



分子イメージング科学研究センター RIKEN Center for Molecular Imaging Science (CMIS)

平成23年6月16日
センター長 渡辺 恭良

「ライフサイエンス」から「ライブサイエンス」へ

- ・生命現象の理解を分子・細胞レベルから個体・器官レベルへ
- ・動物を中心とした生物・医学研究を“ヒト”レベルへ

医学・医療、健康科学への応用

- ・従来の研究成果のシーズを創薬へ導き、創薬プロセスの改革へ
- ・複雑な生体システムを可視化し、未病を知ること、病気を防ぐ

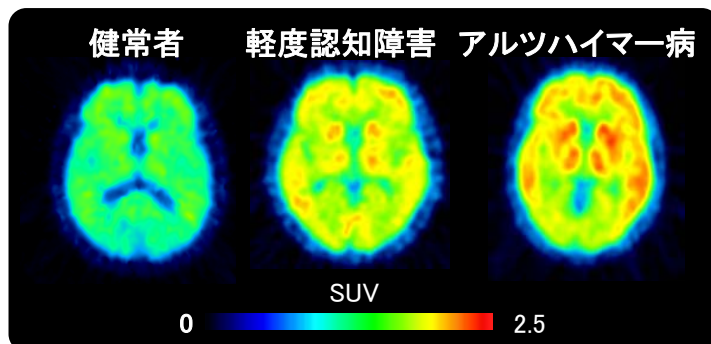
新たな分子イメージング技術の創成

- ・従来の分子イメージングの手法を覆す新たな挑戦
- ・時空間的に多様な生体変化を捉える技術の革新

分子イメージングとは・・・

生体内の機能分子(遺伝子やタンパク質)や薬物分子を

①生きている個体で、②全身で、③個体を傷つけることなく、
画像化して定量的に把握し、生体内での分子の挙動と機能を観察する技術



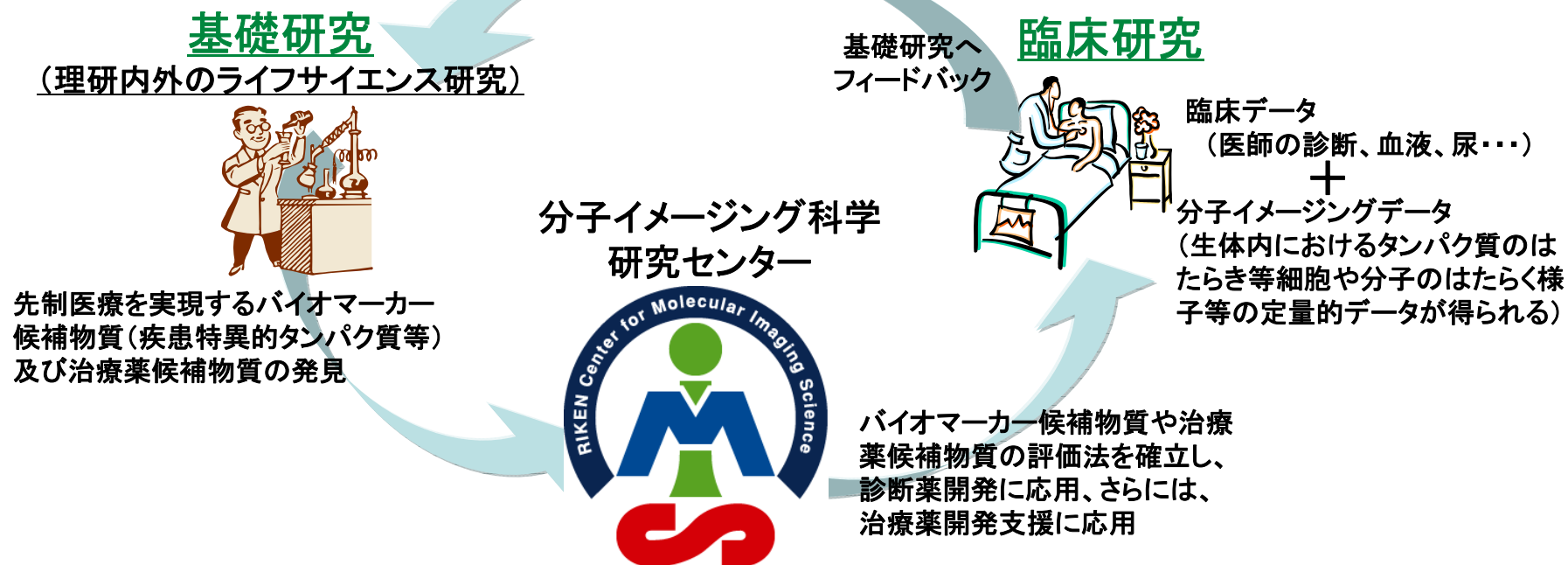
分子イメージングにより、
生きているヒト脳内のアミロ
イド蓄積を定量的に画像化。
病気の進行把握や予知、治
療薬開発に応用可能。

(例)PET(Positron Emission Tomography)でヒト脳内の β アミロイ
ドペプチド(アルツハイマー病の原因分子)蓄積量をイメージング

医療イノベーションを推進する中核拠点として

新規バイオマーカー等を対象とした生体内評価法を構築し、創薬プロセスの革新、先制医療を実現

※ バイオマーカー…疾患診断・治療効果判定の指標として、客観的に測定できる物質。例えば、がん細胞の表面に特異的に発現しているタンパク質など。



様々な標的に対して小動物・霊長類・ヒト共通の定量的評価法を構築

CMISが保持するPET分子イメージングの基盤技術・強み

- ・疾患特異的タンパク質等を定量的に追跡可能な分子プローブを設計・合成
- ・いかなる分子プローブも標識化する化学力
- ・分子プローブの無麻酔下評価システム (小動物から霊長類、疾患モデル動物も)

I-2-(6) 分子イメージング研究

CMIS 第2期中期計画 ロードマップ

H15 第1期

H19 H20

第2期

H24 H25

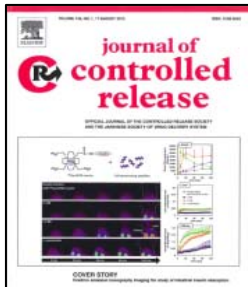
PETによる分子イメージング技術の基盤技術確立

分子イメージングの基盤技術開発
ヒト臨床への橋渡し研究・応用研究

実証型分子イメージング創薬

第2期中期計画	H20	H21	H22	H23	H24	期待される成果	
創薬化学研究 ・ ¹¹ C、 ¹⁸ F等による高速標識を行う技術的基盤を確立 ・中/高分子物質に ¹⁸ F、 ⁶⁸ Ga、 ⁶⁴ Cu等を標識する技術的基盤を確立 ・PETプローブ合成装置(自動合成装置、マイクロリアクター等)の開発 ・標識部位が代謝されにくい新規分子プローブ創製						期待される成果 ①実証型医療技術への展開 ・再生・遺伝子治療 ・高度先進医療診断 ・個別医療の推進 ②創薬科学技術への展開 ・薬物動態解析のヒトでの実証応用 ・創薬プロセスにおけるPET MD試験の定着 ・副作用の低減 ・適正な多剤併用 ③健康科学技術への展開 ・発症前予知のための診断 ・心の健康(疲労・意欲)への展開	
	高速C-メチル化反応等による低分子化合物標識法開発						
	中/高分子物質標識法の開発						
							PET MD試験への技術提供
	データベースの構築及び実用化						
	自動合成装置やマイクロリアクター等の開発						
生体分子イメージング研究 ・病態の分子メカニズムの解明につながる病態進行指標を把握 ・薬効評価及び薬物動態解析を実施し、創薬候補物質の有用性を評価 ・医療機関や企業等と連携して臨床研究を展開	疾患モデル動物における機能評価法の確立	疾患モデル動物における機能評価法の更なる展開及びヒト病態との相関研究					
		がん、認知症、抑うつ、生活習慣病、神経因性疼痛、感染症等に関するPET MD試験					
		薬物動態予測技術の開発・創薬実際への適用					
		疾患予知バイオマーカーを用いたPET研究の展開					
次世代イメージング技術開発 ・PETイメージング技術の高度化 ・新規分子プローブをPET・MRI・蛍光等の広範なモダリティに展開 ・GREI装置の実用機作成							
	PET高度化・高精度化の技術開発						
	理研オリジナルの複数分子同時イメージング装置(GREI)の技術開発・実用機器開発研究						
							マルチモダリティプローブの開発

成果一覧(1/2)

平成22年度計画	計画に基づく成果	想定外の成果 (計画を上回る成果／中期計画外の成果)
①創薬化学研究 平成22年度は、高効率かつ発がん性物質等を用いない分子設計及び合成法の開発を基盤に、生命機能の解明並びに創薬・疾患診断を指向した高機能分子プローブ創製を継続する。あらゆる創薬候補化合物を分子プローブ化するために、有機金属化学的手法による標識化学反応を開発する。また、^{11}C、^{18}Fを用いた高速標識法の要素技術の高度化、及び反応装置の精密化・小型化・規格の一般化を行う。さらに、内外のライフサイエンス研究者が利用できるよう新規分子プローブライブラリーの拡大や、他施設で容易に多種類の分子プローブが製造できるカセット式合成装置や試薬キットを開発する。	①創薬化学研究 ○がん、肝疾患、脳機能疾患、痛み、感染症等をターゲットとした高品質プローブを新たに32化合物開発した。高速メチル化反応と高速酸化を組み合わせた連続標識合成法や新規化学量論的クリック反応の創製により、標識化合物レパートリーの拡充に大きく貢献。 ○理研が開発したカセット式合成装置開発においては、これまでの^{11}C-メチル化反応や^{11}C-アセチル化反応、^{18}F-を用いたフッ素化反応に加え、新たに^{18}F-F_2を用いたフッ素化反応や^{18}F-フルオロエチル化反応が可能になり、標識可能な既知プローブの種類が100種以上増加した。対外的にも、本装置が高く評価され、国内9施設で導入・稼働するという想定以上の高評価を得た。	※ 雑誌の表紙を飾った  『The Journal of Nuclear Medicine』 2010年7月号  『Journal of Controlled Release』 2010年8月号
②生体分子イメージング研究 平成22年度は、病態の分子メカニズム解明への応用を目指し、精神疾患やアルツハイマー病、緑内障等各種病態モデル動物等を用い、新規分子プローブの有用性を評価するとともに病態を解析する。また、再生医療・遺伝子治療における安全性や治療効果の経過観察を可能とするモニタリング技術を確認するとともに、動物実験のみでなく、ヒトあるいはヒト生体組織を対象とした研究により、悪性腫瘍等の新しい検査・治療法の要素技術を開発する。疾患予知指標等に関する分子イメージングの有効性を評価する研究を行った上で、有効性の高い薬物送達技術(DDS)、薬物トランスポーター解析技術を開発する。	②生体分子イメージング研究 ○うつ病の疾患モデル動物の神経受容体イメージングを行い、グルタミン酸mGlu2/3受容体がうつ病の発症に関与していることを明らかにした。 (『Neuropharmacology』2011年2月号) ○インスリンにポジトロン放出核種^{68}Gaを標識し、その体内動態を陽電子放出断層撮像法(PET)で解析する手法を開発し、膜透過ペプチドによってインスリンが腸管から吸収され、各臓器へ分布していく様子を解析することに世界で初めて成功した。 (『Journal of Controlled Release』2010年8月号 ※) ○侵襲性の低いユニークな頭部固定法を開発し、サル・マーモセット・ラットに続き、無麻酔状態のマウス脳機能を観察するための精度の高いPETイメージング法を確立。 (『The Journal of Nuclear Medicine』2010年7月号 ※)	②生体分子イメージング研究 ○日本初の試みとして、GMP基準によりCMISで標識合成した^{64}Cu標識抗がん抗体医薬を、国立がん研究センター中央病院へ安全に運搬することに成功した(『PHARM TECH JAPAN』2010年5月号他3報)。 転移度の高い乳がん患者において、従来の針生検から非侵襲のPETイメージングで抗体医薬の選択適合性を行う、临床上非常に有意義な研究を開始でき、想定外に、小脳部への転移ががんもイメージングできる等良好な結果を得ている。 ○肝臓から胆汁を介した薬物の輸送過程におけるMrp2の体内の動態情報を定量的に評価することに成功し(『Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics』2010年10月号)、さらに、ヒトでも応用可能であることを示せた。

成果一覧(2/2)

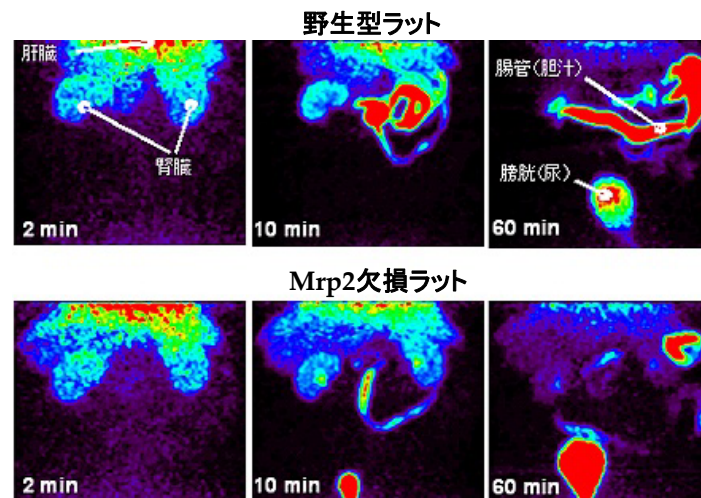
平成22年度計画	計画に基づく成果	想定外の成果 (計画を上回る成果／中期計画外の成果)
②生体分子イメージング研究 また、薬物動態予測法・薬効評価法の確立に向け、GMP基準に準拠した分子プローブ生産設備を用いて、臨床研究を目的としたヒト用被験薬を製造するとともに、他施設への供給に着手する。	○情動・意欲等に関係しているとされる女性ホルモン産生酵素アロマテースの臨床PET研究や、慢性疲労症候群患者の脳内炎症やセロトニン神経系脆弱性の臨床PET研究を開始させるなど、臨床PET研究を加速させた。特に、機能性ディスペプシア（過敏性腸症候群）患者では、内臓痛の緩和のために下行性抑制系のセロトニン系の活性化されるという結果を得た。	
③次世代イメージング技術開発 平成22年度は、新規分子プローブや新たな動物種での高定量・高精細なPET画像データを実現するため、PET撮像・補正・画像再構成を最適化する。また、生体内で機能する細胞や分子について、PET・MRI・光イメージング等、複数のモダリティのイメージング技術を統合して遂行できる研究システムを構築する。 さらに、複数分子同時イメージング法の実用化を目指し、GREI装置(理研オリジナルのイメージング装置)を用い、小動物等を用いた複数分子同時イメージングの基礎・応用研究を展開し、疾患診断における画像解析法の要素技術を開発する。	③次世代イメージング技術開発 ○GREI装置の感度が3-5倍向上可能なガンマ線トラッキング法を開発した。さらに、この方法と平成21年度の成果である信号分解法の両立を可能とするデジタル波形解析手法を開発し、GREI装置の要素技術の高度化が大きく進展した。また、計算機シミュレーションにより人体撮像用のアレイ型GREI装置の検討を行った。	③次世代イメージング技術開発 ○PETと蛍光・発光イメージングを同じ生体内分子標的に対して同一個体内で実施できる複数モダリティイメージング法の開発に成功した。さらに想定外の成果として、本手法を成熟動物の脳内の幹・前駆細胞特異的タンパク質へ応用した結果、うつ状態やウイルス感染等に関わる脳の免疫応答に、中枢神経系に広く存在する幹・前駆細胞が深く関わっているといった新事実を発見した。
共同研究や受託研究等により、創薬プロセスに分子イメージング技術に応用することの有効性について、実証研究を行うためのネットワークを形成する。また、分子イメージングに精通する人材を育成するため、国内外の企業や研究機関から研究員等を受け入れる教育プログラムを開講する。	○神戸市、臨床機関、各種企業と検討を重ね、標識合成から動物実験、マイクロドーズ臨床試験を一気通貫で実施できる施設、分子イメージング連携研究センター(仮称)構想の提案を先導してまとめあげた。 ○国内外の研究機関や企業等と58件の共同研究を、また、理研内部の各センターと合計19テーマの連携研究を行った。 ○分子イメージング技術の創薬開発研究・疾患診断研究等への応用について、分子イメージング研究の第一人者による講義シリーズ「分子イメージングサマースクール」を引き続き開催した。また、2010年5月に岡山大学と協定を締結し、連携大学院客員教員を中心とした「分子イメージング教育コース」の新設等連携大学院の教育体制を構築した。	○従来の色素とは全く逆に、凝集すると発光が増大する新しいタイプの有機系蛍光性色素ABPXを開発した(世界初)。ABPXは、タンパク質の凝集が引き金となる病気の新しい治療法の開発だけでなく、有機発光デバイスなど、様々な分野にも波及効果をもたらす革新的な色素材料と期待され、革新的なアイデアをもつ研究成果として米国化学会の「Noteworthy Chemistry」に選ばれた。 (「Chemical Communications」 2010年11月号)

胆汁排泄に関わる薬物運搬分子Mrp2の動きをPETでキャッチ

肝臓から胆汁を介した薬物の輸送過程におけるMrp2の作用動態を、クリアランスという数値を用いて定量的に示すことに成功。

さらに、ヒトでも定量的に評価することに成功(論文作成中)。

Mrp2が主に運搬するプラバスタチン(高脂血症治療薬)などほかの薬の飲み合わせの影響や、遺伝子多型に起因したMrp2の変異による副作用や薬効変化の予測を可能とする成果。とくに、ヒトでのこのような胆汁排泄過程の定量的評価はこれまで不可能であったので、創薬の世界に大きなインパクトを与える成果。

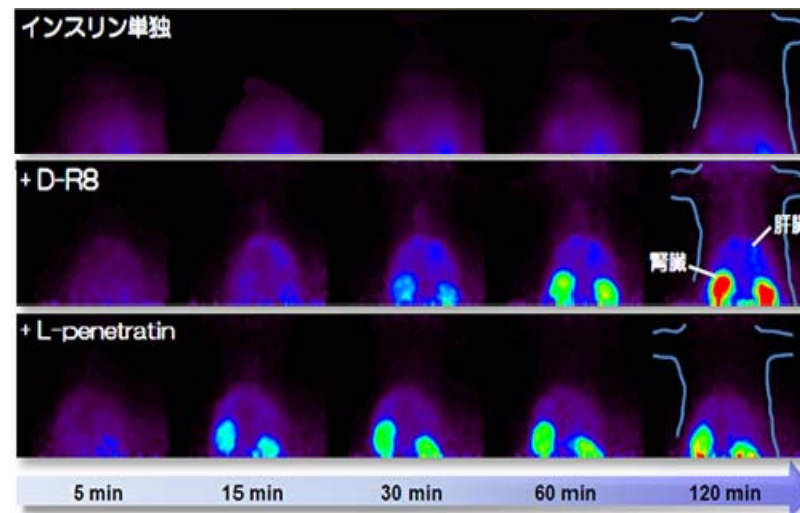
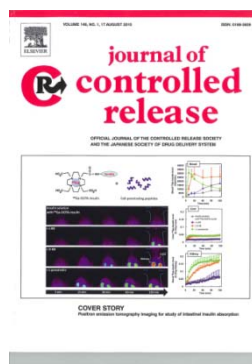


(15R-[¹¹C]TIC-Me投与後のマウス腹部組織のPETイメージング画像)
野生型では、主に胆汁中へ薬物が排せつされているのに対し、変異型では、胆汁への排せつが激減し、尿中への排せつが劇的に増加

腸管からのインシュリン吸収をPET分子イメージングで確認

インシュリンに放射性核種⁶⁸Gaを標識し、その体内動態をPETで解析する手法を開発し、膜透過ペプチドによってインシュリンが腸管から吸収され、各臓器へ分布していく様子を解析することに世界で初めて成功。

(『Journal of Controlled Release』2010年8月号の表紙を飾る、星薬科大学との共同研究)



(インシュリン投与後のマウスPETイメージング画像)
消化管から吸収された標識インシュリンは肝臓を通過し、標識インシュリンもしくはその分解物が腎臓に集積

薬剤学の大きな目標である経口投与できるインシュリンの開発等、ターゲット臓器へのより効率の良い薬物送達システム開発のための強力なツールとなる他の技術では成し得ない重要な成果

PETと蛍光・発光イメージングの融合

複数モダリティイメージング法を確立

さらに、想定外の成果として、本手法を成熟動物の脳内の幹・前駆細胞特異的タンパク質へ応用した結果、うつ状態やウイルス感染等に関わる**脳の免疫応答に**、中枢神経系に広く存在する**幹・前駆細胞が深く関わっている**といった**新事実を発見**。

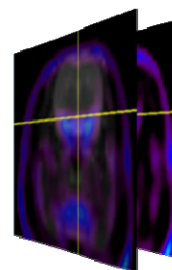
目的のタンパク質や特定の細胞が体のどこに、どのくらい存在しているかが、生きた個体から顕微鏡レベルまでの観察を可能にした画期的な手法

新事実においては、脳内免疫応答が関わりとされるアルツハイマー病をはじめ、様々な**神経疾患における神経脱落や組織萎縮のメカニズム研究に新しいパラダイムを与える成果**

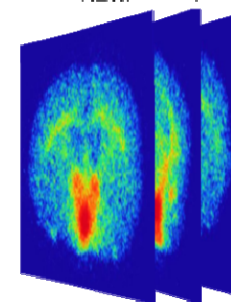
マルチモダリティイメージングのための遺伝子改変動物



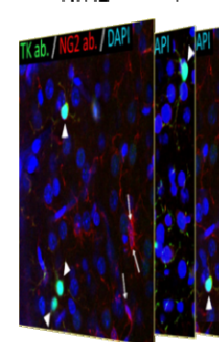
PET (個体レベル)



オートラジオグラフィー (組織レベル)



組織化学染色 (細胞レベル)



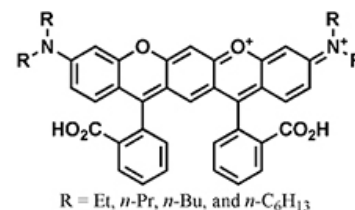
エストロゲン受容体の結合部位タンパク質または単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子をレポーター遺伝子として導入した遺伝子改変ラットを作製し、それぞれのPETプローブでイメージングを実施

凝集すると発光する

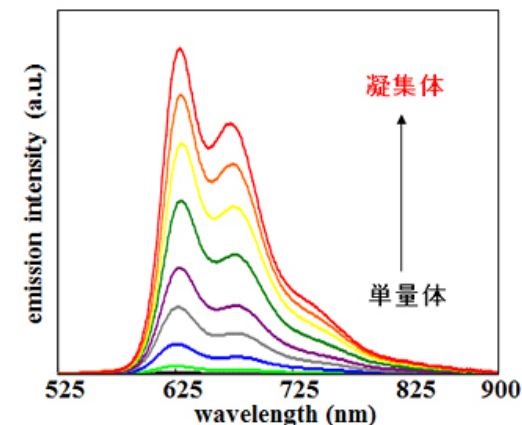
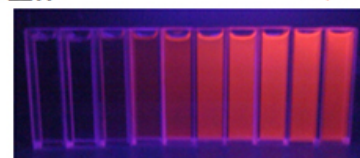
有機系蛍光色素分子を開発

想定外の成果として、**従来の色素とは全く逆に、凝集すると発光が増大する新しいタイプの有機系蛍光色素「アミノベンゾピロキサンテン系色素 (ABPX)」の開発に世界で初めて成功**。革新的なアイデアをもつ研究成果として**米国化学会の「Noteworthy Chemistry」に選出**された。

認知症などタンパク質の凝集が引き金となる病気の新しい治療法開発などの生命科学分野だけでなく、有機発光デバイスなど**さまざまな分野にも応用可能な革新的な成果**



単量体 → 凝集体



(ABPXの化学構造と水中での発光の様子)

I-2-(6) 分子イメージング研究

◆臨床PET研究への取り組み強化

日本初の試みとして、GMPレベルにより、**CMISで標識合成した ^{64}Cu 標識抗がん抗体医薬を**、品質を保ちつつ**臨床機関へ安全に運搬**することに成功し、抗体医薬の選択適合性判定を行う臨床PET研究を開始。すでに3件の共同研究依頼が来ており大きな注目を集めている。

GMP対応合成エリア



理化学研究所
分子イメージング科学研究センター

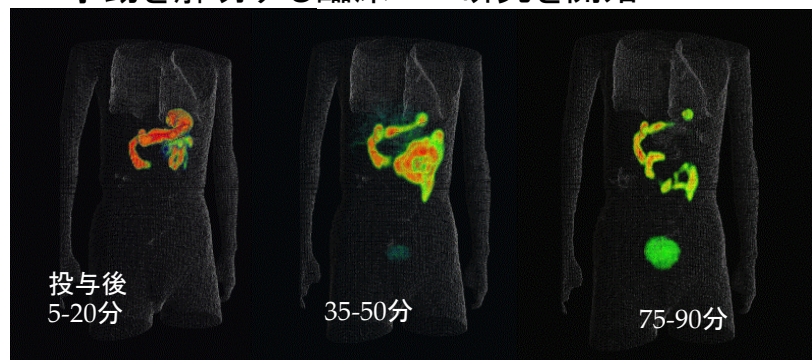


運搬



国立がん研究センター中
央病院 乳腺科・腫瘍内科

[^{18}F]FDGをヒトに経口投与後の消化管吸収
挙動を解明する臨床PET研究を開始



[^{18}F]FDGをヒトに経口投与後のヒト腹部PET画像

マネージメント等(1)

未公開情報

転移性乳がん

^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブを用いたHER2陽性乳がんの脳転移巣の分子イメージング

原発性乳がん

^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブを用いたHER2陽性乳がんの原発巣の分子イメージング



慢性疲労症候群患者、不定愁訴症候群患者の脳内炎症やセロトニン神経系脆弱性の臨床PET研究を開始

未公開情報

機能性ディスぺプシア患者の脳内セロトニン transporter の発現レベルを定量化

アロマテースと情動・意欲等の関係について新規PETプローブ [^{11}C]セトロゾールを用いた臨床PET研究を開始

未公開情報

[^{11}C]Cetrozoleを用いたヒト脳PET画像(水平断面、左:視床、右:扁桃体)

◆文部科学省委託事業「分子イメージング研究戦略推進プログラム」の「創薬候補物質探索拠点」として採択
CMISのこれまでの研究成果を活用して、国内の様々な研究機関、臨床機関と「難治がん」と「認知症」における臨床研究での**POCを取得すること**を目標に、**プロジェクトを先導している**。

◆研究体制の改編

創業・医療技術基盤プログラムの開始に伴い、同プログラムのテーマ及びプロジェクトの支援を実施する、**創業化学基盤ユニット**及び**創業・医療技術イメージング基盤ユニット**を設置した。

また、科研費等の外部資金を中心に研究を進めてきた**複数分子同時イメージング法の開発において、重点的な研究推進を目的に、「複数分子イメージング研究チーム」を設置した**。日本政府全体の科学・技術重要施策アクションプラン対象施策としても登録され、より早期の臨床実用化を目指して研究を進めている。

◆地域・企業との連携

「神戸医療産業都市構想」や、「関西広域バイオメディカルクラスター構想」の一翼を担っており、**再生医療の治療戦略支援**の研究に力を注いでいる。また、同構想の中で、「健康科学」の一翼を担い、**先制医療の中心基地として**、疲労などの未病研究は、**国内はもとより国際的にも大いに注目されている**。

さらに、神戸市、臨床機関、各種企業と検討を重ね、標識合成から動物実験、マイクロドーズ臨床試験を一気通貫で実施できる施設、**分子イメージング連携研究センター(仮称)構想の提案にも至った**。

◆外部資金の高い採択率

厚生労働省の競争的資金など、**積極的に外部資金を獲得することに努めており**、平成22年度は、3年連続の応募件数の伸びに加えて、**採択率46%と理研内において特筆すべき努力を行っている**。

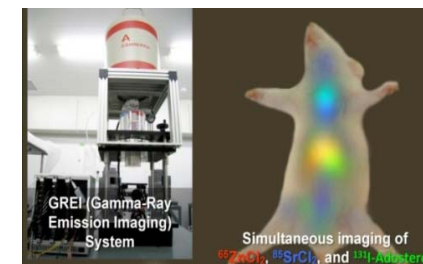
◆研究活動の理解増進

プレス発表3件、参考資料配布2件を行い研究成果を広く社会に発信した。

また、**サイエンスコミュニケーターを雇用**することで、分子イメージング研究の専門家以外の視察者、見学者に対して、**最先端の研究内容の理解増進に努めた**。

◆人材育成への取り組み

分子イメージング研究の第一人者による講義「**分子イメージングサマースクール2010**」を開催(参加者は2008年度53名、2009年度102名、2010年度124名と年々増加)や「PET集中講義」を開催したほか、岡山大学と協定を締結し、連携大学院客員教員を中心とした「**分子イメージング教育コース**」の**新設等**連携大学院の教育体制を構築した。



理研オリジナルの装置 Ge半
導体コンプトンカメラ(GREI)
(左図)
及び複数分子同時イメージ
ング画像(右図)



再生医療におけるモニタリ
ング技術開発(理研CDB、京
都大学との共同研究)



中学生でも研究内容が理解で
きるよう「はじめての分子イメ
ージングガイドブック」を製作

自己評価 : S

(理由)

平成22年度計画を十分達成し、さらに想定を越える優れた研究成果を上げることができ、医療イノベーションを推進する中核拠点として、創薬・基盤技術・医療の分野における研究を展開している。

○従来の針生検から非侵襲のPETイメージングで抗体医薬の選択適合性を行う臨床PET研究において、当初の計画を超え、乳がん患者の小脳部への転移がんもイメージングできる等良好な結果を得ており、新たに3件の共同研究依頼が来るなど大きな注目を集めている。

○肝臓から胆汁を介した薬物の輸送過程における薬物輸送タンパク質Mrp2の作用動態を、クリアランスという数値でラットでもヒトでも定量的に評価することに成功した。とくに、ヒトでのこのような胆汁排泄過程の定量的評価はこれまで不可能であったので、我々が分子イメージングを用いて動物試験で開発してきた解析手法が、ヒトでも応用可能であることを示せたことは、創薬の世界に大きなインパクトを与えるものである。

○うつ状態やウイルス感染等に関わる脳の免疫応答に、中枢神経系に広く存在する幹・前駆細胞が深く関わっているといった新事実を発見した。これは、脳の免疫応答が関わりとされるアルツハイマー病をはじめ、さまざまな神経疾患における神経脱落や組織萎縮のメカニズム研究に新しいパラダイムを与えるものである。

○従来の色素とは全く逆に、凝集すると発光が増大する新しいタイプの有機系蛍光性色素(ABPX)の開発に世界で初めて成功した。ABPXは、タンパク質の凝集が引き金となる病気の新しい治療法の開発だけでなく、有機発光デバイスなど、様々な分野にも波及効果をもたらす革新的な色素材料と期待されている。