

Fig. 7-3-12
[Tc-99m] プールシンチによるSPECT像

腎臓の上縁が描出されていたスライスである、Fig. 7-3-04、Fig. 7-3-07 および Fig. 7-3-11 とほぼ同様の位置のスライスであるが、多血性の腫瘍モデルであるとしても、がん部位に一致した高い放射能の存在が観察されるかどうか、今回の検討だけでは判らなかつた。造影 CT や FDG-PET など、各イメージングは同一個体であるものの、放射能の減衰を待つなど、別個の日に検討を行っており、詳細は造影 CT を同時に施行することで明らかとなるものと期待される。

7-3-6 まとめ

本検討では同一個体を用いて、造影 CT、FDG-PET 等のイメージング研究を行った。それぞれに画像のもつ意味づけは異なるが、現在開発中である MRI 造影剤による画像は原理的には造影 CT に近いものと考えられる。多血性の腫瘍モデルという点からすれば、プールシンチにより周辺部位とは異なる放射能集積画像が得られることが期待されたが、大きなコントラストがあるとはいえなかつた。したがって、現在開発中の MRI 造影剤は血流依存的にがんまで送達された後、何らかのがんへのリテンションメカニズムが存在している可能性も考えられた。今後さらに MRI 造影剤を放射性 Gd 等で標識し、造影 CT や FDG-PET と比較できるようなシステム構築を行い、イメージング研究からのアプローチにより、詳細な検討を行う予定である。

8. 安全性評価

8. 安全性評価

8-1 安全性評価 *in vivo* 評価 (1)

安全性評価を、財団法人日本食品分析センター千歳研究所に依頼して行った。サンプルは、Gd-DTPA-EDAである。

8-1-1 安全性試験結果

(1) 急性経口毒性試験

試験結果：LD₅₀ 値；2000 mg/kg 以上

Gd-DTPA-EDA を検体として、雄ラットを用いた単回投与毒性試験を行った。

検体投与群には2000 mg/kg の用量の検体を、対照群には溶媒対照として生理食塩液を雄ラットに単回静脈内投与し、14日間観察を行った。その結果、観察期間中に異常及び死亡例は認められなかった。したがって、検体の雄ラットにおける単回静脈内投与によるLD₅₀ 値は、2000 mg/kg 以上であると考えられた。

(2) 抗原性試験

試験結果：陰性

Gd-DTPA-EDA を検体として、依頼者指定の方法に準拠し、抗原性試験を行った。1群4匹とし、試験群及び陽性対照群の計2群を設定した。感作誘導処置として、第1日目、第3日目及び第5日目に、試験群では検体の生理食塩液溶液(0.25 mmol/mL)を、陽性対照群には馬血清を腹腔内注射した。その後、第15日目及び第22日目に各群2匹ずつ惹起処置を行った。すなわち、試験群では検体の生理食塩液溶液(0.25 mmol/mL)を、陽性対照群では馬血清を静脈内注射し、アナフィラキシーショック症状の有無を観察した。

その結果、試験群では呼吸困難、虚脱及び死亡は認められなかった。また、陽性対照群では全例で典型的な全身性アナフィラキシーショック症状が見られ、全例が死亡した。

以上のことから、検体は本試験において陰性であった。

(3) 変異原性試験

試験結果：陰性

Gd-DTPA-EDA の突然変異誘起性を調べる目的で労働省告示第 77 号(昭和 63 年 9 月 1 日)に準じ試験を実施した。

検体について、Escherichia coli WP2uvrA 及び Salmonella typhimurium TA 系 4 菌株を用いて代謝活性化を含む復帰突然変異試験を 2.44~5,000 μg /プレートの用量で行ったところ、いずれの場合においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。以上のことから、本試験条件下における検体の突然変異誘起性は陰性と結論した。

(4) 反復投与毒性試験

試験結果：陰性

Gd-DTPA-EDA を検体として、雄ラットにおける 7 日間反復投与毒性試験を行った。試験群には 1.0 及び 0.2 mmol/kg の用量の検体を、対照群には媒体として生理食塩液を各群 5 匹のラットに 1 日 1 回静脈内投与した。最終投与日に尿検査を実施し、その翌日にすべての動物から採血して血液学的検査及び血液生化学的検査を行うとともに、剖検により主要器官を肉眼的に観察し、器官重量を測定した。

その結果、いずれの群においても観察期間中に一般状態の異常及び死亡例は認められず、体重変化及び剖検では異常は認められなかった。

尿検査の結果、pH が用量依存的に低下した。血液学的検査の結果、ヘマトクリット値が用量依存的に低下し、活性化部分トロンボプラスチン時間が用量依存的に短縮した。血液生化学的検査の結果、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総コレステロールが用量依存的に増加した。アルカリフォスファターゼ、アルブミン値が用量依存的に低下した。器官重量においては、胸腺の絶対重量、相対重量が用量依存的に低下した。また、精巢の相対重量が用量依存的に増加した。

これらの変化が偶発的に発生したものか、検体によるものかを特定するには、病理組織学的検査により確認する必要がある。しかし、いずれの変化も軽微であり、一般状態、体重変化、及び剖検では異常は認められなかったことから、本試験条件下において、検体は顕著な毒性を発現しないと考えられた。

8-2 安全性評価 *in vitro* 評価 (2)

開発した造影剤の動物細胞への毒性を QCM (水晶振動子微小天秤) 法によって評価した。本方法は、細胞 1 個単位の重量変化を直接計測し、細胞死によって脱落する細胞重量を短時間で計測することによって、薬物の毒性を評価する方法として、新規に開発したものである。

8-2-1 開発した評価法の性能確認

開発した QCM 法によって、細胞 1 個単位の細胞死による重量変化を計測できることを確認することを目的として、薬物として NaOH を使用し、細胞重量変化を計測した。

(1) 準備

- ① あらかじめシャーレ上に培養しておいたラット線維芽細胞をトリプシン処理で剥がし、親水性処理した水晶振動子上に播種して 37°C インキュベータ内で 1 日間静置した。
- ② HDMEM 培養液をインキュベータ内で 37°C に加温した。

(2) 実験

- ③ 実験装置を空気恒温槽に入れ、37°C に設定した。
- ④ 水晶振動子 (6MHz) を専用セルにセットした。
- ⑤ セル内に準備した HDMEM 培養液 15 ml を入れ、スターラーで攪拌しながら基本周波数を測定した。
- ⑥ 生理食塩水に溶解した 0.5%、1.0%、3.0%、5.0%、10.0% の各濃度の NaOH を 1 ml 入れ、周波数変化を測定した。
- ⑦ ①~④の操作を 3 回行った。(N=3)
- ⑧ 測定した周波数を Sauerbrey の式を用いて質量変化に換算した。

ブランク実験として同手順で培養液 2 ml の滴下を行った。

<Sauerbrey の式>

$$\Delta f = -\frac{2f_0^2}{A\sqrt{\rho_\Omega\mu_\Omega}} \Delta m$$

Δf : 振動数変化 [Hz]

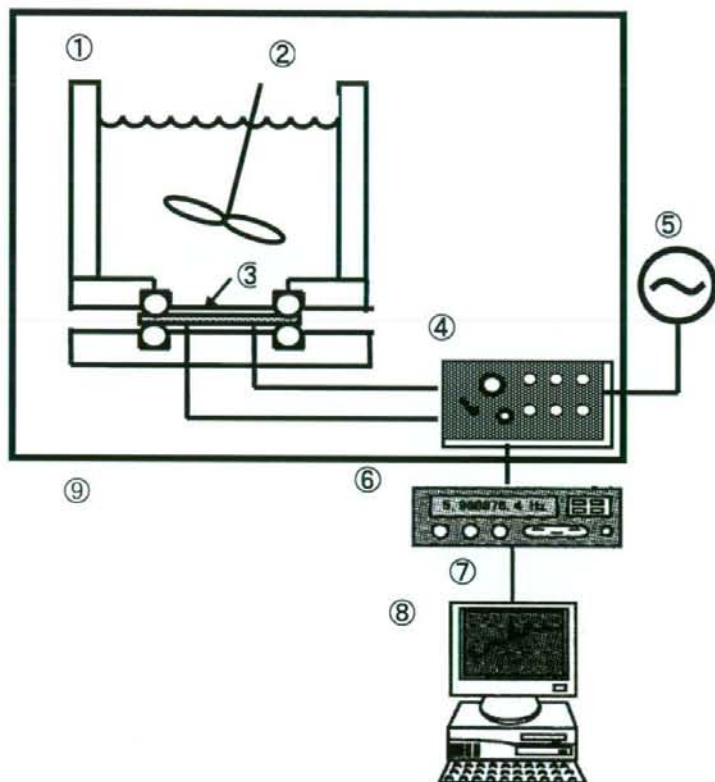
f_0 : 基本振動数 [Hz]

A : 電極表面積 $1.327 \times 10^{-4} [\text{m}^2]$

ρ_Ω : 水晶の密度 $2.648 \times 10^3 [\text{kg}/\text{m}^3]$

μ_Ω : 水晶のせん断弾性係数 $2.947 \times 10^{10} [\text{N}/\text{m}^2]$

Δm : 電極表面上の質量変化 [kg]



1. Cell
2. Stirrer
3. Quartz crystal
4. Oscillator circuit
5. Power supply
6. Frequency counter
7. GPIB interface
8. Computer
9. Temperature-controlled room

Fig. 8-2-01 実験装置概略

(3) 実験結果 (実験 1)

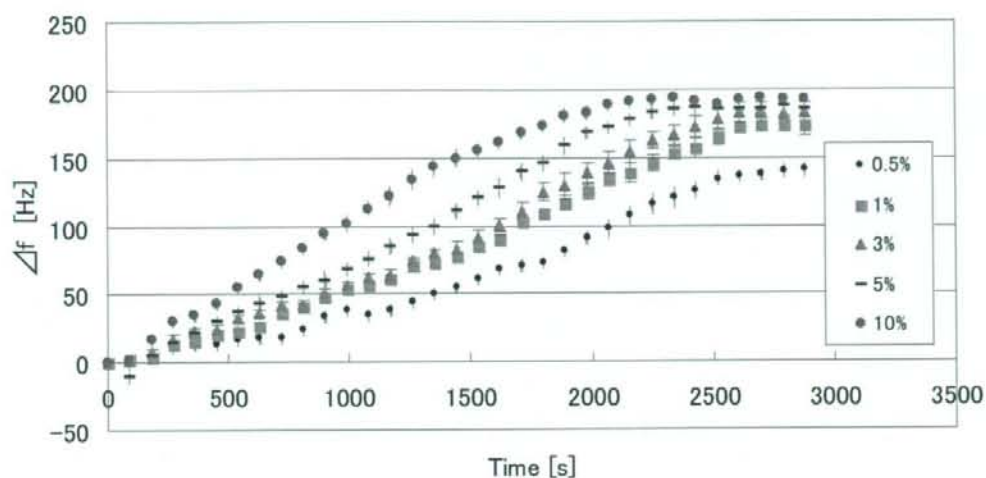


Fig. 8-2-02 NaOH 添加による周波数変化

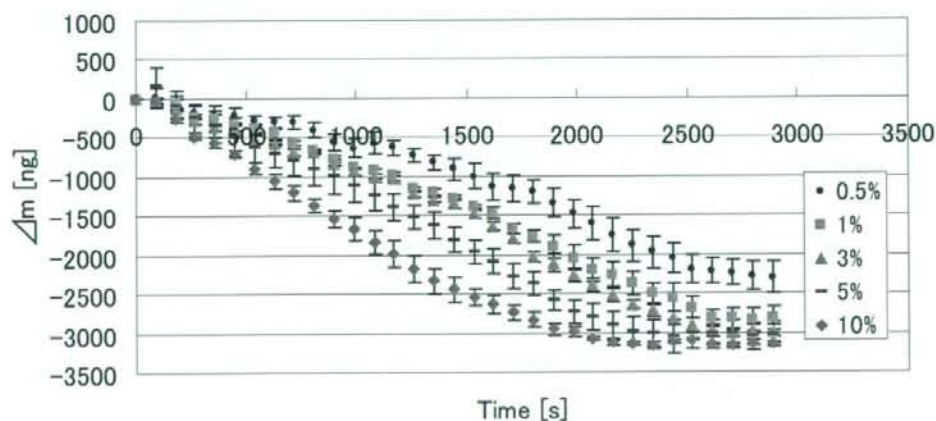


Fig. 8-2-03 NaOH 添加による重量変化

Fig.8-2-02 および Fig.8-2-03 から、NaOH 添加による細胞死により、水晶振動子表面から細胞が脱落していることが確認できた。本評価方法は、1 時間程度の短時間で、薬物の細胞毒性を評価できることが判る。

8-2-2 開発した造影剤の毒性評価

開発した造影剤を添加薬物として用い、実験1と同様の操作を行い、細胞重量変化を計測した。なお、動物細胞として、造影剤の影響を最も強く受けると考えられる、ヒト血管内皮細胞を用いた。

(1) 準備

- ① あらかじめシャーレ上に培養しておいたヒト血管内皮細胞をトリプシン処理で剥がし、親水性処理した水晶振動子上に播種して37℃インキュベータ内で1日間静置した。
- ② MED培養液をインキュベータ内で37℃に加温した。
使用培養液：MED211-500 培養液（CELL APPLICATIONS 社製）

(2) 実験

- ③ 実験装置を空気恒温槽に入れ、37℃に設定した。
- ④ 血管内皮細胞の付いた水晶振動子（6MHz）を専用セルにセットした。
- ⑤ セル内に準備したMED培養液15 mlを入れ、スターラーで攪拌しながら基本周波数を測定した。
- ⑥ 生理食塩水に溶解した開発した造影剤サンプルを、セル内濃度が0.1mmol/l, 1mmol/l, 5mmol/l, 10mmol/l, 20mmol/l, 30mmol/lとなるように、セル内に添加し、発振周波数の変化を計測した。
- ⑦ 0.1mmol/l, 1mmol/lについては、①～④の操作を3回行った。(N=3)
- ⑧ 測定した周波数をSauerbreyの式を用いて質量変化に換算した。

ブランク実験として同手順で培養液2 mlの滴下を行った。

(3) 実験結果 (実験 2)

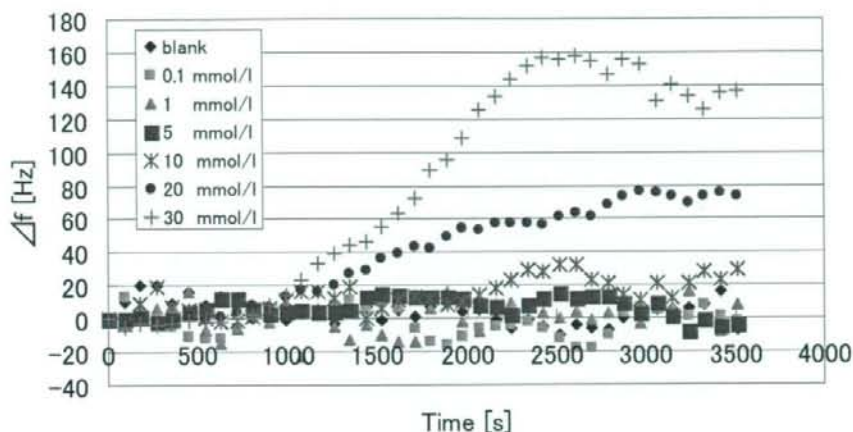


Fig. 8-2-04 MRI 造影剤滴定による周波数変化

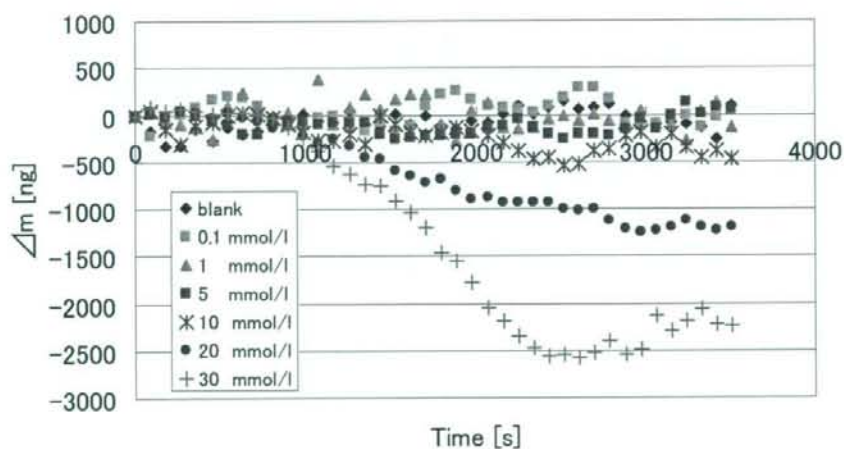


Fig. 8-2-05 MRI 造影剤滴定による質量変化

Fig.8-2-04 および Fig.8-2-05 から、造影剤濃度が 5mmol/l 以下の範囲では、造影剤の毒性は検出されなかった。造影剤濃度が、10mmol/l 以上の範囲では、その濃度の増大と共に、細胞死する細胞数が増大していることが判る。造影剤の臨床での使用濃度が 5mmol/l 以下であれば、血管内皮細胞に対する急性毒性は無いと考えられる。

9. 社会のニーズ、医療技術の動向

9. 社会のニーズ、医療技術の動向

9-1 医用画像診断の需要

医療における画像診断は生体への侵襲性が低く、患者の肉体、経済及び時間的な負担が少なく済むため、近年の情報処理技術の進歩に伴って、より迅速で高感度な技術へと進歩を続けている。厚生労働省の社会医療診療行為別調査の結果から算出される診療行為1件における画像診断の比率は年々増加の傾向にあり、画像診断手法の優位性を生かした診療が重視され将来を期待されている (Table 9-01、Fig. 9-01)。

Table 9-01 厚生労働省 社会医療診療行為別調査
診療行為別1件あたり点数、1日あたり点数、1件あたり日数
(各年6月審査分)

診療行為	1件あたり点数							
	平成12年	平成13年	平成14年	平成15年	平成16年	平成17年	平成18年 (2006)	平成19年 (2007)
総数	1 474.6	1 480.0	1 384.9	1 452.6	1 401.2	1 362.7	1 255.8	1 339.8
・再診	171.7	170.1	179.6	188.2	191.9	193.2	146.5	152.7
指導管理等	103.8	104.4	101.6	105.1	114.8	113.2	126.9	126.0
在宅医療	5.1	6.2	7.4	17.0	13.4	7.4	9.1	10.0
検査	74.6	69.8	75.2	76.5	75.8	75.6	78.2	79.7
画像診断	49.5	46.6	49.2	47.9	49.7	48.9	46.7	49.1
投薬	27.4	27.4	23.7	25.8	26.6	25.4	22.3	23.5
注射	1.6	1.3	1.2	1.5	1.3	1.5	1.2	1.1
リハビリテーション	0.4	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1
処置	224.8	221.6	213.3	226.6	215.7	220.7	198.5	225.6
手術	58.7	55.6	52.7	54.9	53.3	45.4	42.0	41.3
麻酔	4.9	3.7	3.4	4.0	3.4	3.6	2.9	2.9
放射線治療	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
歯冠修復及び欠損補綴	739.0	764.6	667.7	693.9	646.3	618.7	572.5	619.2
歯科矯正	2.0	1.1	0.5	0.4	1.8	0.9	1.4	0.4
入院料等	11.0	7.3	9.1	10.5	6.9	7.7	7.3	7.9
画像診断比率 (%)	3.36	3.15	3.55	3.30	3.55	3.59	3.72	3.66

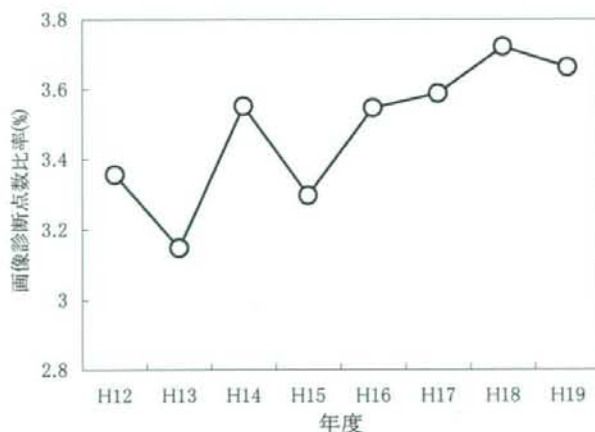


Fig. 9-01 診療行為別1件あたり点数における画像診断比率の年推移

Table 9-02 医科診療における画像診断の構成比率

	回数 ※	画像診断総回数における各撮影法の比率(%) 注)	医科診療総回数における画像診断の比率(%)
医科診療総計	1686184586		
画像診断計	23073642		1.4
エックス線透視・撮影合計 基本的エックス線診断料小計	18307015 177775	88 -	
核医学診断料小計	202929		
シンチグラム合計	60645	0.29	
シングルホトンエミッションCT撮影 (SPECT)	37393	0.18	
ポジトロン断層撮影合計 (PET)	7605	0.037	
核医学診断	97286	-	
コンピューター断層撮影診断料小計	4385923		
コンピューター断層撮影(CT)合計	1347624	7.5	
非放射性キセノン脳血流動態検査	511	0.002	
磁気共鳴コンピューター断層撮影(MRI)合計	677684	3.8	
コンピューター断層撮影(CT・MRI) 2回目以降 (CT配分)	317295 (211126)	* *	
(MRI配分)	(106169)	*	
コンピューター断層診断	2042809	-	

※ 平成18年 社会医療診療行為別調査 医科診療 第11表(平成18年6月審査分)に基づく統計から算出
注) 診断回数は除外。

* CT・MRI2回目以降は初回撮影回数に応じて配分

また従来から用いられてきた主な画像処理技術にはX線を利用したX線撮影・透視、コンピューター断層撮影(CT)があり、超音波を利用した超音波・エコー検査も一般的に行われている。これらに加えて1990年代から現在にかけて普及してきた技術に核磁気共鳴画像法(MRI)やポジトロン断層法(PET)がある。X線を利用した技術には放射線であるX線の被曝が伴い、医療現場では過剰の被曝は当然避けられるべきであり、簡便でより安全性の高い診断法が期待される一因となっている。超音波・エコー検査は即時性などの優れた特徴を持つ方法であるが、骨を貫通できない点や操作や診断に熟練を要する等の欠点があり、画像診断としてよりも即時性や簡便性を重視した一般医用検査技術として分類され活用されている。またPETは陽電子を放出する放射性同位元素で標識された造影剤を患者に投与することから、本人の被曝や二次被曝といった不安要素を含んでいる。これらの方法に比べ、MRIは放射線暴露が無く、造影剤の投与なしでも高いコントラストで組織の病変部の識別ができ、自在に断面撮像が可能であるという非常に優れた画像診断法である。

Table 9-03 国内の画像診断機器の台数推移

		H8	H11	H14	H17
施設数	病院	9,490	9,286	9,187	9,026
	診療所	87,909	91,500	94,819	97,442
	計	97,399	100,786	104,006	106,468
MRI	病院	2,360	2,938	3,505	3,878
	診療所	-	-	996	1,250
	計	2,360	2,938	4,501	5,128
X線CT(全身用含む)	病院	6,929	7,361	7,920	-
	診療所	2,109	2,800	3,883	4,489
	計	9,038	10,161	11,803	4,489
SPECT	病院	831	1,003	1,252	1,342
	診療所	-	-	-	-
PET	病院	-	-	56	189
	診療所	-	-	-	90
US	病院	-	-	-	-
	診療所	39,121	41,460	-	-
単純X線撮影装置	病院	-	-	-	-
	診療所	58,701	58,002	-	-

- ・厚生労働省 医療施設調査による統計から算出
- ・空欄は該当年度の調査対象外

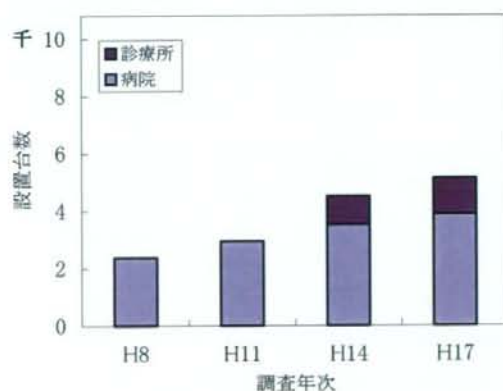


Fig. 9-02 MRIの設置台数の推移

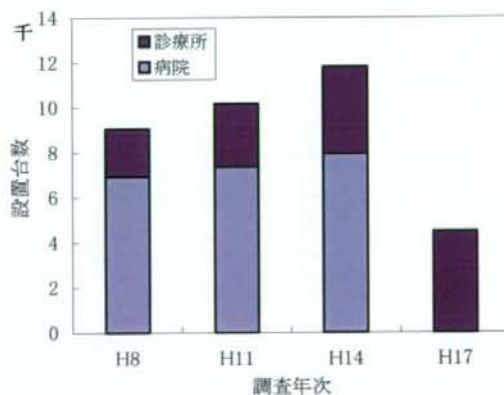


Fig. 9-03 X線CT(全身用含む)の設置台数の推移

平成18年に実施された厚生労働省社会医療診療行為別調査 (Table 9-02) によれば医科診療総回数における画像診断の比率はおおよそ1.4%で医科診療行為のおおよそ70回に1回の割合で画像診断(撮影を含む)が行われている。画像診断における各画像撮影の実施回数の比率は上位からX線透視・撮影88%、CT 7.5%、MRI 3.8%と算出でき、X線透視・撮

影の比率が高い。しかしながら、これは全国の医療機器の整備状況を考慮する必要があり、設置台数が相当に違うことが考えられる。平成8年から平成17年にかけて3年毎に実施された厚生労働省医療施設調査によって全国の医療機器の整備状況が調査されている(Table 9-03)。撮影回数と整備台数を併せて検討すると、単純X線撮影装置の整備は平成11年度までに診療所においてほぼ定常状態にあると見られ、病院においてはほぼ全施設に整備されていると推定される。単純X線撮影装置が全病院に1台整備されていると仮定した場合の国内台数は約6万7千台となるが、実際の病院では複数台整備されていると考えられ、数字はさらに大きくなると予測されるが妥当な台数の推定は困難である。また病院におけるCTの整備は平成14年ごろまでに定常状態にあると見られ、平成17年の病院におけるCTの台数は約8千台と推定でき、この場合の国内台数は約1万2千台余となる。これらの整備状況を考慮して1台あたりの撮影回数を算出すると、CTでは125回/台、MRIでは153回/台となりMRIの稼働状況がCTよりも高い状態にあり現在最も充実が求められている検査法の一つであることがうかがえる(単純X線撮影装置を6万7千台と仮定した場合は273回/台)。

MRI撮像技術は断面方向の自在性やコントラストが高いなどの長所があるが、より高感度、高画質な診断データを得るために高速撮影法、高磁場装置の利用や本研究のような組織特異性高感度造影剤の開発が進められている。

9-2 静岡県における医療技術市場

本研究に取り組む静岡大学工学部、浜松医科大学が存立する静岡県においては、現在、平成22年度の県の将来像を基本目標とした総合計画の下に、環境、安心、安全、産業、交流などの日常生活に関わる様々な場面での「県民くらし満足度日本一」を目指した施策が展開されている。



Fig. 9-04 静岡トライアングルリサーチクラスタのネットワーク¹⁾

Table 9-04 医薬品・医療機器の全国生産金額の都道府県別構成比(%)の
年次推移(上位10位)

[医薬品]

	平成13年	平成14年	平成15年	平成16年	平成17年	平成18年
1	大阪 (13.37)	大阪 (13.66)	大阪 (12.94)	大阪 (12.99)	大阪 (12.69)	静岡 (9.8)
2	静岡 (11.17)	埼玉 (11.21)	静岡 (11.22)	静岡 (10.76)	静岡 (10.54)	埼玉 (9.35)
3	埼玉 (10.86)	静岡 (10.89)	埼玉 (10.86)	埼玉 (10.39)	埼玉 (9.22)	大阪 (9.1)
4	神奈川 (5.79)	神奈川 (6.25)	神奈川 (6.33)	神奈川 (5.91)	栃木 (6.09)	富山 (6.86)
5	兵庫 (5.00)	兵庫 (5.47)	栃木 (5.56)	栃木 (5.76)	神奈川 (5.32)	栃木 (5.5)
6	栃木 (4.95)	栃木 (5.47)	兵庫 (4.99)	兵庫 (5.09)	愛知 (5.05)	神奈川 (5.03)
7	愛知 (4.62)	愛知 (4.72)	愛知 (4.78)	愛知 (4.55)	兵庫 (4.59)	愛知 (4.88)
8	山口 (3.27)	茨城 (3.55)	富山 (3.77)	富山 (3.91)	富山 (4.13)	兵庫 (4.78)
9	富山 (3.24)	富山 (3.50)	山口 (3.65)	山口 (3.57)	山口 (3.50)	岩手 (4.05)
10	茨城 (3.05)	山口 (3.49)	茨城 (3.19)	滋賀 (3.30)	徳島 (3.38)	徳島 (3.63)

[医療機器]

	平成13年	平成14年	平成15年	平成16年	平成17年	平成18年
1	東京 (11.41)	栃木 (10.67)	栃木 (12.19)	栃木 (10.93)	栃木 (13.19)	栃木 (13.19)
2	栃木 (11.20)	静岡 (9.53)	東京 (10.36)	東京 (9.75)	静岡 (9.84)	東京 (9.84)
3	静岡 (10.22)	東京 (8.86)	静岡 (8.70)	静岡 (9.40)	東京 (9.72)	静岡 (9.72)
4	大分 (7.46)	大分 (7.72)	大分 (7.45)	大分 (7.49)	大分 (6.59)	大分 (6.59)
5	千葉 (6.53)	千葉 (6.44)	千葉 (6.30)	千葉 (6.28)	千葉 (6.89)	埼玉 (5.89)
6	埼玉 (5.67)	埼玉 (5.71)	埼玉 (5.41)	埼玉 (5.51)	埼玉 (5.30)	千葉 (5.30)
7	福島 (3.90)	兵庫 (4.45)	滋賀 (4.52)	山梨 (4.85)	滋賀 (4.63)	福島 (4.63)
8	愛知 (3.74)	滋賀 (4.44)	山梨 (4.48)	滋賀 (4.58)	福島 (3.88)	京都 (3.88)
9	滋賀 (3.72)	茨城 (4.04)	福島 (3.91)	福島 (3.94)	茨城 (3.76)	茨城 (3.76)
10	山梨 (3.31)	愛知 (3.89)	茨城 (3.47)	茨城 (3.58)	山梨 (3.61)	滋賀 (3.61)

この中で、医療や健康など人の身体に直結する満足度ファクタを高度技術で充実させ、それに関わる新産業の創出や産業振興をはかる「静岡トライアングルリサーチクラスター形成事業」が平成19年度から開始された。この中には、東部地域の富士山麓先端健康産業集積プロジェクト(ファルマバレー)、中部地域の食品・医薬品・化成品産業集積プロジェクト(フーズ・サイエンスヒルズ)、西部地域の光・電子技術関連産業集積プロジェクト(フォトンバレー)の3つのプロジェクトを連携強化して、研究開発と成果の事業化を推進させ、県民生活の満足度とともに、各地域の産業、経済への波及効果の高揚を目標としている(Fig. 9-04)。

厚生労働省が発表する薬事工業生産動態統計によると、国内の医薬品、医療機器の生産金額において静岡県は比較的上位に位置する規模を占めており、県内の主要産業となっている(Table 9-04)。

富士山麓先端健康産業集積プロジェクトでは、日本人の死因率の高い「がん」の治療、看護を主とする研究開発が、患者、家族の支援を中心に、医学・看護・工学の連携ネットワーク、創業ネットワーク、治療技術開発ネットワークなどの連携ネットワークによって取組み、先進医療技術と健康産業の集積を目指している。すでに、平成14年3月には「静岡がんセンター」および「静岡がんセンター研究所」が開設され(長泉町)、医療、看護支

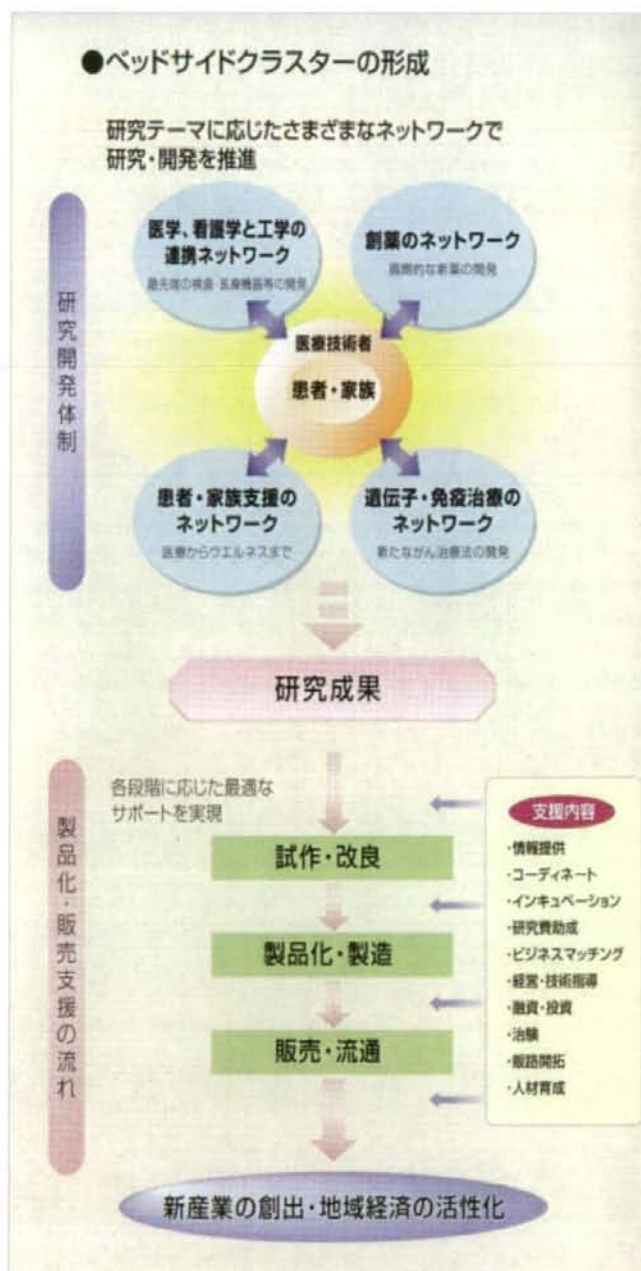


Fig. 9-05 富士山麓先端健康産業集積プロジェクトにおける開発支援システム

援が先行している。

同プロジェクトによる研究開発体制のネットワークと、その研究成果を具現化する製品化、販売支援など、新産業創出や産業の活性化に直結するフローが動き出している (Fig. 9-05)。

医薬品の研究開発費の対売上げ比率は、約 11% で他の製造業に比べて格段に高い。診療薬価の引き下げやジェネリック薬品の促進の動き、さらに抗体医薬など新規の治療技術のための開発などのために、海外企業も含めた企業合併や統合、買収など最近の医薬品産業の経営環境変化は大きい。

本研究は、MRI 診断用の新規造影剤の開発を目指すものであるが、MRI 診断法は、コントラスト分解能が高い、任意多方向の断層像が得られる、血管が抽出できる、放射線被曝がないなどの長所を有する一方、撮像時間が長い、装置や維持費が高い、組織特性の診断能が十分でないなどの課題が残っている²⁾。本研究の Gd-DTPA は、分子設計によって特定臓器への集積性 (ターゲティング) が制御でき、鮮明な画像化が期待できる。ただし、製造工程が多段階にわたる化学反応を繰り返すため、商品化にはコストの低減が課題となる。

日本人の死因率でトップを続ける「がん」の診断用造影剤として実用化され、早期発見、早期治療の促進や臨床治療への応用が可能になれば静岡県の医薬品産業の拡大に大きく貢献するものと期待される。

9-3 がんとMRI画像診断技術の動向

厚生労働省の人口動態調査による主要死因別死亡率ではがん（悪性新生物）は1981年から死因の第1位となり2006年には死因の約30%を占めている（Fig. 9-06）。

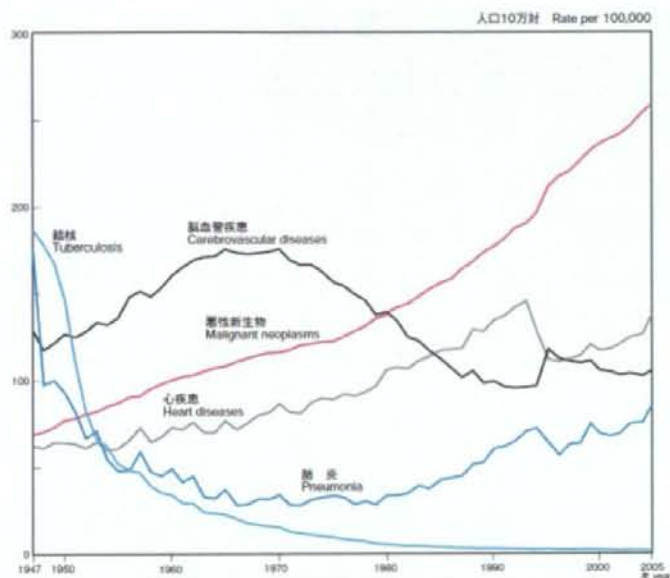


Fig. 9-06 主要死因別粗死亡率年次推移

（出典：財団法人 がん研究振興財団 「がんの統計'07」）

また15歳以上の全がんの5年有病者数は、2000年には男性81万人、女性69万人で、2020年にはそれぞれ126万人、104万人に増加すると予測されている。年齢階級別では男女とも75歳以上の高齢がん患者の増加が顕著で、2000年では男性23%、女性25%だが、2020年にはそれぞれ39%、33%に増加すると予測されている（Fig. 9-07, Fig. 9-08）³⁾。いうまでも無く、がんは医療分野において1981年以降現在及び将来にわたって取り組まなければならない課題である。

がんの診断における画像診断技術は患者の負担を軽減するには必要不可欠になっており、低侵襲性や高感度等の点からMRIは最も有望な手段の一つである。MRIは組織特異性に乏しくPET等と比べて感度が低いため造影剤を用いた造影MRIも行われ、主に血管・血流を直接または間接的に鮮明化することでがん等の病変部の情報を得ることができる。

MRI用造影剤の研究及び応用は歴史が浅く、現在においても肝腫瘍に一部利用されている鉄コロイド製剤、血管壁を通過する細胞外液性造影剤のガドリニウムキレート化合物（Gd造影剤）が主には挙げられる程度である⁴⁾。Gd造影剤は適用部位が比較的に広いため多く利用されているが、造影効果を得るための必要投与量が多く、代謝速度が速いという欠点がある。Gdイオンはキレートで无害化されているとはいえ毒性があるため投与量を極力抑えることが好ましく、また造影剤としては撮影に必要な時間は目標組織に滞留してその後は速やかに排出される等の特性が要求されている。これらの要求から現在の造影剤開発はGdイオンに配位するキレートを鋭意工夫することで組織特異性を付与し、それと同時に滞留

が得られるようになる⁸⁾。これらの高磁場型 MRI は現在、脳機能を調査対象としており、将来において一般医療機器として利用される可能性もあるが、一方で一般医療診断は 3 T 程度で十分との意見⁹⁾もある。

今後、高齢化社会への移行に伴ってますます画像処理技術の重要性が増し、早期発見の観点からさらに微小な病変部を検出できる高感度技術が求められると予想され、安価で効果的な造影剤が開発されれば高価な高磁場型機器を用いた画像診断よりも患者にとって経済的な負担の少ない造影剤 MRI が最善の選択となりうる。そういった観点から今後の造影剤の果たす役割は非常に大きいと予想される。

9-4 まとめ

本研究は Gd イオンに配位するキレートを工夫することによってシュガーボール構造を実現し、糖鎖の構造を変えることで組織選択性を付与することを可能にし、またその独自構造により血管内に滞留して長時間の可視化及び感度向上を図るという社会ニーズの本流に沿った研究といえる。MRI 造影剤はいまだ未開発の領域を多く残している分野であり社会的な期待も大きい。本研究において効果的な造影剤を開発するとともに更に知見を集積し、静岡が今後も医療技術発展の牽引役となれるよう期待したい。

参考資料：

- 1) 静岡県：静岡トライアングルリサーチクラスター形成事業：平成 19 年 10 月
- 2) 高橋睦正：全身の MRI；南江堂（1993）
- 3) 財団法人 がん研究振興財団 「がんの統計' 07
- 4) 白石 貢一，横山 昌幸：ターゲティングを用いた MRI 造影剤．DDS 23：33-39．2008
- 5) バイエル薬品株式会社「EOB・プリモピスト注シリンジ」商品取扱説明書
- 6) 谷本 伸弘．3．MRI：造影剤の進歩．肝臓 2006；47：187-194
- 7) http://www.bri.niigata-u.ac.jp/~neuroweb/laboratory/bri_003.html
- 8) NEDO 海外レポート NO.943, 2004. 11. 4
- 9) 第 24 回日本医用画像工学会大会レポート 講演「High-Field MRI and Brain Science：高磁場 MRI による脳機能の研究—7T 時代を迎えて—」中田力（新潟大学脳研究所・統合脳機能研究センター）
http://www.innervision.co.jp/05report/2005/05r_05_09_04.html

10. 結語