

## 病態機能分析学

教授：小野 正博 助 教：渡邊 裕之



## 研究概要

生体は多くの分子が相互作用することによって、多様な機能を営んでいます。したがって、生体の機能を解明するためには分子レベルでの相互作用の解析が必要です。病態機能分析学分野では、光量子技術を用いることにより、生きて機能している状態の生体（インビボ）を対象として、インビボで起こっている分子の相互作用を空間的・時間的に分子レベルで体外からリアルタイムで可視化して捉える生体機能解析法（分子イメージング法）を開発し、それを基盤として生体機能や病因を解明し、病態の特性に基づく臨床診断・治療薬を開発する研究を行っています。この研究活動によりもたらされる成果は、ゲノム情報と生体機能情報を結びつけて総合的に生体を解明するために寄与するとともに、現代医療の主要なテーマである脳疾患、心疾患、癌などの身体の機能変化に基づく内因性疾患の解明と診断・治療薬開発にも貢献しています。以下、現在遂行している具体的な研究課題について概説します。

## 1) 生体機能／病態機能を分子レベルでインビボ解析するための分子イメージング法の開発

生体内では常に分子が相互作用して多様な反応を起こし、動的に変化しています。生体機能を解明するために、従来は対象分子の反応を試験管や細胞を用いて解析してきましたが、多くの分子が互いに関連して常に変化している生体の場合には、従来の解析に加え、新たにインビボでの分子反応の空間的・時間的な解析が必要です。そこで、様々な生体機能を対象として、放射線、光をはじめとする光量子技術を用いて、分子反応をインビボで定量解析するための新規生体機能解析法、分子イメージング法の開発を行っています。具体的には、神経変性疾患、腫瘍などを対象とした高感度機能分析試薬である分子プローブの設計・開発、生体機能のインビボ定量解析法の開発に関する研究を進めています。例えば、アルツハイマー病で起こるβアミロイドタンパク質(Aβ)およびタウタンパク質の凝集・蓄積過程の分子イメージング(図1)、薬物による変化と治療効果の定量評価に関する研究を行っています。また、構造-活性-分布相関の解析に基づき、神経伝達物質や薬物のトランスポーターやレセプターの分子イメージングに有効な放射性分子プローブを開発しています。さらに、分子に光を照射した場合に発する蛍光を測定してイメージングする光イメージング用蛍光分子プローブ、特に生体内で特異的な分子との反応やある組織や細胞が置かれている特異的環境下で蛍光を発する分子プローブの開発研究も行っています。これは光の透過距離に制限があるので表面から浅い部分が対象となりますが、簡便性やリアルタイム測定に優れたイメージング法として期待されています。

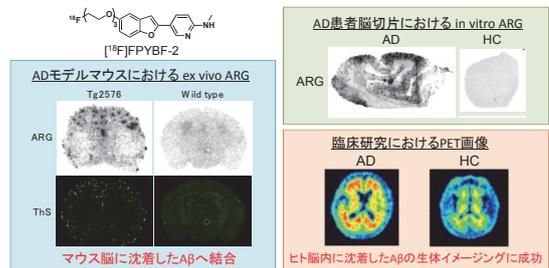


図1. アルツハイマー病脳内βアミロイドの生体分子イメージング

## 2) 病態の特性に基づく機能性画像診断薬および放射性治療薬の創製

臨床画像診断は抗生物質の利用などとともに現代医学を変えたもののひとつとされています。この画像診断には種々の手法が用いられていますが、放射線(γ線)の高い物質透過性を利用して、放射性化合物を体内に投与し、そこから放出される放射線を検出して画像とする核医学はそのひとつで、臓器や組織の機能診断に優れた方法として用いられています。核医学画像診断に用いられる放射性化合物は放射性医薬品と呼ばれ、これには疾患を特異的に高感度で精度高く診断できる性質を有することが求められています。そこで、脳や心筋の疾患、腫瘍等に特異的な微小組織環境の変化や発現タンパク質を標的とした、病態の特性に基づく機能性放射性医薬品の創製とその臨床利用に関する研究を行っています。これは分子イメージング研究の成果を臨床診断に展開する研究です。その例として、薬物療法や放射線治療に対する抵抗性を示す腫瘍の低酸素領域をイメージングできる分子プローブの開発研究も行っています。また、放射線(β線)の細胞障害性を利用して、診断薬の開発で得られた化合物の部位特異的集積性に関する研究成果に基づいて、細胞障害性の高い放射性核種を構成元素として含有する、腫瘍の内用放射線治療薬(内部照射薬)の開発も進めています(図2)。これは、放射線を利用した診断(diagnostics)と治療(therapeutics)を融合したRadiotheranosticsという新たな概念を切り拓く研究としても注目されています。

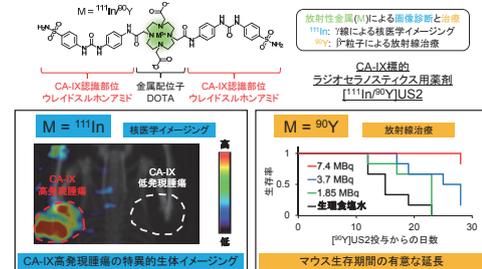


図2. がんの低酸素領域に高発現する炭酸脱水酵素IX(CA-IX)を標的としたラジオセラノスティクス用薬剤の開発

## 主要論文

- Iikuni S, et al., Cancer radiotheranostics targeting carbonic anhydrase-IX with  $^{111}\text{In}$ - and  $^{90}\text{Y}$ -labeled ureidosulfonamide scaffold for SPECT imaging and radionuclide-based therapy. *Theranostics*, **8**(11), 2992-3006 (2018).
- Watanabe H, et al., Novel benzothiazole derivatives as fluorescent probes for detection of β-amyloid and α-synuclein aggregates. *ACS Chem. Neurosci.*, **8**(8), 1656-1662 (2017).
- Ono M, et al., Radioiodination of BODIPY and Its Application to a Nuclear and Optical Dual Functional Labeling Agent for Proteins and Peptides. *Sci. Rep.*, **7**, 3337 (2017).