

III 分子イメージングの臨床への展開

4. 再生医療における分子イメージングの現状と展望

尾上 浩隆 独立行政法人 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター
生命機能動的イメージング部門イメージング機能研究グループ

眼疾患、心筋梗塞、脊髄損傷、パーキンソン病など、一度失われた生体機能を回復させることがきわめて難しい疾患において、胚性幹細胞 (ES 細胞)、人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) などの多能性幹細胞を用いた再生医療に強い期待が寄せられている。特に iPS 細胞は、患者自身からシードとなる細胞の採取が可能であり、いわゆる自己細胞移植医療の実現化が可能である。しかし、iPS 細胞を臨床の場で実際に応用するためには、導入遺伝子による腫瘍化の問題など、治療効果のみならず安全性を担保することが重要であり、実際の適用においては予期せぬ副作用をいち早く察知し、それに対して適切な対策を講じなければならない。つまり、再生医療の実現化には、治療効果や安全性を客観的に判定するための技術が必須であり、このためには感度や精度の高い非侵襲的画像診断技術を確認することがきわめて重要である。

本稿ではまず、効率的な移植治療に重要な、移植後の細胞を追跡するためのイメージング方法について解説し、次に、現在われわれが進めているパーキンソン病患者への移植治療を実現化するための分子イメージング法の現状について紹介する。

● 移植細胞の追跡

移植した細胞を非侵襲的に *in vivo* で追跡することは、移植細胞の動態、生着、生存期間など、移植効率の最適化や安全性を考える上で重要である。非侵襲的画像診断法の代表としては、光イメージング、positron emission tomogra-

phy (PET), magnetic resonance imaging (MRI) があるが、移植細胞をラジオアイソトープや造影剤で標識したり、特別な遺伝子を発現させたりして、レシピエントと区別してイメージングすることにより、移植細胞を非侵襲的に追跡することが可能である。例えば光イメージングでは、ルシフェラーゼ遺伝子を幹細胞に導入することで、移植後に基質となる D-ルシフェリンを投与し、生体内で発光させることで、*in vivo* のイメージング装置を使用して細胞の場所を同定できる。D-ルシフェリンの発光のピーク波長は約 560 nm であり組織透過性が低い。最近、650~900 nm の近赤外領域にピークを持つ D-ルシフェリンの誘導体も開発されており¹⁾、生体深部における細胞の追跡も可能になっている。細胞にルシフェラーゼを導入する方法では、生細胞のみの挙動を追跡できることが利点であり、細胞分裂によって減数することはないが、実際には小動物に対する応用に限られる。短半減期放射性核種であるポジトロン核種を用いた PET による分子イメージング法は、ターゲット分子に対する多様性があり、生体深部でも観察可能で、超高感度かつ定量性が高いことから、細胞数などに関してより定量的な議論が可能である。PET では、herpes simplex virus type-1-thymidine kinase (HSV-TK) を移植細胞に導入することで、イメージング法に利用できる。移植後にリポーター遺伝子である HSV-TK に対する PET プローブ、¹⁸F-FHPG や ¹⁸F-FHBG を投与しイメージングすることで、高感度で長期間の追

跡が可能である²⁾。PET イメージングで使用される ¹⁸F-FHPG や ¹⁸F-FHBG などの PET プローブの投与量はきわめて微量であることから、ヒトでのイメージングも可能である。MRI は安全性が高く、また、高磁場の装置を用いることで生体の構造情報について高い空間分解能を得られることも大きな利点である。MRI での移植細胞のイメージングには、ultra-small super paramagnetic iron oxide (USPIO) という磁性体造影剤を細胞に取り込ませる方法が一般的である³⁾。T2*強調画像により、USPIO を取り込んでいる移植細胞の存在する部位を低信号で描出することができる。しかし、この方法は、細胞分裂による造影剤濃度の減少や、細胞死により漏洩した USPIO が周囲のマクロファージに取り込まれることから、長期間の追跡には問題がある。

● パーキンソン病の細胞移植治療における分子イメージングの活用

iPS 細胞は増殖能と多分化能を持ち、神経細胞などさまざまな細胞への分化誘導が可能である。機能改善がほとんど見込めない神経変性疾患において、iPS 細胞を用いた再生医療はこれまでの対症療法とは異なり、根本治療になりうる可能性がある。さまざまな神経変性疾患の中で、パーキンソン病は中脳にある黒質緻密層のドーパミン神経がなんらかの原因で変性したために、運動機能障害が引き起こされることがわかっている。基本