

1. 生体分子イメージングと創薬・臨床画像診断

佐治英郎・小野正博・天満 敬・上田真史・木村寛之

生体分子イメージングは、生体での細胞/分子レベルの生理的・生化学的・分子生物学的なプロセス（事象）の空間的・時間的分布をインビボで画像化し、評価する方法であり、医薬品開発、臨床画像診断、さらに広くライフサイエンス研究などへの貢献が期待されている。生体分子イメージングにはいくつかの方法があるが、その中で、PET、SPECTなどの放射線を利用する方法は生体透過性、感度および定量性に優れる特徴をもつ。本稿では、この放射線を利用した生体分子イメージングの基盤となる、標的分子の分布や変化を体外から評価・イメージングできるPET/SPECT分子イメージング用分子プローブの創製とその医薬品開発、臨床画像診断への応用展開に関して、われわれの最近の研究成果を含めながら述べる。

はじめに：生体分子イメージングとは

生体は多くの分子が相互作用することによって多様な機能を営んでいる。したがって、生体の機能を解明するためには、生きて機能している状態（インビボ）の生体を対象として、その中で起こっている分子レベルでの作用を解析することが必要である。

最近進歩が著しい生体画像工学と分子・細胞生物学の成果を融合させて、生体での細胞/分子レベルの生理的・生化学的・分子生物学的なプロセス（事象）の空間的・時間的分布をインビボで画像化し、評価する方法が開発されつつある。この領域は「生体分子イメージング」と呼ばれており、ライフサイエンスの基礎研究、生体機能や病因の解明研究、臨床画像診断、生体での薬効評価、創薬研究などの分野への貢献が期待されている¹⁾²⁾（図1）。すなわち、生体分子イメージング研究

は生物学研究を具現化することによって新たな切り口で生物の体内現象を読み解く、今世紀の医学生物学の1つの大きな方向性を開拓する方法論として、活発に研究が行われている。

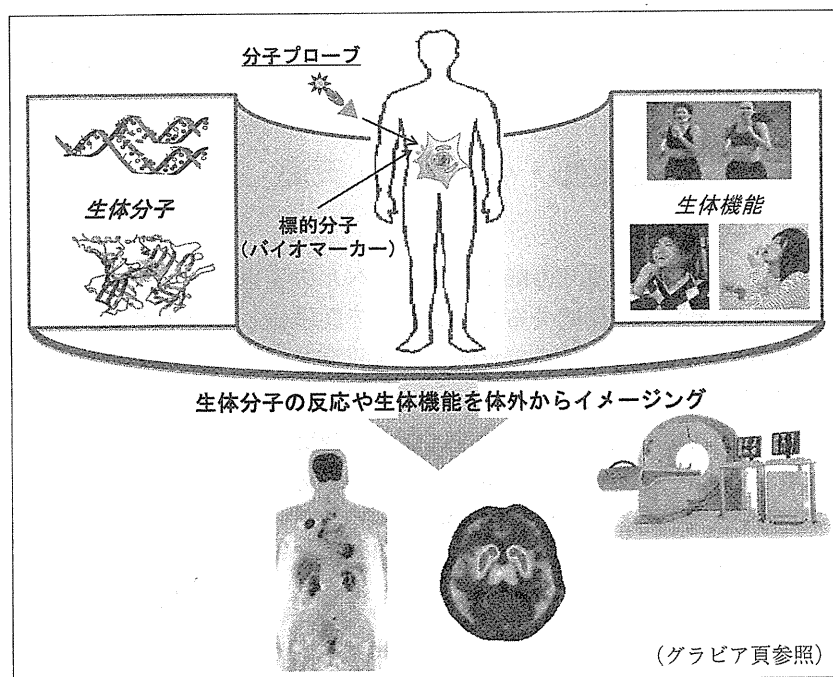
この生体分子イメージングには、PET（陽電子放射型断層撮影 positron emission tomography）、SPECT（単一光子放射断層撮影 single photon emission computed tomography）などの放射線を利用する方法（核医学分子イメージング）、核磁気共鳴現象を利用するMRI（磁気共鳴映像法 magnetic resonance imaging）、可視光、蛍光、近赤外光などの光を利用する方法（光イメージング）が主な方法として用いられている。

本稿では、放射線であるガンマ線やX線のもつ高い物質透過性、感度および定量性を活かしたPET/SPECTイメージング（分子核医学イメージング）を対象とした生体分子イメージング法の開発、特に分子プローブの創製と医薬品開発、臨床画像

key words

生体分子イメージング、分子プローブ、PET、SPECT、分子設計法、マイクロドーズ臨床試験、画像バイオマーカー、機能性ユニット結合型分子プローブ、中枢ニコチン受容体、脳βアミロイド、膵 glucagon-like peptide-1 受容体、HIF-1α

図① 生体分子イメージングの概要



診断への応用展開に関して、概要とわれわれの最近の研究成果のいくつかについて述べる。

I. 生体分子イメージングの医薬品開発、臨床画像診断への応用

1. 薬の生体内薬物動態評価

薬自身の標識体を用いて、その体内分布挙動を調べることができれば、薬の分布・動態に関するファーマコダイナミック（薬力学）、代謝プロファイルなどの情報が直接得られるとともに、作用点が明確でない場合には薬の作用点に関する情報も得ることができる。これらの情報は第1相臨床試験に入る前に、医薬品開発の最終目標であるヒトでの薬効や安全性を裏づける基礎データを直接確認できることができるため、新薬候補化合物の選択の意思決定、薬の最適投与計画の設定などに有効な情報を与えることができ、医薬品開発が時間と費用の観点から効率的に進むことが期待されている。このために、候補化合物自身の PET/SPECT 核種標識体を合成し、それが物質量的に微量なものであることを利用して、これをヒトに投与し、その体内動態情報を得る方法が用いられて

いる。この方法はマイクロドーズ臨床試験（ヒューマンマイクロドージング）と呼ばれ、2008年に厚生労働省からこの試験のためのガイダンスが出され、開始されている。

2. 製剤の生体内薬物動態評価

核医学イメージング法により DDS を評価する方法は drug delivery imaging (DDI) と呼ばれている。この方法は、上記の薬自身の標識体を用いる代わりに、製剤の標識体を用いるものであり、DDS を含めて、製剤の分布動態の評価を可能とする。特に、現在ナノ材料を用いた DDS が注目されていることも関係して、従来よりも微細なレベルでの動態に関する情報を得ることができる分子イメージング法の利用が注目されるところである。

3. 作用点への薬の分布、作用状態のインビボ評価

薬は、その作用点である酵素、トランスポーター、レセプターなどと相互作用して、その薬理効果を示す。そのため、対象となる酵素、トランスポーター、レセプターなどへの分布・結合などの分子間相互作用のインビボでの測定は、薬の作用をインビボ、分子レベルで評価でき、それは薬物の効果を理解し、また最適投与量を設定するうえ

で非常に有効な情報となる。

そこで、薬理効果を起こす標的となる分子と特異的に相互作用する分子プローブを指標（画像バイオマーカー）として用いれば、医薬品あるいはその候補化合物を投与した場合に、それらが分子プローブと標的分子との結合を競合し、その結果、分子プローブの標的分子存在部位での集積率が低下するので、その低下状態から医薬品あるいはその候補化合物の標的分子への結合の有無、さらにその結合状態を知ることができる。これにより、薬の受容体占有率の把握、薬効評価、さらには新しい標的部位の発見などにもつながることが期待される。

4. 生理機能のインビボ評価

対象とする生理・生化学・薬理学的な反応に関与する放射性化合物を解析用プローブとして用いれば、その体内挙動を測定することによって、関与する生体機能を定量的に評価できる。これは後述の核医学画像臨床診断の基本であるが、このプローブを指標（画像バイオマーカー）として用いることにより、薬投与時の生体機能の変化を測定でき、薬による治療効果をインビボで直接定量的に評価できる。

5. 疾患の質的診断のための臨床画像診断

対象とする生理・生化学・薬理学的な反応に関与する放射性化合物を解析用プローブとして用いれば、その体内挙動を測定することによって、関与する生体機能を定量的に評価でき、その変化から疾患の質的診断（機能診断）が可能となる。臨床画像診断において、X線診断、MRI、超音波診断などの形態的診断法とは異なり、この機能診断が可能とすることが核医学画像診断法の特徴である。

II. 生体分子イメージングプローブの創製

1. PET/SPECT分子イメージング用放射性分子プローブの基本的条件

生体分子イメージングの研究を展開していくためには、①イメージングの標的となる、生理作用および病態に関わる生命現象のプロセスに重要な役割を果たす分子（バイオマーカー）の探索、②この標的に特異的に相互作用して、標的分子の分

布や変化を体外からイメージングできる化合物（分子プローブ）の創製、③生体内での分子プローブの分布や変化を高感度・高解像力でイメージングできるイメージング機器の開発の3つが基本構成要素として必要であり、各基本構成要素にはそれぞれ必要条件がある。

その中で、分子プローブ、特にPET/SPECT核医学イメージングのための分子プローブに対する基本的な必要条件には、①短半減期で適切なエネルギーをもつガンマ線（X線）のみ放出する核種を標識核種とすること、②イメージングの対象となる標的への高い親和性・特異性を有すること、③放射性核種の半減期に応じて、短時間内に合成でき、収率（放射化学的収率）が高いこと、④高い検出感度が得られ、生体への生化学・薬理作用を発現しないように比放射能が高いこと、⑤放射性核種の半減期に応じて、短時間内に標的部位への移行を達成すること、⑥標的部位以外の部位にはできる限り分布または残存せず、高い標的/非標的比が得られること、⑦標的の評価対象機能を分布動態のデータから定量評価ができること、などがある。

基本となる放射性核種に関しては、体外からの効率よい放射能検出と被験者への被曝低減の観点から、体外から高感度で検出できるガンマ（X）線を放出し、生物学的影響の強い α 線や β 線を放出しないこと、信頼性あるデータが収集できる範囲内で半減期は短いこと、高感度測定に適した放出放射線のエネルギーを有すること（SPECT：100～200keV、PET：511keV）が基本条件である。実際に核医学イメージングに用いられている放射性核種は、上記の基本条件に加え、元素の特性、化合物合成の時間的な観点、使用現場での製造を含めた入手の容易性・経済性などから、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を中心に、 ^{111}In 、 ^{64}Cu 、 ^{68}Ga などが対象となっている（表1）。ただし、これら核種は、それぞれの元素の性質が異なるため、分子プローブを設計するうえでは、それぞれの核種の特徴を生かしたプローブの創製が必要である。

2. 機能性ユニット結合型分子プローブ

従来のイメージングプローブという概念は、目的とする性質を有する化合物の構成元素の1つを

表① 放射性分子プローブに用いられている主な放射性核種の物理的性質

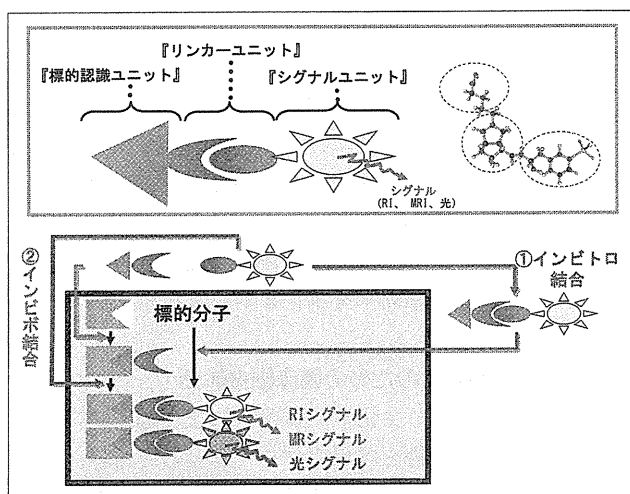
核種	半減期	崩壊形式	主な γ 線エネルギー (keV)	断層画像撮影装置
^{11}C	20.4 m	β^+	511	PET
^{13}N	9.96 m	β^+	511	PET
^{15}O	122 s	β^+	511	PET
^{18}F	110 m	β^+	511	PET
^{64}Cu	12.7h	β^+ , EC	511	PET
^{67}Ga	77.9 h	EC	93,185,300	SPECT
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6.01 h	IT	141	SPECT
^{111}In	2.81 d	EC	172,247	SPECT
^{123}I	13.2 h	EC	159	SPECT
^{201}Tl	73.6 h	EC	135,167*	SPECT

β^+ : β^+ 壊変 (ポジトロン壊変), EC: 軌道電子捕獲, IT: 核異性体転移, s: 秒, m: 分, h: 時間, d: 日
*測定の対象となる放射線は Hg の特性 X 線 (69,70,80 keV) である。

放射性同位元素で置換したという、単に標識化合物として捉えられるのが一般的であった。これに対しわれわれは、イメージングプローブは新たに設計する分子であり、合理的に効率よく設計できるものであるという観点に立って、1つのプローブ(分子)を「標的認識ユニット」,「リンカーユニット」,「シグナルユニット」の各ユニットの集合体として捉える「機能性ユニット結合型分子プローブ」という新概念に基づいて分子プローブ設計を行っている⁹⁾(図②)。この方法では、「標的認識ユニット」,「シグナルユニット」に対して、それぞれイメージング対象に発現している標的分子、利用する撮像装置に応じて、最適な各ユニットを選択することで、種々の標的分子およびイメージング装置に対応可能な汎用性の高い分子プローブ設計が可能となる。さらに、血液を含めて非標的臓器・組織からのシグナルのクリアランスが遅い場合、あるいは標的分子、組織への移行が遅い場合には、「標的認識ユニット」と「クリアランスの速いシグナルユニット」のカップリングをインビボで行うことにより体内動態を制御し、シグナルユニット分子の投与早期での高コントラスト画像の取得を実現することもできる。

この分子設計の概念は、最近注目されている抗体などのタンパク質や生理活性ペプチドを母体と

図② 機能性ユニット結合型分子プローブの概念



する分子プローブの設計に有効であることは勿論、概念として有機低分子化合物の場合にも有効である。以下に4つの代表的な例を示すが、それ以外に、この分子設計の概念を用いて、不安定性動脈プラークや腫瘍などを対象とした低分子から抗体などの高分子までの多くの分子プローブの開発にも成功している⁹⁾⁻¹⁵⁾。

3. 生体分子イメージングプローブの開発

(1) 脳内ニコチン様アセチルコリン受容体 (nAChR) イメージング用放射性分子プローブの創製と nAChR のインビボ解析

脳内に存在するニコチン性アセチルコリン受容体 (ニコチン受容体: nAChR) は、記憶・学習・

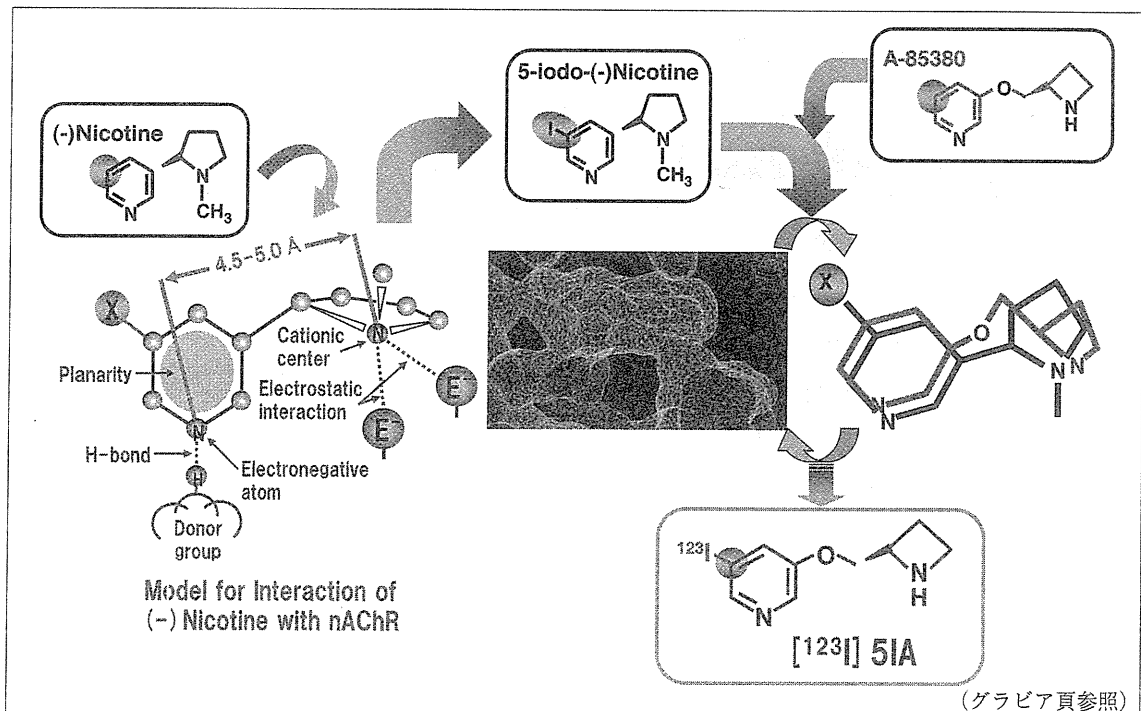
認知などの高次脳機能に関与するのみならず、抗不安・鎮痛・神経保護作用発現にも関わることから、脳nAChの果たす生理機能、脳神経疾患や喫煙との関連性などを解明するために、ヒトの脳内nAChRの非侵襲的な生体イメージング解析に興味をもたれている。

そこでわれわれは、上記のII, 1に記した条件を考慮し、さらにニコチンおよびヨード誘導体（ヨードニコチン）に関するnAChR親和性の検討、脳移行性を含めた体内分布動態に関する検討、ニコチン、ヨードニコチン、A85380の三次元的な構造の重ね合わせ、それらの化合物のnAChRへの結合に関する立体化学的考察などをもとに、A85380を母体化合物（標的認識ユニット）として、そのピリジン環の5位の炭素の部分（ポケット）があることを認め、このA85380のピリジン環の5位の炭素に¹²³I（シグナルユニット）をC-I結合形成（リンカーユニット）により導入した5-iodo-A85380 (5IA)を設計した(図③)。そこで、5IAを合成し、そのnAChRへの親和性をイ

ンビトロのラジオレセプターアッセイで評価したところ、5IAはA-85380と同等、ニコチンよりも10倍程度高い親和性を有することを認めるとともに(Ki(nM): A-85380=0.38, 5IA=0.37, ニコチン=2.71), その結合は $\alpha_4\beta_2$ サブタイプへの選択性にも優れることを見出した。さらに、トリプチルスズ誘導体と¹²³I]NaIとの反応により、高い比放射能体(数Ci/mol以上)を高収率で合成することに成功した¹⁶⁾。

生成した¹²³I]5IAをマウス、ラットおよびコモンマーモセットに投与して体内での分布を検討した結果、種差なく、脳へ高く取り込まれ、また脳内ではnAChR密度の高い視床への集積が最も高く、受容体密度の低い小脳への集積が最も低くなり、脳内での局所集積量はnAChRの密度分布と高く相関することを認めた。そこで安全性を確かめた後、健常人に¹²³I]5IAを投与して脳のイメージングを行ったところ、投与後速やかに血流に応じて脳内に移行し、その後時間とともにnAChRに結合していない部分から放射能が消失し、次第にニコチン受容体密度に応じたイメージとなり、

図③ 脳ニコチン様アセチルコリン受容体 (nAChR) イメージング用放射性分子プローブ [¹²³I]5IA の分子設計



投与約1時間以降に明瞭なnAChRのイメージを得ることに成功した^{17),19)}(図④A)。

この放射能の脳内各部位での集積を定量解析するために「血管」と「脳の各領域」にコンパートメントを設定し、血中放射能と脳の各領域の放射能のデータをもとに2コンパートメント2パラメータモデルに基づく速度論解析を行い、¹²³I]5IAの分布容積を算出した。その結果、イメージングから定量解析して得られた分布容積(k1/k2)は剖検脳で測定されたヒト脳ニコチン受容体密度と非常に高い正の相関を示し、¹²³I]5IAイメージの定量解析により求めた分布容積はニコチン受容体密度を定量的に評価できることが示された¹⁹⁾(図④B)。

喫煙が与えるニコチン受容体密度への影響については、動物実験や剖検脳での検討において、喫煙によりニコチン受容体密度が増加し、禁煙によって元のレベルに回復することが報告されているが、生きたヒトでの変化についてはこれまで明らかとなっていなかった。そこで、喫煙者に対して

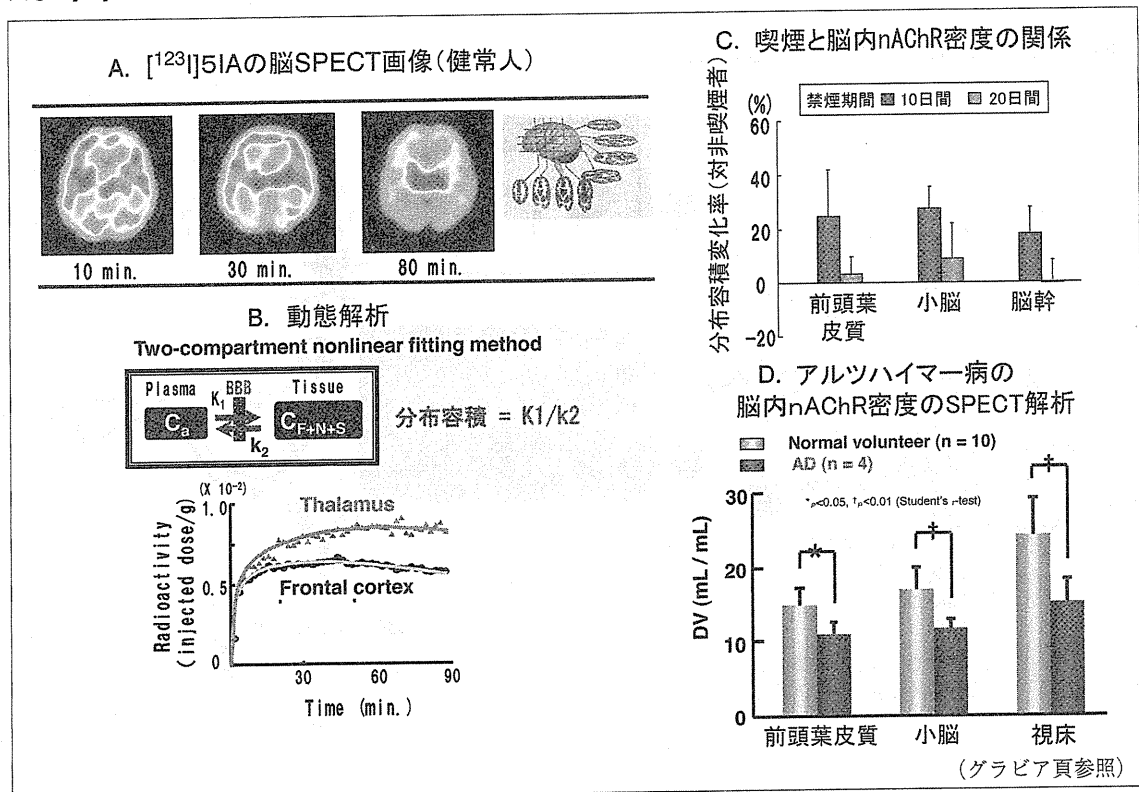
脳の¹²³I]5IAの核医学イメージングを行い、得られたデータに基づいて上記のコンパートメント解析により喫煙者の脳内ニコチン受容体密度を定量し、非喫煙者と比較した。その結果、喫煙者(1日平均15本以上、喫煙歴6年以上)では脳内ニコチン受容体密度が約25%増加していること、また3週間程度の一定期間の禁煙により脳内ニコチン受容体密度は非喫煙者と同等のレベルに戻ることを見出した¹⁹⁾(図④C)。

また、¹²³I]5IAを用いて、疾患でのAChRの変化についても検討し、アルツハイマー病では視床を中心に脳全体で、またパーキンソン病では脳幹や前頭葉を中心にAChRの密度が低下していることを見出した²⁰⁾(図④D)。

(2) 脳βアミロイドイメージング用分子プローブの創製

近年の急速な高齢化に伴い、アルツハイマー病(AD)をはじめとする認知症患者の増加が大きな社会問題の1つになっている。現在、ADの確定

図④ ¹²³I]5IAによるヒトでのnAChRイメージングとそれによるnAChR機能のin vivo解析



診断は死後脳の病理学的所見に委ねられており、重篤な脳障害が生じる前の早期段階でADを診断することは困難となっている。このような状況下、ADの早期診断に対する社会的要求は高く、その早急な開発が望まれている。

ADの特徴的病理学的変化として、老人斑の沈着と神経原線維変化の出現が知られている。前者の主構成成分は β シート構造をとったアミロイド β タンパク質(A β)であり、後者は過剰リン酸化されたタウタンパク質である。特にA β の蓄積はAD発症過程の最も初期段階より始まることから、脳内A β の検出がADの早期診断につながる可能性がある。さらにA β 生成・沈着の過程と神経細胞毒性発現との関係についてもまだ不明である。そこで、このようなAD発症とA β との関係の解明、非侵襲的かつ信頼性と再現性に優れたADの早期診断、さらにはA β 生成・沈着阻害あるいはA β 除去を標的とするAD治療薬開発のための画像バイオマーカーとしての利用などを目的として、AD脳内に沈着する老人斑アミロイドを体外から検出する放射性分子プローブの開発を計画した。

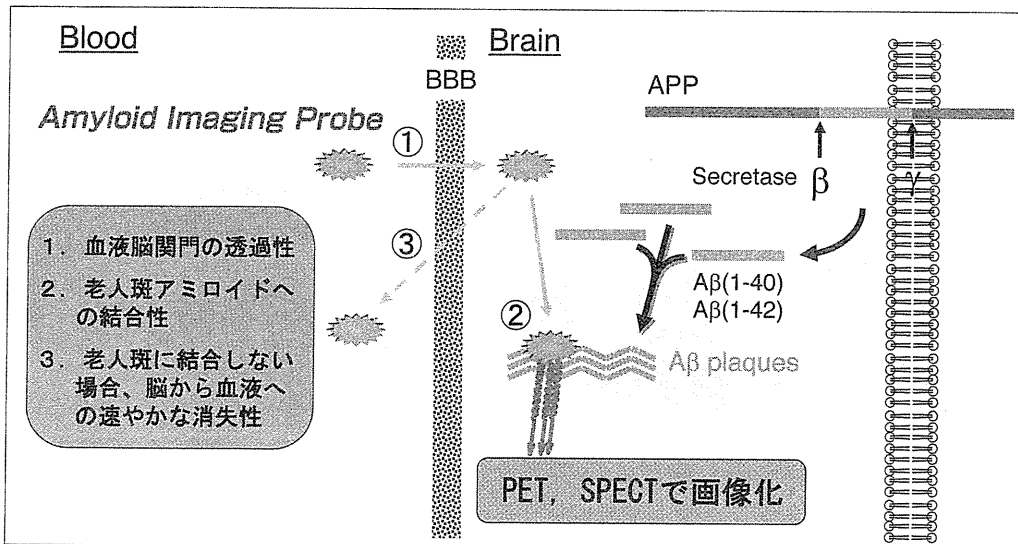
脳内に蓄積したA β を体外より画像化するための放射性分子プローブには、①生体内に投与されたプローブが血液脳関門を透過し、脳組織内へ移

行すること、②脳移行後にA β へ選択的に結合すること、③A β の画像精度を向上させるために、脳内移行後に正常脳部位から血液中に可能な限り速やかに消失すること、が必要である(図5)。

これまでにA β 蛍光染色試薬であるコンゴレッドおよびチオフラビンTの誘導体を中心に検討され、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{GE-067}$ (flutemetamol)、 $[^{18}\text{F}]\text{BAY94-9172}$ (florbetaben)、 $[^{18}\text{F}]\text{AV-45}$ (florbetapir)が開発され、臨床検討がなされている。

われわれも、チオフラビンTの類似構造を有するフェニルベンゾフラン、自然界に広く存在するフラボノイドを基本骨格とするPET用分子プローブの開発評価を行ってきた^{21)~23)}。その結果、これらの化合物はいずれもA β への高い結合性とマウス脳への移行性を示した。さらに、A β 結合性と動態に関する最適化研究を行った結果、ピリジルベンゾフランを母核(標的認識ユニット)とする ^{18}F 標識プローブ($[^{18}\text{F}]\text{FPYBF-2}$)(^{18}F はシグナルユニット)の開発に成功し、それは現在最も有効性が高いと評価されている $[^{18}\text{F}]\text{AV-45}$ と同等あるいはそれ以上の性質を有することを見出した²³⁾(図6A)。すなわち、 $[^{18}\text{F}]\text{FPYBF-2}$ は、A β (1-42)凝集体を用いた結合実験を行ったところ、阻害定数が2.4 nMと非常に高い結合性を有することが示された。 ^{18}F 標識を行い、正常マウスにおける体内放

図5 脳 β アミロイドイメージング用分子プローブの分子設計の条件



射能分布を検討したところ、投与早期の高い脳移行性とその後の速やかなクリアランスを示した。さらに、アミロイド前駆タンパク質を過剰発現させたトランスジェニックマウス (Tg2576マウス) に投与後、脳切片を作製し、切片上の放射能をオートラジオグラフィ法により検出したところ、野生型マウスには確認されない多くの放射能スポットが観察された。また、この放射能スポットは、 $A\beta$ の蛍光染色試薬であるチオフラビンSの蛍光染色位置とも一致したことから、 $[^{18}\text{F}]\text{FPYBF-2}$ は生体内に静脈投与後、 $A\beta$ へ結合することが明らかとなった (図6B)。また、AD患者の脳切片を用いたインキュベーション実験でも同様な結果が得られた (図6C)。これらの結果から、今後本プローブの臨床展開が期待される。

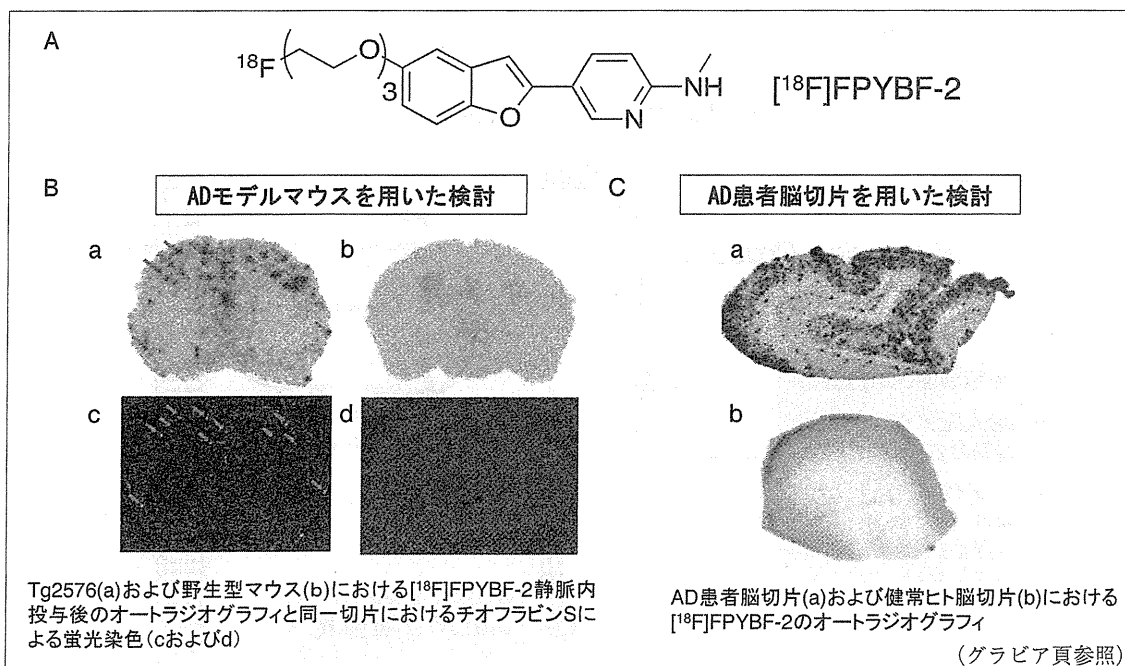
(3) 膵 β 細胞イメージング用放射性分子プローブの創製

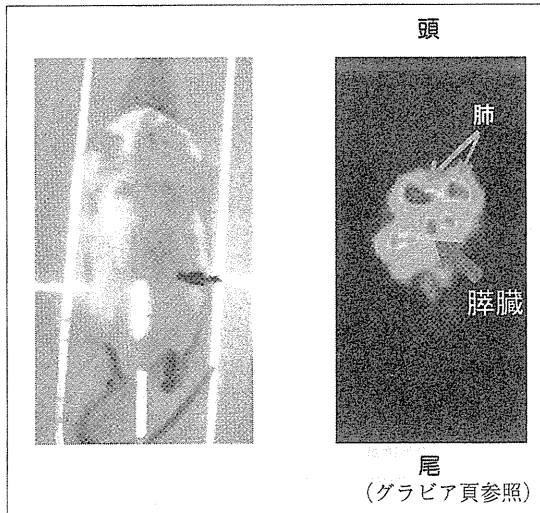
日本国内の糖尿病患者とその予備群は2006年の段階で合計1870万人と推計されており、罹患数は増加し続けている。現在のところ、糖尿病は空腹時高血糖と経口糖負荷試験(OGTT)での慢性高血糖の持続を確認して診断されているが、血糖

値の判定そのものは糖尿病という病気の診断とは異なるとされ、境界型と呼ばれる値を示す場合、糖尿病と確定的な診断が下せず、早期診断ができない。さらに近年、軽度の高血糖時にインスリンを分泌する膵 β 細胞量が減少していること、および膵 β 細胞は過度の障害を受けない限り再生する機構があることが報告されており、膵 β 細胞数が減りはじめた直後にそれを捉え、適切な介入を行うことができれば、膵 β 細胞数の回復・維持による糖尿病発症予防が可能となりうる。

そこでわれわれは、京都大学医学研究科糖尿病・栄養内科の稲垣暢也教授と共同して、膵 β 細胞イメージング様分子プローブの開発を試みた。このために、イメージングの標的として、膵 β 細胞で高密度に発現し、膵臓の近傍でイメージング上の障害となる肝臓や胃での発現がみられない glucagon-like peptide-1 受容体 (GLP-1R) を選択し、この GLP-1R に高い親和性が報告されているペプチド性リガンドである Exendin-4 を母体 (標的認識ユニット) とする ^{18}F 標識 Exendin (9-39) 誘導体を分子プローブとして設計することとした²⁹⁾ (図7)。すなわち、Ex (9-39) において、ア

図6 $[^{18}\text{F}]\text{FPYBF-2}$ (分子プローブ) による脳 β アミロイドイメージング



図⑧ $[^{125}\text{I}]\text{IB12-Ex}$ (9-39) の SPECT 画像 (マウス)

(9-39) の膵臓集積は GLP-1R への結合によるものであることを認めた。以上、膵β細胞イメージングの PET 用プローブとして $[^{18}\text{F}]\text{FB40-Ex}$ (9-39)、SPECT 用プローブとして $[^{125}\text{I}]\text{IB12-Ex}$ (9-39) を開発することに成功し、現在、臨床研究を実施するために、安全性・毒性試験を行っている。

(4) 悪性腫瘍の HIF-1 α 存在領域イメージングプローブの創製

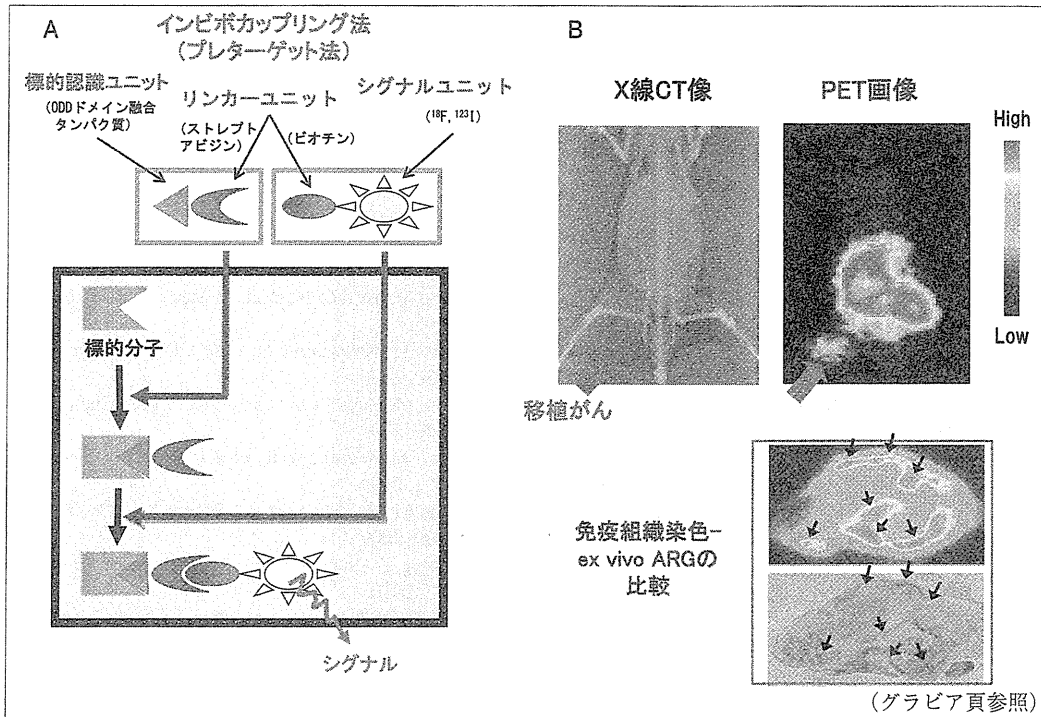
悪性腫瘍を対象とした分子イメージングプローブであるグルコース誘導体 ^{18}F -FDG が、腫瘍の病期診断、再発・転移診断など、主として腫瘍の存在の有無やサイズを評価するために用いられている。一方で、浸潤・転移能や治療反応性など、腫瘍の性質は非常に多様性に富むことが知られており、腫瘍の性状把握、さらには質的診断ができる臨床画像診断のための分子イメージングプローブの開発がポスト FDG として期待されている。

HIF-1 α は低酸素領域でのみ安定に存在する転写因子であり、糖代謝・血管新生・浸潤・転移に関与する種々のタンパク質発現を亢進させて腫瘍の悪性化や治療抵抗性に関与することが知られていることから、腫瘍内での HIF-1 α 存在量やその局在を同定できる分子プローブが開発できれば、腫瘍の性状把握、悪性度診断、予後予測などに有用な情報を得ることが可能となる。もっとも、HIF-1 α は生体組織が酸素不足を感じる生物学的

低酸素領域に存在しており、その領域は酸素分圧が 10 mmHg 以下のいわゆる物理的低酸素領域と完全には一致せずに組織によって異なることから、HIF-1 α 存在領域イメージングプローブはこれまでに開発されている物理的低酸素領域イメージングプローブとは異なる情報を与えることが期待される。そこでわれわれは、この HIF-1 α 存在領域イメージングプローブの開発を計画した。

HIF-1 は α サブユニット (HIF-1 α) と β サブユニットからなり、HIF-1 α は通常酸素環境下では分解される一方、低酸素環境下では安定に存在することで転写活性を調節している。そこでわれわれは、HIF-1 α 存在領域のイメージングプローブの開発にあたり、この HIF-1 α の分解機構に着目して HIF-1 α と同じメカニズムで分解・安定化の制御を受けるプローブを開発することとした。その分子設計の概念を図⑨A に示す。すなわち、HIF-1 α 分子の中で通常酸素環境下での分解に関与する酸素依存的分解配列 (oxygen-dependent degradation domain: ODD) (標的認識ユニット) に、高分子ペプチドの細胞膜透過を促進する低分子ペプチド (protein transduction domain: PTD) および、放射性ビオチン誘導体が特異的に結合できるストレプトアビジン (SAV) 単量体 (リンカーユニット) を結合させた新規タンパク質 PTD-ODD-SAV (POS) を構築する。この POS を生体に投与すると、POS は通常酸素状態にある組織・臓器では分解し、低酸素環境下では安定に存在することとなる。そこで、この低酸素環境下組織でのみ POS が存在している状態で、POS の SAV と特異的に結合する放射標識ビオチン誘導体 [PET 用として (4- $[^{18}\text{F}]\text{fluorobenzoyl}$) norbiotinamide; ^{18}F -FBB, SPECT 用として (4- $[^{125}\text{I}]\text{iodobenzoyl}$) norbiotinamide; ^{125}I -IBB] (ビオチン部分は「リンカーユニット」、 ^{18}F および ^{125}I 部分は「シグナルユニット」) を投与すると、特異性高く結合するストレプトアビジンとビオチンとの結合により、 ^{18}F -FBB または ^{125}I -IBB は POS に特異的に結合して POS が存在している領域のみに存在することとなり、HIF-1 α 存在領域を特異的にイメージングすることができることとなる (インビボカップリング法)。

図9 悪性腫瘍における HIF-1 α 存在領域の分子イメージングプローブ (*in vivo* 結合型) の分子設計概念とそれによる腫瘍移植動物でのイメージング



そこで POS, ^{18}F -FBB, ^{125}I -IBB をそれぞれ開発し、まず POS を担癌マウスに投与し、次いで 24 時間後に ^{18}F -FBB または ^{125}I -IBB を投与したところ、その投与 3 時間後において腫瘍に集積した放射能は POS 非投与群 (^{18}F -FBB または ^{125}I -IBB のみ投与群) の 20 倍以上となり、明瞭な腫瘍のイメージングに成功した³⁰¹⁻³²² (図9 B)。また、その集積は過剰量のビオチン投与によって抑制されたことから、 ^{18}F -FBB または ^{125}I -IBB が所期のとおりに、POS の SAV 部分とインビボでカップリングすることが示された。さらに、その時のマウスの切片を作製してオートラジオグラフィを行ったところ、放射能集積量および局在が HIF-1 転写活性や存在領域と一致することを認めた³。さらに、今回開発したインビボカップリング法は、短半減期核種を利用する核医学分子イメージングにおいて、HIF-1 α 存在低酸素領域イメージングだけでなく、非特異的集積部位からの消失が遅い抗体や高分子化合物、ペプチドなどの場合にも有効なイメージング法であることを明らかにした。

142

おわりに

生体分子イメージングは、医薬品開発、臨床画像診断に極めて有効な手法になると期待され、実際有効例も多く報告されつつあり、さらには実用展開も図れている。この手法は、生理状態および疾患時での分子の活動情報を可視化して、疾患の分子機構と医薬品の標的を含めて治療の標的とを結びつけ、医薬品開発や治療に還元することを可能とする。放射性分子プローブを用いる核医学イメージングは現在臨床での分子イメージングの中心となっているが、今後は、核医学、MRI、X線、光などの手法を組み合わせるマルチモダリティによって総合的な分子の情報を得ることが、分子イメージングを医薬品開発、診断・治療評価などの分野にさらに広く展開させていくためには重要となるであろう。実際、われわれも光イメージングや MRI のための分子プローブの開発も行い、その有効性を示している^{25) 33) -35)}。さらに、われわれが提案する「機能性ユニット結合型分子プ

ローブ」という分子プローブ設計の概念は、適切な標的分子を把握しうる「標的認識ユニット」および各モダリティに対応した「シグナルユニット」を組み合わせることで、種々の分子プローブを効

率よく開発できる分子設計法であることから、今後マルチモダリティによる総合的な分子イメージングを展開していくために必要な分子プローブの開発に有効なものとなると期待される。

参考文献

- 1) Weissleder R, Mahmood U : Radiology 219, 316-333, 2001.
- 2) Thakur M, Lentle BC : Radiology 236, 753-755, 2005.
- 3) Rudin M, Weissleder R : Nat Rev Drug Discov 2, 123-131, 2003.
- 4) Hargreaves RJ : Clin Pharmacol Ther 83, 349-353, 2008.
- 5) Weber WA, Czernin J, et al : Nat Clin Practice Oncol 5, 44-54, 2008.
- 6) Lappin G, Garner RC : Nat Rev 2, 233-240, 2003.
- 7) Saleem A, Harte RJ, et al : J Clin Oncol 19, 1421-1429, 2001.
- 8) 佐治英郎 : 創薬研究への分子イメージング応用 (佐治英郎編), メディカルドゥ, 37-46, 2010.
- 9) Ogawa M, Ishino S, et al : J Nucl Med 45, 1245-1250, 2004.
- 10) Ogawa K, Mukai T, et al : J Nucl Med 47, 2042-2047, 2006.
- 11) Ishino S, Mukai T, et al : J Nucl Med 49, 1677-1685, 2008.
- 12) Ono M, Ikeoka R, et al : ACS Chemical Neuroscience 1, 598-607, 2010.
- 13) Ono M, Ikeoka R, et al : ACS Med Chem Lett 1, 443-447, 2010.
- 14) Temma T, Ogawa Y, et al : J Nucl Med 51, 1979-1986, 2010.
- 15) Kuge Y, Takai N, et al : Eur J Nucl Med Mol Imaging 37, 2093-2104, 2010.
- 16) Saji H, Ogawa M, et al : Ann Nucl Med 16, 189-200, 2002.
- 17) Ueda M, Iida Y, et al : Ann Nucl Med 18, 337-344, 2004.
- 18) Mamede M, Ishizu K, et al : J Nucl Med 45, 1458-1470, 2004.
- 19) Mamede M, Ishizu K, et al : J Nucl Med 48, 1829-1835, 2007.
- 20) Oishi N, Hashikawa K, et al : J Neurol Sci 256, 52-60, 2007.
- 21) Ono M, Yoshida N, et al : J Med Chem 48, 7253-7260, 2005.
- 22) Ono M, Kawashima H, et al : J Med Chem 49, 2725-2730, 2006.
- 23) Ono M, Hayashi S, et al : Bioorg Med Chem 17, 2069-2076, 2009.
- 24) Ono M, Watanabe R, et al : J Med Chem 52, 6394-6401, 2009.
- 25) Ono M, Hayashi S, et al : Bioorg Med Chem 17, 7002-7009, 2009.
- 26) Cheng Y, Ono M, et al : ACS Med Chem Lett 1, 321-325, 2010.
- 27) Cheng Y, Ono M, et al : Bioorg Med Chem Lett 20, 6141-6144, 2010.
- 28) Ono M, Cheng Y, et al : J Med Chem 54, 2971-2979, 2011.
- 29) Mukai E, Toyoda K, et al : Biochem Biophys Res Commun 389, 523-526, 2009.
- 30) Kudo T, Ueda M, et al : J Nucl Med 50, 942-949, 2009.
- 31) Ueda M, Kudo T, et al : Eur J Nucl Med Mol Imaging 37, 1566-1574, 2010.
- 32) Kudo T, Ueda M, et al : Mol Imaging Biol, Sep 14, 2010.
- 33) Ono M, Ishikawa M, et al : Bioorg Med Chem Lett 20, 3885-3888, 2010.
- 34) Shimizu Y, Temma T, et al : Cancer Sci 102, 1897-1903, 2011.
- 35) Sano K, Temma T, et al : Mol Imaging Biol 13, 1196-1203, 2011.

参考ホームページ

- ・京都大学大学院薬学研究科病態機能分析学分野
<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/byotai/>
- ・Society of Molecular Imaging
<http://www.molecularimaging.org/>
- ・Academy of Molecular Imaging
<http://www.ami-imaging.org/>
- ・日本分子イメージング学会
<http://www.molecularimaging.jp/>
- ・Society of Radiopharmaceutical Sciences
<http://www.srsweb.org/>
- ・放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター
<http://www.nirs.go.jp/research/division/mic/index.html>
- ・理化学研究所分子イメージング研究プログラム
<http://www.cdb.riken.jp/mirp/>

佐治英郎

1974年 京都大学薬学部卒業
 1976年 京都大学大学院薬学研究科博士課程中退
 1977年 京都大学医学部助手
 1980年 米国ワシントン大学研究助手
 1988年 京都大学薬学部助教授
 1996年 同教授
 1997年 京都大学大学院薬学研究科教授 (配置換)
 2006年 京都大学放射性同位元素総合センター長 (併任)
 2008年 京都大学副理事 (併任)
 2010年 京都大学大学院薬学研究科長

2. 冠動脈プラークの分子イメージング

京都大学大学院薬学研究科病態機能分析学分野教授 佐治英郎

同 病態機能分析学分野 天満 敬

key words molecular imaging, atherosclerosis, plaque, PET, SPECT, nuclear medicine, FDG, LOX, apoptosis, MMP

動 向

冠動脈において、動脈硬化病巣に脂質が沈着してできる不安定プラーク（粥腫）が破綻すると、血栓形成、血管内腔の狭窄・閉塞という一連の病態を引き起こし、急性冠症候群の原因となる。したがって、不安定プラークを検出することは臨床的に重要であり、そのためには形態的情報と質的情報（生化学、細胞生物学的変化に関する情報）とを得ることが有効である。これまでに、CT、MRIなどの進歩により解像力の高い形態学的な情報が得られるようになってきている。そこで、最近急速に発展してきた、細胞/分子レベルの生化学・細胞生物学的なプロセス（事象）の空間的・時間的分布をin vivoで画像化する分子イメージングを用いて不安定プラークの質的情報を得、これを上記の形態情報と組み合わせることにより、不安定プラークの優れた診断が可能となることが期待されている¹⁻⁴⁾。

A. 動脈硬化プラークと分子イメージング

動脈硬化病巣には脂質が沈着してできるプラーク（粥腫）が認められるが、このプラークには、破綻しにくい安定なもの、破綻しやすい不安定

なものが存在する。不安定プラークは、プラークの破綻、血栓形成、血管内腔の狭窄・閉塞という一連の病態を引き起こし、急性冠症候群や脳塞栓症の原因となる¹⁾（図1）。したがって、不安定プラークを特異的に検出することができれば、急性冠症候群や脳塞栓症に繋がる動脈硬化の臨床診断、動脈硬化の治療効果の評価、梗塞性疾患発症の予防的治療を行うことが可能となる。

この不安定プラークの特徴として、①脂質に富む柔らかな粥腫があること、②線維性被膜が脆弱化していること、③マクロファージなどの炎症性細胞が浸潤しているなどのことが挙げられる（図1）。これに対し、安定プラークでは線維性組織が発達し内膜の肥厚は認められるものの、粥腫も小さく、線維性被膜も厚く、マクロファージの浸潤はほとんどない。

現在、一般的に行われているX線CTによる冠動脈造影では、血管の狭窄度を測定することが可能である。しかし、動脈硬化性病変部では動脈硬化の初期には血管内腔が保たれて冠血管体が外側に向かって代償性に拡大し、動脈硬化が全血管面積の約40%を超えると内腔の狭小化が始まるとい、血管自体の代償性拡大が起こることが知られている。したがって、軽度の動脈硬化は冠動脈

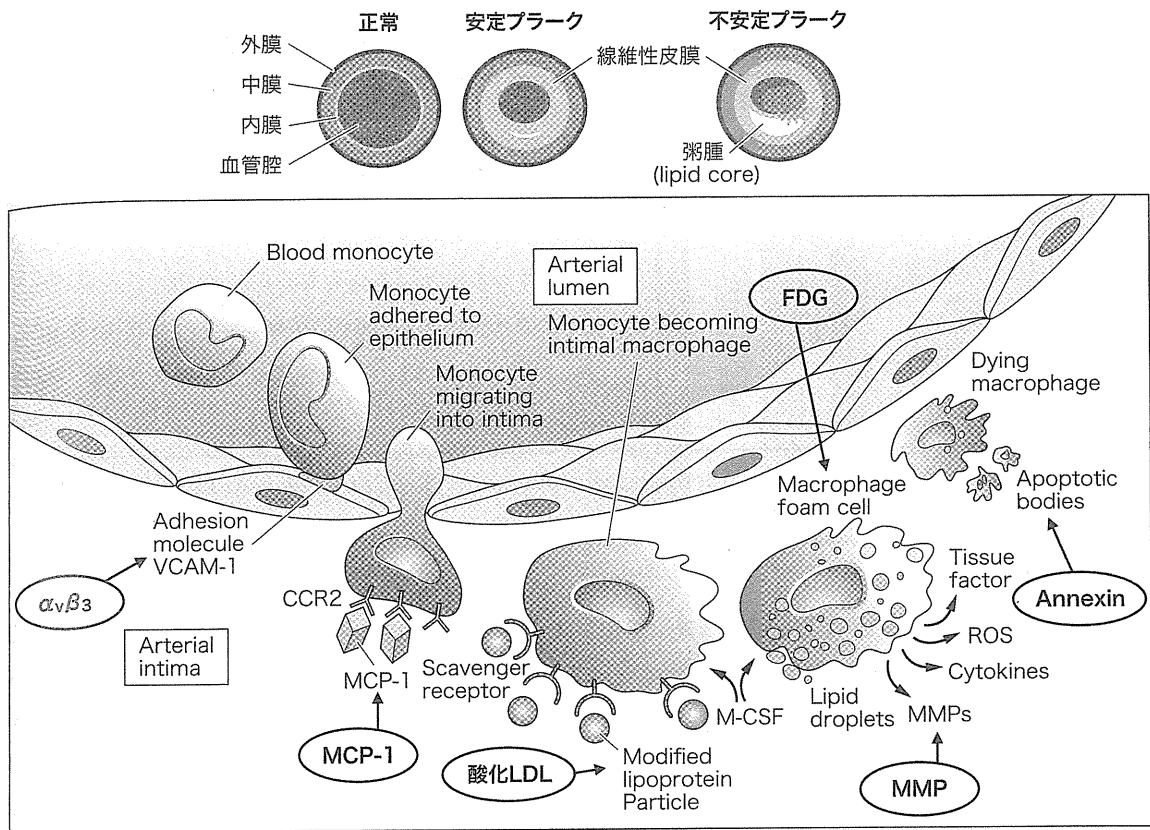


図1 動脈硬化プラークの形成と破壊過程とそれに関与する因子 (文献1より改変)

造影で評価できない。また、急性心筋梗塞に至った病変の約70%は狭窄率50%以下の病変であり、梗塞責任病巣の80~90%は狭窄率70%以下であるとの報告もある。これらのことから、動脈の狭窄度よりもむしろ病変部に存在するプラークの質を診断して不安定か安定かを見極めることが、早期診断、早期治療のために重要と考えられる。最近、超音波診断法やMRIといった形態学的診断法による不安定プラークの検出が試みられているが、その性状に関する鑑別は熟練を必要とし、また、定量的に不安定性を評価するには至っていない。これに対し、PET (positron emission tomography), SPECT (single photon emission computed tomography) 等の核医学画像法を用いれば、不安定プラークの機能変化を把握するこ

とができ、その質的診断が可能となると考えられる。

一方、最近、進歩が著しい生体画像工学と分子・細胞生物学の成果を融合させて、生化学・生物学・臨床診断・治療に適用するために細胞/分子レベルの生化学・細胞生物学的なプロセス(事象)の空間的・時間的分布をin vivoで画像化する、「分子イメージング」という領域が開拓され、ライフサイエンスの基礎研究、生体機能や病因の解明研究、創薬研究などへの貢献とともに、臨床診断分野への応用が疾患の質的診断に繋がるものとして期待されている。

そこで、動脈硬化プラークの臨床診断の分野においても分子イメージングによる質的診断が期待され、PET, SPECT等の核医学画像法を中心に、

炎症および血管リモデリングに関与するマクロファージの代謝活性や表面に存在するスカベンジャー受容体, 蛋白分解酵素 (MMPなど), 酸化LDL, 血管新生に関与する細胞接着因子, アポトーシスなどを標的とする動脈硬化不安定プラークの分子イメージング研究が活発に行われている¹⁻⁶⁾ (図1).

B. 代謝活性を標的としたイメージング

D-グルコースの2位の水酸基を¹⁸Fに置換した¹⁸F-フルオロデオキシグルコース (FDG) はグルコースと同様にグルコーストランスポータ (GLUT) により細胞内に取り込まれ, ヘキソキナーゼ (HK) によって6-リン酸化されるが, 生成したFDG-6-リン酸がそれ以後の解糖系酵素の基質とならないため, 細胞内に滞留する (図2). この¹⁸F-FDGは, 腫瘍, 心筋虚血, 脳のてんかん焦点などの検出, 化学療法や放射線療法に対す

る反応性や治療効果の予測などにおける有効性が多くの臨床データによって明らかにされており,¹⁸F-FDGイメージングは現在分子イメージングの代表的なものとなっている.

不安定プラークでは薄い線維性皮膜の内側に脂質を含む粥腫が蓄積し, マクロファージの浸潤を伴った炎症反応が惹起されており, この炎症反応がプラークの破綻を引き起こす (図1). そこで, 不安定プラークをイメージングするためにはマクロファージに特異的に集積する化合物を用いることが有効であると考えられ, マクロファージではグルコース代謝が活発であることに着目して,¹⁸F-FDGによる不安定プラークのイメージングが基礎的および臨床的に検討されている.

すなわち, ヒトの場合と類似した動脈硬化病変を示すWHHLMIウサギ (myocardial infarction-prone Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit) を用いた検討において, WHHLMIウサギの血管には, 動脈硬化を起こしていない対照群

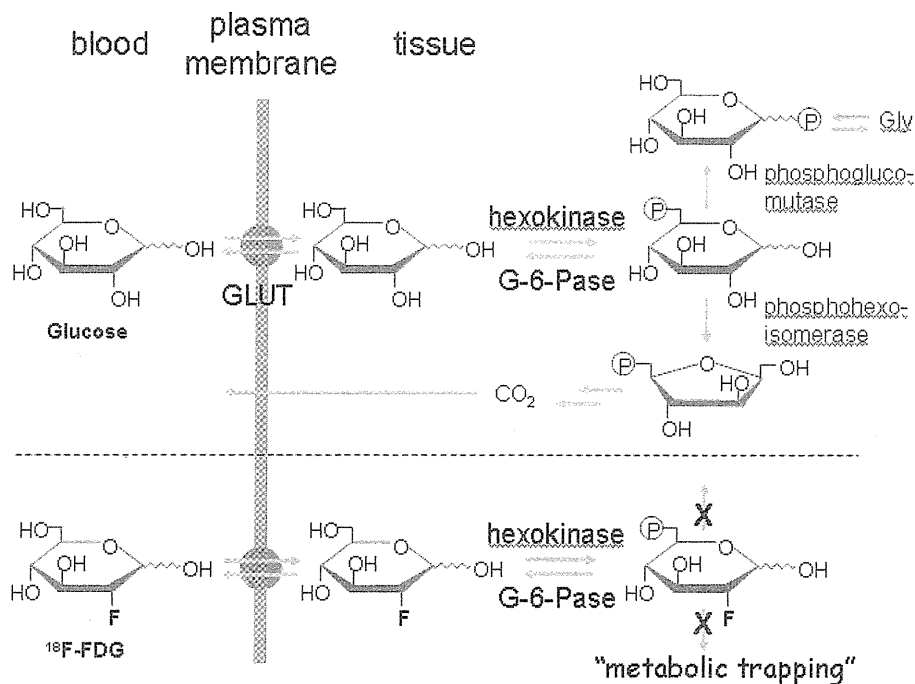


図2 静脈投与された¹⁸F-FDGの組織への集積機構

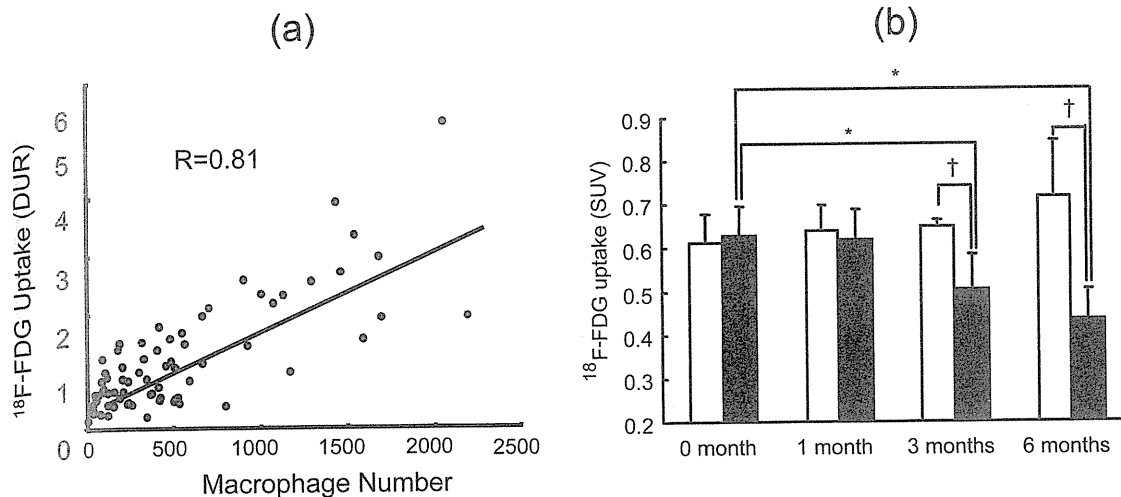


図3 a: WHHLMUウサギの大動脈血管壁でのマクロファージ数と ^{18}F -FDG集積量との関係,
 b: 動脈硬化治療薬投与後のWHHLMUウサギの大動脈血管壁への ^{18}F -FDG集積量の経時的変化
 □ Control group, ■ Probucol group, * $p < 0.05$ vs 0 month, † $p < 0.05$ vs control

のNew Zealand Whiteウサギの血管に比較して、有意に高い ^{18}F -FDGの集積を認め、また、その集積量はマクロファージ数と高い相関があることが示されている(図3)。一方、内膜の肥厚度と ^{18}F -FDGの集積量の間には相関は認められなかったことから、 ^{18}F -FDGを用いることにより、プラーク不安定性の指標となるマクロファージの浸潤度を対象として、不安定プラークを描出できることが示されている⁷⁾。実際、臨床でも ^{18}F -FDGによって不安定プラークがイメージングできることが報告されている^{2,3,8-10)}。

また、ある種のスタチン化合物は血中コレステロール濃度を低下させるが、マクロファージの浸潤量は減少させないことから、薬物治療時の ^{18}F -FDGによる不安定プラークの質的評価は、治療方針決定や新しい治療薬開発に有効な情報を与えることが期待される。実際、動脈硬化治療薬を投薬したWHHLウサギの ^{18}F -FDG-PET撮像を行い、動脈硬化病巣を有する血管への放射能の集積量を検討した結果、それはマクロファージ数の低下に一致して低下した(図3b)¹¹⁻¹³⁾。実際、 ^{18}F -

FDG-PET法は新規開発の動脈硬化治療薬の治験の場合の画像バイオマーカーとして使用されている場合もある¹⁴⁾。なお、 ^{18}F -FDGの取り込みは、動脈硬化治療薬の投与だけでなく、ダイエット、生活習慣の変化によっても減少することも示されているので、評価には注意が必要である¹⁵⁾。

また、活性化マクロファージでは増殖活性のために細胞膜を構築する過程が増加し、細胞膜の構成成分であるコリンの取り込みが増加していることに着目して、 ^{18}F で標識されたコリン誘導体フルオロコリン(^{18}F -FCH)が不安定プラークイメージングプローブとして検討され、本プローブは ^{18}F -FDGよりも短時間で、かつ高い検出感度で不安定プラークをイメージングできると報告されている¹⁶⁾。

C. 酸化LDL受容体を標的としたイメージング

酸化LDL受容体であるlectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) は、i) LOX-1が酸化

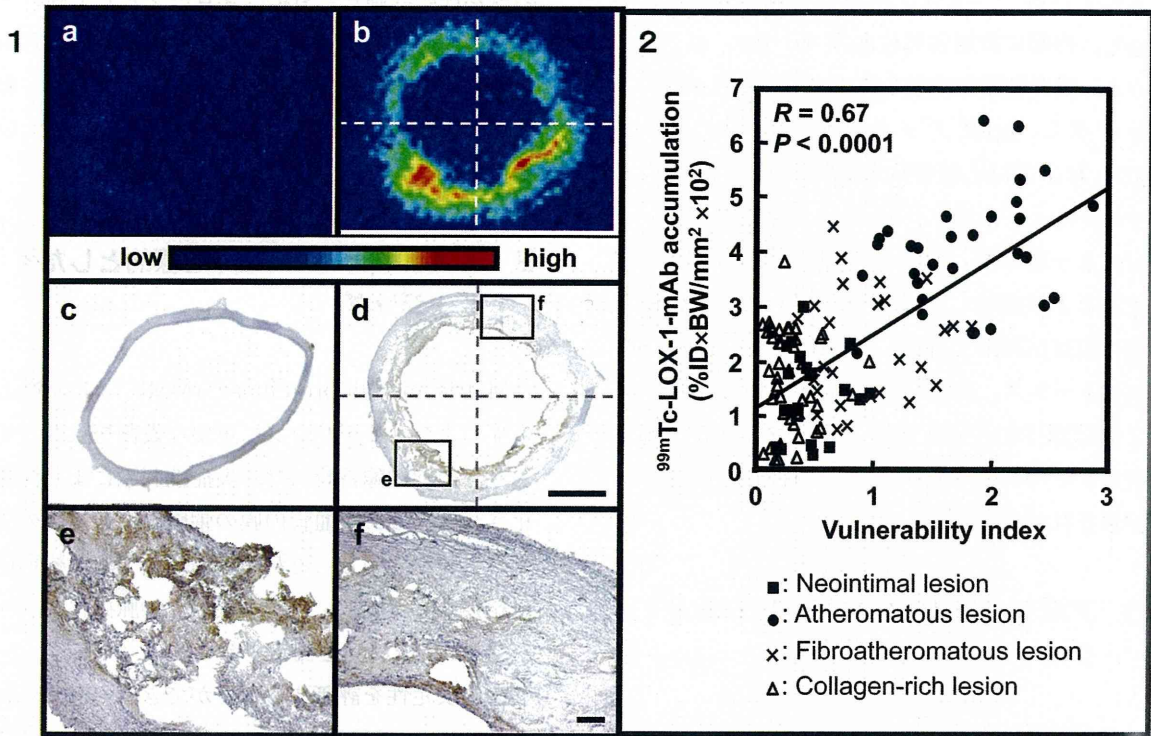


図4 1: WHHLMI ウサギでの^{99m}Tc-抗LOX抗体の血管壁への分布と血管壁でのLOX-1の発現, 2: プラークの不安定の指標 (vulnerability index) と^{99m}Tc-抗LOX抗体の集積量との関係
a,c: コントロールウサギ, b,d,e,f: WHHLMIウサギ, a,b: ^{99m}Tc-抗LOX抗体投与後のオートラジオグラフィ, c,d,e,f: 免疫組織化学的染色.

$$\text{Vulnerability index} = \frac{\text{不安定因子の面積 (マクロファージ+細胞外脂質)}}{\text{安定化因子の面積 (平滑筋細胞+コラーゲン線維)}}$$

LDLの取り込みを介することで、血管内皮細胞に細胞接着因子、白血球遊走因子などの発現を誘導すること、ii) マクロファージにおいて酸化LDLを取り込み、その泡沫化に寄与すること、iii) 平滑筋細胞のアポトーシスを誘導すること、iv) Matrix metalloproteinase (MMP)の発現を介して細胞外マトリックスの分解を促進することなど、酸化LDLの取り込みを介して動脈硬化プラークの進展および不安定化に深く関与している可能性が報告されている (図1)。

そこで、不安定性動脈硬化プラークの分子イメージングの標的としてのLOX-1の有効性の検討が計画され、WHHLMIウサギを用いて、動脈

硬化プラークの不安定性とLOX-1の発現とが高い相関を示すことが見出されている¹⁷⁾ (図4)。さらにこの結果に基づいて、LOX-1を標的とする放射性分子プローブとして、LOX-1の細胞膜外領域に抗原認識部位を有する抗LOX-1抗体に^{99m}Tcを結合させた^{99m}Tc標識抗LOX-1抗体を合成し、WHHLMIウサギを用いたイメージングにおいて、コントロールウサギに比較して明瞭に大動脈をイメージングできること、また、その各病変における放射能集積量は動脈硬化プラークの組織学的な不安定性の指標と高く相関することが認められており (図4)、その不安定プラーク部位への集積の特異性は¹⁸F-FDGよりも高いことが報告

されている¹⁸⁾。また、抗LOX-1抗体を表面に結合し、内部に放射性同位元素 (^{111}In)、ガドリニウム、蛍光色素を内包した、ナノ粒子リポソームを作成し、apoEノックアウトマウス (apoE KO) およびLDL受容体欠損マウスにおいてマルチモダルイメージングを行い、MRI、光イメージングと一致して、動脈硬化部位をRIでイメージすることに成功している¹⁹⁾。さらに、そのRI集積部位はLOX-1の発現、マクロファージの集積、アポトーシス、MMP-9の発現が認められており、このLOX-1を標的とするプローブが動脈硬化不安定プラークのイメージングに有効性であることが示されている¹⁹⁾。

D. アポトーシスを標的としたイメージング

動脈硬化の不安定化の過程において、マクロファージ (泡沫細胞) のアポトーシスは脂質コアの形成に寄与し、一方、平滑筋細胞のアポトーシスは細胞外マトリックス形成を抑制して線維性被膜を脆弱化させることから (図1)、不安定性動脈硬化プラークのイメージングに、アポトーシスのイメージングプローブ、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin A5の使用が多数試みられている^{20,21)}。Annexin A5は、細胞がアポトーシスを起こす際に細胞膜の脂質二重膜内から膜外へと表れるホスファチジルセリンに対して強い結合性を有しており、この分子に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を結合したものが $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識Annexin A5である。不安定プラークのイメージングにおいては、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin A5は $^{18\text{F}}$ -FDGよりも標的部位への集積の特異性が高いことが報告されている。さらに、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin A5の動脈硬化プラークへの取り込みは、カスパーゼ阻害剤によるアポトーシス抑制に基づく不安定プラークの治療効果を評価するために有効であることも示されている²⁰⁾。このようなアポトーシスの標的として

の有効性の評価とともに、プローブとして高分子化合物 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin A5よりも臨床応用が容易な低分子化合物のプローブの開発も進められており、 $^{18\text{F}}$ -イサチン誘導体などが報告されている²²⁾。

E. Metalloproteinaseを標的としたイメージング

Matrix metalloproteinase (MMP) は血管の炎症およびリモデリングに重要な役割を果たしており、血管が障害時には、炎症性刺激により活性化される。これが血管内膜の粥腫線維性被膜のタンパク質を分解し、それを脆弱化して、血栓形成に結びつく (図1)。したがって、動脈硬化プラークでのMMP活性を測定することは、そのプラークの不安定性を評価することができると考えられる。そこで、MMPを標的とした不安定プラークイメージングプローブの開発が注目され、主に3つのアプローチが試みられている。

1つは、MMPの基質を放射性核種で標識したプローブで、活性化されたMMPによって分解され、分解後細胞内にとどまるというものである。2つ目はMMP阻害剤を放射性核種で標識したプローブで、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805 (MPI) や ^{111}In -RP782などが開発され、粥状動脈硬化症のモデル動物であるapoE KOマウスを用いてイメージングが試みられ、血管壁への放射能の集積が正常マウスに比べてapoE KOマウスでは有意に高いことが報告されている^{23,24)}。さらに、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RP805の集積はMMP2, MMP9, マクロファージの発現と相関しており²³⁾、MMPの発現を抑制する治療における治療効果の評価に有効であることも報告されている²⁵⁾。また、粥状動脈硬化が進行し、頸動脈にまで拡大しているapoE KOマウスの大動脈血管では、MMPファミリーのMMP2, MMP9の発現がカスパーゼ陽性細胞の存在パーセント、

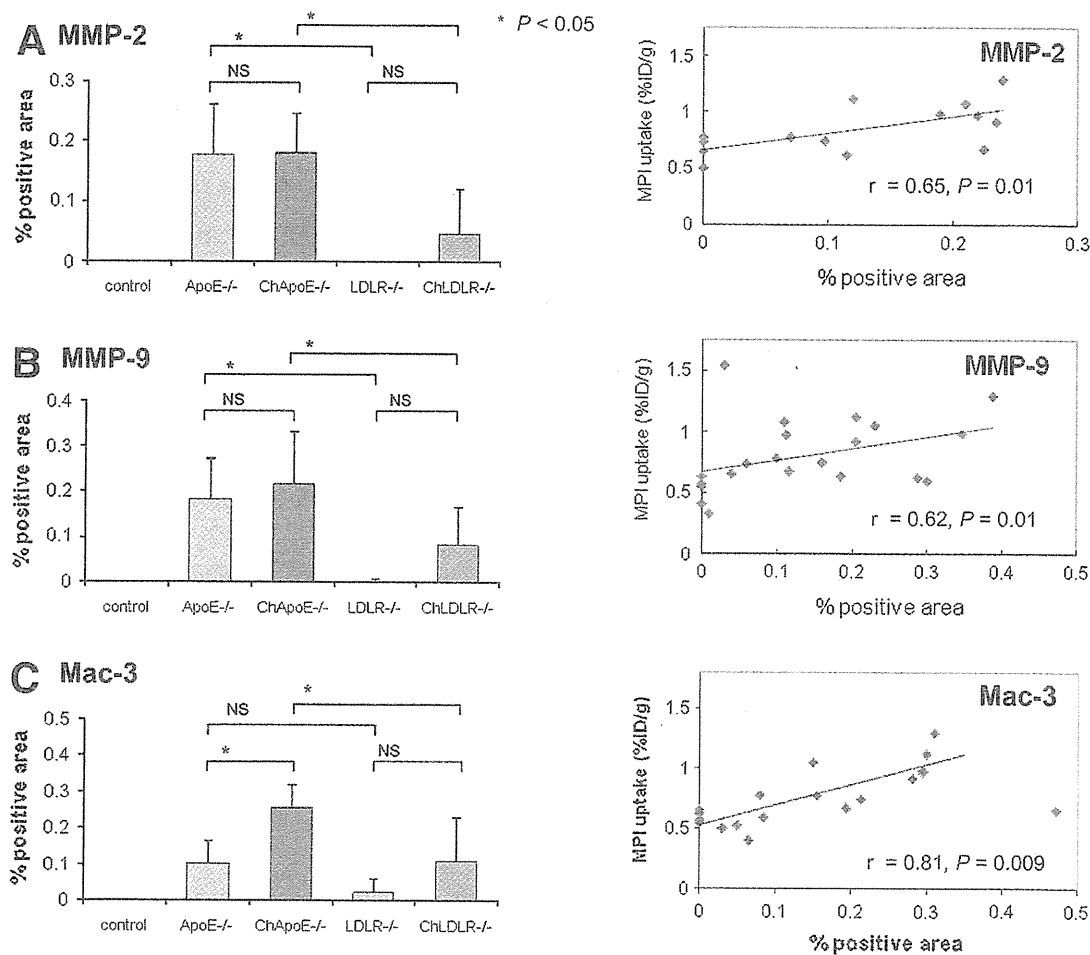


図5 動脈硬化モデルマウス (アポEノックアウトマウスApoE^{-/-}およびLDL受容体欠損マウスLDLR^{-/-})の動脈血管壁における^{99m}Tc-MPIの取り込みとMMP-2, MMP-9, マクロファージ発現との関係 (Ch: 高コレステロール食)²¹⁾

すなわちアポトーシスの割合よりも高いこと²³⁾ (図5), そのためにアポトーシスイメージングプローブ^{99m}Tc-Annexin A5と比較した場合,^{99m}Tc-RP805の方が疾患がより進んでいる状態でのイメージングに有効であると推測されている²⁶⁾. さらに,^{99m}Tc-RP805は,¹⁸F¹⁸FDGとは異なり, 心筋細胞には集積せず, 高いS/N比が得られることも報告されている³⁾. 3つ目は, 細胞膜に存在するMMP (MMP14, MT1-MMP) に対する抗体の標識体を用いるもので, その標的部位への集積は他のプローブに比べてかなり特異性が

高いことが報告されている²⁷⁾. これらのことから, 不安定プラークのイメージングの標的としてMMPが有効であること, そして^{99m}Tc-RP805のようなMMP阻害剤の標識体が不安定プラークのイメージングプローブとして有効であることが示されている.

F. その他のイメージング

上記以外に, プラークの形成の最初の段階で血管内皮にLDLが取り込まれることからLDLの標

識体, 炎症反応に関与するインターロイキン IL-2²⁸⁾, 単球に対する走化因子であるケモカイン MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) の標識体²⁹⁾, 心筋梗塞後の心筋リモデリングにおける心筋線維化の存在とその線維形成の程度の評価を目的とした細胞接着分子に結合する RGD 構造を基本とするペプチド CRIP (Cy5.5-RDG imaging peptide) の^{99m}Tc 標識体³⁰⁾ など, 多くの分子プローブの開発研究およびそれを用いた分子イメージング研究が活発に展開されている。さらに, 基材としてナノ粒子を利用する分子プローブの開発も盛んに行われており, 核医学イメージングをはじめ³¹⁾, 磁気共鳴イメージング (MRI)³²⁻⁴⁰⁾, 光イメージング¹⁹⁾などを対象に研究が活発に進められている。

むすび

最近の分子生物学の進歩, 遺伝子改変マウスの開発, 病理・組織学的研究の進展などにより, 動脈硬化プラークの初期および進展時における生化学的, 形態学的な変化に関する研究が進展している。そして, その結果, プラークの形成には, 内膜への種々の細胞の取り込み, コレステロールの蓄積, マクロファージの泡沫化, 線維性皮膚の形成, またプラークの破綻には, 細胞外マトリックスの分解, 血栓の形成などの多くのプロセスが関与することが明らかとなってきた (図1)。したがって, それぞれの段階に応じて適切なイメージングの標的分子が存在することになるので, 診断, 治療のための不安定プラークの分子イメージングには目的に応じて適切な分子プローブを選択することが必要と考えられる。例えば早期あるいは予防診断にはプラーク形成の初期段階に関与する分子, また, 治療にはそれぞれの作用の対象となっている過程を評価できる分子を標的とすることが有効であり, 場合によってはいくつかの分子プローブを組み合わせる用いることも必要であら

う。

一方, 不安定プラークの診断には, プラークの形成部位は小さいことから, 形態学的に高い空間解像力を持ち, かつその部位での質的変化をイメージングできる装置が必要である。最近, 形態画像と機能画像を融合した画像を得ることのできる高感度, 高解像力の PET/SPECT-CT, MRI などのイメージング装置の開発が急速に進んでいる。したがって, このようなイメージング装置と, 標的部位に特異的かつ高く集積する分子プローブの使用によって, 血管内不安定プラークの分子イメージングによる質的診断が更に発展するものと期待される。

分子イメージングにより, 不安定プラークをその破綻前に発見し, 治療につなげていくことは心筋梗塞や脳血管障害などの疾患の発症前予防につながり, 我が国における死亡率の大幅な減少にも大きく貢献するものと期待され, その発展が望まれている。

文献

- 1) Jaffer FA, Libby P, Weissleder R. Molecular and cellular imaging of atherosclerosis; emerging applications. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1328-38.
- 2) Lindsay AC, Choudhury RP. Form to function: current and future roles for atherosclerosis imaging in drug development. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7: 517-29.
- 3) Langer HF, Haubner R, Pichler BJ, et al. Radionuclide imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1-12.
- 4) Sadeghi MM, Glover DK, Lanza GM, et al. Imaging atherosclerosis and vulnerable plaque. *J Nucl Med.* 2010; 51: 51-65S.
- 5) Elkhawad M, Rudd JH. Radiotracer imaging of atherosclerotic plaque biology. *Cardiol Clin.* 2009; 27: 345-54.
- 6) Fox JJ, Strauss HW. One step closer to imaging vulnerable plaque in the coronary arteries. *J Nucl Med.* 2009; 50: 497-500.