MRI の新しい潮流と DDS の役割

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子制御 MRI 研究グループ*

青木伊知男*

New trend of MRI technology and the role of DDS

From a technical aspect, high-speed magnetic resonance imaging (MRI) technologies such as multichannel technology, sparse sampling, and synthetic MRI are the latest and most notable developments in MRI systems. Based on high-speed MRI technologies, a resting-state functional MRI method was developed and applied to obtain objective diagnoses for psychiatric disorders. First, I summarize the recent technical progress in MRI systems. Next, "hyperpolarization technology," which can increase the signal-to-noise ratio by more than a thousand times (a hundred thousand times ideally) in MRI is introduced. Recently, hyperpolarized 13-C pyruvate was applied to human phase-I trials in the United States. I summarize the advantages and potential issues of this method. Finally, I describe our recent progress in responsive nano-contrast agents such as calcium phosphate nano-micelle with manganese contrast agent and thermo-activatable liposome, and theranostic applications using drug delivery systems.

本稿では、まず最近の MRI の技術的進歩として、高速化技術を中心にスパースサンプリングやセンセティック MRI などの新技術を紹介し、また高速化技術と機械学習の進歩がもたらした安静時脳機能 MRI による精神疾患診断などへの革新について概説する。次に、特定の外来性分子プローブに対して感度が低いとされてきた MRI において、実に千倍以上(理論上は10万倍)の信号上昇をもたらす「超偏極技術」について、実用化における課題と解決法、そして米国で始まった臨床試験の状況について概説する。最後に、MRI を使ったナノ DDS に関して、バイオマーカー反応型とセラノスティクスについて筆者らの成果を中心に最近の進歩を紹介する。

Ichio Aoki*

Keywords: MRI, nanoparticles, hyperpolarization, responsive contrast agents, theranostics

1. はじめに

本機関誌に対して筆者が磁気共鳴イメージング(MRI)に関する総説を執筆するのは、本稿で3回目になる。2008年に「分子イメージングと DDS」(第23巻1号)という特集が組まれ、「DDS による MR 分子イメージングへ」とのタイトルで、MRI の特徴や高分子・ナノ粒子を用いた萌芽的なコンセプトや試みをご紹介させていただいた。また7年後の2015年には「DDS がもたらした新しい臨床の風景」

(第30巻1号)という特集において、「ナノ DDS がもたらす新しい MR イメージングとナノ・セラノスティクス」という形で、MRI に応用されたナノ DDS の研究開発を網羅的にご紹介し、多様な形で試みられる「治療と診断の一体化」について述べた。2018年となった今、MRI における DDS の役割はますます増大し、その応用範囲を広げているように感じる。本稿では、筆者が本機関誌に MRI に関する最初の総説を書いてからおよそ10年の間に生じた、急激な技術的な進展をピックアップするとともに、DDS の可視化に関する初期コンセプトが達成され、また新たなアイデアが生まれつつある、そういった当該研究領域のダイナミズムについてご紹介

* Group of Quantum-state Controlled MRI, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST)
〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川4-9-1
TEL : 043-206-3272 / E-mail : aoki.ichio@qst.go.jp

したい。

2. MRI の技術的進歩と機械学習による革新

最初に、注目すべき MRI 装置と計測手法の技術的進歩について、DDS に関連する分野を選んでご紹介したい。MRI の計測手法において、ここ5年ほどの間に急速に進歩した技術は、「高速化」である。従来の MRI では、核磁気共鳴(NMR)によって得られる信号に対して位相エンコードと呼ばれる位置情報を付与する傾斜磁場の印加を少しずつ変化させながら、画像を1行ずつ取得していく必要があり、「画像解像度×繰り返し時間」の合計時間が必要であった。解像度の高い三次元画像や複数の画像から計算される定量画像を得るには、非常に長時間の撮像時間(30分～数時間)が必要であり、実験や検査時間の大幅な延長につながり、必要な解像度や画像法を断念するなどの trade-off を迫られることもあった。画像を一筆書きのように一気に取得するエコープランナー(echo-planar imaging : EPI)という手法も存在したが、画像の歪みが大きく、計算画像の元データとして使われることは多かったが、画像として前面に出ることは少なかった(脳機能MRIや拡散テンソルMRIでは、解析後の美しいカラー像が論文には掲載されるが、「その元画像はお見せできないほど歪んでいる」ということは、生データを扱う研究者のみが知るところである)。

最近の進歩は、高速で高品位の画像の取得が可能になってきたという点である。スパースサンプリング(圧縮センシング)という手法では、MRIの信号を取得する際、周波数空間において大きな影響が出ない周波数帯のデータ取得を上手く「間引きする」ことによって、圧倒的な高速化を実現し、例えば定量画像や三次元画像の高速取得には有効な手法になると思われる。

また、MRIではT1強調画像、T2強調画像、プロトン密度画像など、条件を変えて多様なコントラストを取得することが可能であるが、種類を増やすと計測時間が延長する。そこで、「シンセティックMRI(Synthetic MRI)」という、複数のコントラストを一気に取得する手法が登場した。ごく簡単に

説明すると、MRIが計測する対象である水のプロトンは、「縦緩和時間(T1)」と「横緩和時間(T2)」という2つの物理量をもち、前出の多様なコントラストは、この2つの物理量のどちらかを「強調」して高信号として表示しているに過ぎない。シンセティックMRIは、T1とT2という物理量(時定数)を高速かつ同時に定量計測し、その定量情報からコントラストを事後的に合成するという手法である。その結果、1回のスキャンで、T1定量マップ、T2定量マップ、T1強調画像、T2強調画像、プロトン密度画像などをすべて生成できるだけでなく、撮像後に「少しT1強調ぎみに」といった無段階にコントラストを変化させることができるようになった。この技術は、計測時間を短縮するだけでなく、特定の病変や造影剤に対するコントラストを事後的に最適化できるため、MRIにおける検出力を高める重要な技術になると考えられる。

また前出の、画像を一筆書きするEPIという高速化手法についても、並列受信などの装置開発の結果、短時間でも歪みの少ない画像の取得が可能になりつつある。EPI法では1秒以下の速度で、マルチスライスのMRI画像が取得可能で、高い時間分解能で計測対象の経時変化を観察できる。EPI法が最も活躍するのは、脳機能MRI(brain functional MRI : fMRI)という分野である。fMRIの原理は、日本人研究者 小川誠二博士が発見したBOLD効果(blood oxygenation level-dependent)によるもので、赤血球中のヘモグロビンが酸素化と脱酸素化の状態ですべてMRIの信号が変化することに基づく¹⁾。神経活動に連動して近傍の血管が拡張し、酸素化ヘモグロビンが大量に流入する現象、Neuro-vascular カップリングにより生じた信号変化を利用して脳活動を推定する技法である。

fMRIは古くから脳機能の解析、具体的には特定の負荷や運動(体性感覚刺激や自発運動)に対する脳の反応を解析する手法として多く使用されていたが、最近、fMRIに革新的な技術が登場し実用化されている²⁾。それは、「安静時fMRI(resting state fMRI)」といわれるもので、これまで問診に頼ってきた精神神経疾患や認知症などの疾患鑑別が、客観的にMRIで実施できる可能性をもつ手法である³⁾。

従来の MRI では信号雑音比が低く、安定性も悪かったので、例えば手を動かすとか、画像を見るといった特定の刺激や運動による明確な反応しか検出できなかった。しかし、最近の装置性能の向上と解析技術の進歩により、刺激がない安静時の脳活動における「ゆらぎ」のような信号変化を捉えることが可能となり、またそのゆらぎに意味が見出されつつある。具体的には、EPI法による高速スキャンで全脳を15分程度撮像すると、3次元空間と時間軸の4次元のデータセットが得られる。脳を数十程度の部位に分割して、それぞれの部位の信号がどのように変化するか、同調的か、相反的か、独立的かを全脳で解析すると、安静時に常に同調的に活動する脳の部位群が存在することがわかり、これが default mode ネットワーク(回路)と定義された。Default mode ネットワークは多くの健常人で共通することが判明し、また精神神経疾患をもつ患者群ではこの同調性が異なることが大規模調査の結果から明らかになった。この技術は、ただ安静にして MRI の高速スキャンを受けるだけで、正常・異常の判定が出るため、中枢における薬剤影響の客観的指標になるなど多岐にわたる応用が可能である(倫理的な議論を並行して実施する必要性も生じるだろう)。こうした新技術が登場した背景には、歪みが少ない高速スキャンが安定して可能になるとともに、一機体においても膨大な4次元のデータセットを全脳網羅的に解析し、さらに多人数を比較・判別できる機械学習(人工知能と表記されることもあるが)による解析手法の実用化による恩恵が大きい。

DDSに関連する基礎研究や応用研究においても、これら高速化や機械学習をはじめとする技術進歩は近い将来、大いに活用が可能である。高速スキャンやシンセティック MRI により、多種の定量データを短時間で取得可能になり、MRI 造影剤で標識したキャリアの追跡が多角的あるいは高解像度で可能になると思われる。また fMRI や安静時 fMRI 法は実験動物でも可能であるため、中枢神経系に対する薬効評価、例えば痛みの評価において、これまでの間接的・定性的なものではなく、脳活動に基づく直接的かつ客観的な指標が見出されると考えられる。

3. 超高感度を実現する超偏極技術の実用化

MRI は電離放射線を使用せず、造影剤の投与なしに臨床装置で500 μm 、動物実験装置で50 μm を切る高い空間分解能と高い軟部組織コントラスト、そして各種機能画像を提供する優れた断層イメージング手法である。臨床装置としては国内で6,000台以上が稼働する広い市場性を持ち、技術開発により問題点であった騒音が低下し、検査時間も短縮化されつつある今、あえて問題点をあげるとすると「特定分子プローブに対する感度が低い」という点が残っている。これは、MRI における本質的な問題であり、現在の MRI で使用する信号は生体に極めて豊富に含まれる「水」のプロトンを対象としているため低感度であるという欠点は表面化しないが、可視化対象を少量の分子プローブ(造影剤)とした場合は大きな問題となる。例えば、 ^{19}F や ^{13}C などの核種を MRI で可視化できるが、局所濃度として少なくとも mM の濃度範囲が必要であり、投与濃度は10~100 mM 前後が必要となるため、何らかの毒性が生じることが多く、また薬物動態観察のニーズとは大きくかけ離れた濃度レンジとなる(おそらく、一部の治療薬のみが局所で mM の濃度となるだろう)。そのため、特定分子プローブを低い濃度で追跡する場合は、解像度は低いものの PET や SPECT などの放射性薬剤によるイメージング手法を使用するのが現在における基本的な選択であるといえる。

こうした低感度の問題点は古くから把握されており、その問題解決のため多くの開発努力が傾けられてきた。その中から、今、あえて重要なトピックスとして採りあげたいものは「超偏極」という手法である。超偏極は、MRI の信号を理論値として10万倍に高める、いわば破壊的な革新をもたらし得る技術であり、理論的には1950年代半ばに発見されたが、実用化されたのは最近であり1990年代終わりには希ガス(^3He 、 ^{129}Xe)を対象にスピン交換光ポンピングなどの手法を使った超偏極の装置開発が試みられ、NMR による物質材料解析に実用化されるに至っている。そもそも、NMR/MRI の感度がなぜ低いかといえば、磁場中に置いた原子核スピンの

くわずかし磁場方向に配向せず、信号を形成するための「参加者」が極めて少ない点にある。この信号に参加する核スピンは、磁場強度を上げることで比例的に増加させることが可能であるが、それでも全体のスピン数から考えれば、ごく一部に留まる。超偏極は、信号を形成する核スピンの参加者を強制的に増加させる手法であると理解いただきたい。最近の実用化につながる決め手となったのは、動的核偏極(dynamic nuclear polarization:DNP)と呼ばれる、偏極した電子から核スピンの偏極を移行させる技術の登場である。2003年に Ardenkjaer-Larsen らは、トリチルラジカル存在下の低温で ^{13}C を分極させる方法を開発、 ^{13}C 、 ^{15}N などの核種の偏極が実用的に可能となり⁴⁾、NMRを用いた分子構造解析に応用されるとともに、生体応用の道筋が示された⁵⁾。現在、ピルビン酸を ^{13}C で標識した化合物を用いて、前立腺がんに対する臨床応用の試みが始まっている。糖代謝において、ピルビン酸は好氣的代謝により乳酸に、嫌氣的代謝ではTCAサイクルに進むが、その一部の炭素(ピルビン酸の1位炭素)は、重炭酸塩(bicarbonate)となることが知られており、ピルビン酸を ^{13}C で標識し、DNPにより増感することで、その代謝過程を高感度で追跡することができる。それにより、正常組織と腫瘍との鑑別だけでなく、腫瘍の糖代謝解析による特徴づけや予後予測、薬効に対する反応性評価など、多数の診断情報がもたらされることが考えられる。臨床への応用例として、急性腎障害に関して、 ^{13}C 標識ピルビン酸により重度の組織変性が生じる前に、早期尿細管壊死を検出し、急性糸球体腎炎との鑑別を可能にしたという報告があり⁶⁾、幅広い疾患において早期あるいは予測的診断が可能になることが期待される。ピルビン酸によるDNP技術は、米国UCSFで前立腺がんを対象に臨床治験第I相が始まっており⁷⁾、間もなくNIH/NCIでも臨床研究が開始される見込みである。

さて、特定の分子プローブに対して圧倒的な高感度を提供する超偏極技術であるが、改良が必要な重要な問題が残っている。それは偏極の持続時間(緩和時間)の延長である。核偏極された分子は周囲の環境との相互作用によって急速に偏極状態を失っていく。この緩和現象は、分子構造に依存して試験管

の中でも数秒～数十秒で生じることが一般的で、さらに生体に投与すると流れによる分子の衝突や代謝などによってさらに短縮する。偏極の持続時間を、投与後に病巣に到着し、MRIの撮像が可能な時間まで延長させることが、残された最も重要な課題である。前出のピルビン酸の試験管内での偏極の縦緩和時間(T1:励起後に信号の63.2%が定常状態に戻る時間。観測可能な時間はもっと長い)は44秒(14.1 T)であり⁸⁾、投与後の動態や代謝過程を考えると十分に長いとはいえないが、それでも当初の信号増強が極めて大きいので、辛うじて病巣での診断に資する信号増強が残る。理想的には、より長く、代謝などの生体機能を検出できる超偏極プローブ(超偏極造影剤)の開発が望まれている。筆者は、その手法に2つのアプローチがあると考えている。1つは、低分子においてできるだけ長い物理的な緩和時間をもつ超偏極化合物を創り出すことであり、もう1つは、外部からの相互作用を最小化し目的とする病巣まで偏極を維持し得るナノあるいは分子キャリアを開発することである。前者の低分子の超偏極化合物については、イットリウム(^{89}Y)を対象核種に、 YCl_3 で620秒(14.1 T)のT1、錯体であるY-DOTAで499秒のT1が報告されている⁹⁾。国内で極めて先進的な研究を行っているのが山東信介教授(東京大学大学院工学研究科)の研究グループであり、これまで ^{15}N を対象核種として、816秒(14.1 T)という極めて長い緩和時間をもつ超偏極プローブの合成に成功しており、当該領域を牽引している¹⁰⁾。こうした長緩和時間のプローブ合成は、その原理を理解することで、より長時間・低減衰のプローブ開発につながるるとともに、今後、生体内で各種代謝を高感度に計測するための分子設計と長い緩和時間を両立する設計が可能になることが期待される。

後者の超偏極用キャリアの開発については、本機関誌の読者に最も期待する点であり、いまだ報告は多くない。注目すべき報告として、ナノダイヤモンドに含まれるわずかな ^{13}C (1.1%)に対する超偏極が報告され約60秒前後の長いT1(20 nm弱の粒径で約10秒、200 nmで約100秒)が報告されており¹¹⁾、何らかの形で偏極分子を分子的に隔離することで緩和を抑えることができると思われる。あるい

はシリカの約4.7%を構成する ^{29}Si に対する超偏極の報告があり、シリコンナノ粒子を用いた報告では600秒を超える T1が報告され^{12,13)}、血流定量による腫瘍診断や標識細胞追跡¹⁴⁾などの応用が期待されている。

超偏極技術は古くからの技術であり、過去に何度か臨床応用が試みられてきたものの緩和時間の問題や明確な臨床メリットを示すことができず、いまだ実用化に達していない。しかし、大手医療機器メーカーにより臨床に対応した DNP 装置開発も進展し、開始されたピルビン酸に代表される臨床治験は、「超偏極造影剤」という新しい医療分野が始まり、より優れた化合物が多数生み出される萌芽であると感じる。超偏極に関する研究開発の問題点は、偏極装置が国内に3台と非常に少なく、液体ヘリウムなどの冷媒コストが必要なため、常時稼動しているとはいえない状況である。今後、共同利用などの形で偏極装置の稼動が確保され、わが国からも、前述のような長い緩和時間、そして安全性が高い優れた超偏極プローブ、そして医療適用が可能な超偏極造影剤が導出されることを期待したい。

4. 反応性造影剤とセラノスティクスの進展

現在使用されている臨床用 MRI 造影剤は、マクロ環型の Gd 金属錯体であり、造影剤そのものには機能性はなく、一部臓器や病変の輪郭などのコントラスト増強や血管信号の増強が得られるが、病変に特異的な信号変化は脳腫瘍など一部の病変に限定される。唯一、ビリルビン代謝を利用して正常の肝臓細胞に取り込まれるガドキセト酸ナトリウム(略号: Gd-EOB-DTPA、商品名: EOB-プリモビスト)が、肝腫瘍特異的なコントラストが得られる造影剤であり、その後、新たな標的性をもつ造影剤の実用化は進んでいない。病巣に集積するだけでなく、疾患がもつ何らかのバイオマーカーに反応して信号が変化する造影剤が実用化されると、より高い特異性をもって疾患の判別が可能となる。バイオマーカーに反応して MRI 信号を変化させる反応性造影剤(機能性造影剤)、あるいは治療薬や物理的治療法を結合した MRI によるセラノスティクスに関しては、

2015年時点の知見を本誌第30巻1号総説にてご紹介した¹⁵⁾。本稿では、筆者らの取り組みを中心に、その後の更新された情報を加筆したい。

錯体を利用した低分子型の反応性造影剤は、1997年に発表された β -galactosidase に反応して信号を増強させる手法を皮切りに¹⁶⁾、丸山らによる1998年の pH 感受性反応性造影剤¹⁷⁾以降、 Ca^{2+} 濃度など応用範囲を広げているが、臨床応用への目途はいまだ不透明である。その他、酸化還元、 ^{19}F における化学シフト、化学交換飽和移動(CEST)を用いた手法など多数の有望な報告がある。最近の傾向では、錯体研究としては緩和能の向上と安全・安定性を目指した研究が企業を中心に実施され、アカデミアでは多様な分子を識別できる CEST 造影剤に対する研究が目立っている印象がある¹⁸⁾。感度、信号の特異性と上昇率、そして安全性が両立された低分子での反応性造影剤開発が進展することを強く期待する。

高分子やナノ粒子を用いた造影剤は、ナノ医療が実用化へと進む過程に伴ってその意義が増している。とりわけ、ナノ粒子によるがん治療薬の送達

図1 Gd リポソームによる腫瘍内血管の3D描出とコンパニオン造影剤としての役割

ナノ粒子によるがん治療薬の送達は、腫瘍の微小環境によって影響を受けるため、ナノ医療におけるコンパニオン診断薬、いわばコンパニオン造影剤が必要となる。リポソームの表面に高密度の Gd 錯体を配位させることで高感度のナノ造影剤を開発、腫瘍内部の治療経過を観察できるマイクロ MRI を使った可視化とコンパニオン造影剤のコンセプトを示した¹⁹⁾。

が、腫瘍の微小環境によって変動する点が指摘されており、ナノ医療におけるコンパニオン診断薬としての役割、いわばコンパニオン造影剤としての役割が期待されている。筆者らは腫瘍内部の治療経過を観察できるマイクロMRIを使った可視化とコンパニオン造影剤のコンセプトを示す研究を最近報告した(図1)¹⁹⁾。

反応性造影剤については、動物実験でのコンセプトの実証が進んでいる。Gd錯体などの造影剤をナノ粒子に担持すると分子運動が制限されることによって緩和能が向上することが知られている。筆者らは東京大学 片岡一則教授らと共同で、抗がん剤を担持した高分子ナノミセルにGd造影剤を内包することにより、治療効果に加えて高い造影能をもつミセル型造影剤を報告した²⁰⁾。この造影剤は*in vitro*では極めて高い緩和能をもち、特定のがんに対して高い治療効果を示したが、*in vivo*では緩和能の上昇効果が十分に維持できず、通常のGd錯体よりもわずかに高い程度となった。その過程で、ナノ粒子設計と造影能の関係性に対する考察が進み、造影能を制御することで信号をON/OFFするいくつかの効果的手法が見出された。例えば、造影

剤の緩和能を低下させた状態でナノ粒子化し、何らかのトリガーで造影剤を放出させて、周囲の組織に結合することで増感効果を得るという手法である。筆者らは、pH感受性をもつリン酸カルシウムミセルを土台に、 Ca^{2+} の一部を造影効果の高い Mn^{2+} に置き換え、リン酸カルシウム・マンガンミセル(MnCaP ミセル)造影剤を開発した(図2)²¹⁾。この造影剤は、腫瘍の低pH領域で崩壊し、局所で実に70%を超える大きな信号上昇を示し、その領域は免疫染色による低酸素領域および乳酸の高濃度領域と一致した²¹⁾。この劇的な信号上昇効果は、pH反応性に加えて、病巣局所組織での結合、それによる信号増感という3つの要素が同時に成立したために生じたと考えられる。

また、同じマンガン造影剤を使用した反応性造影剤の例として、温度感受性リポソーム内に、緩和能低下を示す高濃度造影剤と抗がん剤を封入した応用例を、大阪府立大学 故河野健司先生らと共同で報告した²²⁾。経静脈投与9時間後、腫瘍への受動的集積が生じた後に、加温トリガーによって局所で薬剤とマンガン造影剤を放出させ、その放出領域の可視化に成功した。さらに、MRIによる温度モニター

で局所温度を評価しながら治療が可能であることも示した²³⁾。この手法では、リポソームの内水層から高濃度造影剤が放出され希釈されると、これまで短縮していたT2が延長し陽性効果を示すという手法を使用している。加えて、放出されたマンガン造影剤が周囲の組織と結合し、増感効果を示すという作用も併用し、動物モデルで高い反応性を得るコンセプト証明に成功した²²⁾。このように、大きな信号変化をもつ反応性造影剤を設計する際には、バイオマーカーに対する

図2 リン酸カルシウム・マンガンミセルによる腫瘍内低pH マッピング

リン酸カルシウム・マンガンミセル(MnCaP ミセル)は、腫瘍の低pHに反応して崩壊し、マンガン造影剤を放出する。放出されたマンガンイオンの多くは周囲の腫瘍組織と結合し、集積するだけでなく、結合による増感効果を発揮する。腫瘍の高信号を呈した部位は、低酸素を示す pimonidazole による免疫染色像および核磁気共鳴スペクトロスコピック・イメージングによる乳酸分布と一致した²¹⁾。

信号変化や低毒性に加えて、反応後にも特定組織に結合あるいは貯留する仕組み、そして可能であれば反応後の場を利用してさらにコントラストを高める仕組みがあることが望ましい。こうした設計が理想的に作動することで、将来、「センサー造影剤」ともいうべき極めて高いコントラストと定量性を兼ね備えた造影剤、そしてその信号をガイドとして治療が融合されるセラノスティクス薬剤が開発されることを期待したい。

5. まとめ

最近のMRIの技術的進歩、超偏極技術、そして反応性造影剤とセラノスティクスの進展について概説した。MRIの技術進歩としては、高速化技術が進み、これまで30分程度かかっていた臨床検査が15分程度に短縮される技術が登場、より歪みが少なく短時間で3D画像や定量画像が得られるようになってきた。この高速化技術は脳機能検査に革新をもたらすだけでなく、造影剤や治療薬の追跡においても、より高解像かつ定量性の高い手法を提供すると考えられる。特定の分子プローブに対して感度が低いとされてきたMRIに、実に千倍以上の信号上昇をもたらし得る「超偏極技術」は、継続的な技術改良と問題解決が図られ、ついに米国で臨床治験phase Iの開始に到達した。この画期的な技術が臨

床に広まるか否かを左右する鍵は、長い緩和時間をもち長時間の観察が可能となる「長緩和時間造影剤」の開発の可能性であり、そのためには低分子化合物および高分子キャリアの両面から緩和を抑える技術開発が求められる。最後に、MRIを使ったナノDDSと造影剤に関して、筆者らの成果を中心に反応型とセラノスティクスについて新しい情報をご紹介します。今後、センサー型造影剤ともいうべき、信号の大幅な上昇や低下、あるいは定量性を兼ね備えた造影剤が、DDSの技術を土台に開発されることを強く期待するものである。

謝辞

本稿執筆にあたり、COIストリーム、AMED融合脳(17dm0107066h)、次世代がん(16cm0106202h)、文科省科研費(17H00860)の支援を受けた。また、量研理事長ファンド創成およびQST未来ラボ「量子制御MRI」に参加する関係者の助言を受けた。また、放射線医学総合研究所・分子イメージング診断治療研究部・機能分子計測チームの熱意あるスタッフに感謝する。とりわけコンパニオン造影剤に関して新田展大技術員、高草木洋一主任研究員、柴田さやか技術員に、また、MnCaPミセルに関して、片岡一則センター長、Mi, Peng研究員(東京大学 ナノ医療イノベーションセンター)、西山伸宏教授(東京工業大学)、國領大介先生(神戸大学)の助言に深く感謝する。

文献

- 1) S. Ogawa, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **87**, 9868-9872 (1990)
- 2) J. D. Power, *et al.*, *Neuron*, **84**, 681-696 (2014)
- 3) N. Yahata, *et al.*, *Nat. Commun.*, **7**, 11254 (2016)
- 4) J. H. Ardenkjaer-Larsen, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **100**, 10158-10163 (2003)
- 5) K. Golman, *et al.*, *Cancer Res.*, **66**, 10855-10860 (2006)
- 6) M. R. Clatworthy, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **109**, 13374-13379 (2012)
- 7) S. J. Nelson, *et al.*, *Sci. Transl. Med.*, **5**, 198ra108 (2013)
- 8) K. R. Keshari and D. M. Wilson, *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 1627-1659 (2014)
- 9) A. K. Jindal, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 1784-1785 (2010)
- 10) H. Nonaka, *et al.*, *Nat. Commun.*, **4**, 2411 (2013)
- 11) E. Rej, *et al.*, *Nat. Commun.*, **6**, 8459 (2015)
- 12) T. M. Atkins, *et al.*, *ACS nano*, **7**, 1609-1617 (2013)
- 13) M. C. Cassidy, *et al.*, *Nature. nanotechnology*, **8**, 363-368 (2013)
- 14) T. Kim, *et al.*, *Journal of the American Chemical Society*, **133**, 2955-2961 (2011)
- 15) K. M. Bennett, *et al.*, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **74**, 75-94 (2014)
- 16) A. Y. Louie, *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, **18**, 321-325 (2000)
- 17) M. Mikawa, *et al.*, *Chemistry Letters*, **27**, 693-694 (1998)
- 18) G. Liu, *et al.*, *Nat. Biomed. Eng.*, **1**, 977-982 (2017)
- 19) N. Nitta, *et al.*, *Nanomedicine*, **14**, 1315-1324 (2018)
- 20) S. Kaida, *et al.*, *Cancer Res.*, **70**, 7031-7041 (2010)
- 21) P. Mi, *et al.*, *Nat. Nanotechnol.*, **11**, 724-730 (2016)
- 22) I. Aoki, *et al.*, *Transl. Res.*, **166**, 660-673 (2015)
- 23) D. Kokuryo, *et al.*, *Nanomedicine*, **11**, 229-238 (2015)