

トランスレーショナルリサーチと分子イメージング

Molecular Imaging and translational research

樋口隆弘

Takahiro Higuchi

Molecular Imaging and Cellular Imaging, Comprehensive Heart Failure Center, Wuerzburg University (Germany)

トランスレーショナルリサーチとは？

研究室での基礎実験と臨床現場での研究を双方向性に結びつけ、新たな診断や治療法の開発をスピードアップすることで、Public Healthの向上を効率的にもたらすプロセスを、一般的に“トランスレーショナルリサーチ”と呼び、賛否はさておき、近年ますます強調されています。

特にアメリカ国立衛生研究所 (NIH) は、National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) を 2012 年に本格的に立ち上げ、オバマ大統領もトランスレーショナルリサーチに力を入れると宣言しております。その背景には、これまで莫大な投資のもと推進してきた遺伝子基礎研究のもとで、急速な発展を遂げた分子、遺伝子研究の知見が、期待されていたほど臨床現場にスムーズに移行していないという苛立ちとともに、現在のアメリカの緊縮財政下で生命科学分野の研究費の増額が容易でないという現実か

ら、“費用対効果”を求めた研究、より臨床に直結する研究を重視せざるを得ないという状況があると考えられます。

一方、私が現在所属しているドイツ心不全センターも、ドイツ教育科学省の直轄事業として 2008 年に新たに設立された Integrated Center for Research and Treatment (IFB) という枠組みによる施設です。ドイツ全土で 8 つの特定の臨床疾患テーマに対して集中して専門研究施設を設立して (図 1)、臨床現場に直結する具体的な成果を早急にあげることにターゲットを絞り、基礎研究と臨床研究をバランスよく結びつけるという戦略をとっています。

しかし、このトランスレーショナルリサーチという概念をどのように具現化していくのかの方法論はまだ確立してはおらず、そのポテンシャルは現時点では未知数という現実も無視できません。単に目先の成果を追うがあまり、重要な基礎研究の進展を阻害して

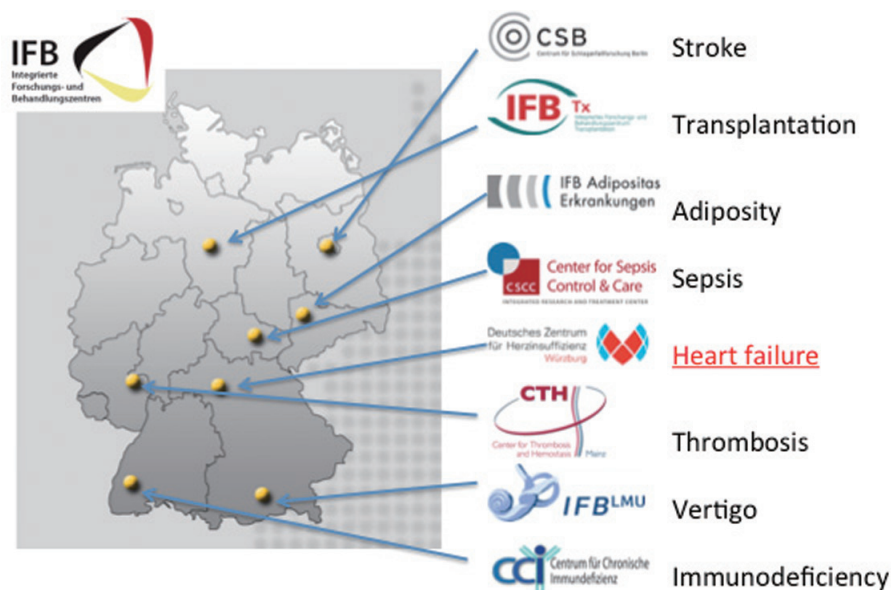


図 1 2008年に設立されたドイツの教育科学省直轄事業である Integrated Center for Research and Treatment (IFB) にて設立された 8 つの医療研究センターの設置位置とそのテーマ。トランスレーショナルリサーチを主眼においたドイツの国家プロジェクト。

しまうという結果は避けなければならない所です。ともあれ、限りある経済資源を効率よく利用し、出来るだけ早急に、研究成果を Public Health に結びつけるという考え方そのものは、その主たる研究資金の提供者である納税者及び医療費負担者に対する医学研究に携わるもの責任として、心に留めておく必要はあると筆者は考えます。

分子イメージングとトランスレーショナルリサーチ

分子イメージングとは、“分子又は細胞レベルの生体活動を、非侵襲的に可視化・計測する技術”と一般的に定義され、放射性核種によって標識されたトレーサーを用いる核医学的手法はその中心的な役割を担うと位置づけられます。人体における異常を分子レベルの変化として画像化できるこの技術は、疾患の早期診断、治療効果モニター及び予後評価に有用であることはもとより、病態を理解し、治療法の開発に力を発揮すると考えられ、現在、核医学検査として臨床治療現場及び臨床研究現場で広く利用されています。

近年、この分子イメージングが、その裾野を広め多くの基礎研究者が関心をもち、その重要性が再び脚光を浴びている一因には、小動物用のイメージング装置開発の成功にあると、筆者は理解しています(図2)。例えば、高分解能の小動物用の PET 装置や SPECT

装置の出現は、臨床核医学で利用しているトレーサーを疾患モデルマウスやラットに用い、人体と同じように画像化することができ、人体の疾患と動物モデルの橋渡しの役割、つまりトランスレーショナルリサーチに極めて有用と考えられるからです。

さらに、その侵襲生体計測の特徴から、動物疾患モデルにおいて、同一個体の生体の分子レベルの異常を経時的に追跡することができるため、より正確な病態評価、統計処理が可能であると同時に、用いる実験動物の個体数を最小限にとどめることが期待されます。このことは、動物倫理に厳しいヨーロッパでは、特に有用視される一因になると思われれます。

心臓分子イメージング

筆者らは、この分子イメージングの開発を心臓研究分野にて行ってきました。幹細胞移植における生存細胞のトラッキングを遺伝子導入を用いて行う方法¹⁾、血管新生時に出現するインテグリンをターゲットにしたイメージング²⁾、アンジオテンシンやエンドセリンといった心筋に発現するレセプター分布の画像化^{3) 4)}、ミトコンドリアを標的にした新しいトレーサの開発^{5) 6)}などを、おもにラット心筋梗塞モデルと小動物用 PET 装置を組み合わせることで、そのイメージング原理の検証を行ってきました。

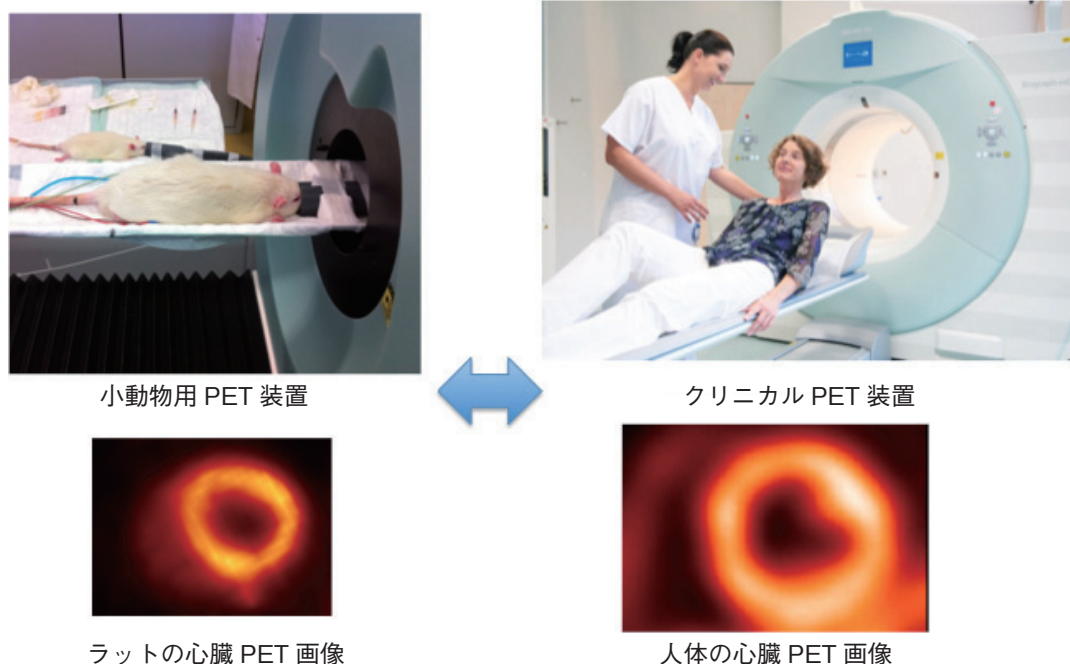


図2 小動物用 PET 装置 (左) の開発により、マウスやラットといった小動物を非侵襲的に撮像することが可能となり、分子イメージング研究の裾野が基礎研究分野に広がった。右側は、臨床用 PET 装置と得られた臨床心臓画像の一例。

今後は、小動物疾患モデル、小動物専用PET/SPECT装置、核医学トレーサを組み合わせた実験系を、シンプル、正確、かつ効率的に行えるように技術を標準化し、基礎研究および臨床研究との連携をさらに強めることで、心臓分子イメージングのトランスレーショナルリサーチにおけるポテンシャルを最大限に引き出すことに繋がると考えています。

〈参考文献〉

- 1) Higuchi T, Anton M, Saraste A, Dumler K, Pelisek J, Nekolla SG, Bengel FM, Schwaiger M. Reporter gene PET for monitoring survival of transplanted endothelial progenitor cells in the rat heart after pretreatment with VEGF and atorvastatin. *J Nucl Med.* 2009 Nov;50(11):1881-6.
- 2) Higuchi T, Bengel FM, Seidl S, Watzlowik P, Kessler H, Hegenloh R, Reder S, Nekolla SG, Wester HJ, Schwaiger M. Assessment of alphavbeta3 integrin expression after myocardial infarction by positron emission tomography. *Cardiovasc Res.* 2008 May 1;78(2):395-403.
- 3) Higuchi T, Fukushima K, Xia J, Mathews WB, Lautamäki R, Bravo PE, Javadi MS, Dannals RF, Szabo Z, Bengel FM. Radionuclide imaging of angiotensin II type 1 receptor upregulation after myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Nucl Med.* 2010 Dec;51(12):1956-61.
- 4) Higuchi T, Rischpler C, Fukushima K, Isoda T, Xia J, Javadi MS, Szabo Z, Dannals RF, Mathews WB, Bengel FM. Targeting of endothelin receptors in the healthy and infarcted rat heart using the PET tracer 18F-FBzBMS. *J Nucl Med.* 2013 Feb;54(2):277-82.
- 5) Higuchi T, Fukushima K, Rischpler C, Isoda T, Javadi MS, Ravert H, Holt DP, Dannals RF, Madar I, Bengel FM. Stable delineation of the ischemic area by the PET perfusion tracer 18F-fluorobenzyl triphenyl phosphonium after transient coronary occlusion. *J Nucl Med.* 2011 Jun;52(6):965-9.
- 6) Higuchi T, Nekolla SG, Huisman MM, Reder S, Poethko T, Yu M, Wester HJ, Casebier DS, Robinson SP, Botnar RM, Schwaiger M. A new 18F-labeled myocardial PET tracer: myocardial uptake after permanent and transient coronary occlusion in rats. *J Nucl Med.* 2008 Oct;49(10):1715-22.