

なる。一方、粒子が小さすぎても腎臓のろ過作用により速やかに尿に排出されてしまう。この腎臓排出の境界は通常分子量で記述され、3万から4万程度とされている。この分子量は粒径としては約3 nm 程度に対応する。そこで、血液を介した全身ターゲティングに適したサイズは、ナノ微粒子としては200nm 以下の直径のものが用いられている。このような薬物ターゲティングでは、血液内から組織への透過経路の直径が数十～数百 nm であることなどから、キャリアがこれに対応するナノサイズであることが必要不可欠な役割を果たしており、この点でナノ医薬品はナノテクノロジーとの関連が特に深いといえる。また、ナノサイズであることでミクロンサイズのキャリアでは吸収されない (or されにくい) 経口や経皮吸収を実現することも試みられている。

薬物キャリアがナノサイズである第二の意義は、ミクロンサイズに比べて単位重さあたりの表面積が大きくなることである。経口用ナノ微粒子が小腸粘膜との接触面積を増加させて取り込みを促進することに利用されている。また、ナノサイズであることで、微粒子からの薬物放出速度が大きくなったり、微粒子の気体中での拡散挙動 (口や鼻から吸い込んで肺の粘膜での吸収させるDDSの場合) から変わってくることも利用できると考えられる。

「ナノ」のキーワードで見いだせる、CRS meeting での発表の多くはこの項目である。

(5) Clinical, Regulatory and Toxicological Issues

ナノテクノロジーで作られ、従来は存在していなかった物質についてそのもたらす利益、毒性をどのように定義し、どのように規制し、認可してゆくかに関する事柄である。後述する R. Gasper 氏の講演がこの事項に当たる。

【学会内容】

(1) プログラム

(a) 学会登録とは別料金の Workshop

1 CMC Regulatory Issues for Controlled Release Parenterals

2 Drug-Device Combination Products: Novel Technologies and Regulatory Challenges

3 Role of Intestinal and Hepatic Transporters on Oral Bioavailabilities of Drugs

4 Young Scientist Workshop: Colloidal Drug Delivery

このうち # 4 は学生や若手研究者のための教育コースである。今回は、筆者はいずれの Workshop にも参加しなかったため、内容の報告はない。

(b) 無料の Workshop

Releasing Technology Workshop。9つの会社からの1時間づつの発表である。(4つの会場に分かれて) 企業の宣伝の趣が強い Workshop である。

(c) Soapbox session

DDS 関連企業が 5 分間、口頭で DDS 製品（開発中のものも）やサービスなどの宣伝をする。7 件位の発表の後はコーヒブレイクがあり、この間に興味を持った参加者は各企業の机に行って、詳しい話をすることになっている。この 7 件の発表とコーヒブレイクを 1 単位（約 1 時間）とし、これを 4 回転させる。合計 30 社の発表がなされた。その中で報告者が最も興味を持った 3 つについて紹介する。

- ① Thiomatrix 社からの一SH基を有する合成高分子薬物キャリアーである。このポリマーは薬物耐性を発揮する P-Glycoprotein の内側の SH 基に結合することで、耐性阻害を起こせるとした。詳細な機構の解析はまだ成されていないが、興味深い応用である。
- ② Gruenthal 社からの SIP Technology で、これはストローの中に味をマスクした薬が入っていて、これを使ってジュースなどを飲むと難なく薬物が摂取できるというものである。「より容易に投与する」という DDS の 1 つの意義を実現するものである。小児用の DDS としてアイデアがすばらしい。特にナノテクノロジーには関係していないようである。
- ③ Halozyme therapeutics, Inc. 社からの Enhance Technology。これはヒアルロン酸分解酵素と共に皮下注射すると、大量の投与が可能になるとするもの。ヒトの場合に 460 mL/h もの大量の皮下投与が可能となる。タンパク質などの投与に有望であるとしている。今後とも数多く開発される生理活性タンパク質を投与する手段として、興味深い。

(d) 学会本会

発表は 1110 件であり、そのうち、ポスターが 901 件、口頭発表が 199 件で、この口頭発表には 5 件の Plenary Lecture が含まれている。

Plenary Lecture と一般発表のセッションでナノメディシンに関連が深いものを列記する。

- Plenary Lecture "From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry"
(Jean-Marie Pierre Lehn, *ISIS - Université Louis Pasteur, France*)
- Plenary Lecture "Is the Future Nanomedicine(s)? Opportunities and Challenges"
(Ruth Duncan, *Cardiff University, U.K.*)
- Nano-medicines and Cancer Mini-symposium
(座長は P. Couvreur と R. Duncan)
- Nano-micro particles (座長は M. Blanco-Prieto, R. Kumar)
- New formulation approaches based on micro-nanotechnologies
(座長は J. Irache と E. Touitou)
- Novel polymers and supramolecular structures
(座長は M. Fresta と J. Kopecek)

- Functional nanostructured materials for imaging and therapy
(座長は S. Schmedeman と V. Torchilin)

(2) ナノメディシンに関連した発表・講演内容

報告者が聴いた発表の中から、ナノメディシンに関連したものをまとめる。

(聴ける発表の数が限られているので、国内の学会で聴ける日本の研究者のものはなるべくスケジュールに入れなかった。よって、この報告に日本のものが少ないのはこの理由による。)

まず、口頭発表セッションの Mini-symposium : Nanomedicines and Cancer での4つの発表を紹介したい。

- Patrick Couvreur (フランス、パリ大学)

siRNA を用いたがん化抑制効果を示した。遺伝子変異のよくわかっている Ewing sarcoma を用い、そのがん遺伝子の発現を抑制する siRNA をナノカプセルを用いて細胞に与え、がん化抑制効果を得た。このナノカプセルは、発表者が長年研究してきたポリシアノアクリレート系の高分子からなるものである。遺伝子や siRNA の合成キャリアー (非ウイルスキャリアー) としては他に脂質ベースのもの、水溶性合成高分子ベースのもの、ペプチドベースのもの等があり、発表者のナノカプセルがこれら他のキャリアーシステムと比してどのような利点や特徴があるかがこれから吟味されることになると思う。

- Ruth Duncan (イギリス、Wales 大学)

合成高分子を用いた抗がん剤のターゲティングについて、同氏の研究開発を含めた最近の状況について紹介があった。まず、Window Chamber という手法を用いて、実験動物 (マウス) でのがんの大きさと高分子抗がん剤の集積度の関係を精密に測定した。がんの重量が 1 g 程度まで測定したところ、がんが大きくなるにつれてがんでの集積量は減少してゆく。これは、高分子が固形がん組織に集積する EPR 効果^{註1)} は、がんの大きさが小さい頃 (直径 2 mm から 5 mm 程度) に最も顕著であり、がんが大きくなると EPR 効果を示すのががんの周辺部位に限られてくるので全体としての集積性が下がってくることを意味する。従来は、EPR 効果から導かれる原則のみがわかっていて、定量的なデータがなかった状態であった。このがん集積性のがん大きさへの依存性は、癌の種類によって異なることも報告した。また、同氏が開発した合成高分子をキャリアーとした抗がん剤デリバリーシステムの PK 2 (抗がん剤を合成高分子に結合したものに、肝臓癌への結合性を与えるためにさらに糖を結合させたもの) において、γ-カメラの画像 (放射性ラベルした薬剤を用いて) と治療効果が相関する可能性があることを言及した。臨床試験の結果は最終結果がまとまらなると発表されないが、このような中途での情報は貴重である。(報告者は同氏の発表・講演は常に注目している。というのは、同氏の発表構成がきちんとしていてわかりやすい

ことの他に、文献では発表されない（企業の開発に関連していて論文発表ができない）重要な知見を話してくれるからである。）

最後に、アメリカでの臨床試験で XYOTAX（ポリグルタミン酸にパクリタキセルを化学結合したもの）の抗がん活性の現れ方には男女差が観察されたことを述べた。Estrogen の影響で加水分解酵素のレベルに差が出たものと推察された。ターゲティングでもヒト特有の（動物の結果からは予想されない）事象が報告されるようになったことに感慨を持った。

注1) EPR効果

1986年に前田、松村によって提唱された Enhanced Permeability and Retention effect のこと。固形がん局所の血管内皮の透過性は異常に亢進していると同時に、リンパ系による排出が抑制されているために、高分子が本質的にがん部位に選択的に蓄積しやすい性質のこと。この性質を利用すると、がん特異抗体のように格別にごん細胞に親和性のない高分子でも、がん組織に選択的にデリバリー（ターゲティング）ができる。このEPR効果は、はじめは水溶性高分子に対して提唱されたものであるが、リポソームや高分子ミセルなどのナノサイズの粒子性キャリアーにも適用できることがわかっている。

・Albert Gabizon（イスラエル、Hebrew 大学）

A. Gabizon 氏は、現在がん治療でかなり使われている PEG 修飾リポソームについて臨床と動物実験の最新の結果を報告した。まず、Doxil（抗がん剤 Doxorubicin 封入の PEG 修飾リポソーム）が臨床で RES 飽和現象^{注2)}を示すため、2回目や3回目の投与の際にクリアランス（体内から排出されること。ここでは血液中濃度の減少のこと）が20～25%程度下がることを報告した。これによって、Doxil 特有の副作用である Hand and foot syndrome 等の発生を抑制するためには、繰り返し投与の際には投与量を下げることが必要であるとされた。（この結果は、CRS の約1ヶ月前にアメリカのアトランタで行われた American Society of Clinical Oncology (ASCO) にて発表されたものであった。）Targeting という一般論でなく、治療システム個別の臨床的特性が議論され、より巧みな方法で利用されてゆくことの重要性を実感した。

また、動物実験で移植癌の周辺部である Halo 部位にかなりの Doxil が（癌部位の半分程度）集積することを報告した。この現象が、PEG 修飾リポソーム特有のものなのか、他のキャリアー（水溶性合成高分子や高分子ミセル）にも共通したことなのかについて、興味を持たれる。

注2) RES 飽和現象

薬物を排出する機能が飽和してしまつて下がること。肝臓による代謝・排泄作用と腎臓の排泄作用によるが、本件の場合には肝臓での飽和である。

・Rogerio Gasper (ポルトガル、Lisbon 大学)

R. Gasper 氏はヨーロッパにおける薬の認可制度、特に Nanomedicine に関する事項について焦点を当てて講演した。現在、ヨーロッパでは国別ではなく、30 カ国がネットワークを作って1つの認可規制システムを運営している点が大きな特徴である。このシステムは多くの点で (90%くらいとした)、アメリカ・日本を含めた ICH と共通している。

一方、Nanomedicine に関する規制・認可体制については、同氏の講演から、ヨーロッパはアメリカと日本に対して明らかに進んでいると判断された。ここでの Nanomedicine とは、高分子やリポソームといったナノサイズのキャリアシステムを用いた薬物および遺伝子のターゲティングを意味する。Nanomedicine の安全性、生産における規格化、従来の薬物に比しての価値の置き方などについてのガイドラインが用意されていて、ナノメディシンの各々の製剤について具体的な議論が既に行われている。例えば、同セッションでの講演者である R. Duncan 氏が開発した合成高分子抗がん剤ターゲティングシステム (PK1、抗がん剤ドキシソルピシンを水溶性高分子に結合させたもの) は、既存の抗がん剤ドキシソルピシンを用いてはいるが、ターゲティングシステムとしては新しい薬 (Chemical) とみなす等である。このような Nanomedicine への関心が高まった背景としては2つあるとした。1つは、ドイツで起こったナノ製品 (医薬品ではないが) の取り下げ事件に象徴される、ナノテク製品に対する安全性への懸念である。2つ目としては、抗体医薬の臨床試験で起こった重大な副作用の事例である。最近イギリスで発生したもので、6人の患者に重大な副作用が起こった。この抗体医薬の場合、薬物の作用の投与量依存性が極めて大きいためこのような事態に至ったという。

現在、確立されている Nanomedicine の規制・認可体制に関するガイドラインは、第一歩にすぎず、この事柄に関する体制を今後さらに充実してゆく計画であることが強調された。今後数年で Nanomedicine の認可基準は大きく変わる可能性があるという。具体的には、臨床試験の認可において、臨床試験を実施する意義をより厳格に問われ、Phase I より後の臨床試験の認可される割合が減るであろうとした。また、Nanomedicine が今後焦点を当てるべき対象として Immuno-avoidance と Target Guidance^{注3)} であるとした。

質疑応答で「Nanomedicine のジェネリック医薬品に対する対応は？」という質問があった。現段階ではまだ、具体的な対応の方針は決まっていないとのことであったが、すでにロシアから PEG-修飾リポソームのジェネリック製品が出たとのコメントがあった。(市場に出たのか、製剤が発表された段階かは明確にされなかったが)

この講演を聴いて、報告者は、ナノテク製品に対する特有の危険性が提起されている現在では、このような認可・規制の制度の充実が、ナノ関連の DDS についても我が国でも緊急な課題であると確信した。

注3) Immuno-avoidance と Target Guidance

これらについては特に詳しい説明は講演者からはなかったが、報告者がここで解説を加える。

Immuno-avoidance：2つの意味がある。1つはNanomedicineを投与した際に現れる生体の有害な免疫反応を抑えることである。抗体医薬はたとえ100%ヒト化が達成できても、免疫的反応を臨床的に完全に防ぐことは困難と考えられている。リポソームなどの合成キャリアーシステムでもこの免疫反応が起こることがある。これらの反応を、キャリアーの組成を工夫することで最小化したり、免疫反応を抑える成分を組み込んだり、薬剤の投与や投与スケジュールの工夫などによって臨床の場で反応を抑制したりすることである。

もう一つの意味は、特定の免疫反応を抑制するNanomedicineである。アレルギーや臓器移植での拒絶反応などの特定の有害な免疫反応を、これに対応する抗原を組み込んだNanomedicineの投与で抑制することである。

Target Guidance：この語句についても2つの解釈ができる。1つはターゲティングシステムを磁力などの外部エネルギーを用いて病変部位に誘導することである。もう一つは画像診断で病変部位を明確にして、そこに誘導（カテーテルなどで）することや、Nanomedicineがどれだけ病変部位に到達したかを画像化して治療に役立てる（投与の増減など）こと。

次にFunctional nanostructured materials for imaging and therapyのセッションでの4つの発表を報告する。

・H. Ghandehari（アメリカ、Maryland大学、元来の発表者は大学院生のA. Nan）

ナノサイズのシリカチューブを新たな薬物キャリアーとする研究。今回の発表では、このシリカチューブに酸化鉄マグネタイト粒子を封入して、MRIでこのシリカチューブを画像化を目指している。このナノチューブはナノサイズの穴を有するアルミナ膜にシリカを詰めてゲル化させた後に、膜を取り除くことにより、直径50~500nmのチューブを得た。酸化鉄マグネタイト粒子はシリカチューブ内に封入する。この作製したシリカチューブの細胞毒性と細胞取り込みを測定した。3日間接触の定法の細胞毒性評価では、平均粒径200nmのものがMDA-MB-231乳癌細胞に対して高濃度（5ug/mL）で40%程度の細胞活性の減少が観察された。同じ条件で、粒径が500nmのものでは細胞活性の低下は10%以下と低かった。細胞取り込み実験では、平均粒径200nmのものと4時間接触させることで、顕著な細胞内取り込みが観察され、核周辺部に集まっていることがわかった。この程度のin vitro評価の結果のみでは、この材料の薬物キャリアー等の可能性は未知であるが、新規のナノ材料であることからその発展が注目される。

・山本雅哉（京都大学再生医科学研究所）

カーボンナノチューブ（以下C₆₀と略す）とポリエチレングリコール-Gdイオンの結合体の体内分布の報告。C₆₀は光照射によりラジカルを発生させることができるために、がん細胞にターゲティングした後に光照射するPhotodynamic治療に応用できる。しかし、C

60. 自体は水に不溶なために生体（血液中）に投与不可能である。そこでポリエチレングリコール（PEG）で修飾することによって水溶性とした。さらに、MRIでターゲティングを確認するためにMRI造影能がある Gd（ガドリニウム）イオンをキレート基を介してPEG末端に結合させた。この発表ではマウス固形がんへのこの結合体の集積と光照射による抗がん活性を報告した。対象とした低分子のMRI造影剤 Magnevist に比べて、24時間後のがんの濃度は数倍高かった。しかし、デリバリーされた絶対量は0.6%dose/g程度であり、抗がん剤のキャリアーと比べて大きな集積とは言えない。光照射によって、がんの成長抑制効果が顕著に見られ、またその効果は投与から光照射までの時間が長い方が（1時間から12時間）抑制効果は高かった。この事実は、がん組織への結合体の集積挙動と一致する。（集積するのに時間がかかる）精密なドラッグキャリアーの技術を用いて診断と治療を同期させる方法論には大きな可能性があると感じた。

・Z.-R. Lu（アメリカ、Utah 大学）

これも前発表と同様に、固形がんのMRI診断と治療を1つのシステムで行うものである。ポリグルタミン酸をキャリアーとして、MRI造影のための Gd（ガドリニウム）イオンと光力学療法（photodynamic therapy）のための、メソックロリン基を結合させたものである。がんを移植したマウスに投与した後、がんへの集積をMRIで観察した。MRI画像でかなりコントラストの高いがん画像上げられているが、そのコントラストは投与後に24時間程度経過してもあまり上昇していない。EPR効果（本報告書に前述）によるがんへのターゲティングでは、投与10時間くらいからがん集積度が顕著に上がることから考えると、このシステムでは十分にEPR効果を活用しているとは言い難い。この結合体を投与後2時間と18時間に光照射をした場合には、有意ながん成長抑制効果が確認された。

・M. M. El-Hammadi（イギリス、Strathclyde 大学）

グリセロール化キトサンをキャリアーとしたMRI造影剤の報告。グリセロール化キトサンにキレート基を介して Gd（ガドリニウム）イオンを結合させたものを正常マウスに投与してその画像を観察した。まだ、研究は開始したばかりで、従来から研究されてきたデキストラン等の高分子をキャリアーとしたMRI造影剤との差別化（どこが優れているのか）はこれからの課題である。

正確に言うとナノテクノロジーとはいえないが、最近注目を浴びているDDS技術として、マイクロニードルによる無痛の経皮薬物デリバリーシステムを挙げる。この技術は、Georgia Institute of TechnologyのM. Prausnitz氏によって発明されたもので、マイクロニードルは底部の直径が120~180um位で、1つのデバイスには70個くらいの針がついている。この針が皮膚に痛みを伴うことなく穴を空け、その穴を通して薬物を吸収させるものである。針の素材はステンレス、合成高分子と多彩にでき、さらに電界をかけること

で薬物の浸透を促進することも行われている。モデル薬物を用いて針の形状を最適化する基礎的な検討を行う一方、遺伝子や生理活性タンパク質のデリバリー効率を評価し始めており、これからの発展・実用化が期待される。

今回のCRSでは Prausnitz 氏のグループから6件の発表があった。以下にそれらの発表者とタイトルを示す。

- ・ M. Prausnitz "Vaccination using microneedles"
- ・ J. Jiang "Microneedles for ocular drug delivery"
- ・ D. Hallow "Ultrasonically targeted delivery into endothelial and smooth muscle cell in ex vivo arteries"
- * ・ Y.-C. Kim "Mechanistic analysis of increased skin permeability using a pore-forming peptide and chemical enhancer"
- * ・ J.-W. Lee "Rapidly dissolving microneedles for bolus and sustained-release delivery to skin"
- ・ H. Gill "Effect of microneedle design on pain in human subject"

*印は実際に見た（ポスター）発表

以上の発表から見いだされることは、

- ・ ワクチン投与や眼へのDDSなど多方面にわたっての応用を展開していること
- ・ 針自体を迅速に分解させる技術、皮膚透過促進物質などと組み合わせてデリバリーを調整できること

である。

このマイクロニードルによるDDS技術は大変興味深く、大きな可能性を有していると思うが、どの薬物でどの疾患の治療に実用化できるかが重要である。概念上は魅力ある技術でも、実際に応用例が見つからず忘れられる技術もDDSでは多い。従来の薬物治療に比べて「より高い効果、より安全、より手軽な投与形態」というDDSの意義が果たされる必要がある。実用化という点で、これから2～3年注目すべき技術と考える。

(3) その他

- ・ ナノサイズの薬物キャリアシステムは、水溶性合成高分子、水溶性天然高分子、リポソーム、ナノスフィア、高分子ミセルである。それぞれのキャリアについて相当数の発表があったが、今回目立ったのは、高分子ミセルに関する発表が増えたことである。キーワードとして高分子ミセル挙げている発表は33件あった。少なくとも、10年前には報告者の発表を含めて3件であったと記憶している。ただし、高分子ミセルを薬物キャリアに用いていれば新規性があった10年前とは異なり、高分子ミセルを用いることでどのような（他にはない）利点があるかを示すことが求められているのが2006年であると考えられる。

- ・高分子ミセルに近い構造の高分子会合体としてポリマーゾームがある。これに関する発表が少なくとも2件あった。まだ、ポリマーゾームを形成して、モデル薬物を封入する段階にとどまっているが、高分子ミセルや他のキャリアシステムとの差別化が今後の課題であろう。

(2) The Fifth 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
 近藤 科江 京都大学大学院医学研究科 COE 助教授
 河嶋 秀和 京都大学大学院医学研究科放射線医学講座助教授
 佐治 英郎 京都大学大学院薬学研究科医療薬科学専攻教授
 犬伏 俊郎 滋賀医科大学MR医学総合研究センター長
 清水 公治 株式会社島津製作所

【はじめに】

第5回分子イメージング学会(SMI)は、ハワイという地の利も生かして、参加者も1167人と前回のドイツでの参加者を11%も上回った(August 30・September 2, 2006)。演題数も急増し、第4回での592題から一気に、約1.4倍増の826題に増えた(図3.1-1)。本会は、アジアに目が向けられたという意味では、記念すべき年会になったといえる。年会のレセプションで、第5回SMI副会長Ralph Weissleder氏を迎えて、アジア各国の分子イメージング学会の連合組織(Federation of Asian Societies for Molecular Imaging (FASMI))の設立を記念して祝賀会が開かれた。正式な発表はないものの、アジアからの参加者(日本、韓国、台湾、中国)がかなり会場で目に付き、演題数も、日本42、韓国40、台湾27、中国15と貢献しているが、USAの500題には、まだまだ遠く及ばない(図3.1-2)。

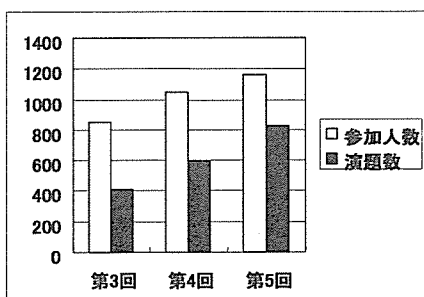


図 3.1-1 参加者と演題数の動向

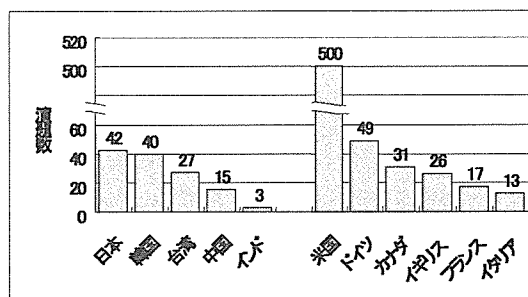


図 3.1-2 各国からの演題数

学会のトピックとしては、前回の流れをそのまま引き継ぐ形で、光に関する演題と、プローブ関連の演題が増えた（図 3.1-3）。プローブ関連の演題は 284 題に及び、評価が簡単な光を使った評価系が増えた結果プローブの分野でも光を用いた研究が目立った（図 3.1-4）。

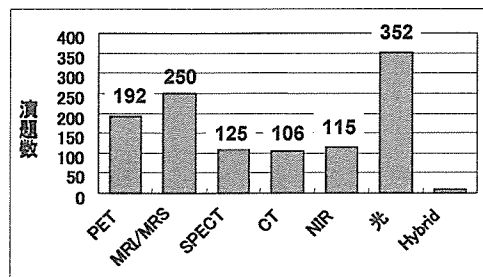


図 3.1-3 トピック別演題数

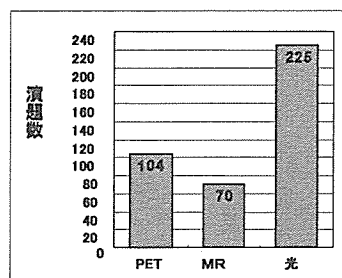


図 3.1-4 プローブ関連演題

評価が簡単な光を用いてプローブ開発を行い、最適化してから臨床応用が可能な PET、MRI に移行するという方法が定着しつつあるように思われる。中でも近赤外光を利用した演題は、前々回の 20 題から 115 題に急増し（図 3.1-5）、近赤外光標識プローブや DDS の材料を開発し、プローブの特異性や DDS の動態をマウスで評価する報告が多くみられた。光イメージングの中心が、細胞レベルの蛍光解析から、生体内での蛍光イメージングに完全に移行したことが改めて確認できた。プローブのターゲットとしては、やはりがん治療の分子標的として注目されている血管新生関連（特に integrin が 22 件）やチロシンキナーゼ・レセプター関連（特に HER 2 が 10 件）が引き続き多かった。注目すべきは、最近注目を集めてきたがんの微小環境で、低酸素関連が 24 件（特に HIF-1 が 15 件）と増えてきている（図 3.1-6）。またプロテアーゼ関連では、細胞外マトリックス MMP が 11 件あるが、プロテアーゼの特異的切断を利用した新規プローブの開発が目立った。また、アポトーシス関連の演題もカスパーゼ活性を利用したプローブの開発として、前回のドイツから引き続き、演題数が多い。

また、本会の動向で注目すべきことは、ナノテクノロジー（ナノ複合材料）研究への注目度の高さと、機器開発におけるマルチモダリティ（multimodality）である。ナノテクノロジー関連演題 93 件で、口演のセクションにも「Application of Nanotechnology in Imaging」に 7 題が取り上げられていた。マルチモダリティ関連は 162 件で、口演のセクション「Applications of Multi-Modality Imaging (MRI/PET/CT)」が設けられ、ポスターでも「Advances in Multimodality」のセクションが設けられて 38 題が報告された。これからは、各イメージング法の長所を生かして、複合化による画像の改良をはかり、より鮮明で、詳細な診断画像を追求する研究が進められていくものと思われる。

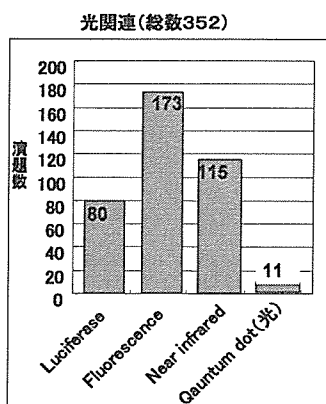


図 3.1-5 光イメージング演題

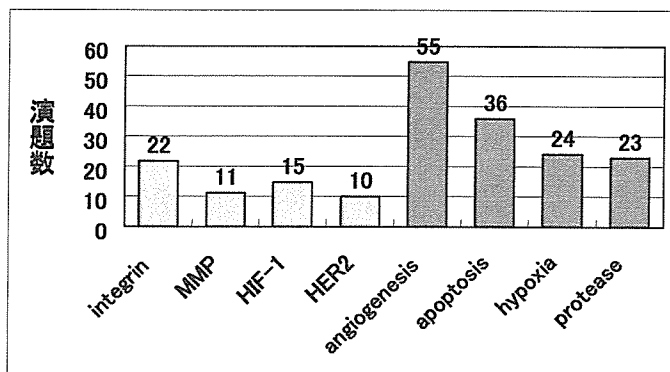


図 3.1-6 プローブ関連演題(演題総数 284)

【PET、SPECT 機器関連の動向】

新規プローブが基礎研究から臨床医学へと一歩ずつ前進する中、マルチモダリティイメージングは、昨年引き続き、分子イメージングにおいて大きな役割が期待されている。光イメージングと PET, MR との融合が、依然、分子プローブ開発に重点が置かれているのに対して、PET、SPECT、CT、MR の融合では本格的な機器開発が行われている。また、CZT 半導体検出器を採用した SPECT が実用化に向かっているのも今年の特徴で、小動物用 SPECT 以外に、対向型マンモ用 SPECT が有望となっている。

シンポジウム “Applications of Multimodality Imaging” で、PET-MR を実現するための多様な方法論が紹介されたが、APD (アバランシェ・フォトダイオード) を用いた MR 対応 PET 検出器が実用化に向けて大きく前進している。Tuebingen 大学らのグループは、小動物用 PET-MR で同時収集したマウス頭部の画像を初めて示した。MRI は小動物 7 テスラ装置を使用し、PET は 1 組の検出器を回転 (1 2 ステップ、各 6 分間の撮像) させることでデータを収集している。今後、10 検出器によるフルリングの PET (面内視野 45 mm、軸方向視野 19 mm) を開発するとしている。UC Davis らのグループも、LSO シンチレータと APD を 10 cm の光ファイバーで接続した MR-Compatible PET Insert を開発し、PET と MR の同時収集 (面内視野 35 mm、軸方向視野 12 mm) の開発を進めている。また、今回は、新たにガンマメディカ社が MR 対応の PET 検出器について発表するとともに、MRI 装置に外付けした MR 対応 SPECT についても発表を行った。さらに、臨床用としては、シーメンスが頭部用 PET-MR を報告した。頭部用 PET 検出器の中に頭部用 MRI コイル (送受兼用、内径 27cm、RF シールド 36cm) を配置するもので、現在は 1 組の PET 検出器を用い、ファントムを回転してデータ収集を行っている。臨床応用では、CT と異なり、形態情報のみならず、拡散イメージング、プラークイメージングなどのより機能的な情報の取得が求められており、てんかん焦点の同定、脳卒中、アルツハイマー病、運動障害、認知症などの診断において相補的な情報の取得が期待されている。

一方、小動物用イメージング装置のプラットフォームに各社の対応の違いが出てきた。昨年度、一体型 PET-CT を発表した GE は、今年度は一体型 SPECT-CT の模型を展示し、臨床機と同様なマルチモダリティ化を進めている。一方、シーメンスは、PET 単独機、一体型 PET/SPECT/CT 複合機を展示し、両者のドッキングも可能としている。また、ガンマメディカ社は、組合せが自由な一体型 PET/SPECT/CT 装置のデザインを一新するとともに、SPECT の検出器を CZT 半導体にした新モデルを展示した。これに対して、フィリップスは PET、SPECT、CT などの装置を Side-by-side に並べ、脱着可能な共通のベッドで小動物を入れ替えるイメージングプラットフォームのコンセプトを提案した。マルチモダリティの小動物用イメージングプラットフォームに関しては、さらなる進展が期待される。

【MRによる分子イメージング】

本年の学会では、MR や PET などのモダリティがあまり前面に現れず、生命科学や臨床における問題の解決法や、これに向けた新しいプローブの開発に重点が移行した大会だった。ことに MR のハードウェアでは目を引くような発表は見当たらなかった。MR を使う分子イメージングの中心が細胞トラッキングに これに引き換え、ソフトウェアとしてプローブ、ことに、MR のみにとどまらず光（蛍光）や PET/SPECT など複数のモダリティに対応するプローブの開発が目立った。奇しくも学会最終日の最後の「分子イメージングの未来」と題するセッションでは、蛍光色素としての半導体 Qdot、蛍光と磁性を併せ持つ magnetofluorescent nanoparticles (MFN)、超音波を DDS や治療に利用する Nanoparticle の 3 題の演題が Ralph Weissleder により取り上げられ、プローブ開発が重要性であることが示された。

ハードウェアの開発では PET-MRI が Applications of Multimodality Imaging のセッションで報告され、PET-CT より有用であるかは議論の余地が残るが、着実な進展が見られ、近々臨床現場に導入されそうである。これ以外には目立ったハード面での技術的な躍進

13C NMR 信号の増強法(hyperpolarized 13C)の一つは、これまで GE が提案してきた二重共鳴法である Dynamic Nuclear Polarization(DNP)法が有名で、電子スピンの共鳴エネルギーを用いて核を分極させるものである。元来、電子スピンの磁気モーメントは 1H のその約 600 倍と強く、核の信号を際立って増強させることができる。但し、問題は分極をさせる工程にあり、極低温とラジカルの混合が必須で、短時間に解凍して生体に投与させる必要がある。また、分極は緩和時間 T1 で減衰するため、長い緩和時間を持つ 4 級炭素 (1H が結合しない 13C) に限られ、それでも、30 秒程度しか追跡できない。この方法を pyruvate に応用し、lactate とともに 13CMR 画像が動物で得られていた。これに対し、パラ水素を用いる PASADENA (parahydrogen and synthesis allow dramatically enhanced nuclear alignment)法と呼ばれる 13C NMR 信号の増強法がある。これは、不飽和炭化水素 (二重、三重結合を持つ) 化合物にパラ水素を付加反応で結合させ、結合した炭素を分極

させる。オルト水素は、互いの原子核のスピン向きが平行で、パラ水素ではスピンの向きが反平行である。常温付近では、オルト水素とパラ水素の存在比はおよそ 3:1 であるが、低温になるとパラ水素の存在比が増し、絶対零度付近ではほぼ 100% パラ水素となる。したがって水素分子を液体ヘリウム温度に冷却した後、速やかに反応させなければならない。 ^{13}C -hydroxyethylpropionate や ^{13}C -maleate を標的にした動物実験の結果が Cal Tech から数報が発表されていた。この手法も、水素の反応時間やその後の T1 での信号強度の減衰などの難しさをはらんでいる。より簡便なシステムを用いた PASADENA の parahydrogen-induced polarization (PHIP) も Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA から報告されていた。今後、 ^{13}C の画像化が本格化しそうな兆しを感じられた。

MR 信号の増強としてよく知られた hyperpolarized ^{129}Xe をケージ化合物 (フラーレン) に閉じ込め、これを抗体などに結合させたバイオセンサーが UC Berkeley の Alexander Pines のグループから発表されていた。Xe は生体には含まれない元素であるため、バックグラウンドの MR 信号が無く、高感度のセンサーとして期待される。 ^{19}F にも同様の特徴があり、perfluoro-15-crown-5 ether をナノ粒子に閉じ込めて、幹細胞に導入し、1.5T の MRI で追跡したり、合成高分子の dendrimer にトリフルオロメチル基を導入した新しい ^{19}F 標識剤が発表されていた。

本学会オープニングのプレナリ・セッションが "Cell Trafficking and Biology" であったように、幹細胞や免疫療法に関連した細胞のトラッキングが数多く発表され、MRI の応用でも細胞トラッキングが際立っていた。MR の場合、陰性造影剤である常時性酸化鉄のナノ粒子 (SPIO) が用いられてきたが、中でも目を引いたのが、オフレゾナンスによる陽性のコントラストを引き出す計測法がかなり普及してきたことである。通常 SPIO は陰性造影剤として、細胞追跡で扱う細胞は、前回はかなり報告があった幹細胞よりも、免疫に関する細胞の追跡が多く、この方面での臨床応用も間近に迫っていることが印象付けられた。この数十 nm の大きさの SPIO 粒子に対して、micrometer-size paramagnetic iron oxide (MPIO) という数ミクロンの大きさの粒子が使われ、磁性の強さから、細胞が高感度で追跡できることが数報発表されていた。細胞内での標識鉄粒子による副作用の考察に加え、細胞の磁気的な選別につかえるほどの大きな磁性鉄粒子が、細胞の追跡を可能にする、まだ新しい手法が生み出される余地があろう。ちなみに、ミクロンの大きさの粒子は nucleofection (Amaxa Biosystems) という手法で細胞内に導入させていた。

ナノテクノロジーを応用した新規な MR 造影剤としては、Gd イオンをカーボンナノチューブに充填した標識剤が目を引き、pH センサーとしての造影効果が報告されていた。フラーレンやカーボンナノチューブのような炭化水素系の物質は化学的には極めて安定で、その分生体への親和性には劣るが、合成高分子に代わり新規な標識剤として注目される。

また、上述した複数のモダリティに対応する標識剤、ことに MR 標識と蛍光色素を組み合わせた試薬の開発が目立っていた。Magnetofluorescent Porous Nanocapsules など、イ

イメージングと治療に関わるナノ粒子として Nanotechnology のセッションで報告されていた。一般的には、IOGO (Iron Oxide Oregon Green)のように、T₂造影剤である酸化鉄粒子の核の周りをクロスリンクしたデキストランで被覆し、それにリンカーを介して蛍光色素を結合させる手法が採用されている。このような色素は photobleaching により、長期の追跡には不向きであるのに対して、蛍光色素をシリカのゲル内に包埋させて photobleaching を避け、二つの機能を併せ持つ標識剤も報告されていた。

最後に、MR 独特の化学的交換を利用した二重共鳴法による造影法の Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST)として、LIPOCEST や PARACEST が報告され、MR 分子イメージングでの強力な道具になりつつある。

以上、MR の弱点である信号検出感度の増強法と MR では他のモダリティに比べて不足する標識剤の開発に特色があった第 5 回分子イメージング学会であった。

【医療プローブ開発における動向】

全体を通じて「臨床を意識した分子イメージング」が強調されており、固形腫瘍、神経変性、アテローム性動脈硬化症、血管新生、細胞トラッキング、遺伝子発現等の疾患あるいは生体応答を対象とした発表が目立った。これら個々に対応する検出モダリティが存在することから、対応するプローブの種類も多岐に渡り、その上でより治療に密着したプローブの開発が進められていた。すなわち、患者の選別や治療方針の決定、治療効果／副作用の予測を目的とするもの他に、直接的な治療効果も兼ね備えた機能分子についても広く検討されており、以下、各種プローブ開発の現状を俯瞰する。

1) 腫瘍

腫瘍の悪性度診断や治療効果判定に対する¹⁸F]FDGや¹⁸F]FLTなど、従来用いられているメタボリックトラッキング型イメージング剤の研究が引き続き多く認められる一方、「New Targeting Molecule」として新たな標的分子の開拓も目に付いた。例えば、 $\alpha\beta 3$ Integrin を標的とした転移能や Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1) の発現を利用した低酸素領域のイメージングについては、臨床にかなり近いレベルでの検討もなされていた。

さらに SPECT/PET や NIRF の標的として近年注目されている乳癌においても、HER-2 (乳癌患者の約 20% で発現が確認される EGF 受容体) のイメージングが幾つか紹介されており、#045 では ¹¹¹In 標識抗体 (Trastuzumab) を改良した Affibody (¹¹¹In-DOTA Z_{HER2:342-pep2}) について、動態の改善が報告されていた。また、#626, 627 にて紹介されていた低分子性 ¹⁸F 標識 PET 製剤は、転移・浸潤能の活性化に関与するリン酸化酵素を標的としたものであった。

その他、腫瘍が原発部位から遠隔転移する上で、リンパ節への浸潤具合を掌握する「Nodal Staging」という考えも提唱され、Ferumoxtran-10 (ナノ粒子) の前立腺癌への応用例も紹介されていた。

2) 神経変性疾患

アルツハイマー型認知症が大きく取り上げられていたテーマの一つであり、その標的分子として β アミロイド仮説に基づいた $A\beta$ プラーク(老人斑)が挙げられる。#021, #025 では新たな $A\beta$ イメージングを目的としたPETプローブが紹介され(それぞれ $[^{11}C]BF-227$, $[^{11}C]HMBZF$)、特に前者はヒトでの検討も行われていた。また、同様に ^{19}F を分子内に含む $A\beta$ プラーク結合性分子や老人斑のコアに存在するFeを標的としたMRイメージングも試みられていたが、これらを臨床展開するためには検出器の改良(高感度化)が待たれるところである。

一方、記憶・認知・学習等の高次脳機能への深い関与が考えられている、アセチルコリン神経上に存在する $\alpha4\beta2$ ニコチン性受容体のイメージングに関しても、これまでに開発された同受容体への高親和性化合物(A-85380)において問題となっていた、脂溶性が低さ(低い脳移行性)を克服したPETプローブ($[^{11}C]JHU85157$)も報告された(#024)。前述(#021, #025)を含めてPETプローブでは ^{11}C 標識体の発表が多いものの、 ^{11}C は物理的半減期が短いことから、今後臨床での使用を見据えた場合は、より半減期の長い核種の導入も検討されるものと思われる。

3) アテローム性動脈硬化症

破綻を生じる恐れのある「不安定プラーク」を描出する目的で、病巣部に集積する炎症性マクロファージへの取込みという観点から、既に臨床でのデータ収集が進められている $[^{18}F]FDG$ の他、二次性血管新生に関与するVCAM-1やVEGF受容体、アポトーシスを描出するAnnexin-V、種々のプロテアーゼのイメージング剤が報告された。Statin 等による治療効果を判定するためのイメージングは、*in vitro* での結果との相関を認めていたが、不安定プラークの成長に伴う標的分子の選択に関し、今後は議論が展開されるものと考えられる。

4) 細胞移植

幹細胞やES細胞を用いる移植技術の発展に伴い、分化誘導や導入遺伝子発現の評価、あるいは移植後のトラッキングが注目されており、MION (Monocrystalline Iron Oxide Nanoparticle) は両者への展開の可能性が示されていた。また、SPIO (Superparamagnetic Iron Oxide) を結合させたカプセルを臍島細胞やマクロファージに取り込ませる検討や、Tatタンパクにプローブを結合させ、細胞導入後にNIRFを検出する検討も多く認められた。

当該分野においては細胞への導入効率の向上・簡便化を目指した新たな化合物も合成されている。#369 ではキレート剤のDOTA誘導体にGdを配位させ、臍島細胞との単純なインキュベーションで細胞内に導入する試みもなされていたが、*in vivo* で活用できるレベルを考える上では、更なる検討が求められる。

5) その他

分子イメージングが基礎研究から臨床医学への橋渡しの役割を求められる上で、個々の

検出技術単独に頼るのではなく、それぞれの特長を組み合わせた各種モダリティの複合的活用が必要不可欠となってきている。これに伴い、プローブでも「Multimodal」という考えが浸透しつつあり、例えば長鎖脂肪族炭化水素に Rhodamine 系蛍光色素と Gd 造影剤を結合させ、リポソームを作製後に細胞に取り込ませることでトラッキングに利用した報告もあった (#334: 図 3.1-7)。さらには腫瘍イメージングプローブを治療の分野にも応用したもの (#140, #517: 図 3.1-8) もあり、診断と治療との関連をより密着したものとする分子プローブの開発にも期待が持たれるところである。

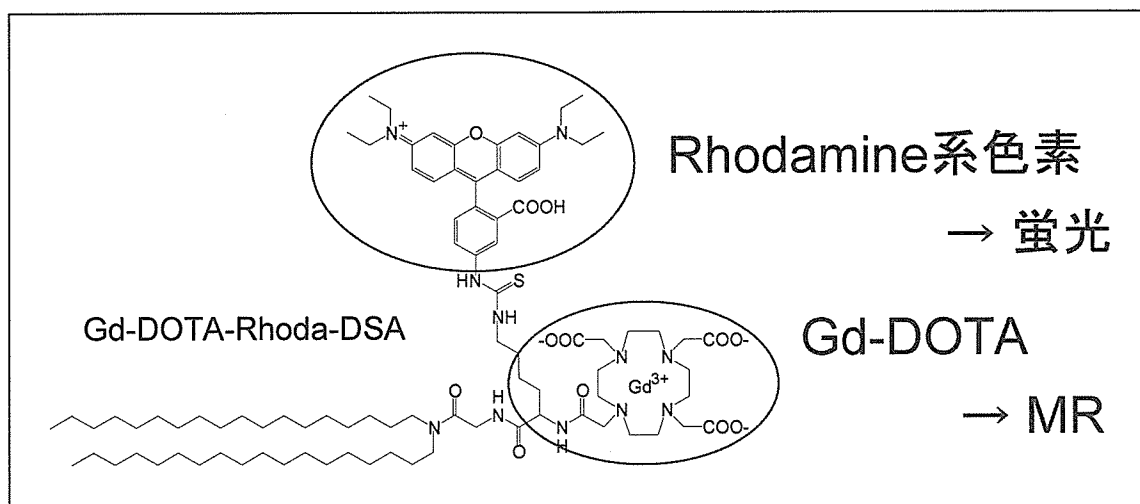


図 3.1-7 (#334)

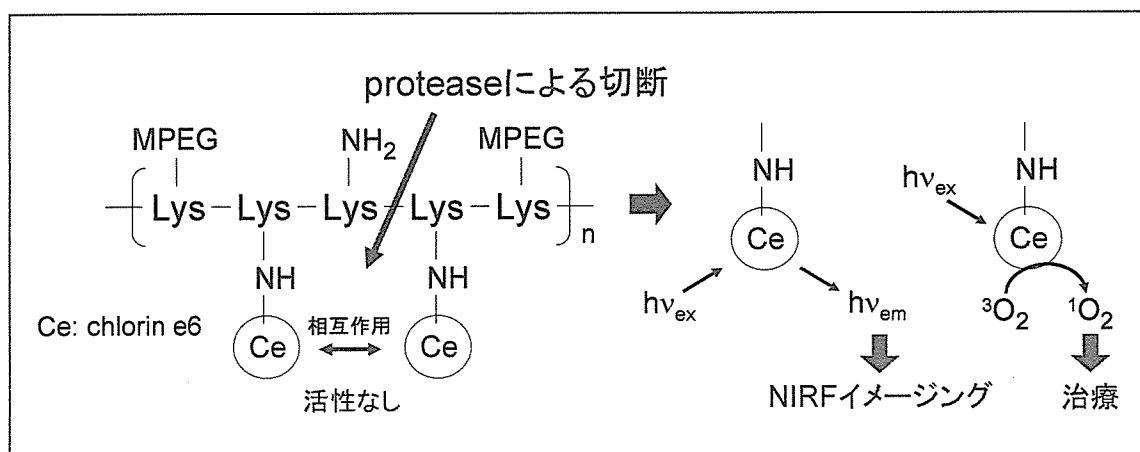


図 3.1-8 (#517)

(3) American Academy of Nanomedicine 2nd Annual Meeting (ナノメディシン関連)

報告者 宇理須 恒雄 自然科学研究機構 分子科学研究所 反応動力学部門教授

米国ナノメディシン学会は、2006年9月9日から10日までワシントンDCのNational Academy of Science Buildingにおいて開催された。ポスターを加えて145件の発表があった。米国化学会の会議と開催日が一部重なったこともあり、昨年8月にJohns Hopkins大学において開催された第一回会議と比較してやや参加者数が減った感があったが、基調講演は2件のノーベル賞受賞者の講演、

- Peter Agre (Duke University School of Medicine)
“Aquaporin Water Channels and Nanomedicine”
- Ivar Giaever (Applied Biophysics, Inc.)
“Nanotechnology, Biology, and Business” および
- Wah Chu (Baylor Medical College)
“Electron Cryomicroscopy of Biological Nano-Machines”

である。Peter Agreの講演は、Aquaporinの発見の経緯、構造決定の過程、および、現在知られている13種類のヒトホモログの機能(疾患との関わり)などを詳細に紹介した。Ivar Giaeverは現在(お金のためではなく、研究をするために)バイオセンサー関係の会社経営をしており、ここで研究開発を進めているインジウム微粒子を用いた抗体を検出するための免疫センサーや電界を用いたホールセルバイオセンサーなどを紹介した。Wah ChiuはcryoEMの第一人者で、タンパク質などの分子構造決定についての数々の実験および計算技術を開発した(図3.1-9)。講演では、細胞膜に埋まった膜タンパク分子から α ヘリックスや β シートなどタンパク質サブユニットの特徴を抽出し三次元構造を高い精度で決定する手法を紹介した。

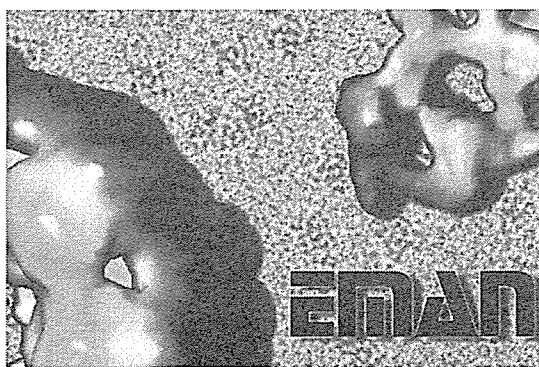


図3.1-9 細胞膜に埋まった膜タンパクのcryoEMの像(小さい粒粒の像)と、このデータから、開発した解析手法により求めた膜タンパクの三次元構造

オーラル講演の多くは招待講演で、非常に学際的な会議を理解しやすいようまず全体のセッション名を紹介する。

- (1) Clinical Nanomedicine
- (2) Genetic Nanomedicine
- (3) Drug Delivery Nanomedicine-1
- (4) Nanomaterial and Therapeutic Applications
- (5) Cellular Nanomedicine
- (6) Biosensor Nanomedicine
- (7) Nanomedicine Policy and Patent
- (8) Diagnostic Nanomedicine
- (9) Commercialization, Ethics and Policy of Nanomedicine
- (10) Cardiovascular Nanomedicine
- (11)Molecular Imaging Nanomedicine,
- (12) Basic Nanomedicine
- (13) Pharmacological Nanomedicine
- (14) Nanotechnology in Gene Delivery and Therapy for Cancer or Viral Diseases
- (15) Engineering Nanomedicine
- (16) International nanomedicine Development
- (17) Neurology Nanomedicine
- (18) Oncology and Experimental Nanomedicine
- (19) Toxicology Nanomedicine
- (20) Nanotechnology in Biomedical and Clinical Application
- (21) Experimental Nanomedicine
- (22) Drug Delivery Nanomedicine-2

パラレルセッション形式のためこの多くに出席することができなかつたのは残念であったが、これらのセッションの注目すべき幾つかの講演を以下に紹介する。

ドラッグデリバリー、ナノ治療関連は最も多くの報告があった分野である、(表題のあとの数字は講演番号)

- D.Needham (Duke Univ.)

“Mapping Engineering onto Biology at the Naoscale: Nature’s Encasulation Technology as Bioinspiration for Nano-scale Anti-Tumor Drug Delivery” (66)

温度敏感なリポソームが現在フェーズ 1 の治験段階にあり、本報告ではこれまでの結果のレビューと最近の新しい予期せぬ結果によってドラッグデリバリー技術に新しいパラダイムが開かれたとのことである (図 3.1-10)。

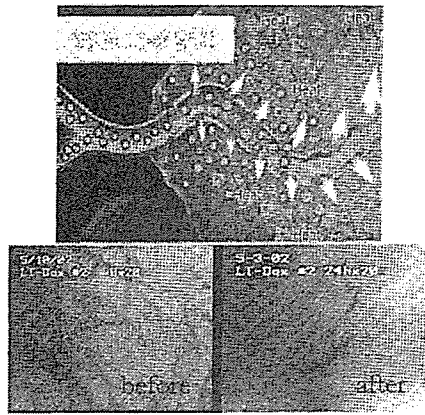


図 3.1-10 ドラッグデリバリーの新しいパラダイム
 温度敏感ナノリポソームの利用により、薬品が、血流の中でナノ
 カプセルから放出される。腫瘍細胞と内皮細胞にも到達する。

- Bogdan Dragnea (Indiana Univ.)

“Studies of Self-assembly of Virus-like particles”(67)

ナノ微粒子コアを正二十面体ウイルスタンパクで包んだ、ウイルス様微粒子 (VLP) の自己組織化の原理と、バイオメディカルイメージングとセンシング応用について、また、この技術の特色について詳細な報告があった (図 3.1-11)。

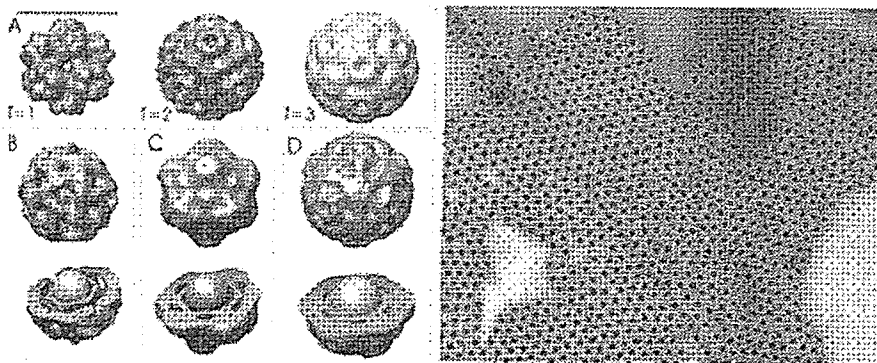


図 3.1-11 Brome mosaic virus の3D再構成 と金のコアを封入し
 たウイルス様粒子 (VLP)。効率的な VLP パッキングの TEM 像。

- Mansoor M Amiji (Northeastern Univ.)

“Nanotechnology for Targeted Drug And Gene Delivery”(88)

ガン治療においてはターゲッティングとローカルデリバリーが、また新世代の遺伝子治療や SiRNA 治療などの分子治療においては、有効な効果を得るための細胞内デリバリー戦略が要求される。この様な観点で開発された Gelatin-based nanocarrier の開発と応用や液体微粒子であるナノエマルジョンの MRI への適用などが報告された。

- Yuri Lyubchenko (Univ. Nebraska Medical Center)

“Nanoimaging for protein misfolding diseases” (3)

タンパク質のミスフォールディングと凝集はアルツハイマー、ハンチントン、パーキンソンなど多くの神経変性疾患と関係している。ミスフォールディングは多様な細胞内代謝や、フォールディングを制御する細胞内のナノマシンによるタンパク間相互作用によって形成されあるいは減速、加速される複雑な現象である。原子間力顕微鏡により凝集に至る前のタンパク間相互作用力の単一分子レベルでの計測や、凝集体に結合している抗体を切断するナノハサミの開発をした。

- Jeremy L. Schieler (Purdue Uni.)

“Effect of oxidative stress on α -synuclein aggregation in Parkinson’s disease.” (4)

パーキンソン病は中脳におけるドーパミンergicニューロンが次第に失われていくことによる。ロテノンが α -synucleinのC末端領域において様々な変質、例えば、メディオニンの酸化、チロシンの窒化やアミノ基化、チロシンやセリンのリン酸化などを誘起することを見出した。また、 α -synucleinの凝集が、ファミリーアルAD患者のある場合に機能が失われている抗酸化タンパクであるDJ-1によって抑制されることを見出した。

このテーマ関連では他に、“Tau tubulin kinase-1 and amyloid-beta peptide oligomer induce tau phosphorylation, aggregation, and reduced microtubule polymerization” Tsuneya Ikezu (Univ. Nebraska Medical Center) (122) など数件の報告があった。

イメージングもナノメディシンの主要分野の一つである。原子間力顕微鏡によるもの、蛍光色素を利用するもの、レーザーの二光子励起を利用するものなどが報告された。

- Shuming Nie (Emory Univ./Georgia Institute of Tech.)

“Nanotechnology for Personalized and Predictive Medicine”(103)

微粒子はバルク固体とも構成分子とも異なる性質を持ち、バイオターゲティングやバイオレコグニションに利用すると、腫瘍の抗原を高効率に標的にすることができる。最近アンチキャンサードラッグのデリバリあるいはターゲティングのための新しいナノ構造を制作し、in-vivoの動物モデルで驚異的な効率の改善とトキシシティの低下に成功した。