

訪問

H O U M O N



写真1 CLST 全景

独立行政法人理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター

佐々木 徹

Sasaki Toru

1. はじめに

羽田を飛び立った飛行機はほどなく降下態勢に入り、六甲の山並みを背景に、神戸の市街地と港が一望できる小島“神戸空港”に着陸した。神戸新交通ポートアイランド線に乗って、神戸スカイブリッジを渡ると、近代的な建物が立ち並ぶ人工島“ポートアイランド”が近づいてきた。空港からは5分ほどで、医療関連の先端企業や学術機関が集中する医療センター駅に到着した。改札を出ると、目の前に白い建物が現れた(写真1)。(独)理化学研究所(理研)ライフサイエンス技術基盤研究センター(CLST)である。この島で分子生物学会が開催されていた2013年12月4日にCLSTを訪問する機会を得た。今回は、小島周二 東京理科大学薬学部教授・本誌編集委員長と二ツ川章二 日本アイソトープ協会専任理事に同行をいただいて、訪問した(写真2)。

2. 沿革, 目的, 組織

施設見学に先立って、渡辺恭良センター長兼生命機能動的イメージング部門長よりCLST発



写真2 正面玄関にて

左から筆者、渡辺恭良センター長、小島周二教授、二ツ川章二理事

足の経緯から研究組織と内容の概要を説明していただいた。

2005年、陽電子放出断層画像法(PET)を中心とするイメージング技術を利用した新薬開発の迅速化や、コスト削減などの創薬プロセス革新及び疾患診断技術や治療評価技術の高度化を目指して、文部科学省の“分子イメージング研究プログラム”が発足した。同プログラム

は、分子イメージング研究を先導できる能力を有する研究機関として、理研と(独)放射線医学総合研究所を選定した。創薬候補物質探索拠点として選ばれた理研は、2006年に神戸市で現在の研究棟を設立し理研フロンティア研究システムの分子イメージング研究プログラムとしてスタートし、2008年、分子イメージング科学研究センター(CMIS)を発足させた。その5年後の2013年4月、理研はCMISと横浜市にあるオミックス基盤研究領域(OSC)と生命分子システム基盤研究領域(SSBC)の3研究組織を統合して、構造・合成生物学部門、機能性ゲノム解析部門、生命機能的イメージング部門の3部門からなるCLSTを発足させた。CLSTは、神戸市、横浜市、和光市に活動拠点を置き、現在300名の研究者と280名の職員を擁する。渡辺センター長は、“センター長戦略プログラム”なる3部門を横断するマトリックスマネジメントにより、3部門の基礎研究成果を医療につなげる橋渡し研究“トランスレーショナルリサーチ”に戦略的に取り組む役割を担う。これにより、これまで理研が積み重ねてきた分子の原子レベル、細胞レベルの“ライフサイエンス”を、CMISの個体レベルの知識・技術と融合して、動的・時間変化的観察“ライヴサイエンス”へ飛躍させるとのコンセプトの下、創薬・医療・健康科学イノベーション推進基盤を構築するという。

3. 研究概要

次いで、センター長自身の分子イメージング研究との出会いから、部門長を兼任する生命機能的イメージング部門の研究体制と研究内容について説明をいただいた。PETの研究との出会いは、京都大学にPETが導入された1981年で、PETは放射能分布画像を動的に収集・解析できることに感銘したという。1983年にジョンズ・ホプキンス大学のH.N. Wagner, Jr. 博士は、ウプサラ大学の化学者であるB. Långström博士らにより開発された¹¹C-Nメチルスピペロ

ンを使い、生体脳でのドーパミンD₂レセプターの映像化に成功をした。Wagner博士とLångström博士らの共同研究の成果は*Science*誌に掲載された。この頃、渡辺博士はウプサラ大学のLångström博士らと共同研究を開始した。分子イメージングの研究の発展には化学が不可欠であることを認識したという。「革新的研究成果を発信したウプサラ大学PETセンターだが、Långström博士のリタイアの際、意思を引き継げる組織ができず急速に衰退した」とのセンター長の話は印象に残った。“分子イメージング”という呼称の先駆けともなる、“分子動態イメージング”も1993年頃から使い始めたという。後にこの共同研究は、我が国の主要なPET研究拠点も参画した国際共同研究(研究代表者：渡辺博士とLångström博士)へ発展し、“分子イメージング研究プログラム”の設立と研究拠点の整備へとつながった。分子イメージング研究プログラムの中で、創薬候補物質探索拠点としてCMISが担ってきた創薬、先制医療、再生医療の具現化のためのイメージング法の確立を目標とした研究は、CLSTに発足した生命機能的イメージング部門の3つのグループ研究“イメージング化学研究グループ”、“イメージング機能研究グループ”、“イメージング応用研究グループ”に継承されている。従来の創薬プロセスでは、動物を用いて新薬候補の初期評価が行われるが、薬物の生体内動態や代謝などヒトと動物との間の種差により、新薬として上市されるものはごくわずかである。分子イメージングを新薬開発に取り入れることで、ヒトを対象にした評価研究をその早期に可能となり、開発コスト低減と時間短縮が図れるという。また、疾患の発症前に病気を予知して、診断・治療に結びつける先制医療は医療効率の向上への貢献、ひいては、医療経済の破綻に対する唯一の救済が期待されているが、このような医療分野においても分子イメージングへの期待は大きい。センター長からは、生命機能的イメージング部門で行われている分子イメ

ージングに関する、広範かつ多数の独自研究と共同研究の成果について紹介いただいた。紙面の都合上、研究項目のみを以下に示す。

- ・ ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{89}Zr 標識による核酸, ペプチド, タンパク質など高分子の PET プローブの創製と、難治性疾患の治療候補化合物の薬物動態・薬物活性解析の最適化, 医薬品の開発への応用
- ・神経組織の炎症や変性に関わる酵素 cyclooxygenase を標的とする新規 PET プローブの創製と新薬候補の評価への応用
- ・胆汁排泄など薬物トランスポーターの機能評価のための PET プローブの創製とその薬物体内動態の定量的解析法開発, 新薬候補の体内動態予測への応用
- ・ ^{68}Ga 標識インスリン PET プローブの創製とインスリン経口製剤の開発への応用
- ・情動・意欲に関係しているとされる女性ホルモン産生酵素アロマターゼの臨床 PET 研究
- ・ES 細胞や iPS 細胞などを用いた再生医療や遺伝子治療のモニタリングへの分子イメージング技術の活用
- ・慢性疲労症候群患者, 不定期愁訴症候群患者の脳内炎症, セロトニン神経系脆弱性の臨床 PET 研究
- ・ ^{11}C -PIB, ^{11}C -AV-45 によるアミロイドイメージングと AD の早期診断
- ・ ^{11}C -PK-11195 を用いた活性化ミクログリアイメージングとアルツハイマー病等神経変性疾患の早期診断
- ・ ^{18}F -TMD 化合物による過剰リン酸化タウタンパクのイメージングとタウリン酸化酵素阻害剤の AD 治療薬としての有効性の検証
- ・ ^{64}Cu -DOTA-トラスツズマブによる、分子標的薬剤であるトラスツズマブの治療効果及び耐性化予測
- ・がん幹細胞イメージングによる、がん治療で再発の原因とされる残留幹細胞の評価

4. 施設概要

続いて施設, 設備, 機器等を見せていただいた。

1階はサイクロトロンと標識合成実験エリアである。多くの施設では地階に置かれることが多いが, 当施設は海面埋立地にあり地下利用は制限されるという。自己遮蔽型の PET 用小型 AVF サイクロトロン (住友重機工業 (株) 製 HM-12S) が 2 機設置されていた (写真 3)。陽子と重陽子の加速ができるほか, 1 機は金属核種の製造ができる仕様である。ホットラボには標識薬剤, 核種ごとに 10 台のホットセル (GMP を含む) が設置されていて, 自動合成装置が収められている (写真 4)。GMP 基準に準拠した設備を備えたエリアでは, 医薬品開発に関する試験やヒトへのトランスレーショナルリサーチ



写真 3 サイクロトロン



写真 4 ホットラボ



写真5 小動物実験用 PET 装置



写真6 半導体コンプトンカメラ

に用いる PET プローブの供給体制が整っていた。このエリアからは、国立がんセンター向けに⁶⁴Cu-DOTA-トラスツズマブが供給されていて、分子標的薬剤であるトラスツズマブの治療効果及び耐性化予測に役立てられている。イメージング実験エリアには、小動物実験用 PET 装置（シーメンス社製 microPET Focus 220）が2台（写真5）と小動物実験用 CT 装置（シーメンス社製 Inveron）が1台設置されていて、ラット、マウス、ウサギ、マーモセット、サルを対象にした解析が行われている。来年度には、2台の PET 装置が追加導入されるとのことで、更なる研究成果が期待される。次世代イメージング装置開発室には、理研で独自開発された半導体コンプトンカメラ（GREI）が設置されている（写真6）。GREIはコンプトン散乱の運動学から γ 線の入射方向と線源分布を測定するコンプトンカメラの原理を高純度 Ge 検出器に応用して、多種類のトレーサ分布のイメージングを可能にした。複数分子の同時イメージングと動態収集に関する成果については、本誌2013年12月号「展望」を参照されたい。MRI/動物実験エリアには、3テスラのMRIが設置されていて、ラット、マウス、サルを対象にMRIと放射性同位元素を用いた実験が行われる。また、分子細胞実験エリアでは、放射性同位元素を用いた *in vitro* の実験が行われている。



写真7 有機合成実験室

2階は化学合成実験エリアとオフィスエリアである。有機合成実験室（写真7）は、大学の合成系の研究室2つにも相当するスペースを有する。「CLSTでは、年間25~30件のペースで新規標識化合物を開発している。近くその総数は300件に達する見込みで、カロリンスカ研究所の160件、放医研の120件を凌いで世界一になる」という冒頭のセンター長からの概要説明を思い出した。このエリアには、NMR測定室に核磁気共鳴装置（日本電子（株）製AL-400）、工作室もあり、新規標識化合物や合成装置の開発のためのバックアップ体制も十分である。理研の持つ有機合成化学の潜在力を実感させられる。



写真8 研究者そっくりのぬいぐるみ

4階は動物飼育エリアである。ここには、光インビロイメージングシステム (IVIS) と2光子顕微鏡が設置されている。

CLSTでは、“PET科学アカデミー” “分子イメージングサマースクール”をはじめ、分子イメージング研究の啓蒙や人材育成にも力を入れているという。中学生にも理解できるようにと製作された「はじめての分子イメージングガイ

ドブック」には、施設入り口に飾られていた研究者そっくりのぬいぐるみ (写真8) が登場し、分子イメージングに関する研究内容が分かりやすく説明されている。

5. おわりに

CLSTでは、ライフサイエンス研究、脳機能、感染症、生活習慣病、がんを対象とした疾患対応型の多種多様な分子プローブが創出されていた。それらのプローブを用いた研究は、基礎はセンター内を中心に、臨床研究は共同研究により外部で活発に行われていた。帰路の医療センター駅は、分子生物学会に参加の学生や若い研究者であふれ返っていた。生命現象は、分子・細胞から個体レベルで、どこまで解明されるのだろうか。将来を想像しながら帰路についた。

最後に、お忙しい中、時間を割いて研究概要の説明と施設を案内してくださった、センター長に心から感謝申し上げます。

(北里大学 医療衛生学部, 元 (地独) 東京都健康長寿医療センター研究所)