

〈抄録〉第26回 日本臨床薬理学会年会 2005年12月1~3日 別府  
シンポジウム7: 医用画像のバイオマーカーとしての限界と最適化

## 1. PETによるインビボでの薬理学イメージングとその応用

間賀田 泰 寛\*

創薬におけるPET(Positron Emission Computed Tomography、放射性核種の崩壊に伴い陽電子を放出する核種を用いた断層画像法)の有効利用が世界的に注目され始めて暫く経つ。米国やヨーロッパを中心としていくつかのPETセンターが大手製薬会社と連携し、特に中枢薬の開発研究を中心としてPETの利用を推進している。また、SNIDD(Society of Non-Invasive Imaging in Drug Development)という学会も開催され、創薬への医用画像の利用という観点から産学の交流が進んでいる。演者は長く臨床PETセンターにて臨床用PET薬剤の供給と新規PET薬剤開発を担う立場を経験し、得られた薬剤の臨床利用に加え、浜松ホトニクス社製動物用PET装置を用いた基礎研究も並行して行う機会を得てきた。本シンポジウムで演者に与えられた課題は標記の通りであり、PET薬剤の開発とそれを用いて動物モデルでの生体内パラメータのインビボ画像化の事例について発表させて頂いた。

近年、薬物体内動態試験をPETで実施すればどうか、あるいは用量設定の検討にPETが利用できないか、など創薬分野におけるPETの活用が本邦においても議論され始めた。核医学的技術は生体内あるいは細胞内での生化学的あるいは生理学的反応に対して特異的な反応性を有する放射性薬剤の体内動態を非侵襲的に、すなわちリビングホールボディで画像化する技術であり、中でもポジトロン核種で標識された放射性薬剤を用いて画像化するものをPETと称している。本邦においても近年、FDG(2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-glucose)を用いたPET検査が保険適用されたことにより急速に市民権を得てきた。一般に画像診断技術としてはX線CTやMRIのような形態画像とPETやSPECTのような機能画像とに大別される。機能画像は上記のように細胞内の反応の変化を画像

化しようとするものであり、多くの疾患において形態的な変化を来す前に惹起される細胞内での反応変化を画像化できるため、診断学の観点から、より早期の疾患診断を可能とする技術として重要である。

創薬は大きく以下の5ステージに分類される。すなわち、①治療ターゲットの選定である開拓・探索研究、②ドラッグデザインと化学合成である創薬化学研究、③インビトロや小動物での評価が中心となる薬効薬理研究、④医薬品の最適化や投与剤形の確立となる製剤化研究、⑤大動物やヒトでのインビボ試験である薬効・安全性研究であり、これらが相互に関連しながら医薬品が開発される。これらのすべてのステージにおいてPETをはじめとする医用画像が有効とは考えられないが、前述の通り動物レベルでの薬効薬理研究やヒトへ移行する際の投与量・投与方法設計などにその有用性が見出されると思われる。また薬物効果をPETにより評価しようと考えた場合、二通りの方法がある。一つはこれまでに種々報告されている生体内パラメータ測定用のイメージング剤の分布に与える対象薬の影響を評価するものであり、例えば脳血流や組織エネルギー代謝に与える薬剤の効果を試験するような場合であり、これは対象薬の治療効果を評価するものと考えることが出来る。もう一つは、対象薬そのものをポジトロン核種で標識し、得られた標識体の体内動態を検討するものであり、各種薬物動態パラメータの算出や至適投与量の設計などに有用なものと考えられる。前者の場合には評価したい生体内パラメータが画像化出来るようなイメージング薬剤や定量解析法が目的的に必要であり、後者では現状での限られた核種の種類と限られた放射性合成シントンから目的物を短時間内に効率良く合成できることが必要である。PETに用いられる核種としては主に、O-15(半減期2分)、C-11(同20分)、N-13(同10分)、F-18(同110分)の4種類があり、これらはサイクロトロンによりターゲット物質が照射されて核反応により製造される。その後、最初に得られる放

\* 浜松医科大学量子医学研究センター  
〒431-3192 浜松市半田山1-20-1

射性の化学形としては、例えば C-11 の場合であれば、C-11-二酸化炭素や一酸化炭素、メタン、シアン等とである。ここから各反応に利用可能な C-11-ヨウ化メチルや C-11-ホスゲン等を合成し、これを放射性シントンとして利用して各標識薬剤に導く。この際、対象化合物中の標識部位選択には、生体内での代謝の影響に加えて、化学的な導入反応の可能性を考慮した上で、標識部位を選択しなければならない。また、これらの放射性シントンから各放射性薬剤を合成するにあたり、一般の有機化学と反応自体は同様に行われるが、放射性シントンの方の化学量は反応相手となる原料に比較して非常に少ないために、物質比が非常に大きくなる。このため、非放射性的の検討では進行しにくい反応であっても単時間内に達成されることもあり得る。また、その逆もあり得る。さらに、これら核種の物理学的半減期の短さから、化学反応としての反応収率を追い求めるのではなく、得られる放射エネルギーを指標として反応時間や方法を選択しなければならない。

放射性薬剤を得ることが出来れば、それをを用いて生体内の画像化が可能となるが、動物イメージングに用いられる PET 装置は UCLA で開発されたマイクロ PET に代表され、マイクロ PET という言葉が代名詞のように用いられている。近年ではマイクロ PET 以外にも多くの動物用 PET 装置が各社より発売されている。詳細については演者の研究室のホームページを参照されたい (<http://www2.hama-med.ac.jp/w3a/photon/photon4/index-j.html>)。これらの装置はマウス・ラット等の小動物専用装置からサルの頭部が撮像可能な機種まで多様であるが、いずれも空間分解能 1.5mm 前後とラット脳であっても脳内各部位への放射能集積を弁別して画像化することが出来る。しかしながら、実際のその放射能集積量を画像から定量しようとする場合には、部分容積効果の影響は避けられないと考えられ、特に小動物への適用の際には定量性の妥当性をまず確認する必要がある。すなわち、定量したい部位に画像上で ROI (Region of Interest, 関心領域) を設定し、ROI 中の平均放射エネルギーを測定するわけであるが、その際に、ROI のサイズが空間分解能に比べて数倍程度の大きさとなるまでは本来の放射エネルギーより小さい値しか得ることが出来ない。この過小評価の割合は ROI の大きさによって異なり、このため、大きさの異なる ROI をおく場合には過小評価の程度を十分把握したうえで各測定値を利用しなければならない、注意が必要となる。

上記のような PET 薬剤開発および PET 技術の特殊性を基礎として、演者らがこれまで行ってきた新規イメー

ジング剤開発の事例を 2, 3 紹介させていただいた。すなわち、アセチルコリンニコチン性受容体  $\alpha 4 \beta 2$  サブタイプのイメージング剤開発について、その原料合成、得られた化合物のインビトロアッセイ、標識検討、小動物での体内・脳内薬物動態試験、サル脳でのイメージング研究、レセプター量のインビボでの定量評価法開発、臨床応用といった一連の流れについてその概略を紹介させていただいた。また、これまで小動物では脳酸素代謝量評価は不可能であったが、これを可能とする静脈内投与可能な O-15-酸素の開発と定量評価、さらには脳機能のみならず、心筋代謝機能評価、動脈硬化不安定プラークの選択的画像化法の開発、肝機能評価法開発などについて報告した。これらはいずれもインビボ生化学的・生理学的研究のツールとなるのみならず、開発薬剤の効果判定の指標としても有用なものであると考えている。

イメージング薬の特徴の一つとして、画像化したい臓器・部位への薬剤の集積量と画像上バックグラウンドとなる周辺部位との集積量の比、いわゆる画像上のコントラストが大きいほど綺麗な画像を得ることが出来る点がある。このことは画像化対象となる臓器・組織におけるそのイメージング剤の特異的反応と非特異的反応とのコントラストを向上させることにも関連し、定量性の妥当性にも大きく影響しうるものである。創薬支援に PET 技術を用いる際、特に対象薬自体をポジトロン核種で標識し、その体内動態を画像化・定量化しようとする場合、このことは意識下におく必要があると考えられる。

多くの臓器の機能は血液検査による生化学的数値等のバイオマーカーにより判断し得るとともに、分子生物学的技術の進歩に伴い新しいバイオマーカーの発見も続いている。しかしながら、これらの血液生化学的検査等によって評価できる各臓器・組織機能は仮に特異的な反応を利用したものであっても対象臓器全体としての評価に過ぎない。その点、PET のような画像技術によれば同様の定量値を対象となる臓器・組織内の局所について評価可能である。さらにこれらの測定は非侵襲的方法であるので、同一個体を連続して追跡可能である。このことは PET 技術の最大の特徴であるので、注意点をうまく克服して新たな PET 利用の分野を広げることで PET 関連技術がさらに発展していくことを祈念している。