより口あたりの良いりんご酒だった。これが二度目のりんご酒経験だったのである。

戦後まもなくの頃、レマルクの小説「凱旋門」が映画化され、日本でも評判になったことがあった。ナチスに追われてベルリン医科大学をはなれ、パリに逃れてきた優秀な外科医（映画でシャルル・ボワイエが演じている）がフランスの医師免許を持たないため闇の手術などをしながら絶望的な日々をおくっている。カルヴァドスをあおって酔いしれていた。カルヴァドスはフランスのノルマンディ地方でりんご酒からつくられる蒸留酒である。かなり強いブランディである。りんご酒はつくってから一年くらいたつと酸っぱくなって飲めない。そのため農民達はその年飲みきれなかった自家製のりんご酒を蒸留してブランディにして貯えたそうである。これがカルヴァドスができるようになった発端である。カルヴァドスはノルマンディ地方のりんご酒の名産地の名前である。セーヌ河に身を投げた娘（映画ではイングリット・バーグマンが演じている）を救ったボワイエは彼女にカルヴァドスを飲ませて元気づける。その後数ヶ月をへて、バーグマンはボワイエとの間を嫉妬した彼女の知り合いの青年に撃たれる。死んだバーグマンを抱きかかえるボワイエの背景に黒ぐろとした凱旋門が夜空に浮んでいる。この映画のラストシーンである。日本に使用済核燃料再処理のパイロットプラントの建設が計画され、漁業関係者の調査団がヨーロッパに派遣された。ぼくも介添役兼通訳として同行した。フランスのラ・アーグ再処理施設では大層歓迎してくれて、レセプションではぼくたち全員に1本ずつ高級なカルヴァドスをおみやげとして贈ってくれた。ぼくは日本まで手をつけずに持ち帰ったが、旅行の途中であの強いお酒を1本あけてしまったという人も何人かいた。さすが漁師さんである。

ICHIKAWA RYUSHI(元放医研科学研究官)

編集後記

今月号は、分子イメージング研究の特集です。近年注目を集めるこの分野で活躍されている方々からの投稿で構成されています。PET、MRI、蛍光イメージングを使った臨床および基礎研究について幅広く解説をして頂き、専門家のみならず初学者の方にも楽しんでいただける内容となりました。この特集を機に、更に多くの方がこの研究に興味をもっていただければと思います。海外の論文では分子イメージング研究について、しばしば“Seeing is believing”つまり“百聞は一見にしかず”という文言が引用されます。視覚に訴える優れた一枚の画像は、その本質を描写するのみならず思考をも刺激します（あまりの美しさに思考が停止してしまうこともあるのですが）。分子イメージングが医学・生物学研究に新たなパラダイムをもたらすことを期待します。

「11月訂正のお詫び」

放射線科学 11月号において下記の箇所に誤記がありました。

- 17 ページ目 図4のグラフ横軸にある '37 → '47
- 22 ページ目 ²⁰⁾ 大沼直身 → 大沼直躬

次号予告

シンポジウム 「UNSCEARの最新動向と放射線影響研究の展望について」
(日本放射線影響学会第50回大会・公開シンポジウム)

規制科学総合研究グループ 米原英典
規制科学総合研究グループ 吉永信治

海外レポート 「ウクライナ放射線医科学研究所(RCRM)の紹介」

緊急被ばく医療研究センター 立崎英夫
緊急被ばく医療研究センター 白石久仁雄

《編集委員会》

委員長	酒井 一夫	金澤 光隆	石井 伸昌
委員	内堀 幸夫	小橋 元	立崎 英夫
	白川 芳幸	菊池 達矢	鈴木 敏和
	高田 真志	長谷川純崇	杉森 裕樹
	玉手 和彦	神田 玲子	
	加藤 博敏		
事務局	岡本 正則		

放射線科学

第50巻第12号

2007年12月15日発行

《編集・発行》

独立行政法人 放射線医学総合研究所
〒263-8555 千葉県稲毛区穴川4-9-1
電話 043(206) 3026 Fax.043(206) 4062 Eメール info@nirs.go.jp

(禁無断転載)



<http://www.nirs.go.jp>