

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

研究課題名	キラリティー磁気共鳴分子イメージング
研究機関・部局・職名	北海道大学・大学院情報科学研究科・教授
氏名	平田 拓

**【研究目的】**

ニトロキシドラジカルによるスピンプローブを標的分子（鏡像異性体薬物）に付加することにより、生体内でキラル分子を可視化する電子常磁性共鳴（EPR）分子イメージング技術を開発する。鏡像異性体分子に、窒素  $^{14}\text{N}$  と  $^{15}\text{N}$  を含むニトロキシドラジカルを付加すると、ラジカルの不対電子がマーカーとなり、EPR 分子イメージングにより標的分子の空間分布を可視化することが可能になる（図 1）。窒素  $^{14}\text{N}$  と  $^{15}\text{N}$  でラベル化されたニトロキシドは、原子核の量子数が異なることから EPR スペクトルの超微細構造に差が生じる（図 2）。この差異を利用して、鏡像異性体を同時に可視化する技術を実現する。マウスの体内でキラル分子を区別して可視化する方法が開発されると、キラル薬物の薬物動態を明らかにする技術的基盤が構築されることになる。

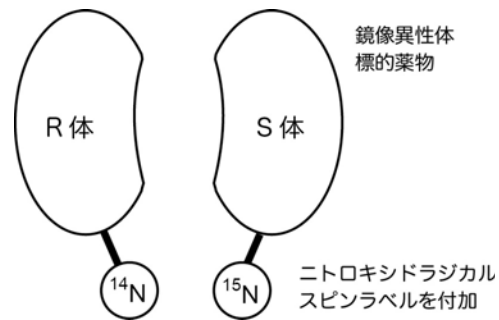


図 1 キラリティーイメージングのコンセプト

生体内でキラル分子を可視化する EPR 分子イメージング技術を開発するために、以下の目標を設定している。

- (1) 同時 EPR 分子イメージング法の開発
- (2) スピンプローブを有するキラル医薬品類似分子の合成
- (3) キラル分子の投与方法探索
- (4) キラリティー-EPR 分子イメージング法の実証

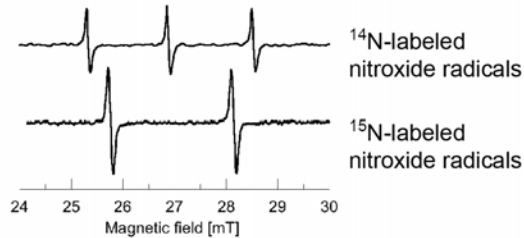


図 2 同位体ニトロキシドラジカルの EPR スペクトル  
(縦軸は 1 次微分エネルギー吸収)

**【総合評価】**

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

## 【所見】

### ① 総合所見

キラル分子の磁気共鳴イメージングのための要素技術(計測システム開発、キラル医療品類似分子の合成、キラル分子の投与方法)を開発するとともに、これらを統合したシステムによる実証試験を目標としている。

このうち、計測システムに関してはキラル分子の同時イメージングを示すなどの成果を上げている。本手法は他の手法では容易でなかった鏡像異性体の可視化を可能にするものであり、本研究における大きな成果と言える。この技術はこれからのナノ医療やナノ創薬のキーテクノロジーとなりうる。今後は、検出装置としての性能(検出感度や空間分解能)を更に高め、実用上十分な性能を持ったイメージングシステムの実現が期待できる。

一方、キラル医療品類似分子の合成に関しては、ニコチン類縁体の合成に成功するなど、先進的な取組として一定の成果は得られている。しかしながら、実証試験に適用するためにはまだいくつかの課題が残されているように思える。今後、合成法に関するこれまでの蓄積を基に、これらの課題を解決することを望みたい。

本課題の最終目標として、「疾患モデルマウスでキラル医療品類似分子の薬物動態の可視化」を計画したが、同時投与には成功せず、時間差投与で同様な観察ができることを示している。

### ② 目的の達成状況

・ 所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

4つの研究目標が設定され、要素技術開発の第1～第3課題まではいくつかの小さな課題は残されたもののほぼ目標達成が出来た。特に鏡像異性体を同時に可視化する技術を実現は大きな成果といえる。4番目のこれら要素技術の統合システム開発としての最終目標である疾患マウスにおけるキラル医薬品類似分子の薬物動態の可視化であるが、同時投与には成功せず、時間差投与で同様な観察ができることを示すに留まった。これは、ニコチン類縁体の毒性を考慮するとマウスを用いた同時イメージング実験の実現は困難と思われ、本研究で採られた次善の策はやむを得ないと思われる。

### ③ 研究の成果

・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
(ある ・ ない)

・ ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
(創出された ・ 創出されなかった)

・ 当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

開発した EPR イメージング法は他の手法では容易でなかった鏡像異性体の可視化を可能にするものであり、技術的な先進性・優位性があり、ブレークスルーと呼べるものである。

#### ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

( 見込まれる ・ 見込まれない )

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が

( 見込まれる ・ 見込まれない )

開発した EPR イメージング法は他の手法では容易でなかった鏡像異性体の可視化を可能にするものであり、キラル分子の可視化技術の進展に寄与すると考えられる。また、鏡像異性体の分子イメージングが実現されれば、これまでにない新しい機能を持った分子イメージング装置として新規な市場の開拓と、医薬品開発に貢献することが期待される。

#### ⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが ( 行われた ・ 行われなかった )

研究成果を一般の方々に平易に知らしめる工夫はもっと必要だが、研究発表や特許取得はほぼ妥当なレベルに達している。また研究の連携もうまく行っていると評価される。