

C のナノ粒子とリスクのセッションは聴衆が最も多かった。

ドイツ、ライプチヒ大学の Tilman Butz 教授は、経皮的ナノ粒子の生体への取り込みを図るプロジェクト、「NANODERM」について述べ、開発中の TiO₂ ナノ粒子などについて説明した。生体へ取り込まれるナノ粒子の最終的なゴールとしては、例えば何も処置しない皮膚には侵入するが、日焼け止めクリームを塗った皮膚などでは吸収されないような素材の開発を目指していると語った。現在のものでは毛嚢内などには容易に入っていくが、健康人では皮膚のバリアーを越えて深部の真皮まで達することはなかったと述べ、投与された粒子がアトピーや乾癬の皮膚でも大丈夫かどうか研究が進行中であることを述べた。

米国、ロチェスター大学、Gunter Oberdorster 教授は、経肺的に投与する場合、気道に入る前に鼻腔粘膜から嗅球（第 1 番脳神経である嗅神経の一部）を介して中枢神経に取り込まれることを示した。また同様の経路から三叉神経（第 5 脳神経）へナノ粒子が移行する可能性についても述べた。経肺的に投与するナノ粒子のサイズは 10-20nm のものが多い。サイズによっては投与された後、血中に移行して、それから中枢神経系に再移行する経路や嗅球は脳の一部であり神経に沿ってナノ粒子が拡散、または脳脊髄液を介して中枢神経系に入る経路、リンパを介して中枢神経系にはいる経路などが考えられると述べ、ナノ粒子は酸化ストレスにより細胞障害性があるため神経変性疾患など引き起こさないかどうかもう少し詳細な検討が必要なことを説明した。

最後の演者、フランスの Frederic Schuster 博士は欠席した。このセッションの座長をつとめたエジンバラの Napier 大学の Vicki Stone 博士は欠席者がいて時間ができたため、セッションの終わりに全演者を集めて討論会を開いた。トキシコロジー（安全性と毒性）の問題に関しては研究者だけではなく、様々な人や団体の関心が高い。ナノ技術の工業化への時間の短縮と同時に、安全性に関する試験は手を抜かずに行っていく必要があるが、あまりにも調べなければならない分野が多岐にわたるためデータベースの必要性についての議論となった。トキシコロジーに関するデータベースとして、米国ライス大学が中心となってやっている ICON(international council on nanotechnology)にあるようなデータベースを欧州は持っていない。ドイツはすでに作り始めているようだが欧州共同体として作成していく方向であること、米国 FDA の協力も必要かもしれないと考えていること、その他、外国、特に日本を含めるかどうかについては討議中であること等がこの議論の過程で明らかとなった。

この日の午後も、ナノメディシン、倫理と社会というセッションがあり 4 題が予定されていた。翌日の最終日には国際的なレベルで何ができるのか？というセッションで 5 題が予定されていた。ここで講演に呼ばれた国は、インド、南アフリカ、中国、日本である。しかし、台湾や香港の研究者が 2 日目、3 日目にもフロアーからそれぞれの国も独自の技術

をもっていることを自発的・積極的にアピールしていた。

ちなみに日本からは最終日最後の演題で、独立行政法人物質・材料研究機構の谷口彰良 (Taniguchi Akiyoshi) 博士が Nanobiotechnology and Nanomedicine in Japan というタイトルで講演を予定していた。

【ポスターセッションと企業展示】

(ポスターセッションについて)

今回のフォーラムは全てが指定演者であり概括的な技術の発表が多かったのに比べて、ポスターは自分たちの技術が他の研究者と投資家の目に触れるのを期待するためか、かなり細かい個々の技術の発表が多かった。力が入ったポスターも多く、昼食やコーヒーがすぐ横で振舞われていたため、コーヒーやランチを片手にポスターに見入っている参会者が多かった (ポスターの具体的な内容は抄録集を参照のこと。細かな技術が多く、また内容も多岐に亘るため、このレポートで動向を記すことは困難である)。

(企業展示について)

企業展示はほとんどが、このフォーラムのスポンサーとなっている UK のものであった。それ以外もブラジルの企業を除き、全てが欧州の企業であった。通常の学会の展示と異なっていたのはインターネットベースで情報を与える企業が多かったことである。また InvestInItaly といったイタリア国内での技術拠点と契約を結び、投資家を国外から引き込もうといった企業が参加していた。

【終わりに】

今回のフォーラムの一番の成果は、欧州におけるナノテクノロジー技術では誰がキーパーソンであり、どのように開発を進めているかということが明らかにされたことである。さらに欧州はすべての分野で競争しようとは考えておらず強い部門を押し進めていこうとする意図があることを明示したため、開発の内容・方向が非常に分かりやすいフォーラムとなっていた。

このフォーラムでの講演者は 87 人、25 カ国から参加していた。今回のフォーラムの開催は各国の技術の動向を欧州全体として把握することだけが目的ではなく、それぞれの国へ各研究者を介して欧州としての考え、今後果たすと思われる役割を国へ持ち帰って伝えることを意図していることが明白に読み取れた。一方でセッションの間、将来を担う子供たちにナノテクノロジーが何でどのようなことができるのかをクイズやツアーを交えて分かりやすく説明するスクールセッションがすぐ横で開かれるなどプログラムは良くオーガナイズされていた。こうした欧州の積極的な動きに対し、わが国では財団法人医療機器セン

ターなどがナノメディシンのデータベース化に着手しているものの、どのような技術がどこにあり、どの段階まで開発されているのかについては、全く把握できていない状況にある。国内で、またアジアとしてまとまって、アメリカや欧州と渡り合えるような幅広い分野にわたる研究者、企業や法人を巻き込んだ戦略を打ち立てていく必要があることを痛切に感じた。

(3) The Fourth Annual Meeting of The Society for Molecular Imaging (分子イメージング関連)

報告者 平岡 眞寛 京都大学大学院医学研究科腫瘍放射線科学教授
藤林 靖久 福井大学高エネルギー医学研究センター
分子イメージング部門 教授
犬伏 俊郎 滋賀医科大学MR医学総合研究センター長

【はじめに】

イメージング（画像医学）は、20世紀に大きく発展し、X線CT、MRIという代表的なイメージング機器の開発者はノーベル賞を受賞した。21世紀においてもイメージングは大きく発展すると広く認識されているが、その中で大きなパラダイムシフトが起こるものと考えられている。すなわち、形態を見るだけでなく、生体の中で起こっている遺伝子発現から細胞機能、組織の代謝情報といった重要な生命現象を可視化する分子（バイオ）イメージングへの進化である。この技術は、生命科学・医学研究、更には創薬のための強力なツールとしてのみならず、革新的な診断技術として医療に大きなブレイクスルーを引き起こすものと予想されている。

2005年9月7-12日にかけて、ドイツ国ケルン市にて開催された分子イメージング学会SMI（4th Annual Meeting of the Society for Molecular Imaging）に参加した。学会発足以来初の米国以外での開催であり、参加者の数や層にどのような変化が起こるかなど大きな試みであった。最終的には学会事務局発表で、登録参加者1065名、内訳はヨーロッパ40%、アメリカ40%、アジア12%であった。ヨーロッパからでの開催ということもあり今回はヨーロッパからの参加者が非常に増えたのが印象的であった。

これに対して、距離の問題もあつてかアジアからの参加者は少数にとどまり、アジア地区において本分野がまだメジャーとはなっていない現状が示された。特別講演、シンポジウムの演者として、日本人の名前は聞かれず、また、機器展示が32社からなされたが、日本企業は2社のみと、この分野における日本の実力を伺わせるものであった。学会としては、2006年度大会をハワイ島にて開催することを決定している。ヨーロッパからの参加

者にとっては非常に遠方となるため反対もあったと聞いているが、アジア地区へのアピールを視野に入れた上での決定であり、アジア各国における対応を迫るものと考えられた。すでに、韓国では数年前に分子イメージング学会を発足しており、台湾でも来春結成を予定している。本邦においてもなんらかの対応を考える必要があると思われる。

分子イメージング学会は、核医学、磁気共鳴、光、超音波など種々の原理に基づくイメージング研究、あるいはそれらの融合研究を対象としている。実際、本年度の発表では、下図に示すように磁気共鳴、光、核医学がほぼ同数、その他全体で、それらと同等数となっていた（口頭発表は、基本的に招待講演からなり、主催者側の意図に大きく左右されるため件数から除いている）。本学会が磁気共鳴関連研究者を中心に設立されたことを考えれば、非常にバランスのとれた構成が実現されているとあってよいであろう。ハワイ総会の翌年（2007年）には、PET 関連研究者を主体として設立された Academy of Molecular Imaging との合同総会の開催が計画されており、分子イメージング研究分野の形成が本格的となっていることが示唆される。

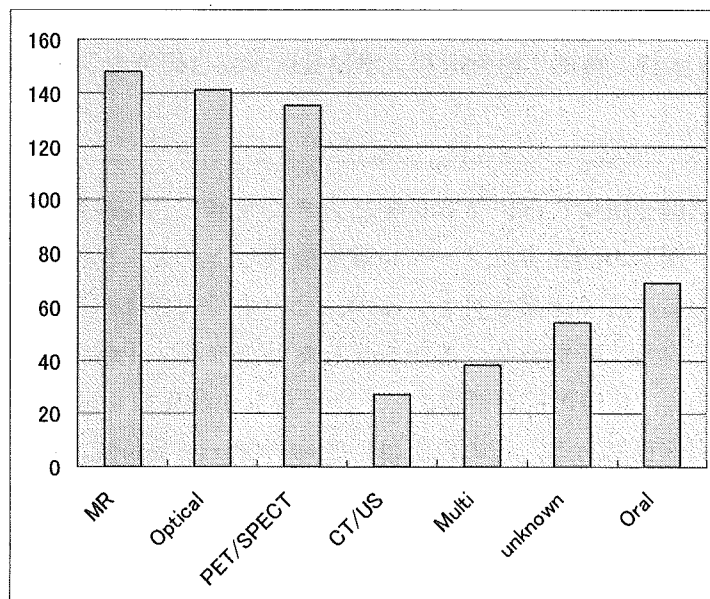


図 3.1-2 発表件数

これまでの総会でも、すでにいくつかの萌芽は見られていたが、今回注目すべき点として、(1)原理の異なるイメージング装置を組み合わせたマルチモダリティイメージング機器の開発、(2)複数の情報をひとつの分子プローブで収集することのできるマルチモダリティ対応型分子プローブの設計に関する報告が増えてきていることがある。また、従来は最終的にヒトへ展開することを前提とした研究が主体であったが、本総会では、小動物のみに限定される技術であっても学術的・産業的インパクトが期待されるものであればよいといった新たなコンセプトを持つ発表が増加してきている印象を受けた。一步違えば「イメージングのためのイメージング研究」に陥るきらいもあるが、医薬品候補評価系としての用

途や、生命科学への新しいアプローチとしてその展開に期待が持たれる。

【分子イメージング機器の学会動向】

1) PET/SPECT

SMI の機器展示は、分子イメージング支援装置としての小動物用 PET/SPECT が中心となっている。PET/SPECT は分子イメージングのツールとして先行しており、臨床用では PET-CT における CT のマルチスライス化、PET の高分解能化が進み、64 スライス搭載の PET-CT も発表されている。また、バイパス手術のフォローアップなど循環器領域では臨床用 SPECT-CT が出揃っている。一方、小動物用では、Gamma Medica や Bioscan が SPECT-CT を発表していたが、今回の学会で、GE が小動物用 PET-CT (eXplore Vista PET/CT) を初めて展示した。Philips と Siemens も来年の早い時期に投入するとしている。来年は小動物用 PET も一気に PET-CT に入れ替わる可能性が出てきている。また、SNM (the Society of Nuclear Medicine) や IEEE など小動物用 PET 装置や画像再構成アルゴリズムなどの発表が多数行われている中で、SMI の学会発表では、高解像化を目指した小動物用マルチピンホール SPECT の発表が行われた他、今回は特に、PET を MRI や光と融合するマルチモダリティの研究発表に焦点が当てられていた。

2) MR

分子イメージングではマウスなどの小動物を取り扱うことが多く、MR の検出感度をできる限り増強する必要がある。このためには、高磁場の磁石を用いて信号強度を増大させるか、検出器の雑音を抑制するかのどちらかしかない。本学会の展示では、GE、Phillips、Siemens、Bruker、Varian といった臨床・実験用 MR メーカー以外に、RAPID Biomedical (ドイツ) や Spin System (オーストラリア) など、小動物用 MR 用コイルを製作する小さな会社の展示があった。また、学会発表では、高温超伝導線材 (Bi-2223 Tape) を用いた MRI 用コイルを用いて撮像したラット脳の拡散テンソル画像が紹介され、通常の銅線コイルが 88 分の測定時間を要するのに対し、11 分で同等のデータが得られるとの報告があった。MR 信号の検出感度が他の測定手段に比べ著しく低いことが、MR 計測の多方面への応用を妨げになっており、超伝導素材を用いた S/N の向上は一つの方策であり、特にバックグラウンド・ノイズが小さい F-19MR の計測には威力を発揮すると考えられる。

3) 光

小動物用光イメージング装置は、CRi、Kodak、Mauna Kea、Xenogen、オリンパス、Berthold Technologies など多くの企業が展示を行っている。また、学会発表では、生物発光の断層イメージングの評価結果や、時間分解計測の蛍光イメージング装置 (ART/GE eXplore Optix) と

連続波蛍光イメージング装置 (Xenogen IVIS-200) の検出感度、深さ感度の比較などが報告された。検出感度の比較では、前者が Cy 5.5 で 10 倍、Qdots で 4 倍高く、また、感度深さは、前者が 11mm、後者が 6mm と、いずれも前者が優位と報告しているが、それぞれの収集時間は 2 分、1 秒と大きく異なっており、今後、アプリケーションによる詳細な検討が必要と思われる。今後は、マルチスペクトル計測、3 次元イメージング、時間分解計測などの特徴による差別化が行われると予想される。

4) マルチモダリティ

マルチモダリティイメージングのプレナリーセッションにおいて、英国ケンブリッジ大学と独 Tuebingen 大学が PET-MR、米国 UCLA が Optical-PET を報告した。

PET-MR は、UCD の Simon Cherry らの研究に始まり、既に 10 年の開発の歴史があるが、ここに来て、実用的な装置開発が行われている。MR に求められるものは、CT にない多様なコントラストと放射線被ばくがない点である。英国ケンブリッジ大学は PET-MR として、MR の磁場をスイッチングする Field Cycle 方式とマグネットの間に PET 検出器を置く Split Magnet 方式を比較した。前者は低価格である反面、データ収集はインターリーブとなり、また、磁場変化率が大きいためヒトに応用できない。一方、後者はマグネットが高価であるが、高速の同時データ収集が可能である。既に、1 テスラの Split マグネットを開発しており、光ファイバと PMT (光電子増倍管) を用いた PET-MR の研究を進めている。一方、UCD と共同研究を行っている Tuebingen 大学は、PET-MR の方式として、①光ファイバ+PMT、②光ファイバ+APD (アバランシェフォトダイオード)、③APD システムの 3 方式を紹介するとともに、7 テスラ MR での PET-MR の可能性を示した。また、シーメンスはメーカー発表とポスター発表の中で、1.5 テスラ臨床用 MR に LSO+APD 検出器を挿入して同時収集した PET-MR のファントム画像を示している。視野は 3.2cm で、パーシャルリングで実験を行っており、フルリングは設計中としている。MR 側の SN 低下は 15%、PET 側の感度低下は 5-20% と比較的良い結果を示している。

UCLA の Optical-PET は、GSO とマルチアルカリ MC-PMT を組合せた検出器をマウスに密着させてガンマ線と生物発光を同時に計測するもので、細胞に特異的な結合を光プローブで追跡し、血流の影響を PET で測定するなどの応用を考えている。一方、光と MR の融合は、マルチモダリティ/マルチファンクションの分子プローブの研究開発が中心となっており、Optical-MR は、光の特性に合わせた機器開発が今後期待される。

【分子イメージングプローブの学会動向】

学会では、592 演題が報告されたが、今回は、プローブ開発に関する発表が多いようであった。演題数を数えてみると、確かに、「Novel probes and activation strategies」のセッション

に 72 題の発表があり、前回の 30 題とくらべても 2 倍以上の演題数の増加があった。それ以外にも「Design methods for imaging probes」18 題、「Multifunctional probes」24 題、「High sensitive, metal-based imaging probes」3 題、「Novel reporter genes」3 題とプローブ開発に関する演題発表が増えていた。昨年が、どちらかという、「Imaging advanced animal models of disease」33 題、「Oncogenesis, Angiogenesis & disease progression」40 題といった疾患モデルを使って、既存のプローブでどのように病態を可視化するかということに重点をおいた演題が多かったのに比べると、大きな変化であるといえる。

がんのプローブの中でも演題数が際だっていた FDG (31 題) に次いで多かったのが、RGD (15 題) であった。RGD-peptide は、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ に特異性の高いポリペプチドで、がんの血管新生を可視化するプローブとして開発されている。本学会での発表では、RGD-PET プローブとして 8 種類が、光プローブ 7 種類の研究が報告された。光イメージングでは、Cy5.5 や Cy7 といった蛍光物質をペプチドに結合させる通常の方法に加えて、Quantum Dot に RGD peptide-Label を入れたプローブも報告された。そのなかでも興味深かったのは、RAFT という cyclodecapeptide に共有結合で 2 つの機能をもたせることができるものを使ったグループによる 2 演題である。ひとつは、cell-targeting domain として RGD を labeling domain として ^{99m}Tc をつけた、 ^{99m}Tc -RAFT-RGD を用いたがんのイメージングで、もう一つは、4 つの RGD cyclopeptide を RAFT につけたものおよび RAFT-RGD-KL として cytotoxic KL peptide をつけたものによる抗がん効果を見て、それを光イメージングで可視化した研究である。他にもペプチドを使ったプローブの開発が目をつけた。例えば、Caspase-3 の基質ペプチドを利用して、caspase-3 の活性を可視化する演題が 5 題あった。今後のペプチドプローブ開発の推移を注目したい。

今回の学会の特徴のひとつに MRI 用プローブに関する演題が多かったことが挙げられる。MRI 用プローブは移植細胞のトラッキングに期待が寄せられているが、一般に細胞標識に用いる陰性造影剤の超常磁性鉄粒子 (SPIO) は T2 を短縮する効果が大きく、MR 画像では低信号領域 (黒) として観測される。しかし、MR 画像は血管をはじめ低信号で描出される部位も多いため、標識細胞を区別することが難しい。このため、周辺部位の信号よりも相対的に強くする効果 (the white marker phenomenon : WMP) が必要とされ、背景信号を dephase させたり、GRE 系のシーケンス GRASP で抑制することが行われる。今回は、これに加えてマルチエコーを用いて Positive Contrast を得る手法や、off-resonance (OR) MRI によるものが報告された。CEST (Chemical Exchange Saturation Transfer) 法は、水分子の水素と交換可能な分子の水素を飽和することで、水信号強度の低下をもたらすもので、水分子の化学シフトから十分に離れた位置に共鳴線を持つ分子が必要となる。通常は常磁性物質が用いられ、 dendrimer をベースにした常磁性造影剤、ポリペプチドを利用した CEST 造影剤、Eu を用いた効率の良い造影剤などの報告があった。実際にこれらのコントラストを利用できるようになるには、さらに一歩前進が必要かと思われる。

また、これまででは、長期にわたって効果的に検出できる MR のレポーターとして Ferritin

以外にはあまり報告がなかったが、今回は Lysine Rich Protein (LRP) の発現を利用したものが報告された。

なお、MR による細胞追跡では、既に臨床レベルの報告があり、SPIO で標識した樹状細胞をメラノーマ患者（ステージ III）のリンパ節（LN）に投与し、その移動を MRI で追跡していた。その後摘出した LN の組織化学的検査からも、細胞が確認され、免疫療法のモニターに役立つものと推察される。一方で、幹細胞によるミエリン再生の追跡では、標識細胞の移植直後（1-4 日）の追跡には有用ではあるが、1 週間を越えると標識の希釈とともに、幹細胞の分化にも問題が起こるとの指摘もあった。

マルチモダルの計測装置が開発されると、プローブもその多様性に応じた多機能なマルチモダルプローブが要求される。このため、MR と近赤外蛍光を組み合わせたプローブなどが多数報告されていた。Ralph Weisseleder のグループは magnetofluorescent nanoparticle (MFNP) を報告し、MFNP がマクロファージに取り込まれ、1 日後にはマウスの動脈硬化の部位に集積することを MR と蛍光で確認している。また、マルチモダルな細胞追跡の研究では、グリオーマ細胞を種々の計測法で追跡した結果、光（ルシフェラーゼ）が最も検出感度が高く、初期に観察できるが、PET と光の計測は MRI と併せて計測することにより、位置の特定に優れると結論していた。分子イメージングの分野においては、将来、様々な計測手段を活用する分子画像法が個別に発展するなかで、マルチモダリティは、形態と機能、空間解像度とコントラストなど相補的な情報の取得や、感度と特異性の向上や検査スループットの向上に有効な手段と考えられる。

【おわりに】

学会期間中、共同大会長である Andreas Jacobs 先生に御願ひしてケルン大学及び大学敷地内のマックスプランク脳神経研究所を案内していただいた。米国の大型研究所に比較して小ぶりだという印象は受けたが、サイクロトロン 1 台、ヒト用 PET 3 台（うち 1 台は休止）、動物用マイクロ PET 1 台、動物用 MRI 2 台といった充実した設備に加えて基礎実験施設を豊富に持ち、脳神経科学における研究を基礎から臨床までシームレスに行える環境であることが実感できた。

ドイツでは最大の学術研究機関であるマックスプランク研究所が研究分野ごとに種々の大学と、また癌研究の中核であるドイツ癌センターがハイデルベルク大学と深く連携していることが示すように、大学と大規模研究機関が連携して活動しており、新たな国策的なプロジェクトが人材育成とも絡めて円滑に動かせる基盤が備わっている。分子生物学、薬学、材料科学、機械・電気工学、情報学、画像医学、臨床医学と異分野の専門家が同じプラットフォームで研究することによってのみ研究が大きく推進できる学際研究の代表である分子イメージングプロジェクトにおいて、この基盤は大きく、国立研究所と大学、更には

大学内でも部局間の連携が円滑に行われにくい日本の問題点を改めて感じさせた。

(4) 12th International Conference & Exhibition for Chips to Hits (ナノデバイス
関連)

報告者 馬場 嘉信 名古屋大学大学院工学研究科
化学・生物工学専攻応用化学分野
無機材料・計測化学講座教授

2005年9月12日～9月15日にアメリカ合衆国のボストンで開催された 12th International Conference & Exhibition for Chips to Hits に参加し、この分野の動向を調査してきたので、以下にその概要を示す。

この国際会議は、DNA チップ・マイクロアレイの国際会議としては、最も古く 1994 年に開始され既に 12 年の歴史がある。当初は、DNA チップのみの国際会議であったが、最近では、DNA チップのみならず、バイオチップ、ナノテクノロジー、1 分子解析など幅広くマイクロ・ナノテクノロジーの研究成果が発表されている。この国際会議は、研究成果の発表のみではなく、当該分野の大企業やベンチャー企業が開発した最新技術を各企業のトップが発表したり、装置などの展示が多いのも特徴である。また、この国際会議においては、チップやナノテクノロジーの応用のターゲットとしては、創薬・医療が主要なものであり、チップの開発を行っている企業のみならず、FDA, NIH, NCI などのアメリカの政策決定機関からの創薬、医療に関する政策の発表も多いのが特徴である。さらに、今回は、Molecular Diagnostics and Personalized Medicine の会議も併催されている。

今回は、4 件の基調講演、41 件の招待講演、77 件のポスター発表、110 ブースの企業からの展示、20 件の企業ワークショップが発表され、1000～1300 名程度の参加者があった。以下に、基調講演と関連の招待講演を中心に、ポスター発表・企業展示の一部も含めて、国際会議の内容について報告する。

1) 基調講演

基調講演としては、下記の 4 件が発表された。

1) Proteomics for Elucidating Protein Function and Improving Human Health

Michael Snyder, Ph.D., Professor and Chairman, Molecular, Cellular, and
Developmental Biology, Yale University

2) Enabling Drug Target Discovery and Development with DNA Microarrays

Alan Sachs, M.D., Ph.D., Vice President, Molecular Profiling, Merck Research Laboratories, Site-Head, Rosetta Inpharmatic

3) Nanobiodevice: From Genomics/ Proteomics to Personalized Medicine

Yoshinobu Baba, Ph.D., Professor, Applied Chemistry, Nagoya University and Director of Bionanotechnology Research, Health Technology Research Center, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Japan

4) Personalized Medicine Challenge to Meet Expectations

Klaus Lindpaintner, M.D., Vice President, Research and Head, Roche Genetics and Roche Center for Medical Genomics, F. Hoffmann-La Roche AG, Switzerland

イエール大学の Snyder 教授は、プロテインマイクロアレイの開発とプロテインマイクロアレイを用いた、タンパク質機能解析とタンパク質ネットワーク解析ならびに、疾患の診断・治療技術の開発について発表された。

メルク中央研究所の Sachs 博士は、肝臓毒性関連遺伝子発現データ、がん試料、マウスなどのマイクロアレイを駆使し、また、様々な化合物データなどのインフォマティクスを統合することにより、新たな医薬品候補化合物の検索と創薬の戦略について発表された。

著者は、ナノテクノロジーを用いた、様々なバイオデバイス開発と、ゲノム・プロテオーム解析、疾患診断への応用などについて発表した。特に、ナノピラー、ナノボール、ナノファイバーなどの新しい DNA, タンパク質解析技術に加えて、これらの遺伝子多型解析、タンパク質解析、バイオマーカー探索、疾患診断への応用と量子ドットによる siRNA のスクリーニング、トランスフェクション効率解析、テロメラーゼ活性測定、がん細胞診断への応用についての研究成果を発表した。

ロッシュ社の Lidpaintner 博士は、将来のテーラーメイド医療確立のために必要な研究開発について、特に、バイオマーカーによる診断や治療方針の確立について、現状と課題について発表された。

2) 招待講演 (9月13日)

A) マイクロアレイ レギュレーション

1) FDA Regulation - Opportunity or Barrier?

Sally A. Hojvat, M.Sc., Ph.D., Director, Division of Microbiology Devices, OVID/CDRH/FDA

2) Microarray Technology Development: Current State of Affairs and Future Directions

David J. Munroe, Ph.D., Director, Laboratory of Molecular Technology, National Cancer Institute

3) Intellectual Property Issues in Microarray Technology

Len Smith, J.D., Attorney at Law, Novo Nordisk, Inc.

このセッションでは、DNA チップ・マイクロアレイの研究開発を行っている企業と FDA のマイクロデバイス部門の部門長が講演を行った。FDA には、ナノテクノロジーやマイクロテクノロジーに基づく新しい医療技術の評価のための部署 (Division of Microbiology Devices : OVID: Office of In Vitro Diagnostic Device Evaluation and Safety : CDRH: Center for Devices and Radiological Health) があり、この部署における DNA チップ・マイクロアレイを用いた、ファーマコゲノミクス、個別化医療などの FDA への申請時の新しいプロトコルが確定しつつあることが発表された。さらに、DNA チップ・マイクロアレイ以外の技術についても、新たな技術をできるだけスムーズに、創薬・医療に展開するための新しい仕組みの構築についても発表された。

企業からは、現在の DNA チップ・マイクロアレイの医療・創薬応用の現状と課題、特に、FDA への申請のためのデータを取得する際の問題点と解決策などについての研究開発内容が発表された。

B) マイクロチップ・マイクロフルイディクスバイオセンサー

1) The Dawn of a New Lateral Flow Matrix: The OLF-Platform

Ib Mendel-Hartvig, Ph.D., Chief Scientific Officer, Amic AB, Sweden

2) Detection of Protein-Protein Interactions Using Diffractive Optics Technology

Walter A. Ausserer, Ph.D., Director, Product Development, Axela Biosensors Inc., Canada

3) Novel Electrochemical Microchip Platform for Fast Affinity Assays

Frederic Reymond, Ph.D., General Manager, DiagnoSwiss S.A., Switzerland

4) Biologically-Functionalized Nanowire Sensors Array for Label-Free Bioaffinity Sensing

Nosang Vincent Myung, Ph.D., Professor, Department of Chemical and Environmental Engineering, University of California, Riverside

5) New Tools for Robust Biomarker and Drug Target Discovery for Complex Cardiovascular Diseases

Jennifer Van Eke, Ph.D., Director, The Hopkins NHLBI Proteomics Center, Johns Hopkins University

このセッションでは、マイクロ・ナノテクノロジーによる新しいバイオチップの開発についての成果が発表された。まず、スウェーデンのベンチャー企業である Amic からは、数十 μm のピラーアレイ構造 (図 3.1-3) を使用したオープンラテラル流路という新しい方法により、免疫アッセイを簡便化したデバイスの報告があった。

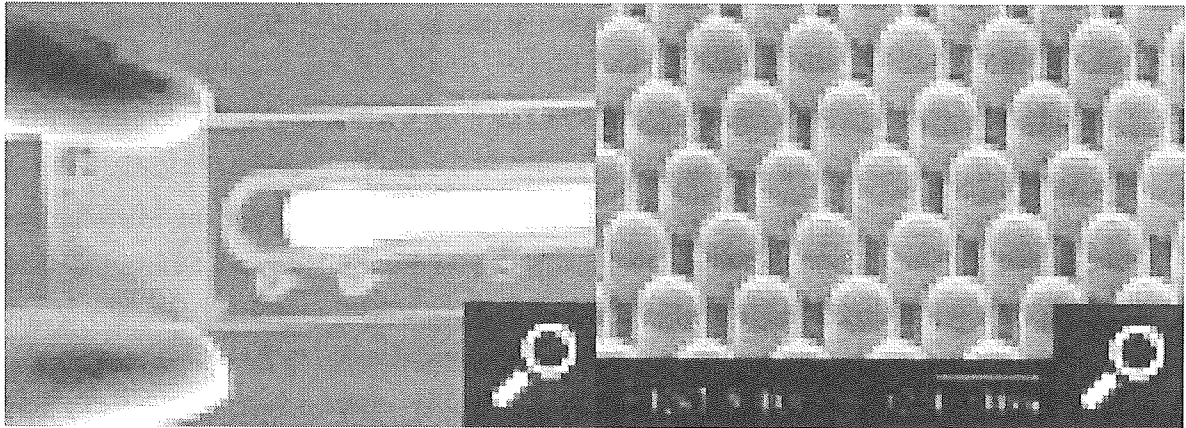


図 3.1-3 Amic が開発した免疫アッセイデバイス
(左：デバイス写真、右：デバイス中のマイクロピラー部分の拡大写真)

この方法では、複雑なポンプやバルブ構造がなくても、簡単に流れをコントロール可能で、装置そのものも簡便ですむことにより、在宅診断技術の開発への可能性が発表された。次に、カナダのベンチャー企業である Axela Biosensors からは、新しいタンパク質—タンパク質相互作用の検出システムとして、回折光学検出装置が開発された。ナノテクノロジーにより制御されたプローブ分子により、タンパク質がプローブ分子に結合することにより生じる、分子の高さの違いが回折シグナルの強度を高めて高感度検出が可能になった。この技術の免疫アッセイへの応用が発表された。さらに、スイスのベンチャー企業である DiagnoSwiss からは、新しい電気化学検出マイクロチップの研究開発が報告された（図 3.1-4）。この方法は、マイクロフルイディクスを適用することにより、極微量のタンパク質の免疫アッセイを可能にするもので、10分以内で0.1 pM 以下のタンパク質について、複数のサンプルを同時に免疫アッセイ可能である。また、特殊な構造で、連続的なタンパク質の検出も可能であることが報告された。カリフォルニア大学リバーサイド校のグループは、ナノワイヤーセンサーを開発した。このナノワイヤーは、分子ナノテクノロジーに基づいて、ポリピロールという材料で作成されたものである。このナノワイヤーセンサーを用いることで、非常に高密度で、蛍光などのラベルを必要としない高感度検出が可能になる。この技術を用いた疾患診断技術の開発が報告された。ジョンズホプキンス大学のグループは、プロテオミクスに基づく新しいバイオマーカー探索と創薬技術に関する方法について報告した。

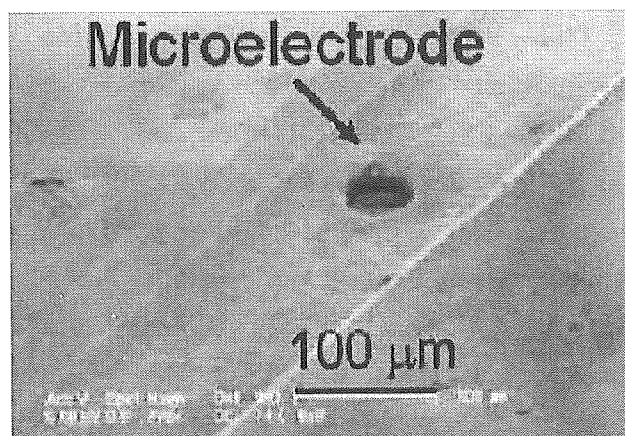


図 3.1-4 マイクロ電極

C) DNA チップ ビジネスサイドからの将来展望

1) State of the Industry - Single Molecule Sequencing by Synthesis

Timothy Harris, Ph.D., Director, Sequencing Technology, Helicos

2) Better Biomarkers from Microarrays

Doug Dolginow, M.D., Gene Logic Inc.

3) Want a New Drug? Using High-Throughput Screens Based on Gene Expression to Identify Drugable Nodes of Targeted Pathways

James H. Meade, Ph.D., Vice President, Business Development, Avalon Pharmaceuticals Inc.

4) Can this Array Be Patented?

Kathleen Madden Williams, PhD. Parnter and Co-Chair, Life Science Practice, Palmer & Dodge LLP

このセッションでは、DNA チップの将来像について、ビジネスサイドからの提案が行われた。その中では、Helicos という企業から、1分子DNA シークエンシングの可能性についての発表があった。この発表では、DNA ポリメラーゼと蛍光ラベルしたヌクレオチドを使って、1塩基伸張反応を蛍光顕微鏡で検出するものである。この方法の可能性と利点・課題等について発表された。この技術は、現状では、まだ構想のレベルであるが、要素技術については、確立しつつあるようである。

3) 招待講演 (9月14日)

A) 最近の応用例

1) A Standardized and Scaleable Approach for Multiplexed Protein Quantitation

Neal F. Gordon, Ph.D., President, Epitome Biosystems, Inc.

2) Counting Sequences in Single

Wolfgang Mann, Ph.D., Chief Executive Officer, Alopex GmbH, Germany

3) Material Science for Optimizing Surfaces for Assays

Jason Armstrong, Ph.D., Chief Executive Officer, Bio-Layer, Australia

4) Single-Molecule Detection Using Padlock and Proximity Probes

Ulf Landegren, M.D., Ph.D., Professor, Genetics and Pathology/Molecular Medicines, University of Uppsala, Sweden

このセッションにおいては、1分子DNA 検出・シークエンス、ナノコーティング、新しいプロテインチップなどの新しい技術開発についての報告があった。ドイツの Alopex という企業からは、DNA や RNA のコピー数をカウントするための新しい技術の報告があった。この方法では、単一細胞増幅反応に基づき DNA や RNA の配列をカウントすることが可能である。

この方法の単一細胞診断技術への応用の可能性について報告があった。オーストラリアの Bio-Layer という企業からは、タンパク質の活性を保ったままデバイス等に固定するためのナノコーティング技術についての報告があった。ここでは、バイオミミック表面を開発し、この表面をプロテインチップに適用することで、タンパク質解析を高性能化することに成功している。スウェーデンのウップサラ大学のグループは、パドロックプローブという新しいプローブを独自に開発し、これが、DNA、RNA やタンパク質の1分子解析に適用可能であることを発表した。さらに、細胞中でその場で、特定のタンパク質の解析や SNP の分布を解析することに成功している。

B) タンパク質・ペプチドチップ

1) Protein Biomarker Chips: From Drug Development through Clinical Diagnostics

Peter Maimonis, Ph.D., Vice President, Biology R&D, Clinical Microarrays

2) The Business of Protein Arrays: An Overview of Current Market Size and Dynamics and Considerations for Future Growth

Richard Fisler, Director, Beachhead Consulting

3) Trends and Issues: Protein-Based Microarray Commercialization

Wei Li, Ph.D., Associate, Fidelity Biosciences Group

4) Application of Multiplexed Analyte Measurements to Early Development

Scott D. Patterson, Ph.D., Director, Medical Sciences, Amgen Inc.

このセッションでは、プロテインチップの最先端技術に関する報告があった。また、技術報告に加えて、プロテインチップの商品化における現状と課題に関する報告もあった。さ

らに、プロテインチップを用いた創薬・臨床診断に関する報告があった。

C) 将来の技術

1) High-Throughput Genomic Screen of MEF2 Association during Muscle Differentiation

Mark Takahashi, Ph.D., Post Doctoral Fellow, Microarray Centre, University Health Network, Canada

2) Developing Practical, Predictive Models for Disease Research and their Application to Clinical Research Trials

Yulei Wang, Ph.D., Staff Scientist, Gene Expression Application, Applied Biosystems

3) Whole-Genome, Exon-Level Expression Analysis on Affymetrix GeneChip Arrays

Tarif Awad, Ph.D., Senior Scientist, Affymetrix

4) Function-Centric Mining of Gene Expression Data

Gustavo A. Stolovitzky, Ph.D., Manager, Functional Genomics and Systems Biology, IBM Computational Biology Center

5) High-Throughput Approaches to Drug Delivery and Tissue Engineering

Daniel G. Anderson, Ph.D., Research Associate, Chemical Engineering, Massachusetts Institute of Technology

6) Assessment of RNA QC Procedures used to Make "Go/No-Go" Decisions

Eric R. Fedyk, Ph.D., Senior Scientist II, Discovery Technologies, Millennium Pharmaceuticals Inc.

このセッションでは、将来に向けた新たな技術の報告があった。報告では、マイクロアレイを基盤とした新しい技術やインフォマティクスの新規方法論などが発表された。特に、ゲノム発現解析データをどのように創薬・医療に展開しているかという点で、様々な試みが議論された。

D) ニッチ技術

1) Large Scale Validation of Two Microarray Platforms with TaqMan® Assays

Raymond R. Samaha, Ph.D., Assays and Bioinformatics RD, Applied Biosystems

2) A Comprehensive Large-Scale Evaluation of Gene Expression Measurements across Different Microarray Platforms

Winston Patrick Kuo, D.D.S, M.S., D.M.Sc., Research Fellow, Harvard Medical School, Harvard University

3) Big Results from Small Samples: Evaluation of Amplification Protocols for Expression Profiling

Herbert Auer, Director of the Affymetrix Microarray Core, Columbus Children's Research Institute

4) Moving Biomarkers from Clinical Research Tools into Commercial Diagnostic Products

Marcia Lewis, Ph.D., Senior Director, Oncology Programs, Celera Diagnostics

5) Creating Clinical Value with Emerging Technologies - Challenges for the Esoteric Testing Laboratory

E. Robert Wassman, M.D., Vice President, National Medical Director, Genzyme Genetics

このセッションにおいては、マイクロアレイに関連した技術の改良法等についての報告があった。また、マイクロアレイの種類は測定による誤差の補正についての報告があった。また、少ない試料から重要な結論を導くための方法などについての発表もあった。

4) 招待講演 (9月15日)

A) 診断への応用

1) Molecular Markers of Healthy Blood Vessels

Guillermo Garcia-Cardena, Ph.D., Assistant Professor, Pathology, Harvard Medical School

2) Increasingly Rapid, Highly Multiplexed Differential Diagnostics for Respiratory Pathogens

Clark Tibbetts, Ph.D., Tessarae, LLC.

3) Transcriptional Profiling Reveals Novel Pathological Pathways Associated with Loss of Motor Neurons in a Murine Model of Motor Neuron Degeneration

Steven Perrin, Ph.D., Principal Scientist, Discovery Sciences, Biogen Idec

4) Integrated Computational Pathways Analysis for Cancer Biomarker Discovery

Ramon M. Felciano, Ph.D., Chief Technology Officer, Ingenuity Systems

Kan Lu, Ph.D., Department of Pathology and Laboratory Medicine, UCLA School of Medicine

5) Biomarkers of Papillary Thyroid Cancer

Orla Sheils Ph.D., Senior Lecturer, Molecular Pathology, Histopathology, Trinity College Dublin, Ireland

6) Identification of the Genes Mediating DNA Damage Repair in Breast Cancer

Dan Mercola, M.D., Ph.D., President, Proarray Inc.

このセッションでは、マイクロアレイを用いた診断への応用についての報告があった。新しいバイオマーカの探索法、マイクロアレイによる実際の疾患診断における現状と課題などについての報告があった。

B) その他の応用

1) Using Microarrays for the Identification of Pathogens

Timothy M. Straub, Ph.D., Senior Research Scientist, Pacific Northwest National Laboratory

2) Microarrays used for Pathogen Detection - An FDA Perspective

Sally Hojvat, Ph.D., Division Director, Division of Microbiology, OIVD/FDA

3) Accessing Tissue Archives through Laser Capture Microdissection Coupled with Microarrays

Patrick Hurban, Ph.D., Director, Investigational Genomics, Icoria, Inc.

4) System Toxicology

Yvonne P. Dragan, Ph.D., Director, Center for Hepatotoxicity and Director, Division of Systems Toxicology, FDA/NCTR

このセッションにおいては、マイクロアレイを用いた、診断以外の応用についての発表があった。また、FDA からマイクロアレイによる病原体検出についての技術の見通しと FDA における技術評価についての報告があった。

5) ポスターセッション

ポスターセッションにおいては、Biomarkers For Drug Efficacy が 4 件、Business Concerns For Microarrays が 5 件、Disease Specific Applications が 13 件、Microfluidics が 7 件、Next Generation Technologies And Informatics が 27 件、Target Discovery And Validation 15 件、Molecular Diagnostics And Personalized Medicine が 6 件発表された。

Microfluidics のセッションにおいては、バイオチップ、ナノコーティング、バイオ MEMS、ナノ材料などによる DNA 診断、血液診断、タンパク質バイオマーカー検出などのデバイスの研究成果が発表された。また、Disease Specific Applications のセッションでは、マイクロアレイが中心ではあるが、ナノポア構造のプロテインチップ、バイオチップ、などの新しいナノ技術の発表もあった。Next Generation Technologies and Informatics のセッションにおいては、ピコリットルレベルのサンプルハンドリングデバイス、マイクロアレイの新しいプリンティング技術、ハイドロゲルナノアレイ、ポータブルバイオチップリー

ダーなどの研究開発成果が発表された。

6) 展示会

展示会においては、下記の企業が、110ブースの展示を行った。展示のほとんどは、DNAチップ、マイクロアレイおよびインフォマティクスについての展示であった。太字(下線)で示した企業は、その中でも、ナノテクノロジー、バイオMEMS、DNAチップ以外のバイオチップについての展示を行っていた。

Affymetrix, Agencourt Bioscience, Agilent Technologies, Alpha Innotech Corporation, Ambion, Inc., Amic AB, Applied Biosystems, Applied Maths, Applied MicroStructures, Inc., Applied Precision, LLC, ArraDx Ltd., Biobase Corporation, BioDiscovery, Inc., BioForce Nanosciences, BioMicro Systems, Inc., Biopolymers Facility Harvard Medical School, Bio-Rad Laboratories, Biosearch Technologies, Inc., BioTechniques, Boston University, Caliper Life Sciences, Inc., CapitalBio Corporation, Center for Systems and Synthetic Biology University of Texas at Austin, ChemImage, COMSOL, Inc., Corning Incorporated, DOCRO, Inc., Drug & Market Development Publications, Drug Discovery News, Enzo Life Sciences, Inc., Epitome Biosystems, Eppendorf AG, Erie Scientific Company, ESI CFD, Inc., ExonHit, Expression Analysis, Full Moon BioSystems, Inc., GE Healthcare, GeneGo, Inc., Genetix, GenomeWeb, LLC, Genomic Solutions, Inc., GenTel, BioSurfaces, Inc., GeSim mbh, Greiner Bio-One, Inc., GTI, University of Edinburgh, Hamilton Company, Health Discovery Corp., IBM Corporation, Icoria, Inc., Illumina, Inc., Incom, Inc., Ingenuity Systems, INNOPSYS, Inpharmatica, Ltd., Integrated DNA Technologies, Inc., Invitrogen, Jubilant Biosys Ltd., Kreatech Biotechnology, Lathrop Engineering, Inc., Miltenyi Biotec, Inc., Molecular BioProducts, Molecular Devices Corporation, Nanogen, NuGEN, Ocimum Biosolutions, Operon Biotechnologies, Inc., PamGene, Parallel Synthesis Technologies, Partek, Inc., PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Pharmaprojects, PREMIER Biosoft International, QIAGEN, Inc., Quantum Analytics, Inc., Quantum Dot Corporation, Roche Applied Science, Schott Nexterion, Sequenom, Seradyn, Inc., Silex Microsystems, SiMEMS PTE LTD, STMicroelectronics, TECAN, TM Bioscience Corporation, Topspin, UHN Microarray Centre, Ventana Medical Systems, Inc., Vialogy Corp., VIDAR Systems Corporation, Vigenetech, WHATMAN/Schleicher & Schuell, Yield Engineering Systems, Inc.

これらの中では、Illumina の BeadArray、GE Healthcare の 3次元バイオアレイ、Agilent Technologies、TECAN および Caliper Life Sciences のバイオチップ、Applied

Microstructure のバイオチップの表面ナノコーティング技術、BioForce Nanosciences は ナノアレイヤーを発表し、従来より高密度のナノアレイシステムを開発した (図 3.1-5)。 Amic AB, BioForce Nanosciences, Silex Microsystems, SiMEMS PTE, Quantum Analytics は、MEMS を用いた血液診断やポータブル診断システムを発表していた。また、量子ドットを発表していた Quantum Dot Co.などが新しいナノテクノロジーの技術を発表していた。Silex Microsystems は、図 3.1-6 に示すような、マイクロ針アレイを開発しており、痛みが無く、極微量の血液を採取することを可能にしている。

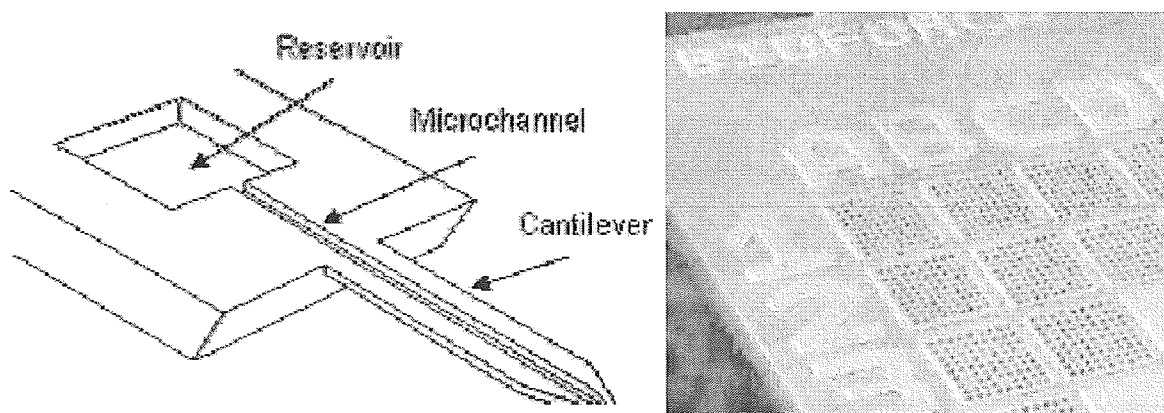


図 3.1-5 ナノアレイヤー (左) ナノアレイ (右)

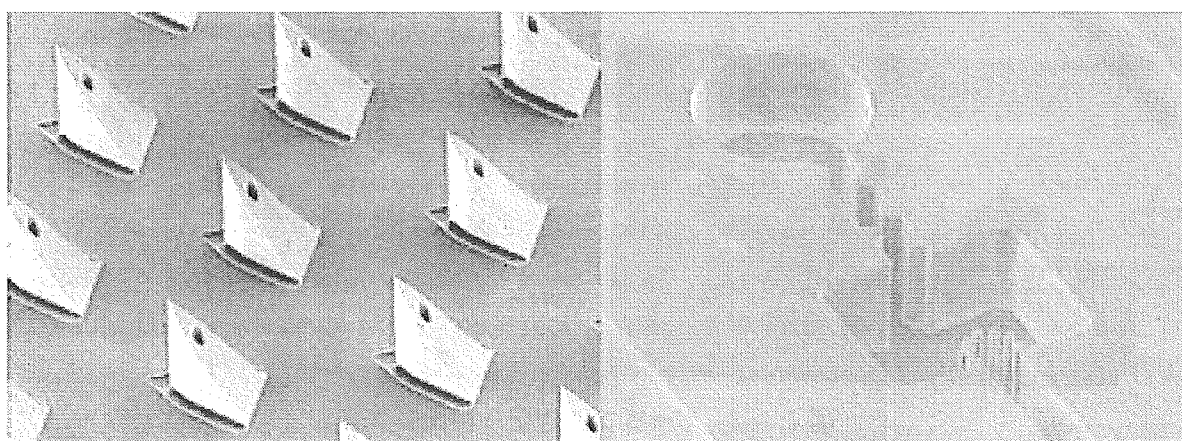


図 3.1-6 MEMS 技術により開発されたマイクロ針アレイ (左) とマイクロフルイディクスデバイス (右)

さらに、図 3.1-6 に示すようなマイクロフルイディクスデバイスについても、従来より複雑な構造を比較的簡単に形成できるようになり、低コストで診断デバイスを開発することが可能になってきている。SiMEMS は、図 3.1-7 に示すような、MEMS を活用した DNA 抽出・増幅システムや、DNA 検出システムを開発し、図 3.1-7 に示すポータブルな装置の開発ともあいまって、バイオテロ対策に重要なシステムの開発を行っている。

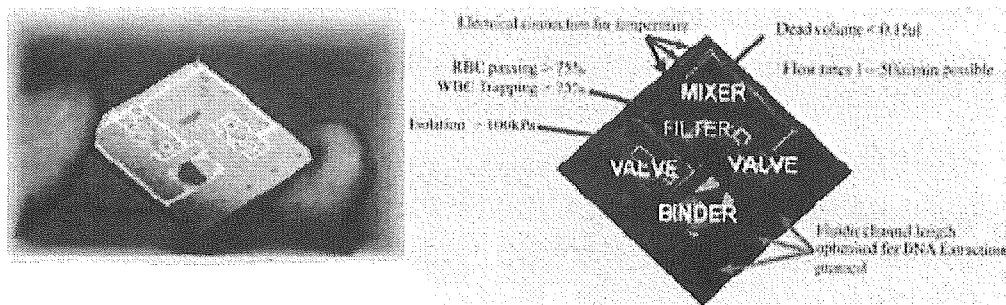


図 3.1-6 MEMS を活用した血液からの DNA 抽出・増幅・検出などを集積化したデバイス

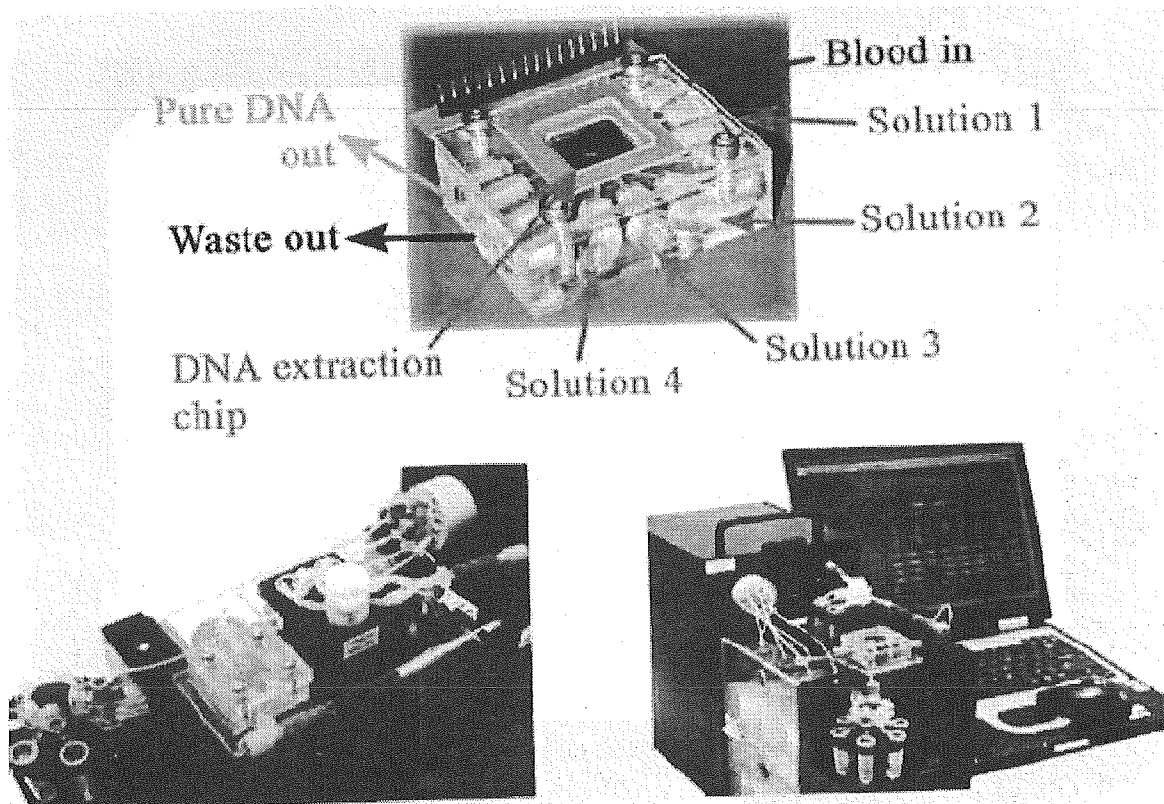


図 3.1-7 ポータブル遺伝子検出システム

おわりに

講演・ポスター・展示・技術セミナーなどが数多く行われ、多くの参加者があり、非常に活発に議論がなされた。既に、FDA に下記のような、ナノテクノロジーやマイクロテクノロジーに基づく新しい医療技術の評価のための部署があり、新しく開発された技術を医療に適用するのをスムーズに進めるための努力がなされていた。

FDA Division of Microbiology Devices

OVID: Office of In Vitro Diagnostic Device Evaluation and Safety