

II 分子イメージングの最新動向

3. 光イメージングの最新動向

1) バイオイメージングの現状と展望

今村 健志*1, 2, 3, 4 / 疋田 温彦*1, 2, 4 / 大嶋 佑介*1, 2, 3, 4
 飯村 忠浩*2, 3, 4

*1 愛媛大学大学院医学系研究科分子病態医学講座

*2 愛媛大学プロテオサイエンスセンターバイオイメージング部門

*3 愛媛大学医学部附属病院先端医療創生センターバイオイメージング部門

*4 科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業

最近のライフサイエンス研究分野の動向として、細胞、動物やヒトが生きたまま、タンパク質などの生体分子の動態や機能を解析することが強く求められるようになってきた。生命現象をより深く理解し、病気の原因を明らかにし、治療法を研究するためには、タンパク質などの生体分子の体内での時空間的動態や機能を解析する必要がある。これまでの生化学実験技術や分子生物学実験技術に加え、動物が生きたまま経時的に細胞や分子の動態を解析できるバイオイメージング技術が必要である。いまやバイオイメージングは、ライフサイエンス研究分野に必要不可欠な技術になっている。

本稿では、バイオイメージングの現状と展望について、特に生体蛍光イメージングを中心に、われわれのデータを紹介しながら問題点を洗い出し、将来展望について考察する。

さまざまな バイオイメージング技術 の発達と応用

近年の分子生物学の飛躍的な進歩、特に遺伝子改変マウス作製技術、革新的シーケンス技術や網羅的オミクス技術の台頭により、さまざまな分子や細胞の機能やその役割が明らかにされつつある。しかし、それらの分子や細胞が、生体の中でどのようにダイナミックに機能しているかを明らかにすることは、いまだ困難である。その問題を解決するひとつの

方法として、細胞が生きたまま細胞内の分子を、また動物が生きたまま生体内の細胞や分子を画像化して、その動態や機能を見ながら研究するバイオイメージング（分子イメージングとも呼ばれる）技術が注目されている^{1), 2)}。

すでに、放射線を利用したコンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）、放射性同位元素を用いた陽電子放射断層撮像法（positron emission tomography：PET）から核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）まで、ヒトが生きたまま外部から体内の細胞や生体分子をイメージングできるさまざまなバイオイメージング技術が臨床医学の分野で活用され、がんから生活習慣病まで幅広い疾患の診断に威力を発揮している^{1), 2)}。さらに、これら臨床現場で活躍している生体用バイオイメージング機器は、その機能が拡張するとともに、お互いを組み合わせたマルチモダリティ化も進んでいる。また、機器の小型化が進み、小動物を対象とした解析が可能となり、バイオイメージング機器を用いた解析は、さまざまな疾患の病態解明、創薬・診断法開発などの先端基礎研究への応用研究が急速に進んでいる。

生体蛍光イメージング 技術の進歩

バイオイメージングの中で、蛍光タン

パク質や蛍光有機小分子を用いた生体蛍光イメージングは、空間分解能や時間分解能に優れ、高感度でさまざまな生命現象をイメージングできる分子プローブを作製しやすく、さらに簡便で経済性にも優れていることから、より包括的に生体を解析するための新しいテクノロジーとして期待されている^{3), 4)}。特に、蛍光タンパク質のこの十数年の技術の進歩と応用は著しく、その結果、2008年のノーベル化学賞が緑色蛍光タンパク質（green fluorescent protein：GFP）を発見した下村 脩博士に授与された。

蛍光イメージングの特徴の1つは、デザインに工夫を加えて新たな蛍光有機小分子を開発し、または遺伝子工学を活用して蛍光タンパク質の発現制御や構造・機能に工夫を凝らすことで、さまざまな生命現象を光に転換する分子プローブを作製することである。実際、新規蛍光有機小分子や遺伝子改変した蛍光タンパク質を用いて、細胞内の分子動態や情報伝達系をイメージングする試みが、これまでどんどん広がってきた。

蛍光有機小分子を用いた分子プローブの開発では、細胞内のカルシウムや一酸化窒素（NO）の濃度、pHの変化から細胞死まで、さまざまな生命現象のイメージングが可能になってきた。これまでに、下村博士と同時にノーベル化学賞を受賞したロジャー・チェン（Roger Tsien）博士らが1991年、環状アデノシンリン酸（cAMP）イメージングを報告し⁵⁾、