

「分子よ、光れ！」

PET プローブの一般的合成法および生物学・医学・創薬への展開

分子イメージング科学研究センター 分子イメージング標識化学研究チーム
チームリーダー 土居久志



はじめに

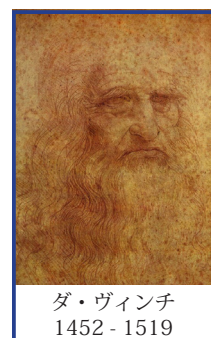
私は、「標識化学研究チーム」で研究しています。「標識」とは、たとえば交通標識という言葉がありますが、いわゆる目印になるものとの意味があります。私たちの研究は、その目印となるものを化学の力で生み出そうということです。

最近、2003年に打ち上げられた小惑星探査機はやぶさが7年間、60億キロメートルの旅をして帰ってきたことが大きなニュースになりました。これに関わった研究者たちは、はやぶさよ地球に帰ってきてくれ、そして小惑星イトカワの砂を持って帰ってきてくれとずっと思っていたはずです。分野は違いますが私たちも、ある思いを研究に託しています。分子よ光ってくれ、という思いです。これがどういうことか、今日はみなさんにうまくお話できればと思います。

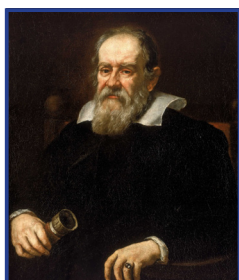
研究への思い

私たちの研究への思いを、まず先人の歩んだ歴史をふまえてお話しします。その一人は、レオナルド・ダ・ヴィンチです。ダ・ヴィンチは芸術家であり画家であり土木建築家であり、また科学者でもありました。彼は、私たち人間の体の中はどうなっているのだろうという非常に素朴な疑問から、人体を解剖して、体の中をきちんと正確に描き表しました。1487年頃の作とされる詳細な解剖図が残されています。

また、夜空に輝く満点の星々。これはいったいどう動いているのだろうと疑問をもった人がいました。物理学者であったガリレオ・ガリレイは、1609年に望遠鏡を自ら製作し、天体観測を始めました。天体に対する好奇心と正確な観測はやがて、ポーランドのコペル



ダ・ヴィンチ
1452 - 1519



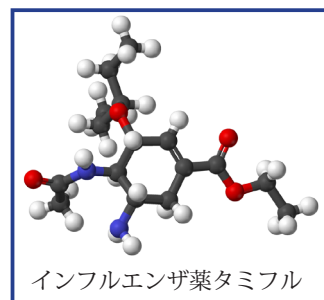
ガリレオ
1564 - 1642

ニコスが提唱した地動説への確信とその実証につながっていきます。彼は教会の異端者裁判にかけられるわけですが、「それでも地球は動いている」という名言を残したと言われています。

そして私たちです。私たちは、生命を維持する分子が体の中でどう動いて、はたっているのだろうかということを知りたいと思っています。分子とは、水やお砂糖、アミノ酸やタンパク質、そして病気を治す薬などです。これらが体の中で活動している、動いている様子を見たいのです。しかし、先ほどのダ・ヴィンチのように人間を解剖するわけにはいきません。分子というのは、小さすぎて顕微鏡でも見ることができないのです。そこで考えたのが、星のように美しく強く光る分子を作ってみようということです。その光を観察することで分子の動きを見ることができないだろうか。そういう意味で、「分子よ、光れ！」なのです。

見えないもの作り

分子を光らせるためには、もの作りの技術が必要です。もの作りといえば皆さんは、例えば自動車の製造などを連想するかもしれませんが。一方私たちが作っているのは、化合物というものです。化合物の例として、インフルエンザのお薬タミフルの分子模型図をお見せします。さて自動車のもの作りと、この薬のもの作りはいったい何が違うと思いますか？



共通点は、どちらも大変難しい技術を必要とすること、そしてどちらも日本の得意芸であるということです。違いは、まず目に見えるか見えないかです。自動車は目に見えます。目の前で形ができあがる、そのねじ一本まで見えます。化合物は、なんにも見えません。大きさはだいたい1ナノメートル、1ミリの100万分の1です。ものすごく小さくて、何を作っているかわからない。ですが、原子と原子を結合して、きちんと組み立てることができるのです。

そしてもう一つ、お薬作りと自動車作りに大きな違いがあります。自動車を完成させるには、磨き上げられた要素技術を組み合わせなければいいですね。タイヤやハンドルのような基本部品から、たとえば今人気のハイブリッドカーは、従来のガソリンエンジンに電気のモーターを組み合わせさらに性能を良くしたものです。一方お薬というのは、もちろん病気を治すという効用を持っていないといけないんですけども、万一体を傷つける毒性があるといけません。ところが効用ばかりを磨き上げてお薬を作って、もし毒性が出てしまったとしても毒性だけを消すというような部品はないんです。またこの化合物が飲み薬だったとしますと、口から飲んできちんと体に吸収される性質がないといけません。さらにその化合物が、目的となる病気の部分、タミフルの場合はインフルエンザが感染した細胞にまで到達しないとイケない。そういう一つ一つの要素が全て一つの分子に組み込まれていなければならない。それは自動車の部品を組み込むのとは全然違います。一つの機能に対応する部品を寄せ集めるのではなく、分子一つが全てを持っていなければならないということになります。

薬作りの新しい方法論

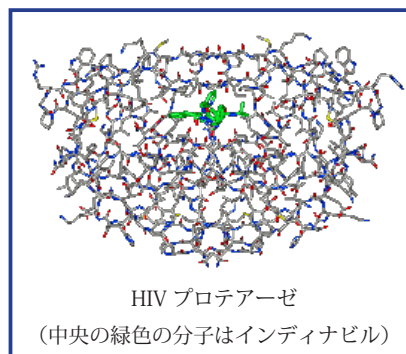
もう一つ最新のお薬を紹介します。エイズは、エイズウイルス、HIVの感染によって起きる難病であり、その治療薬の開発が精力的に進められています。HIVの増殖にはプロテアーゼとよばれるタンパク質が必要で、この活性がなくなるとHIVは自らの体の一部を作り出すことができなくなります。ということはこのタンパク質を標的にして、HIVの増殖を抑える薬の開発が考えられるわけです。

アメリカの製薬企業メルク社は、コンピュータを使ってプロテアーゼの立体構造を解析して、真ん中にぽこっと穴ぽこがあることをみつけました。この穴ぽこの中に化合物が入り込むと、タンパク質の構造がぐにゅっと変わってしまって活性が失われてしまうと予測し、その穴にうまくはまるにはどんな構造が必要かを、これま

たコンピュータで解析しました。そこで次に化学者が、その形の化合物を実際にたくさん作ってみて、やっとできたのがインディナビルというお薬です。

タンパク質の構造解析には、大きな大きなコンピュータが必要です。理研でも、今話題になっているスーパーコンピュータを導入しているのは、例えばお薬作りの一つの方法論として必要があるからなんですね。これまでのお薬作りは、とにかく試行錯誤でした。天然にあるものを一つ一つ取り出して、効果のあるものはないかとやっていたのです。今ではコンピュータで病気に関わる分子をきちんと見て、それを標的に化合物を作る方法もあります。そこで大事なのが、一つ一つの化学結合を思い通りに作る技術です。

実は化学結合は、一つ作るのも大変難しいのです。例えば今年度のノーベル化学賞を受賞された鈴木先生、根岸先生は、炭素と炭素の結合をうまく作る化学反応を開発してノーベル賞をとられました。つまり、新しい化学結合を一つ発明したらノーベル賞級なんです。化学結合を作るのはそれくらい難しい。なぜかという、繰り返し言いますが、目に見えないからです。自動車の場合はねじ一本が目に見えますが、見えないものをきちんと作り出すのが化学の仕事です。



創薬は一生の科学

薬作りのことを、私たち研究者は「創薬」と呼んでおります。創薬は一生に一度の科学と言われています。決死の覚悟で挑んで、一生の間に一つお薬を作ることができるかどうか。なかなかうまくいかず、非常に苦しい思いをすることもしばしばです。私たちは、この難しい研究を一生に一度だけでなく、うまくいけば2度も3度も成功させたいと思っています。

創薬の大変さは、実はさきほどのはやぶさの話とよく似ております。私が日本のある重機械メーカーにお伺いしたときに、人工衛星を作る現場を見せていただいたことがあります。そのときに聞いてびっくりしたんですけど、人工衛星を一機作るのに10年以上、20年かかるそうなんですね。そして人工衛星を作る技術者になるには、入社してから10年ないし20年たった、すぐれた技術者でないと参加できないそうです。ということはおおざっぱに言うと、入社してから人工衛星を完成させるまでに40年かかっているわけですね。技術者、研究者にとって一生に一つしか人工衛星を作ることができない。その人工衛星がうまく宇宙に飛んでいけばいいんですけど、万が一のときはロケットが墜落しちゃう可能性もあります。つまり失敗です。でもみなさんに知っていただきたいのは、科学技術というのは非常に長い研究期間が必要で、長い目で物事を見て欲しいということです。目の前の研究結果がどうなったこうなったという小さなことにとらわれていると、大きなものを見落とす可能性があるのです。お薬作りもそうです。一生に一度、できるかできないかっていう勝負事でございます。

新薬開発の話に戻りますと、現在一つの薬を作るのに、10年から17年くらいかかっています。ということは薬一つが中学生、高校生と同じ年齢なわけです。それだけの時間をかけて、磨きに磨きをかけて、成功率は一万分の一以下と言われている。化学者がいろいろな化合物を一万個作って、一個しか当たらない。一つの化合物を作るのに、何ヶ月、何年かかかっている中で、一つです。そして開発費用はおそらく一千億円くらいになっているといわれています。なぜ開発コストがこんなに高くなっているかというと、化合物を作って動物実験で効果と安全性を確かめても、ヒトで臨床試験をすると90%が脱落してしまうからです。治療のために考えたお薬が、ヒトで効果がなかったり予測できなかった副作用が出てしまったり。これが患者と開発者の双方に甚大な被害を及ぼしています。まだまだ薬作りの技術が科学的に不十分なところがあるのが現状ですが、いわゆる evidence-based medicine、科学的根拠に基づく医学の要請は高まっており、私たちも科学をしっかり組み入れた論理的な薬作りをしていきたいと思っています。

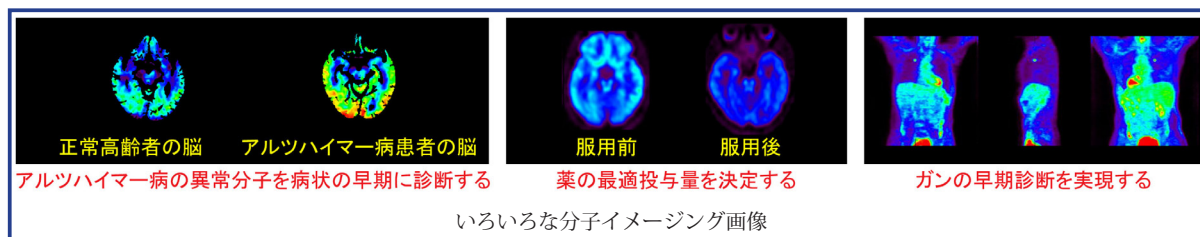
体の中を見る分子イメージング

さて私たちの研究の具体的な話をいたしましょう。研究の目的を一言で言うと、イメージング画像化技術、体の中をイメージで見たいということです。体の中を見ることができると、病気の診断など役に立つことがいろいろあります。このイメージングの先駆けとなったのは、レントゲンによるX線の発見。1901年に第1回目のノーベル物理学賞を受賞しています。彼は奥さんの左手をレントゲン写真に撮っていて、そこには左手の薬指に結婚指輪が入っているのが見えます。これが、体の中身を写真に撮った始まりです。



今はX線撮影の技術も進歩し、体を輪切りにした写真を何枚も撮ってコンピュータで3次元画像に再構成するCTスキャンが出ています。他にも、おなかの中の赤ちゃん写真でおなじみの超音波画像、体の中の水分子を磁石によってうまく画像化するMRIなどがあります。そして私たちが取り組んでいるのは広く言うと核医学と呼ばれる分野で、放射線を出す薬剤を注射して、体の中から出てきた放射線をカメラで捉えて、その集積や動きを3次元的に画像化するというものです。

例えば左の画像は、健康な方とアルツハイマー病の患者さんの脳です。ある薬剤を使って写真を撮ると、アルツハイマー病の方には、赤く黄色く光っている部分があります。薬剤がたくさん集まっていることを示していて、こういう部分にアルツハイマー病の原因となる物質がたまっているということがわかるのです。また真ん中の画像では、ある薬を投与して、服用前と服用後の脳の状態を見て薬が効いているか、効きすぎてないかなどを調べたものです。そして核医学が特に普及しているのは、がんの診断です。右の画像で、赤く光った部分に腫瘍があります。分子イメージングを使えば従来のレントゲンなどでは見えなかったような小さながんも、光らせて見ることができます。



体を透かす放射線

私たちが核医学で使っている放射線は、簡単に言うと光の一種です。光というのは実はいろいろな種類がありまして、波長の長さで便宜上分けられています。ラジオの電波、体をぽかぽかあたためるコタツの遠赤外線は長い波長をもっています。私たちの目に見える光には色がありますが、波長の違いが目を感じ取って赤黄緑青紫などに見えるのです。ちなみにそれらの波長が全部混ざると白色に見えます。可視光線から波長が少し短くなると紫外線で、ここからまた目に見えなくなります。もっと光の波長が短くなるとX線、 γ 線という放射線になります。これらはどれもみんな同じ光の仲間で、放射線だけが変わったものであるというわけではありません。ただ波長が短いというだけです。日常的な光のイメージからはちょっとずれると思いますが、光と考えるとみんなつながるのです。

さて私が「分子よ、光れ!」と言う場合の光は、放射線です。放射線は、 α 、 β 、 γ 、 n などの名前で分けられています。 α という放射線の正体は、陽子2つと中性子2つでできた粒です。大きいので物質を通り抜けることが難しく、 α 線は紙1枚あれば止めることができます。一方 β 線は電子の粒一つで、ちょっと小さいので薄いものはすり抜けますが、プラスチックとかアルミの板など分厚いものであれば止められます。 n は中性子と呼ばれ、水などの水素原子で止めることができます。テレビで原子力発電所が映されると水のプールが見えますが、あれは中性子を止めるためのものです。

私たちが使っている γ 線は、ほとんどのものを通過していきます。体も簡単に通過します。ということはいまぐれ体の中にこの γ 線を入れておけば、体の中から出た γ 線の光を写真にとることができるわけです。そこで一番始めに紹介した分子、水やアミノ酸、お砂糖やタンパク質、お薬に、 γ 線を出す部品をつける訳です。これを体の中に投与して、分子が体のどこに行ったかを見るんですね。ただ、このくっつける作業が非常に難しい。高度な化学の力が必要です。しかも従来の化学とは異なる難しさがあります。というのは、私たちが使う光の寿命は短く、使う量はほんとにちょっとなのです。なお、長く光るものをたくさん体に入れると放射線の害が出てしまう可能性がありますからこの方法がいいのです。しかし、化学の仕事としては非常にやりにくい。分子に光る部品をうまくつけるために、従来にはない全く新しい化学反応を開発しないといけない。それが私たちの仕事でございます。

体の中をみる PET

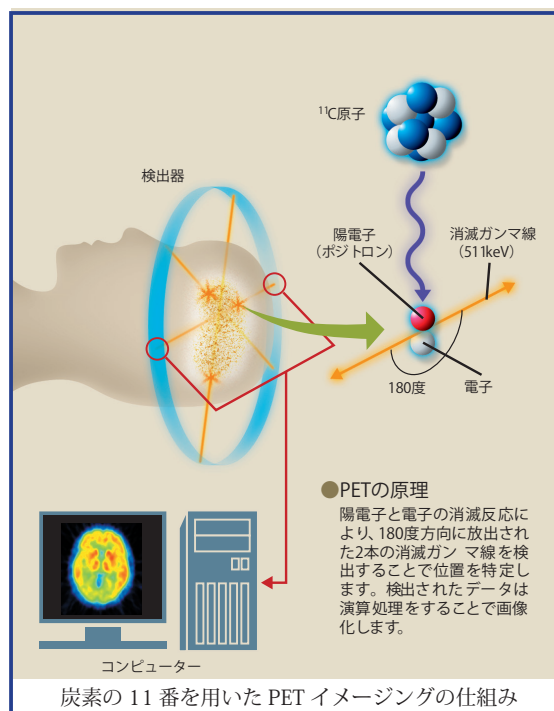
さあどんどんと研究の核心に近づいてきました。ここで、私たちが使っている分子イメージング法である陽電子放射断層画像法、通称 PET（ペット）の仕組みを紹介します。PET で光る部品となるのは、放射線を出す核種、例えば炭素、酸素、窒素、フッ素、銅、ガリウム、臭素などです。それぞれ普通の状態では放射線を出さないんですけども、放射線を出すものを人工的に作ることができます。例えば、自然界にある炭素の 12 番 (^{12}C) は放射線を出しませんが、人工的に作った炭素の 11 番 (^{11}C) は放射線を出します。ただし炭素の 11 番はできたときに徐々になくなっていき、20.4 分経つと元の半分になってしまいます。これを半減期と言います。

さて炭素の 11 番を光る部品として、ある分子にくっつけたとします。これを体の中に投与して、たとえばヒトの脳の中に動いていったら、そこで γ 線を 2 つ出します。このとき出る γ 線は、自然のルールで 180 度反対方向に 511keV と、エネルギーと角度が決まっています。

このルールをうまく使うと、この光っている場所が、体の脳のどこかをコンピュータで逆算することができます。そうすると脳の中で分子がどのように集積しているか、どのように活動しているかを画像にして表せます。

核医学はがん検診によく用いられていると申しましたが、今や PET 機器を備えた研究所や病院は全国で 270 施設以上あります。私たちにとって非常に身近なものになりつつあるわけですが、多分皆さん、放射線を使うということに少し不安があると思うんですね。でもよくよく考えてみると、私たちは普通に生きていても、実は自然界から放射線を浴びています。たとえばラドン温泉。あれは放射線の温泉です。放射線を少しだけ浴びて体がほんの少し傷つくと、その傷ついた細胞を体が修復しようとする。そうすると逆に元気になるという説があるんですね。ラドンに限らず、自然の中で私たちは何もなくても年間 2.4 ミリシーベルトという量の放射線を浴びています。アメリカやブラジルには、年間 10 ミリシーベルトという地域もあります。けれども、この地域で放射線障害が出たという話はありません。おおざっぱに言うと、この程度の放射線は私たちが生きていく上で問題ない。逆に言うと放射線がある環境の中で生命が誕生したということも言えます。

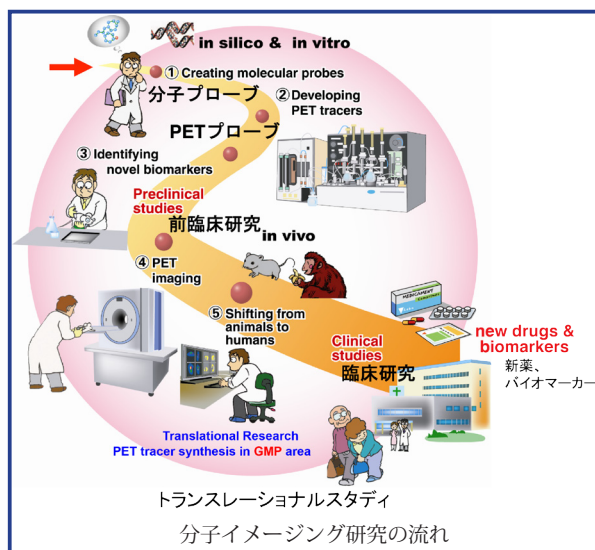
PET 健診を 1 回受けると、最大でも浴びる量は 2.2 ミリシーベルト、1 年間の自然放射線量に近い値です。最近では技術の進歩により、もっと低い量ですむようになっています。飛行機で日本とアメリカを 1 往復すると宇宙からの放射線を 0.2 ミリシーベルト浴びますが、現在の PET 健診の放射線量もその程度となっています。



PET 化学は難しい

先ほど、光る部品をくっつける作業が難しいと申しましたが、理由の一つは、炭素の 11 番は 20 分経つと半分は壊れてなくなってしまう（別のホウ素元素になる）からです。じゅうぶん光ってくれているのは、1 時間か 2 時間くらいしかありません。ところが化学のもののづくりは、こんな数十分単位ではできないんです。本当は何時間とか何日というのが普通の化学の仕事です。でも、数十分単位で作らないと光が消えてしまう。そこで、私たちは working against time というキャッチフレーズで仕事をしています。PET 化学のものの作りというのは時間との戦いですよということです。

難しさのもう一つの理由は、極限希薄条件下の化学反応だということです。一言で言うと、大変薄い。薄くて、反応液の中で物質と物質が出会う確率が非常に少ない。私たちがやっている PET 化学の合成反応の濃度は、マイクロモラーという濃度なんですね。通常はミリモラーというレベルですから、1000 倍薄いんです。みなさんコーヒーにお砂糖入れるとき、ほんの少しお砂糖けちただけでも、甘さって変わりますよね。それが、1000 倍も砂糖の量を減らしたら何の味もしないんじゃないでしょうか。そんな薄さでは、本来進むべき反応が進まないとか、適用可能な化学反応が限られるとか、そういう制限があるわけです。時間と濃度という 2 つの難しさをなんとかしてのりこえるためには、有機化学の原点に立ち返って基本からしっかり工夫する必要があります。



これは、私たちが行っている研究の流れを絵にしたものです。分子プローブというのは、効果の見込まれる化合物ですね。先ほどエイズウイルスのお薬の話をしました、どんな形の化合物を作ろうかと設計して、実際に作るということを行います。それに光る部品をつけたのが、PET プローブ。まずはネズミやサル PET 検査に使って、有効な化合物が確認します。動物実験でうまくいくと、ヒトの臨床試験に入ります。最終的には私たちが作ったものがお薬になったり、病気を見つける診断法に使われたりするのが目標ですが、このような一連の作業を延々と、何十年という単位で仕事をしていかないとできないことです。

PET 化学の現場

私たちが行っている PET プローブ合成は、かなりのところ人間の手を離れていて、機械化されています。まず、光る目印の放射性核種は、サイクロトロンで合成します。それを分厚い鉛の金属で囲んだ箱、これをホットセルと言いますが、その中に閉じ込めて化学反応を行います。ホットセルの中には合成ロボットがいて、研究者が外からコンピュータであやつて反応を制御します。放射線ですから、実験に際してはきちんと管理をしております、エリアモニターといって空気中に放射線が漏れてないかなど、安全で問題のない研究活動をしています。日本では放射線というと抵抗をもつ方も多いと思いますが、ヨーロッパではキュリー夫人の影響もあって、放射線研究は実は女性にも人気があるのです。私たちの研究センターでも 6 割が女性研究者で、日々 PET プローブの合成研究が進められています。

もう一つ PET プローブ合成で気をつけていることは、ヒトに投与するものについては、きちんとした製造管理をすることです。私たちは、国が定めた衛生管理、品質管理の基準を満たす、ヒト用の PET プローブを製造する設備を作りました。PET プローブをヒトの臨床試験に用いることについては、2008 年に厚生労働省から「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」というものが出されました。ちょっと堅苦し

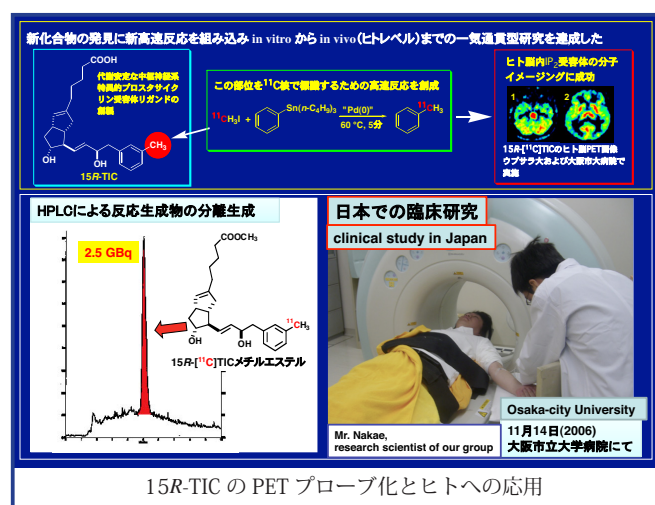
い言葉ですが要は、開発中のお薬の効果を調べるため、ほんの少しであればヒトに投与してもいいですよということです。このガイダンスでは、健康者あるいは患者に、100 マイクログラム以下かつ薬理作用発現量より 100 分の 1 以下ならば 1 回だけ投与できると定められました。この量では薬効も副作用もおこらないのですが、薬に目印を付けた PET プローブならば、目的の臓器に到達しているかなど大事な情報が得られます。もちろん対象者にはちゃんと同意を得るなど、倫理的にも問題ないようにされています。マイクロドーズ臨床試験は欧米で先行して進められていましたが、本気になって薬作りをするには必要な仕組みということで日本でも実現いたしました。



光る分子でトップを走る

最後に、私たちの研究の中でも一番うまくいったものをご紹介します。1996 年に私たちの研究のボスである鈴木正昭先生が、現在のセンター長である渡辺恭良先生や理研理事長の野依良治先生との共同研究で 15R-TIC という化合物を見つけました。これは脳神経を保護するお薬なのですが、本当に脳の中できちんと効いているのかどうか、見て確かめないといいない。そこで光る分子をつけるための化学反応を開発することになったのですが、これが難しかったんですね。簡単に言うと、炭素の 11 番をヨウ化メチルという分子にして、これを 15R-TIC のベンゼン環とよばれる部分に結合させると、光る 15R-TIC ができあがります。基本的には炭素と炭素の結合反応ですから、今回のノーベル賞で皆さんもご存知のクロスカップリング反応を応用することになるのですが、実は炭素の一番小さな部品であるメチルを PET 化学の条件下でクロスカップリングできる実用的な反応はなかったのです。しかも通常のクロスカップリング反応は何時間や何日もかかります。すべてを改良する必要があったのです。

クロスカップリング反応にはパラジウムの金属化合物を触媒に使います。星の数ほどあるパラジウム化合物の中からいいものを探し出して、触媒効果を最大にするためにピカピカに磨き上げました。反応条件も、どう



やればうまく反応がいくのかをしっかりと考えました。最終的に、60℃という温和な温度でわずか 5 分で、15R-TIC のベンゼン環に炭素の 11 番をもつメチルを結合することに成功しました。このグラフはその化学反応の目的物を分析した結果ですが、一本ぴっとピークが出ています。これは、目的の反応しかおこっていないことを示すすばらしい結果です。この話をするとき、私はいつもハッピーになります。

さて苦勞の末できた分子をヒトで試すわけですが、本プロジェクトの総責任者である渡辺恭良先生の統括のもと、鈴木正昭先生が被験者と

なって、光る 15R-TIC を世界で初めてヒトの体に注射することになりました。この時はスウェーデンのウプサラ大学との共同研究でしたが、今は日本でも臨床試験を行っています。この写真は、大阪市立大学医学部附属病院で私たちの研究メンバーの一人である中江君が注射されている場面です。で、彼の脳の中で分子がこういうふうに活動しているのを見ることができます。

私たちは他にも、炭素の 11 番をもつメチルをさまざまな化合物に組み込む化学反応を開発しています。このおかげで、小さな有機化合物ならほとんど全てを PET プローブとして用いることが可能になりました。PET 放射性薬剤の合成では、私たちが世界の最先端を走っているものと自負しています。いま私たちの仕事は非常にうまく始まり始めていて、いいお薬を作りたい、いい分子を作りたいという思いで研究開発を続けています。この中からいずれ本当に役に立つものが出てくれればいいと思っています。

これで私の話を終わります。ご清聴ありがとうございました。

< 講演後の質疑応答 >

Q. どんな薬も肝臓に影響を与えることが多いと思いますが、いま先生がやってらっしゃることは、肝臓に対してどうですか。肝臓に副作用のない薬を作ることはできますか。

A. 私は化学の立場ですからあまり詳しいことは述べられませんが、薬剤の肝臓への集積を PET で見るができます。例えば肝臓にたくさん集積して、長く肝臓の中に残るものであれば肝臓を傷める可能性があるので、肝臓の中の滞在時間が短くて、かつすみやかに排出されるものを選ぶ。そんなふうに分子イメージングを新薬開発にうまく使おうと思っています。

Q. がん細胞を見ようと思ったら、がん細胞に特異的に集まる分子をプローブにして見るのだと思いますが、そのプローブに半減期の長いものを使えば、放射線治療もあわせて行えるということなんですか？

A. 私たちはがんがどこにあるかを見たいので、がん細胞に特異的に集積するプローブを作ります。ですから分子に放射能をもたせるわけですが、考え方としては2つありますね。観察するだけなら、放射線はなるべく短ければ短いほどいいです。長く光っていると、体を傷める可能性があります。一方、今おっしゃった放射線治療では、体の中からでくる放射線でがん細胞が死ぬことはあまり期待できないのです。体の外から放射線がん細胞に当てて、がん細胞を死滅させるというのが効果的です。



* 本記事は、2010 年 11 月 20 日に行われた講演をもとに制作しました。

編集・構成：山岸敦（CMIS サイエンスコミュニケーター）