

微量放射性薬剤を用いたナノバイオイメージング研究と健康科学への応用

田代 学*, 三宅 正泰, マスッド・メヘディ, 四月朔日 聖一

サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター
サイクロトロン核医学研究部 准教授
E-mail: mtashiro@mail.tains.tohoku.ac.jp



1. はじめに

ナノバイオイメージングは、ナノテクノロジーの技術に支えられた生体内画像化技術であり、ナノメディスンおよびナノテクノロジー技術自体のさらなる進歩を可能にするような研究活動の総体と考えられる。その方法論には多様なものがあるが、我々のチームは、「核医学的方法論」を用いたナノバイオイメージングを担当している。

核医学的方法論とは、放射性薬剤を投与して生体内深部の反応を体外から計測する手法のことである。その成立は 20 世紀初期まで遡ることができ、ジョージ・フォン・ヘヴェシー博士によって「トレーサー法」として初めて世界に紹介された。ここで、トレーサーという用語は「追跡子」、「探索子」という意味で用いられており、体外から投与されたごく微量の放射性標識化合物が、体内深部から体外に配置された検出器にむけて信号を送ってくることを示している。ヘヴェシー博士はこのトレーサー法を開発した業績で 1943 年にノーベル化学賞を受賞している。

その後も、この方法論は進歩を続け、ヒトを対象とした検査としても応用されるようになり、「核医学」と呼ばれるようになった。核医学における初期の方法論はシンチグラフィと呼ばれるシステムであり、被写体からの放射線を平面に投影するものであったが、20 世紀後半になり、コンピューター断層撮影法の技術と融合して、「単一光子放出断層法 (SPECT)」、「ポジトロン放出断層法 (PET)」が生まれた。両者は現在、核医学の代表的な撮影システムとして確立されている。

核医学的手法においては、トレーサー合成技術も非常に重要である。放射性薬剤を高い比放射能で標識することにより、1 ナノモル以下の非常に少ない物質量の放射性薬剤を体内に投与するだけで、やはりナノ〜ピコモル単位の量しか体内に存

在しないような微量物質の動態が観察できる。そのため、まさにナノバイオイメージングに最適なツールといえる。

我々は、放射線技術の医学利用と健康科学への応用を目指しつつ、画像解析と医工学研究開発を中心として、「神経伝達機能ナノバイオイメージングにおけるモデル化および簡易定量法の確立」、「ナノバイオイメージング技術の予防医学・健康生成科学への応用」、「がん診断に関するソフトウェア・ハードウェアの開発研究」を 3 つの柱として研究を推進している。平成 20 年度は、主として PET 研究を中心とした以下の研究テーマを推進してきた。

1.1 生きた脳から収集しうる生体情報

本研究テーマの究極の目標は、「ヒトの精神機能の解明」である。現代社会生活における多大なストレスは精神神経疾患の増加の一因とも考えられている。高齢化社会の到来とともに認知症や生活習慣病も増加している。こうした諸問題への対策を検討する上で、ナノバイオイメージング技術は有効な基礎データを提供してくれ、生物医学的根拠に基づいたより具体的な対策の立案を可能にしうるものである。

現在、ルーチン測定法として確立されている代表的な測定法をここに紹介する。そもそも神経活動は神経細胞の電氣的興奮現象であり、電氣的活動の総和を記録したものが脳波 (脳電図 electroencephalography: EEG) と考えることができる。電場に比べて磁場は距離による減衰を受けにくいことから、脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) も開発された。両者とも時間的分解能に優れた測定法であるが、空間分解能はさほどよいとはいえない。神経細胞の電氣的活動も活動電位によるものであり、情報伝達にエネルギーを消費する。脳

のおもなエネルギー源はブドウ糖であり，神経活動にともなうエネルギー代謝量は標識化合物 $[^{18}\text{F}]$ フルオロデオキシグルコース($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$)の微量投与により，脳のブドウ糖消費量として測定することができる．エネルギー代謝が亢進した脳局所では，ブドウ糖や酸素の需要が増加し，毛細血管拡張が誘発されて脳局所血流が亢進するが，水分子の標識化合物 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ を用いることで脳血流を測定することができる（図1，2）．毛細血管拡張の結果，エネルギー代謝が亢進した脳局所における血流は30%前後増えると考えられるが，酸素消費量は5%程度しか増えない．したがって，エネルギー代謝亢進部位ではむしろ血中の酸化型ヘモグロビン量は増大する．この原理（Blood oxygen level dependence: BOLD）を生かして，最近では，核磁気共鳴画像を用いた測定法（機能的MRI：fMRI）や近赤外光を用いた方法（Near-infrared spectroscopy: NIRS）が多用されるようになった．こうした方法では，酸化型および還元型ヘモグロビンの磁化率（fMRI）あるいは赤外線吸光度（NIRS）の差異を利用しており， $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ PETの弱点ともいえる放射線被曝の問題を完全に解消しており，それが普遍化の大きな原因になっていると思われる．一方，脳局所ブドウ糖消費量や神経受容体伝達機能はいまだにPETが主たる測定法として用いられており，他の方法で代用するのはいまだに困難な状況といえる（図2）．とくに神経伝達物質・受容体相互作用においては，ナノモル，ピコモルオーダーの物質の検出に利用できるほど感度がよいことが特長である．

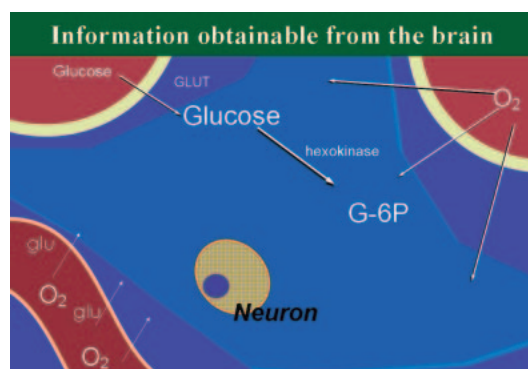


図1．Energy resource for the brain. The most important energy resource of the human brain is glucose. The glucose and oxygen molecules necessary for glucose metabolism are supplied by the blood stream. In the brain regions with increased activity is accompanied by an increased regional cerebral blood flow.

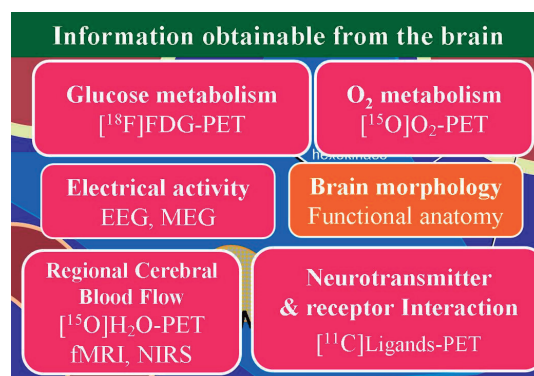


図2．Information available from the human brain. Information regarding glucose and oxygen metabolism is obtainable using PET. Regional cerebral blood flow is nowadays measured using various methods. Interaction of neurotransmitters and receptors can be measured using PET.

ヒトの脳内において神経伝達物質はごく微量で強い効果を発現している．一方，脳内に存在している物質自体が少ないため，神経伝達機能を分子レベルでイメージングするには非常に高い感度をもった方法が必要となり容易ではないが，PETを用いることで定量化が十分に可能である[1]．その際，血液中および脳組織中の放射性薬剤濃度の時間的変化のデータを用いて，神経伝達機能の定量を行う（図2）．

2．ナノバイオイメーjing技術の予防医学・健康生成科学への応用

2.1 研究の背景：健康とは何か？

昨今の社会の医療への要求水準は明らかに変容している．まずは「治療中心の医療」から「予防中心の医療」への転換が進行中である．そして，社会の健康観の変化とともに，健康の定義自体も改訂されていることが重要である．世界保健機構（WHO）によれば，「健康」とは「完全な肉体的，精神的及び社会的福祉の状態であり，単に疾病または病弱の存在しないことではない」と定義されている．いわゆる医療における Quality of Life (QOL)が重視されることはいうまでもなく，今日では日常生活における QOL をも視野にいたれた研究が期待される時代に突入している．さらに最近では，「ウェルネス，健康増進の医学」の時代へと進みつつある．

一般に、わが国においては、放射線に対する不安感は欧米諸国よりも相対的に強いと考えられているが、高感度 PET 装置を用いて放射性薬剤の投与量を極限まで抑えることにより、年間自然放射線被曝を下回る被曝量で有用な臨床医学的データを得ることができるようになった。高感度・低被曝の放射線を利用したイメージング技術の発達によって、予防医学・健康生成科学への応用もさらに活発化してくる可能性がある。

2.2 がん患者の QOL 向上とメンタルケアに関する脳画像研究

これまで我々は、PET を用いて、がん罹患された方（以後、がん患者と表記）の脳代謝が「抑うつ度」を反映して変化していることを報告し、患者の心理評価に PET が利用できる可能性について提案してきた。

また昨今、がん患者の心理状態と予後に関連があることを示唆する報告が複数あり、なかには「がん性格」を提唱した研究者もいた。そうした研究は、膨大な疫学的データに基づいて、がん発症率やがん患者の生存率を、がんを発症しやすい性格傾向やライフスタイルに関連づけた研究であり、人体における生体のコントロールメカニズムが解明されたわけではない。現在まで、その関係を肯定する報告もあれば否定する報告もあり、決着がついてはいない。本研究の関連テーマとして、心理状態と脳活動パターンおよび身体機能に明確な関連があるのかどうかを検討することは、患者の QOL が臨床予後に影響しうるかどうかを検討するための基礎データにもなりうる。このような視点から、我々は、心理状態と免疫機能が局所脳活動を介して相互に変化しているかどうかを検証し、その関連を初めて指摘した。心身相関を考慮した上での効果的な治療法の検証に PET が有用である可能性を示した[2]（図3）。現在は、さらに多くの対象者データを用いて、がん患者における脳活動のナチュラル・キラー細胞活性の関係を検討してその結果を報告する準備を進めている。

我々のグループでは、がん患者を対象として、これまで局所脳活動低下部位を中心に研究を進めてきたが、最近の解析により、海馬を中心とした大脳辺縁系における活動亢進も多くの患者に共通した所見であることを見出した。現在、化学療法が脳活動に与える影響等を加味しつつ、詳細な検討を進めているところである[3]。

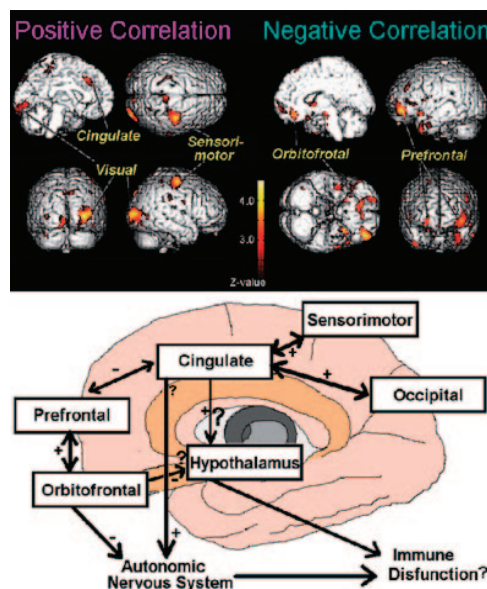


図3. Brain regions of positive and negative correlation to cellular immunity (Natural killer cell activity) in cancer patients (TOP); A hypothesized model of neuro-immune interaction in human (BOTTOM).

2.3 運動と健康に関する脳画像研究

また、我々は運動と健康に関する研究も行っており、ランニング、自転車などの日常的な運動にともなう骨格筋[4]、心筋、脳[5]のエネルギー代謝マップを作成した。PET を用いて運動を基盤とした健康増進研究を推進している研究グループは世界でも少なく、今後もさらに発展させていくことで研究成果が直接的に社会に貢献しうるものと期待している（高等教育開発推進センター／医学系研究科病態運動学分野の藤本敏彦講師との共同研究）。これまでの一連の運動研究は海外の研究者からの注目も集めている。その一例として、Dietrich 准教授 (Department of Social and Behavioral Psychology, American University of Beirut: AUB) が挙げられる。彼は、運動の心理作用を研究する中で、運動中の脳エネルギー代謝分配メカニズムの重要性に着目し、transient hypofrontality theory (THT: 一過性前頭葉活動低下理論)を提唱している[6,7]。その理論を検証するための唯一の方法として、まさに立位で行われる実際の運動中の脳エネルギー消費量を直接測定することの重要性を提案し続けた。我々が以前実施した ^{18}F FDG PET を用いた研究論文[5]は、彼により再発見され、共同研究が開始された。今後は、運動 PET に関して、東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターと AUB において共同プロトコルを用いて共同研究を進める計画を調整している[8]。

平成 20 年度においては、運動と免疫機能の相互作用をつかさどる重要なセンターとして「脳」を中心に位置づけ、脳画像解析を行い、興味深い結果を得た。すなわち、まず一過性運動の急性効果を観察する目的で 4 名の被験者において、①安静時、②運動終了直後、③運動終了 20 分後に採血を行い、ナチュラル・キラー（NK）細胞活性を調べた。運動負荷は、心拍数でモニタリングしながら 55%VO₂max の運動強度で自転車エルゴメーター運動を 35 分間行うものとした。運動終了 10 分後に、グルコース標識化合物である [¹⁸F]FDG を 1 mCi (37 MBq) 程度、被験者の肘静脈から注射した。その後、さらに 40 分間の安静の後、撮影用 PET（島津社製 SET2400）のベッドに移動して脳 PET スキャンを開始した。次に、継続的運動の慢性効果を評価する目的で以下の実験も行った。安静状態における PET 撮影を行ない、その翌日から、55%VO₂max の運動強度で自転車エルゴメーター運動（午前 90 分間、午後 90 分間）を 4 日間連続して実施させた。5 日目に再び安静状態の脳 PET 撮影を行った。そして、①運動前、②継続的運動後の NK 細胞活性も測定した[9]。

その結果、まず運動による急性効果と慢性効果では NK 細胞活性とメカニズムが異なっている可能性が示された。運動の急性効果に関する検討では、NK 細胞活性の値と有意に正の相関を示した左中心前回（BA4）と左中心後回（BA1-3）は運動課題にもっとも直接的に関与する脳部位である。運動の急性効果に関連した NK 細胞活性の変化が、第一次体性感覚運動野の活動と正に相関していることは合理的であると考えられた。次に、右上側頭回（BA38）は「側頭極」とも呼ばれ、自律神経機能を司る大脳辺縁系の重要な構成要素と考えられている。大脳辺縁系は情動や自律神経系の活動をコントロールする部位であり、側頭極が運動に伴う自律神経活動情報の処理に関係している可能性が考えられた[9]。

運動の慢性効果に関する NK 細胞活性の変化を検討してみると、両側上前頭回～中前頭回（BA6,8,9,10）、帯状回（BA24）、右頭頂葉（BA7）、右側頭極（BA38）～下前頭回（BA47）が有意な相関を示した。非常に興味深いのは、前頭葉の広範な領域が持続的運動後の NK 細胞活性と強い正の相関を示したことである（図 4）。これらの領域は情動よりもむしろ高次の神経情報処理を担当しており、NK 細胞活性の変化が脳における高次情報処理の影響も受けている可能性を示唆

するものと解釈することも可能である。さらに、側頭極（BA38）は急性運動時と慢性運動時の双方で NK 細胞活性に対する有意な相関を示しており、運動に関連した情動・自律神経活動の調節に強く関連している可能性が示唆された。注目すべきは、側頭極近傍の下前頭回（BA47）も強い相関を示していることであり、運動に伴う情動・自律神経情報が側頭極で処理されて、さらに前頭前野における高次神経情報と統合されて、最終的な神経情報アウトプットとして内分泌系に出力されているという経路の存在が示唆される[9]。

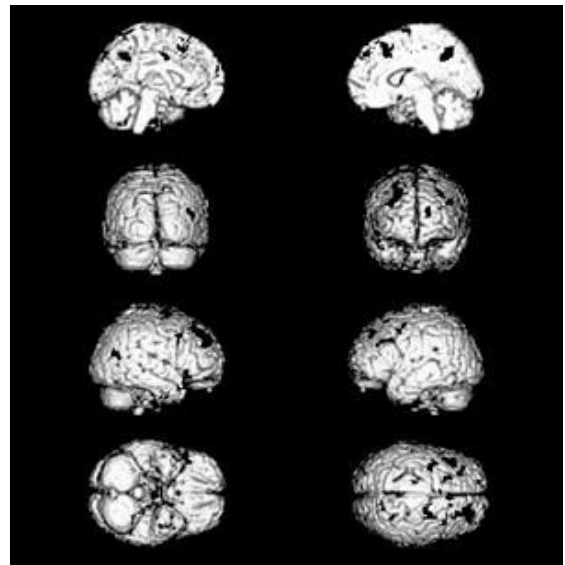


図 4. Brain regions of positive correlation to cellular immunity (Natural killer cell activity) following continuous 4-day-long exercise task in healthy volunteers. The regions cover the prefrontal cortex and temporal poles, suggesting the involvement of the brain in exercise-induced immune augmentation.

こうした研究の蓄積により、将来的には、運動がもつ情動障害に対する治療効果についてより科学的に検証することが可能となることが期待される。また、直接体内代謝量を測定することにより、メタボリック・シンドロームを代表とする多様な生活習慣病に対する効果的な運動療法のあるべき姿について検証することも可能と思われる。そのような観点からは、全身における糖代謝の評価が重要な指標となりうる（図 5）。

我々は、エルゴメーターを用いた自転車こぎ運動を対象として、異なる運動強度（安静状態、40% and 70% VO₂max）の運動負荷ののち撮影された全身 PET 画像を評価して、下腿、大腿、上肢、腰部、肝臓、消化管、腎臓、脳、心臓などに regions of

interest (ROI)を設定して ^{18}F FDG の集積値から体重と投与放射能で標準化した standardized uptake ratio (SUV)で評価した。その結果、運動強度にしたがって、骨格筋の活動が亢進することが明瞭に示された。とくに自転車こぎ運動においては下肢大腿筋の活動が顕著であるが、それと同等に脊柱起立筋の活動も顕著であることが示された。この所見を筋電図等の方法で捉えることはきわめて困難であり、非侵襲バイオイメーキングの利点がフルに生かされた典型例であるものと考えられる。また、脳における ^{18}F FDG 集積は運動強度に従って減少する傾向が示された。脳がブドウ糖以外の物質をエネルギー源として利用していることを示唆する所見ではないかと考えられた。以上の成果は、Annals of Nuclear Medicineに掲載が予定されている(図5) [10]。

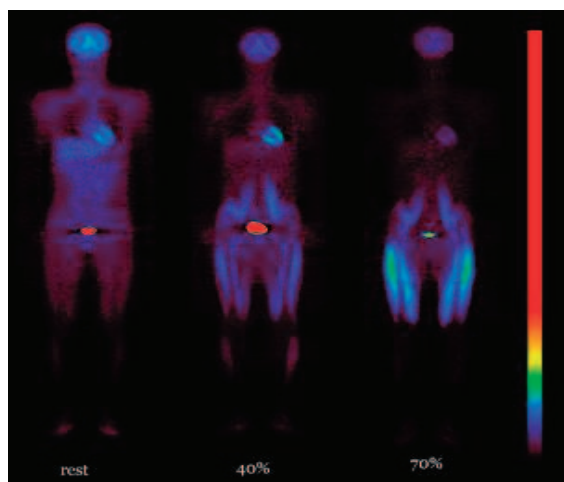


図5. Whole-body coronal PET images with regions of interest (ROIs) analysis settings. Images are shown at rest, and 40% and 70% $\text{VO}_{2\text{max}}$ exercise workloads from left to right, respectively. High accumulation of FDG was observed in the thigh muscles from rest to 40% and 70% $\text{VO}_{2\text{max}}$ workloads.

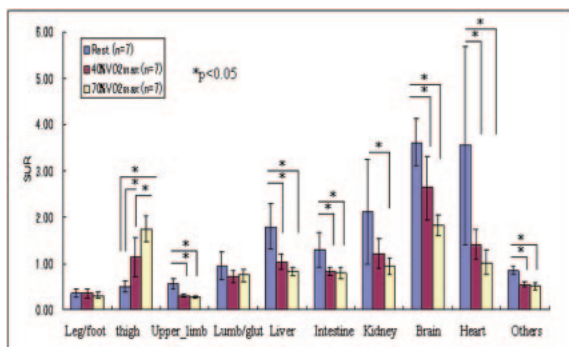


図6. Diagram demonstrating whole-body averaged regional standardized uptake ratio (SUV) values in the thigh muscles, liver, heart, and brain etc. at rest, 40% and 70% $\text{VO}_{2\text{max}}$ workloads.

2.4 代替医療の科学的検証に関する研究

運動はさまざまな疾患に対する予防・治療効果をもつが、現代社会において、多様な代替療法に対する関心も強くなっている。近年の価値観の多様化により、運動だけでなく代替療法も注目されており、代替療法の効果に関する科学的検証を行い、evidence-based medicine (EBM)の枠組みに合致したデータ収集を行うことが期待されてきた。そのような意味において、PET は他の方法では得ることが困難な生理データを提供してくれる場合がある。

我々は、アロマセラピーの効果に関する PET 研究も行ったのでここに報告する。若年女性 10 名を対象として、ラベンダーの香りのアロマパッチを肩につけた状態と無刺激の 2 つの条件下で、 ^{18}F fluorodeoxyglucose を用いた PET 検査を施行した。あわせて心拍変動データを用いて自律神経活動をモニタリングした結果によればアロマ刺激により、多くの被験者が副交感神経優位の自律神経活動を示したのに対応した脳活動が観察された。今後、代替療法の効果に関して、さまざまな検討を行うことができるものと思われる[11]。

今後は、心理社会的因子と健康の関係を解明するとともに、全身臓器活動のモデル化を行い、全身臓器機能連関マップの構築を行うことを目標とする。我々は、カイロプラクティックや鍼灸療法など、国際的にもその効果が認定されている治療法をおもな研究対象として、さらに研究を拡大していく計画である。

3. 伝達機能バイオイメーキングにおけるモデル化および簡易定量法の確立

3.1 ヒスタミン神経系の機能に関する総合的イメーキング研究

我々は、これまでヒスタミン神経やドーパミン神経系の神経伝達機能を非侵襲的に測定するためのモデル化研究を行い臨床に応用してきた[2,3]。その臨床医学的応用研究の一例として、 ^{11}C doxepin をトレーサーに用いた花粉症治療薬（ヒスタミン H1 受容体拮抗薬：略称は抗ヒスタミン薬）の鎮静性副作用（鎮静作用）研究は現在重要な研究テーマとなっている。

抗ヒスタミン薬は本来、末梢組織中の肥満細胞のヒスタミン H1 受容体を介した情報伝達を抑制してアレルギー反応を抑えるために投与されるが、

脳移行性が高い薬剤は脳内のヒスタミン H1 受容体の情報伝達を抑制してしまう。その結果、鎮静作用が発現して覚醒状態を保つことが困難となり、職場における作業効率の低下や自動車運転パフォーマンスを低下させて事故を誘発したりすることがある。これまでは後者に関する交通安全医学的視点が重視されてきたが、最近では社会の生産性を科学的に評価する社会経済学的視点の医学研究もおこなわれるようになり、後者のような新たな観点から注目されるようになってきた。小児アレルギーの患者の増加にともない、成人を対象としたオフィスにおける作業効率の調査研究だけでなく、学校における学習効率までが研究されるようになってきている。このような背景を考慮し、鎮静作用の客観的測定はますます重要となっている。

我々は、PET を用いることで、こうした抗ヒスタミン薬の鎮静作用の強さを、脳内ヒスタミン H1 受容体占拠率として定量化することに成功し、これまで多くの薬剤の測定を行ってきた（大学院医学系研究科機能薬理学分野の谷内一彦教授との共同研究）。以前は、主観的眠気の測定や認知機能試験などマクロな方法を多数の被験者に対して行うことが薬物鎮静作用を評価する標準的な方法と考えられていたが、PET 測定が導入されたことにより、脳内のナノモル単位の微妙な差異を画像として捉えることが可能となった。

平成 20 年度には、前年度より実施していた国内で開発された新規抗ヒスタミン薬ベポタスチン（bepotastine）に関する臨床試験の結果をまとめ、*British Journal of Clinical Pharmacology* に掲載することができた[12]。この薬剤の基本的な分類は軽度鎮静性抗ヒスタミン薬であると考えられてきたが、鎮静性抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミン（diphenhydramine）との比較を行い、その鎮静作用が確かに軽度であることを、主観的眠気の測定と PET 測定結果から確認した[12]。また、解析の結果、軽度鎮静性抗ヒスタミン薬の場合には主観的眠気の強さが脳内受容体占拠率と相関しないことが示唆された（図 7）。

これまで脳内におけるヒスタミン神経系の機能が薬剤の副作用によって抑制された際の認知機能障害について論じてきたが、ヒトにおける認知機能そのものに関する基礎的研究も重要と考えられる。ヒト脳機能に関して、薬物による鎮静作用以外に、ヒトの認知機能（精神運動機能）を鈍化させる要因はほかにも存在している。そのうちもっとも生理学的に重要なものの一つは「二重干渉

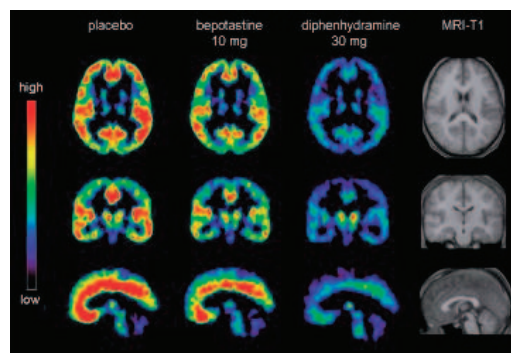


図 7. Binding potential ratio (BPR) images of $[^{11}\text{C}]$ doxepin in the human brain. BPR of $[^{11}\text{C}]$ doxepin was measured in healthy subjects using PET after oral administrations of placebo (left), bepotastine (10 mg) or diphenhydramine (30 mg) for each treatment condition were compared. Modified from the reference [8] by courtesy of Blackwell Publishing Company.

課題」と考えられるが、こうした研究テーマも、ナノバイオイメーキングが威力を発揮できるテーマの一つである。ヒトの脳は、関連した複数の課題を同時に処理する状況下では、反応時間が延長することが指摘されているが、その脳内メカニズムはいまだに解明されていなかった。日常的な視点から見ると、自動車運転という作業はごく一般的な日常動作にすぎないが神経科学的には複数の神経回路を駆使する複雑な過程である。我々は自動車運転試験や運転シミュレーションプログラムを $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ PET を組み合わせた環境を用いてその際の脳内メカニズムの解明に迫った[13,14]。

我々の研究の結果によると、鎮静性抗ヒスタミン薬内服後の被験者では、はっきりした眠気を感じてはいないのに、シミュレーション環境における自動車運転中の蛇行運転の回数が有意に増えていることがわかった。また、鎮静性抗ヒスタミン薬内服後の運転操作中に感覚情報処理系の脳の反応が抑制されていることが示された。とくに視覚野、頭頂葉、側頭葉、小脳などは、運動をとまなう視覚情報を処理して次の瞬間の最適な動作を決めていくための情報伝達経路とほぼ一致しており、鎮静性抗ヒスタミン薬内服後の視覚系の情報処理機能の抑制が、運転に必要な神経回路の活動を不十分なものにしてしまったために運転パフォーマンスの低下をひきおこした可能性が高いと考えられた（図 8）。以上により、鎮静性薬物による自動車運転能力の低下のメカニズムの一端を解明できたものと考えている。この研究成果は臨床薬理学の専門誌 *Human Psychopharmacology* に掲載され、かつ全国の新聞を始めマスコミの注目を浴びた。

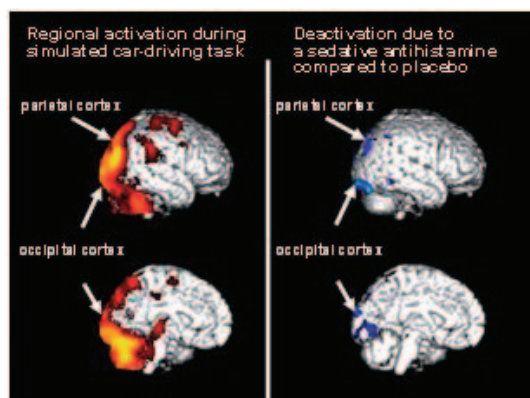


図 8. Results of PET analysis demonstrating regional activation during active driving compared to the resting (yellow & red), and regions with diminished activation under the influence of sedative antihistamine (blue).

この研究に先立ち、我々は以前、鎮静性抗ヒスタミン薬の服用後の自動車運転中にブレーキペダルを踏むのが遅れること、携帯電話通話による遅れと相乗効果があることを実車運転試験によって初めて報告していた。こうした研究の蓄積の結果、将来、さらに総合的な研究成果が報告され、健康増進のみならず、社会の安全保障のためにもバイオイメーキングによる科学的知見が生かされることを切に期待しつつ今後も研究を継続する計画である。

上記のように、中枢神経におけるヒスタミンの作用は、睡眠覚醒リズムの調節、覚醒度の維持だけではなく多岐にわたっており、食欲・摂食行動の調節にも関与している。うつ病患者によく見られる睡眠障害や食欲異常からも、病態メカニズムにおけるヒスタミン神経の関与が議論されてきた。我々は、これまでうつ病、統合失調症患者における脳内ヒスタミン受容体密度の低下を報告してきた。その後、ストレス疾患の一つである神経性食欲不振症（いわゆる拒食症）における脳内ヒスタミン受容体密度を世界で初めて測定した。神経性食欲不振症の患者はその大半が女性であるため、研究遂行のためにまずは健常女性と健常男性の比較から研究を開始した。第一の成果としては、脳内ヒスタミン受容体密度は女性＞男性であることを世界で初めて確認した。さらに健常女性に比較して神経性食欲不振症女性ではさらにヒスタミン受容体密度が高く、受容体密度の関係は、**神経性食欲不振症女性＞健常女性＞健常男性**であることを初めて確認した。以上の成果は、国際雑誌 *Biological Psychiatry* に掲載が予定されている（図 9）[15]。

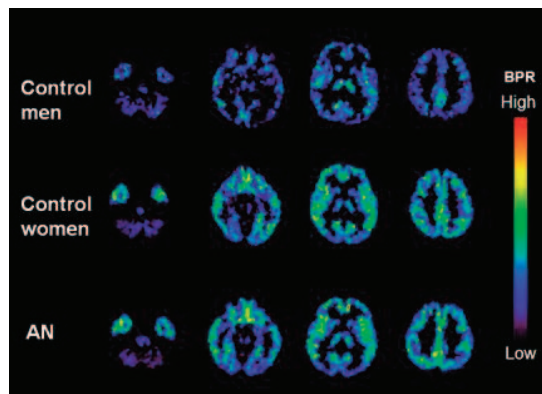


図 9. Brain distribution of [^{11}C]doxepin radioactivity in control subjects and anorexia (AN) patients.

3.2 薬剤輸送タンパクの機能評価と遺伝子多型に関する研究

さらに、こうした測定法を活用して、最近注目されているオーダーメイドまたはテーラーメイド薬物治療に関する研究も行った。上述のような抗ヒスタミン薬が鎮静作用を発現するには薬剤が血液脳関門（BBB）を通過する必要がある。BBB は主として脳毛細血管の内皮細胞が形成する **tight junction** とグリア細胞から形成される生体バリアであり、外来物質がむやみに脳に侵入することを制限し、脳を保護している。しかしながら、脂溶性薬剤は細胞膜の構成成分に溶解する形で容易に BBB も通過して脳に移行してしまうため、薬剤の濃度勾配にしたがって拡散すると考えられる。水溶性薬剤は BBB を透過しにくく、特別に輸送タンパク（トランスポーター）の基質になっていなければ脳に移行しにくい（図 10）。さらに内皮細胞の血管内腔側には「かき出し型のポンプ」**efflux transporter** が存在しており、その基質となる物質はたとえ内皮細胞内に移行しても大半が血管内腔側に戻されることとなる（図 10）。

こうしたトランスポーターは複数存在が確認されており、薬剤の BBB 透過性の差異の原因となっている。我々のグループでは、こうしたトランスポーターの遺伝子多型によって、薬剤の脳移行性に差異がもたらされるか否かをナノバイオイメーキング手法によりヒトで研究している。われわれの P 糖タンパク質（P-gp）に関する研究では、若干の差があるが有意差はない程度というものであった（投稿中）。今後、類似の研究の蓄積が増えて、テーラーメイド薬物治療の基盤が築かれることに期待したい[16]。

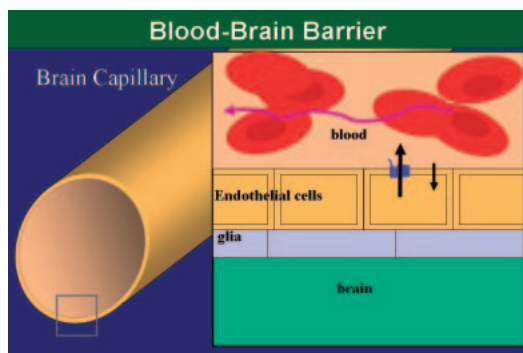


図 10. Basic structure of Blood-brain barrier (BBB) that consists of endothelial cells and glia cells. An efflux transporter (blue) is actively transporting specific substrates outward into the blood stream.

3.3 薬アルツハイマー病を代表とする認知症の早期診断に関する画像解析

次に、認知症研究も非常に重要な研究テーマとなっている。アルツハイマー病の PET による画像診断は基本的には ^{18}F fluorodeoxyglucose を用いた糖代謝画像上で後部帯状回や側頭-頭頂葉の代謝低下が画像診断上の典型的なパターンであると考えられているが、この画像所見は病態的には多数の神経細胞が死滅して脳内の細胞密度がかなり減少したことを反映している。神経細胞の死滅は細胞内への β アミロイドタンパクの蓄積と関係していると考えられており、この蓄積状態を直接画像化（アミロイド・イメージング）することができればアルツハイマー病の早期診断が実現する。

東北大学では、国内で最初に開発されたアミロイド・イメージング用薬剤である ^{11}C BF-227 を用いた全国初の臨床試験を行っている（先進医工学機構高度情報通信分野の工藤幸司教授，大学院医学系研究科機能薬理学分野の谷内一彦教授，先進漢方治療医学分野の荒井啓行教授との共同研究）。サイクロトロン核医学研究部では、全ての臨床検査の実施およびサポートに加えて、 ^{11}C BF-227 データの解析とモデル構築を担当している（図 11）。

すでに臨床診断のための簡易法である standardized uptake value (SUV)の小脳比を用いることによって「高齢健常者群」と「アルツハイマー病患者群」の分離がきわめて効果的にできることを我々の共同研究グループがすでに報告していた[17]。平成 19 から 20 年度において解析に足る数の臨床データ（動脈採血データ）を収集することができ、現在、本解析を進めている。これまでに

Logan 法（図 11c）にてデータの直線化が可能で、かつ妥当な値が得られることが確認された。さらに現在は、ダイナミック撮影法で得られた組織の時間放射能曲線 tissue time-activity curve (tTAC)と連続採血により得られた血漿の時間放射能曲線 plasma time-activity curve (pTAC)のデータを使用して、3 コンパートメントモデルに基づいたモデル解析を進めている段階である。

将来的には臨床検査への汎用性を考慮した簡易計算モデルの構築を目指す。現在のところ、こうした診断薬剤の意義は早期診断にあると考えられるが、それは donepezil による薬剤治療以外の画期的な治療法が確立していないためでもある。残念ながら現在の薬剤治療は認知症症状の劇的な改善を期待できるものではなく、むしろ進行を遅らせるのが主目的として行われている。ワクチン療法の研究もかなり進展しており、今後、有効な治療法として臨床利用が開始される可能性もある。その際、治療効果判定のためのツールとして PET 検査が利用できるよう簡易測定法の確立を目指す。

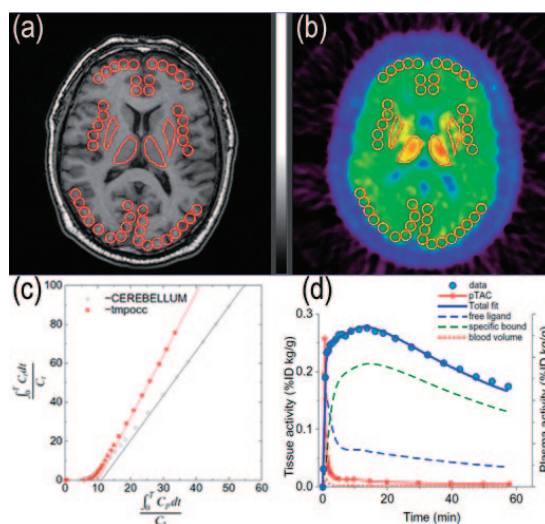


図 11. Examples of pharmacokinetic analysis showing the basic procedures of quantification. Regions of interest (ROIs) defined for the various brain structures in co-registered MRI (a) and PET images (b); an example of quantification using graphical analysis (c); and time activity curves in plasma and brain tissue for compartmental model analysis (d).

さらにサイクロトロン核医学研究部では、谷内一彦教授との共同研究として、この donepezil を放射能標識した薬剤 ^{11}C donepezil を用いてアセチルコリン神経の伝達機能評価にも参加した。アルツハイマー病において、アセチルコリン系神経の情

報伝達が障害されていることがよく知られているが、経口薬として開発された donepezil は、アセチルコリンを分解するコリンエステラーゼの働きを阻害することによって、シナプス間隙に放出されたアセチルコリン分子が長時間シナプス間隙に存在するようにして神経情報伝達機能を持続させる作用をもつ薬剤である。前述のように、現在、我が国ではこの donepezil のみがアルツハイマー病治療薬として認可されている。しかしながらヒト脳における donepezil の脳内分布を *in vivo* で評価した研究はまだ報告されていなかった。研究の結果、アルツハイマー病患者の脳においては、donepezil の結合サイトが著しく減少していることが確認された[18]。今後、この ^{11}C donepezil がアルツハイマー病の薬物治療の評価のマーカーとして利用できるかどうかを検討する計画である。また、このトレーサーについても計算モデルの構築を担当しており、目下解析が進行中である。

4. 定器工学的研究

4.1 高分解能乳がん診断専用 PET カメラの開発

食生活の欧米化も手伝って、女性における乳がんの発症率が年々増加しており、とうとう女性のがん死因の一位を占めるに至った。乳がんは早期発見できれば比較的完治しやすいがんではあるが、マンモグラフィや超音波検査では形態診断しかできないのが現在のがん検診の問題ではある。またこうした検査法は観察者の熟練も必要とされる。もちろん ^{18}F fluorodeoxyglucose を用いた全身 PET 診断も可能であり、乳がんに対しても保険適応となっているが、空間分解能が4～6ミリメートルが限界であり、呼吸性動揺の影響もあって小さな腫瘍が見逃されやすい傾向がある。また、検査装置の価格の面でも十分とはいえない。そこで、より効果的な診断法の確立が期待されていた。

我々は、腫瘍空間分解能が約1ミリメートルの乳癌診断専用の Positron Emission Mammography (PEM) の開発を進めている(図12)。検討の結果、PEM 装置の外形は、平面2板型とすることが決まり、装置の開発が進められている。放射線を最初に受け取るデバイスであるシンチレーター結晶は、一つ一つは長さ1.5 cm の数ミリ角の小さなものである。この結晶の小ささが、高解像度の性能を生み出している。これを対向型検出器の片面につき約5000個並べ、約15 cm x 20 cm の面積を構

成しており、この面積によって乳房全体の計測が一度に行えるようになっている。このシンチレーターからの発光をマルチアノードの光電子増倍管で受光し、電気信号に変換する。変換された電気信号は analogue digital converter (ADC)に送られ、Field Programmable Gate Array (FPGA)によって、結晶の位置が計算され、また同時係数が行われ、接続されている PC に放射線の生データとして蓄積されていく。この装置を使用して、線状の放射線源の計測に成功している(図13,14)。

この装置に対する乳がん測定のシミュレーションも行った。実際の乳房や腫瘍を想定したデジタルファントムを作成し、直径20 mm, 10 mm, 5 mm の腫瘍に対して、10 分間の測定で十分な S/N 比とコントラストが得られることが分かった。画像再構成についても開発を進めている。従来の全身や頭部用の PET 装置と比べて装置自体の大きさは小さいが、解像度が高いため、画像再構成に必要な演算量は、全身用 PET 装置にひけをとらない量となる場合がある。PET 装置の大型化、高解像度化による演算量の増加は、PET 開発における悩みのひとつであったが、今回の装置では、独自の最適化手法を取り入れ、画像再構成にかかる時間を1分以内とすることに成功している。またスキャン時間を設定したり、スキャンを開始したりする操作用フロントエンドソフトウェアの開発も独自に進められている。また画像再構成法も独自のアルゴリズムを構築している。

近い将来、がん診断におけるナノバイオイメージングにも貢献できるものと期待する(当センターの伊藤正敏特任教授、放射線管理研究部の馬場護教授および多元物質科学研究所物理プロセス設計研究分野の吉川彰准教授らとの共同研究)。

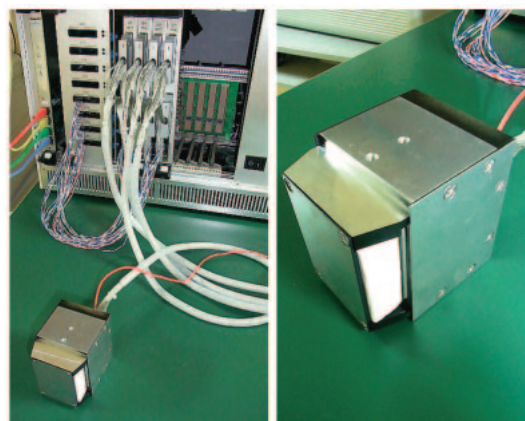


図12. Test device system (left) and block detector device, crystal block opened (right).

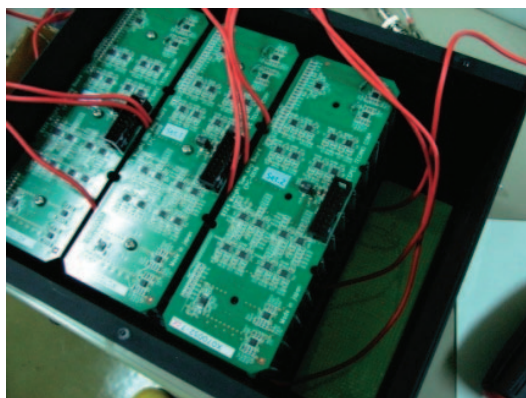


図 13. Opened cover of the PEM detector unit shows an aluminum case, an inorganic scintillator crystal array and electronic circuits for FP-PMTs.

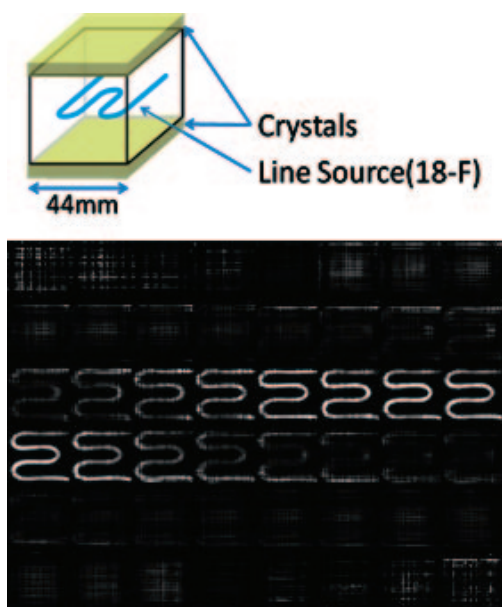


図 14. Geometry of the measurement of a positron line source (left) and the measured images of this line source (right).

5. 像工学的研究

5.1 画像の重ね合わせ

さらに、MRI と PET 画像の重ね合わせの処理速度と精度を向上させるための画像情報工学的研究も進めている。その結果は、画像処理の精度をある程度維持したまま処理速度を約 10 倍に加速するアルゴリズムの開発に成功した。これを適用することにより画像診断の作業時間を短縮することが可能になるものと期待される。

5.2 全身自動診断プログラムの開発

近年、悪性腫瘍（がん）は我が国における死因の第一位を占めるようになった。平成 19 年より施行された「がん対策基本法」により、がんの診断、治療における質の向上が強く要求される時代になってきた。一般に ^{18}F FDG を用いた全身 PET による「がん診断」では、全身画像を対象にした評価が行われる。医師の読影の際に行われている認知作業をシミュレートすることを通じて、自動診断プログラムが構築できれば、診断業務のサポート、ダブルチェックのツールとして利用できる可能性がある。先に紹介した我々の運動学研究では、習慣的に全身画像を収集することから、健康人の全身データも多数集積しており、それらをデータベースとして活用した自動診断システムの開発も開始した。健康人の全身画像データベースを有効に活用して、多様な疾患の患者全身データを標準画像に変換し、ピクセル単位で全身画像を計算する作業を通じて、異常集積部位の自動検出のこうしたシステムの確立によって画像診断の効率化が進められるものと期待する。

6. まとめ

このように微量放射性薬剤を用いたナノバイオイメージングには様々な応用面と可能性が秘められており、今後も新しい可能性の開拓が積極的に進められていくであろう。しかし、さらなる発展のためには医学、薬学、工学、情報工学のさらなる絶妙な融合が重要となるだろう。

東北大学では、全学組織として、「分子イメージング研究推進室」の運営のもとに、学部・大学院研究科横断的な性格をもつ「分子イメージング教育コース」も平成 18 年度より開設されている（放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センターとの共同事業）[19]。このプログラムにおいて、サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターは分子イメージングに関する教育・トレーニングの場としても位置づけられている。研究推進のための環境整備を積極的かつ継続的に行いつつ、人材育成事業を推進していくことが期待されている。

そのような状況を背景として、アミロイド・イメージングに関する基礎臨床橋渡し研究の論文が 2008 年の米国核医学会総会において基礎医学系論

文のベストペーパー賞(JNM award: 2007 年中の全論文中より臨床系, 基礎系各 3 編の論文が選ばれる)に選ばれたことや, 第 47 回日本核医学会総会において田代准教授が第 46 回日本核医学会賞(学会賞)を受賞するなど, 研究室の活動が国内外で評価される重要な年となった. 今後も核医学的手法を中心としたナノバイオイメージング研究のさらなる推進に邁進し, 人材育成にも力を入れていく所存である.

ナノバイオイメージングは本質的に学際的な分野であり, その発展のためには, 本グローバル COE プログラムにおいて主たる目標とされている「若手研究者間のダイナミックな相互作用」がまさに不可欠である. 大学内におけるイメージング研究支援のためのさまざまな努力が有機的に結びついて相乗効果を生み出し, ナノバイオイメージング研究にたずさわる研究者の交流・人材育成の場としてさらに飛躍的な成長を迎えられることを祈念しつつ, これからの 4 年間のグローバル COE プログラムの活動に期待する次第である.

文 献

- [1] Yanai K and Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: An insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacology & Therapeutics* **113**, 1-15, 2007.
- [2] Tashiro M, Itoh M, Kubota K, Kumano H, Masud MM, Moser E, Arai H, and Sasaki H. Relationship between trait anxiety, brain activity and natural killer cell activity in cancer patients: a preliminary PET study. *Psychooncology* **10**, 541-546, 2001.
- [3] Tashiro M. Impacts of neuroimaging on psycho-oncology. *Psychooncology* **13**, 486-489, 2004.
- [4] Fujimoto T, Itoh M, Tashiro M, Yamaguchi K, Kubota K, and Ohmori H. Glucose uptake by individual skeletal muscles during running using whole-body positron emission tomography. *Eur J Appl Physiol* **83**, 297-302, 2000.
- [5] Tashiro M, Itoh M, Fujimoto T, Fujiwara T, Ota H, Kubota K, Higuchi M, Okamura N, Ishii K, Bereczki D, and Sasaki H. ^{18}F -FDG PET mapping of regional brain activity in runners. *J Sports Med Phys Fitness* **41**, 11-17, 2001.
- [6] Dietrich A. Transient hypofrontality as a mechanism for the psychological effects of exercise. *Psychiatry Res* **145**, 79-83, 2006.
- [7] Dietrich A and Sparling PB. Endurance exercise selectively impairs prefrontal-dependent cognition. *Brain Cogn* **55**, 516-524, 2004.
- [8] Tashiro M, Fujimoto T, Masud MM, Yanai K, and Itoh M. Neuroimaging in the sport sciences using positron emission tomography. *Methods* (in press).
- [9] 田代 学, 藤本敏彦, 伊藤正敏. 全身運動にともなう脳-免疫連関の画像的研究: PET の応用研究. (財) 明治安田生命厚生事業団第 23 回「健康医科学」研究助成論文集 (印刷中).
- [10] Masud MM, Fujimoto T, Tashiro M, Miyake M, Watanuki S, and Itoh M. Redistribution of whole-body Energy Metabolism by Exercise: A Positron Emission Tomography study. *Ann Nucl Med* (in press).
- [11] Duan X, Tashiro M, Wu D, Yambe T, Wang Q, Sasaki T, Kumagai K, Luo Y, Nitta S, and Itoh M. Autonomic nervous function and localization of cerebral activity during lavender aromatic immersion. *Technol Health Care* **15**, 69-78, 2007.
- [12] Tashiro M, Duan X, Kato M, Miyake M, Watanuki S, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Itoh M, and Yanai K. Brain histamine H_1 receptor occupancy of orally-administered antihistamines, bepotastine and diphenhydramine, measured by PET with [^{11}C]doxepin. *Br J Clin Pharmacol* (in press).
- [13] Mochizuki H, Tashiro M, Gyoba J, Suzuki M, Okamura N, Itoh M, and Yanai K. Brain activity associated with the dual task management differ depending on the combinations of response modalities. *Brain Research* (in press).
- [14] Tashiro M, Sakurada Y, Mochizuki H, Horikawa E, Maruyama M, Okamura N, Watanuki S, Arai H, Itoh M, and Yanai K. Effects of a sedative antihistamine, d-chlorpheniramine, on regional cerebral perfusion and performance during simulated car-driving. *Human Psychopharmacology* (in press).
- [15] Yoshizawa M, Tashiro M (Equally Contributing First Authors), Fukudo S, Yanai K, Utsumi A, Kano M, Karahasi M, Endo Y, Morishita J, Sato Y, Adachi M, Itoh M, and Hongo M. Increased Brain Histamine H_1 Receptor Binding in Patients with Anorexia Nervosa. *Biol Psychiatry*, 2008 (in press).
- [16] Miyake M, Yamamoto S, Itoh M, Kumagai K, Sasaki T, Santos TR, Tashiro M, and Baba M.

Development of a New Positron Emission Mammography (PEM). In *The 3rd Tohoku-NUS Joint Symposium on Nano-Biomedical Engineering in the East Asian-Pacific Rim Region (4th International Symposium of 2007 Tohoku University Global COE Program Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre)*, Singapore, 2007 (in press).

[17]Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Maruyama M, Itoh M, Iwata R, Yanai K, and Arai H. 2-(2-[2-Dimethyl aminothiazol-5-yl]ethenyl)-6- (2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* **48**, 553-561, 2007.

[18]Okamura N, Funaki Y, Tashiro M, Kato M, Ishikawa Y, Maruyama M, Ishikawa H, Meguro K, Iwata R, and Yanai K. In vivo visualization of donepezil binding in the brain of patients with Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol* (in press).

[19]http://kakuigaku.cyric.tohoku.ac.jp/molecular_imaging/