

佐治 英郎 (Hideo SAJI)

京大院薬 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University)

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る。したがって、生体の機能を解明するためには、生きて機能している状態の生体を対象として、その中で起こっている分子レベルでの変化や相互作用を解析することが有効である。それ故、生体内で生じている分子プロセスの空間的・時間的分布を生きたままの状態、非侵襲的に捉え、臨床診断、創薬研究、ライフサイエンスの基礎研究などの分野へ貢献しようとする「分子イメージング」の研究が注目されている。そこで、我々は「生体分子イメージング」の中心となっている高感度な核医学分子イメージング及び光分子イメージングの分野を中心に、分子イメージングプローブの創製とその臨床医学、薬学分野への応用に関する研究を行っている。

核医学分子イメージングでは、放射性同位元素 (RI) の持つ特徴 (γ 線・X 線放出核種、短半減期、適切なエネルギー) を巧みに利用し、各標的のイメージングに適した標的集積機序を考え、目的に合う分子プローブを創製している。低分子の有機プローブにおいては、対象標的と化合物との相互作用に関する考察を基に、短時間内での高収率な合成、短時間内での標的部位への分布、高い標的と周辺組織への分布比を示す化合物を、各種の神経受容体、アルツハイマー病の脳に蓄積する β アミロイド、タウタンパクなどを対象に分子設計、開発し、いくつかの化合物については臨床での有効性を認めた。また、ペプチド、タンパク質、ナノ粒子などの分子プローブの設計においては、「標的認識ユニット」、「シグナル放出ユニット」、両ユニットを繋ぐ「リンカーユニット」の3つの機能ユニットの組合せとする『機能ユニットカップリング型多機能分子プローブ』という分子設計概念を考案し、それに基づいて HIF-1 α の酸素依存的に分解する性質とプレターゲット法を組み合わせた HIF-1 α 存在腫瘍低酸素領域イメージングプローブ、MT1-MMP 抗体を用いる腫瘍分子イメージングプローブ、前立腺特異的膜抗原結合非対称ウレア型前立腺がん分子プローブ、酸化 LDL 受容体 -1 (LOX-1) を標的とする動脈硬化分子イメージングプローブ、膵 β 細胞分子イメージングプローブなどの開発に成功した。

光分子イメージングでは、光の持つ特徴を巧みに利用し、各標的の光イメージングに適した分子プローブを創製した。アクチベータブル光イメージングとして、生体透過性が高く、近赤外領域に励起・蛍光波長を有する新規化合物を合成し、それを両親媒性ポリデブシペプチド構成コア-シェル型ミセルに内包して濃度消光させ、それが細胞内に取り込まれて分解すると蛍光を発するという、ミセル崩壊を駆動力とした「オフ-オンスイッチング型近赤外蛍光プローブ」を創製し、がんの蛍光イメージングに成功した。また新しい光イメージング法として、生体透過性の高いレーザー光を用いた励起とそれに伴って放出される光音響信号を捉えることで、従来の蛍光イメージング法よりも生体深部のイメージングが可能な新たな光イメージング法である光音響イメージング (PAI) 法に着目し、がんの PAI に有効な分子プローブ開発に成功した。

本研究は京都大学大学院薬学研究科の病態機能分析学分野で行ったものである。研究室の教員、学生、多くの共同研究者の方々に感謝いたします。