

総説

“From bench to bed side”と“From bed side to bench”： Molecular imagingのトランスレーショナル・リサーチの現状

小林 久隆

分子イメージングプログラム・米国立癌研究所/米国立衛生研究所

“From bench to bed side” and “From bed side to bench”： Translational research of molecular imaging

Hisataka Kobayashi, MD, PhD

Molecular Imaging Program, National Cancer Institute/NIH, USA

抄録

分子イメージング領域におけるトランスレーショナル・リサーチのアメリカの現状について報告する。分子イメージングは基礎と臨床とが密接に結びついた分野であるが、対象のニーズに大きく関わっている。日米のmolecular imagingの意味合いの相違、薬剤や技術開発の相違、その基礎となる経済基盤から、あるべき姿を述べた。

Abstract

This is a review of the current status of translational research in molecular imaging. Molecular imaging is an integrated science from basic research to the clinical practice. The concept of molecular imaging, methodology of development, and financial bases are different between U.S.A and Japan, and the ideal translational research is discussed.

Key words | Molecular imaging, translational research

はじめに

今回のシリーズにおいて、私と与えられたテーマはEBMをふまえた「分子イメージング“molecular imaging”のトランスレーショナル・リサーチの現状」である。特にアメリカと日本における“From bench to bed side”を実現する上での違いを説明することが期待されている。だが、分子イメージ

ング“molecular imaging”においては、他の放射線診断・IVRの分野と異なり、“bench”（基礎研究）の分野においても日本と欧米では、学問の定義から若干のズレがある。このズレは、“bed side”（トランスレーショナル・リサーチ）の部分にもより大きなズレとして現れてくるため、単純にこの部分を日米の仕組みの違いとして解説することは

別刷請求先：Hisataka Kobayashi, MD, PhD, Bldg 10, Rm. B3B69D, 10 Center Dr., Bethesda, MD20892-1088 USA
Molecular Imaging Program, Center for Cancer Research, NCI, NIH
Phone：1-301-435-4086

難しい。それゆえ本稿の構成は以下のようにしたい。

1. 日本の分子イメージングと欧米のmolecular imagingの定義とカバーする範疇の違いを明確化。
2. アメリカと日本における臨床応用を目指した分子イメージング薬剤・技術開発の傾向の違いを現実的な認可過程面と科学・医学上のインパクトの面のバランスから解説。
3. 分子イメージング薬剤・技術開発の科学としての方向性と製品化を考えた場合の医療経済とのギャップの考察。
4. 臨床治験と製剤認可過程への制度化されたアメリカのシステムの解説。
5. 最後に、理想論として“From bench to bed side”と“From bed side to bench”と展開するトランスレーショナル・リサーチの現況と理想の考察。この構成で、日米でトランスレーショナル・リサーチの研究に携わってきた開発・応用側の一研究者としての視点から、日本の分子イメージングと欧米のmolecular imagingの臨床応用のシステム的な違いに迫りたいと考えている。筆者は制度を作り運用する側の視点は持ちあわせないので、制度の詳細に対する認識や理解の甘さをご容赦願えれば幸いである。

分子イメージング (molecular imaging) とは？

分子イメージングという学問領域は、まず、大きく分けて細胞・組織の *ex vivo* イメージングと臓器・小動物・人間の *in vivo* イメージングの2つに大別される。前者には、基礎医学・生物学において、細胞や組織内での蛋白や核酸の分布、それらの挙動や機能、細胞内イオン(カルシウムなど)の挙動など、位置情報に加えて時系列を持った観察を必要とする生物・生命現象を、顕微鏡下で主として標的分子に蛍光物質や蛋白を結合させて標識し、FRET (Fluorescence resonance energy transfer) など様々な光学的手法を用いて特定条件下でシグナルをオン・オフできる細工を施すことによって発する蛍光を見ることによって行う細胞内イメージングや一分子イメージングといったマイクロ領域の *ex vivo* イメージングが含まれる。後者は、より放射線科関係者には馴染みやすい、生体内のイメージングが主体である。ただ、従来の放射線医学と異なる点は、生体の「分子イメージング」には、従来の解剖情報を得ることを目的としてきた画像診断は含まれず、生体内での分子の分布、機能、あるいは代謝といった生化学的あるいは

生理学的な情報を空間的・時間的分解能を持っていることが主体である。

面白いことに *in vivo* の分子イメージングの概念や推進している政府の政策・研究費の投下の方針には、アメリカと日本ではかなり違いがある。実際のところ、「分子イメージング」という言葉は、まだ完全に定義の定まった言葉ではない。放射線医学系の基幹専門雑誌である *Radiology* に書かれた“molecular Imaging”を表題とした総説論文からその定義を拾ってみると、“Broadly defined as the *in vivo* characterization and measurement of biologic process at the cellular molecular level. [Weissleder, *Radiology* 2001]”, “Its technique directly or indirectly monitor and record the spatiotemporal distribution of molecular or cellular processes for biochemical, biologic, diagnostic, or therapeutic application. [Thakur, *Radiology*, 2005]”と、放射線科医であり生体のイメージングを扱っている専門家の二人が書いた総説にも、4年間で定義に大きな変化がある。Weissleder博士が書いているように、最初の定義は「特定遺伝子あるいは蛋白を標的にした発現または機能の細胞レベルのイメージング」であり、このやや狭義の定義は長くこの分野の研究をするものにとっては受け入れやすいものである。Thakur博士が書いているように、「診断から治療応用まで広く生体の機能を反映するイメージングの基礎・臨床研究」とこの4年間の間に「分子イメージング」の定義はより広がっていることが分かる。この背景には、研究費の申請、学会の拡大など、主として科学的というよりは政治的な原因で、解剖学を解析する画像に何か機能や分子発現の情報などを加味する画像の研究・臨床のすべてを「分子イメージング」「molecular Imaging」に含める必要があったわけである。直近の2008年12月の北米放射線学会の「分子イメージング」の講演シリーズでは、オーガナイザーであったJohns Hopkins大学のPomper博士は、イントロダクションの講演で、Weissleder博士らの狭義の「分子イメージング」に当たるものを中心に、ダイナミックMRIや拡散強調画像といった純粋に生理機能を観察する画像手法を最も遠くに位置づけ、FDG-PETなど純粋に代謝を観察することを目的とした画像を

辺縁近くに位置づけるような定義を提唱していた。

上記のように両極に振れた後に、現在はこのPomper博士の定義が最も理解しやすく一般的と考えるべきであろう。この定義は、現在のヨーロッパの「分子イメージング」の定義、方向性と大きな差異はない。一方、日本では、当初からPETが分子イメージングの主力機器という考えが政策発案側にも研究体制の側にもあり、若干の修正はあるもののこの傾向は現在でも続いているように感じられる。前述のようにこの点は、アメリカやヨーロッパの「分子イメージング」とは、かなり異なるもので興味深い所である。分子イメージングの研究が始まってほぼ10年になるが、欧米と日本における分子イメージング／molecular Imagingの概念には、スタートから現状に至るまでかなり大きな違いがあることをまず強調しておきたい。

臨床応用を目指した分子イメージング技術

分子イメージングにおける主力の撮像法は、放射性同位元素を用いる核医学手法、磁気共鳴法(MRI)、と蛍光・発光等の光を用いたイメージングである。いうまでもなく、核医学手法は既に五十余年、MRIでも三十年を超える人体の診断として応用されてきた臨床経験があり、既に臨床での使用が認可されている薬剤がある。光を用いたイメージングに用いられている薬剤は、眼底の血管造影に用いられているフルオレセインとインドシアニングリーンの2種の単体の蛍光団のみである。

臨床応用への容易さ・難しさには、二つの側面があると考えている。一つは現実的な認可制度の問題、もう一つは臨床における科学的・医学的なインパクトの強さである。前者については、もちろん個々の薬剤によって臨床応用の難しさが異なるのは当然であるが、どの国においても認可の制度上、前例に従って申請と認可が行われることが多いため、一般的には多くの薬剤が認可されてきた経験のある核医学薬剤は、結論が予想しやすく認可プロセスにおいて失敗するリスクが少ないため概して承認にいたることが容易である。逆に前例が少ないかあるいはほとんどないMRIや光イメージングの薬剤は、認可側、申請側とも手探りでの進行となるために、ややハードルが高くなりやすい。昨今の認可のプロセスには、膨大なお金と

時間がかかるため、この薬剤認可の経験値は、臨床応用の大きな決定因子になりうる。後者については、長い歴史のある核医学はかなり成熟した学問であるため、例えば現在のベストセラーである18F-FDGを超えて、臨床に新たに大きなインパクトをもたらす薬剤を開発していくことは容易ではない。逆にこのような現在のベストセラーといえる薬が存在しない光イメージングは、新たな薬剤と手法の開発によって医学に大きなインパクトを与える可能性が大きい。

アメリカでは、経験値の高さによる認可の簡単さと新たな薬の臨床上のインパクトの大きさの前述したバランスが、比較的合理的にとれているため、この3種の画像診断薬剤・手法の開発と臨床応用の試みが、比較的均等に行われてきている印象がある。新薬や新手法の認可が非常に難しい日本では、前述のバランスが大きく現実の認可制度側に振れて、認可されやすい核医学薬剤の開発が、分子イメージングの開発の大きな部分を占めているように思える。このため、日本の分子イメージング研究は現実的に臨床応用が簡単な核医学的手法の開発に大きく偏り、そのため残念ながら日本のMRIや光イメージングの薬剤開発研究は、基礎研究の部分から欧米にかなり遅れをとってきつつあるのが現状である。

Personalized medicine (個別医療) と市場原理

分子イメージングは、前述の定義でも述べたとおり解剖学的形態に加えてより詳細かつ分子・細胞機能を反映する情報を取ることを目的としている。例えば、癌の分子イメージングにおいて分子イメージング薬剤で得られた情報は、癌の位置や大きさ、発生臓器などを基にして行う現在の癌の分類基準と馴染まない情報になることがしばしばある。分子イメージングによって得られる情報は、成長因子受容体の発現・機能など、発癌・癌の成長・治療の対象に直結した情報となるため、それぞれの患者の治療選択には大きく寄与すると考えられている。それゆえに、分子イメージングの手法と薬剤は、取れる情報をより詳細に、より特異的にと高度化してきた。この方向性は、それぞれの癌の個別な特徴を明らかにして、その患者に合わせた治療を行う personalized medicine (個別医療) の

方向性と合致している。Personalized medicine (個別医療)は、個々の患者に対してより適切かつ高度な医療を行えるため、理想の医療といえる。分子イメージングはpersonalized medicine (個別医療)の実現を担う診断技術になりうる潜在能力を持っている。

分子イメージングの技術開発は、一部のpersonalized medicine (個別医療)を近い将来に実現できるまでの発展を遂げてきてはいるが、現実の臨床応用には大きな課題がある。それは、特異性の高い診断薬剤を作れば作るほどその薬剤を必要とする患者人口は減ってしまうわけであり、個々の薬剤の開発と製品化には高性能の薬剤であればあるほど非常に多くのお金がかかる。そのため、高度な薬剤ほど市場原理に合わなくなってしまう。従って、製薬系の企業は市場原理に合わせるためには、このような特異性の高い分子イメージング薬剤よりも、特異性は低い、多くの患者に応用できるスクリーニング系の薬剤を開発するほうが理に適っている訳である。

この問題を解決する方法は、ある効果的な治療法を行うかどうかの診断として、その治療とセットになった分子イメージング診断法を確立することではないかと考えている。このためには、現在の病気の分類も「肺がん」、「肝臓がん」といった部位別ではなく、「ある成長因子を発現している種の癌」といった、臓器横断的かつ分子診断的な分類を行う必要もあるであろう。そうすることによって、分子イメージングはpersonalized medicine (個別医療)の時代の市場原理にもあった診断法として定着していくのではないかと考える。

アメリカの新薬の臨床応用へのシステムと日本のシステムとの違い

アメリカの新薬承認は、承認機関であるFDA (Food and Drug Administration)を通して行われるが、IND (Investigative new drug application)という比較的明確な承認のシステムが運用されている。施設ごとの新薬や新手法の臨床治験もこのプログラムに準じて行われ、比較的是っきりした道筋で臨床応用まで進めていくことが出来るシステムになっている。分子イメージング薬剤の開発の場合、FDA内のCDER (Center of Drug

Evaluation and Research)という部門が、初期の段階から窓口になって申請前の相談等 (Pre-IND)にも親切に応じてくれる。ちなみに同じ分子イメージングの方法論であっても、ウイルスや生理活性物質などの基質を利用する場合は、CBER (Center of Biologics Evaluation and Research)という別の部門が担当する。これらの部門は、かなり専門性が高く十分な知識と経験を持った研究者が所属しており、また、必要に応じてNIHなど政府内だが外部の有識者の助言も活用して、個々の案件に具体的にという訳にはいかないが、一般論として申請した薬剤が承認を受けるにはどういう情報を収集することが必要と考えられるかという、かなり具体的な相談にも比較的親切かつ前向きに対応してくれる。もちろん、最終的に認可がされるかどうかは、その案件を担当した責任担当官の裁量によって左右されることもありうるといわれているが、制度自体がかなり明確で分かりやすいシステムになっている。

私たちが臨床応用を進めている薬剤での具体的なプロセスの例を挙げると、まずマウスなどの小動物で十分に実験を重ね、臨床応用に一番適当と思われる製剤の化学組成を絞り込む。臨床への有効性、治験への患者のリクルートなどについて、臨床の治療医と議論を重ねチームを作る。可能であればこの段階で、人への適用を考えた大きな動物での投与量や有効性に関するデータを蓄積する。事務的なスタッフの援助を得て、FDAの適当な部署とのPre-INDの会議を設定する。会議では、臨床応用に進めていく上での必要と思われる情報、例えば、使用薬剤の分析データはどの程度必要か、どのような毒性確認試験を行う必要があるかなどを、できるだけ収集する。大きな動物での毒性試験や最初の臨床応用に必要十分な量の薬剤をGMP (Good manufactured product)基準にあてはまるラボ、あるいは業者に作ってもらう。ちなみにNIHでは、IPDC (Imaging Probe Development Center)という組織がNIHロードマップという集中投下型のプログラムから設立されており、プロトコルが認められれば、フェーズ0/1治験用までのGMP基準に合う薬剤の作成は、ここに依頼することができる(図1)。そして出来上がったGMP基準に合う薬剤で、分析化学的な検査、必要な毒性試験を内部で

行うか、試験業者に依頼して結果を得る。この段階で通常もう一度FDAの適当な部署とのPre-INDの会議を設定し、フェーズ0/1臨床試験の詳細に関する情報を得てプロトコールを作成する。これらの結果を持ってそれぞれの組織（私の場合はNCI）にIRB (Internal Review Board) の承認を得る手続きを行う。そして臨床試験という事になるわけである。ちなみに、NIHからは正式なINDを申請することはできないので、この先製品化を行う場合には、一般的にここでライセンス契約をして企業に参画してもらい、あるいは、ベンチャー企業を起こして、進めていくことになる。全く新しい化学組成を持った薬剤、例えばナノ材料などを申請する場合にも、このようなはっきりした道筋があることは、臨床応用の加速に大きく貢献している。もちろん、FDA側も全く経験のない薬剤に関しては、慎重でもありケース・バイ・ケースで手探りで進めている感は否めないが、多くの専門家が

意見を持ち寄って、比較的迅速かつ道理にかなった結論を導いているように思える。

既に日本を離れて8年になるため、現状は十分に把握できていないが、2000年以前は、日本では個々の研究者が個別に早い時期から企業と組んで試験を行いこのような新薬の扱いに関する指針のようなものは、ほとんど存在しなかったと感じていた。最近では伝え聞く所によると、日本もこのような整理された試験の道筋をはっきりさせていくという方向性にはあるように聞いている。

“From bench to bed side” と “From bed side to bench” の循環による発展

分子イメージング、特に生体イメージングの部分に関しては、相当の部分が基礎と臨床の間をつなぐトランスレーショナル・リサーチの性質が強い。ただし、イメージングの研究・開発は、他の研究とは異なりほとんどが方法論であるので、常に基礎研究で

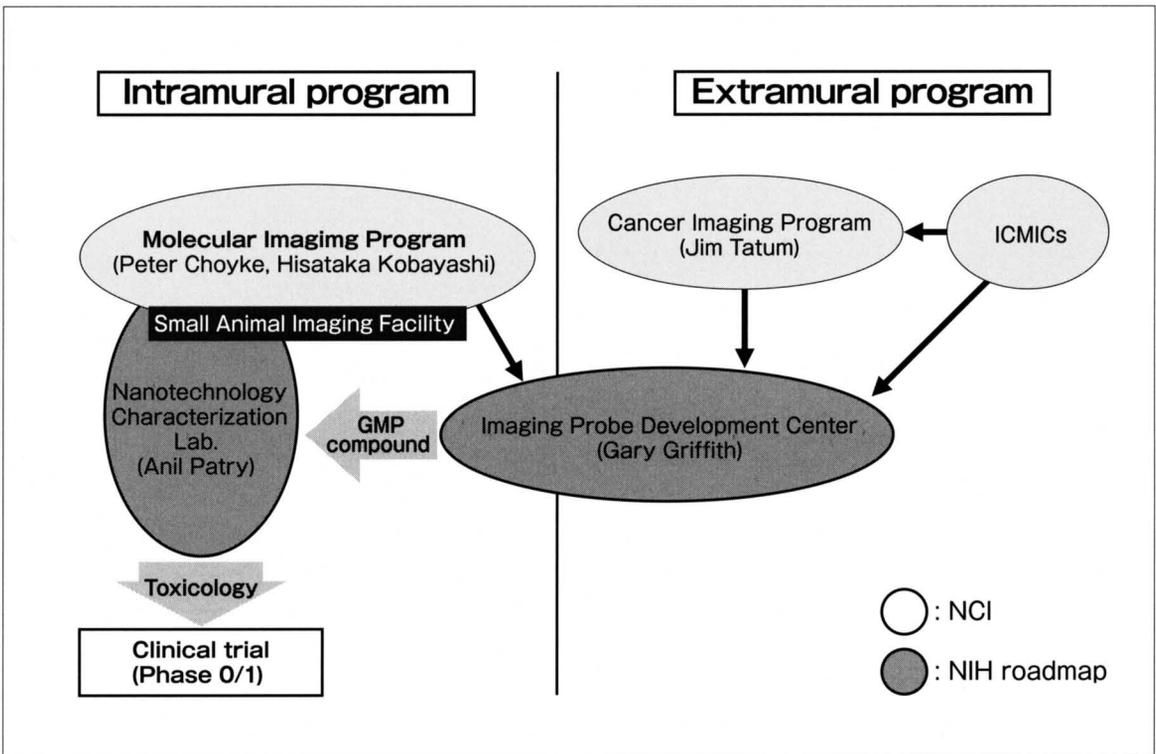


図1. NIH内におけるフェーズ0/1臨床試験への利用可能なプログラムと流れ。

見つけてきたものを臨床に応用する“From bench to bed side”のトランスレーショナル・リサーチとは異なり、臨床側、より単純に言えば見たい対象のニーズに応じた“From bed side to bench”とも言うべき研究開発が、大きな部分を占めると考えている。もちろん、そのニーズによって開発されたものは、また“From bench to bed side”のトランスレーショナル・リサーチとなって応用されていくことになる。分子イメージングのトランスレーショナル・リサーチの特徴は、この循環の大きな重要性にあると考えている。それゆえ私はこの点を常に念頭においてBench、Translation、Bedsideという研究を行っている。この特徴は、私の放射線科臨床医、医学者、実験生物学者、化学者と深くはないが広く研究

を行ってきた経験が最も生かせる研究領域であると考えていると同時に、研究を目指す若い臨床医の先生方にとって、取り付きやすい領域の研究ではないかと思う。

おわりに

本稿では、「分子イメージング」という比較的新しい研究分野について、「臨床応用」という現実的な観点から、サイエンスよりは社会・制度上の視点で、トランスレーショナル・リサーチのアメリカでの現状を中心にまとめてみた。この拙稿が分子イメージングの学問の特殊性、社会における位置づけ、臨床応用への道筋と問題点など、ご理解いただける一助となれば幸いである。

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター((社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体)と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です)。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX : 03-3475-5619 E-mail : info@jaacc.jp

複写以外の許諾(著作物の引用、転載、翻訳等)に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619