生体内レドックス反応を可視化する—装置開発から病態応用まで—

安西和紀,^{*,a} 兵藤文紀^bImaging *in Vivo* Redox MetabolismKazunori Anzai^{*,a} and Fuminori Hyodo^b

^aDivision of Physical and Analytical Chemistry, Nihon Pharmaceutical University; 10281 Komuro, Ina-machi, Kitaadachi-gun, Saitama 362-0806, Japan; and ^bInnovation Center for Medical Redox Navigation, Kyushu University; 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan.

レドックス (Redox) とは還元 (Reduction) と酸化 (Oxidation) からなる酸化還元を示す言葉である。生体レドックス反応は体内での電子の授受を行う反応・代謝のことを示す。われわれの体内では様々なレドックス反応を介して恒常性 (ホメオスタシス) が維持されている。

エネルギー産生に重要な細胞小器官であるミトコンドリアでは、解糖系、クエン酸回路、電子伝達系が代謝反応を担い、クエン酸回路で産生された nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) やコハク酸を基質としてフラビン類やユビキノンの電子伝達体が電子の授受を行い最終的に ATP が産生される。しかし、この電子伝達過程において、ミトコンドリア内膜から漏れ出た電子が酸素と反応して活性酸素種 reactive oxygen species (ROS) の 1 つであるスーパーオキシドが産生されることが知られている。また、炎症による好中球やマクロファージの浸潤と活性化、シトクロム P-450 による薬物代謝などにおいて ROS が産生されることも知られている。このように、生体における重要な代謝過程にはレドックス反応が関係している。一方、内外からの要因で過剰な ROS 産生が誘発されたり、抗酸化分子・酵素による防御機構が機能しなくなると生体内のレドックスバランスが崩壊し、細胞・組織に酸化ストレスが生じることが知られている。実際、

がん、糖尿病などの生活習慣病、脳神経疾患、あるいは統合失調症などの精神疾患と酸化ストレスの関係に着目した研究は年々増加しており、これらの疾患の発現・進展・制御さらには抗がん剤の効能に生体レドックス反応が重要な役割を果たすことが示されている。ゆえに、生体レドックス反応の「可視化技術」は、基礎研究としての有用性に留まることなく、医学・薬学的な応用という実用的・出口指向の観点での研究展開にとって重要である。

生体レドックス解析に関する研究は 1980 年代後半の生体計測 electron spin resonance (ESR) 法の開発が起源となり、その画像化法である ESR イメージング (ESRI) を用いた研究が行われてきた。ESRI はフリーラジカルを直接検出・可視化するという点で優れた方法で、これまで多くの研究でその有用性が示されてきた。しかし、ESRI 法は時間・空間解像度が magnetic resonance imaging (MRI) 法に比べて低い。また、動物計測ではフリーラジカルの分布のみが描写されるので、臓器の位置と対応する解剖学的情報を得るには MRI や computed tomography (CT) などの画像と重畳解析する必要があった。

In vivo dynamic nuclear polarization (DNP)-MRI は、MRI シーケンスの前に電子スピン励起することによりラジカル分布を MRI の撮像法で可視化する方法で、MRI と同等の時間・空間分解能でラジカルを画像として観察できる。2000 年以降、米国を始めとしてイギリス、ドイツ、フランス、オランダなどの世界各国で DNP-MRI に関する装置開発や、撮像法、プローブなどの研究開発が行われ、DNP-MRI に係わる研究者人口が急速に増加してい

^a日本薬科大学物理系薬学分野 (〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室 10281), ^b九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点 (〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1)

*e-mail anzai@nichiyaku.ac.jp

日本薬学会第 134 年会シンポジウム S04 序文

る。九州大学では、JST 先端計測分析技術・機器開発事業の支援を受けて高磁場 DNP-MRI 装置の開発に成功し、これらの開発ノウハウを基に、九大発のベンチャー企業である日本レドックス社がベンチトップ型 DNP-MRI の市販化を進めている、このような背景の中、本シンポジウムは、DNP-MRI を用いたレドックス反応の可視化研究について、基礎研究・装置開発・前臨床から臨床応用を見据えた最先端の研究を紹介することを目的として企画された。

本シンポジウムでは、最初に米国国立癌研究所の Murali D. Krishna 博士に分子イメージング技術の医療応用を念頭にパルス ESRI や DNP-MRI を用いたがんの代謝機能イメージングについてご講演頂いた。ついで、松本謙一郎先生（放射線医学総合研究所）には放射線治療におけるレドックスの重要性とイメージングについて基礎から応用例まで幅広く紹介頂いた。続いて、兵藤文紀（九州大学レドックスナビ研究拠点）が *in vivo* DNP-MRI に関して九州大学に新たに導入した 2 種のラジカルの同時分離画像化法に関する例を中心として DNP-MRI イメージングの応用例を紹介した。長沼辰弥氏（日本レ

ドックス株式会社）には、ベンチトップ型 DNP-MRI から高磁場 DNP-MRI 装置開発に至る経緯について、最後に加藤隆弘先生（九州大学医学研究院精神病態医学）には、統合失調症とレドックスについて医学的な観点で将来的な臨床応用を視野に入れて講演頂いた。さらに総合討論では、内海英雄先生（医薬品医療機器総合機構/九州大学）にレドックスイメージング研究の進展を例にして、薬学領域における医療機器開発の必要性和戦略についてレドックスを中心にまとめて頂いた。このように、本シンポジウムは、今後の薬学研究の発展につながることを期待させる充実したものとなった、また、本誌上シンポジウムが、“レドックス”を中心とした次世代の診断・治療・創薬システム開発のための一助となることを期待する。

最後に、本誌上シンポジウムの開催及び執筆に当たり貴重な機会を与えて頂いた日本薬学会第 134 年会組織委員長大塚雅巳先生並びに関係者各位、さらに執筆をご快諾頂いた各先生に、この場をお借りして厚く御礼申し上げたい。