

# 物理・工学と高次生体イメージング技術開発計画

Physics, Engineering and Development Project  
for Integrated Medical Bioimaging Technology

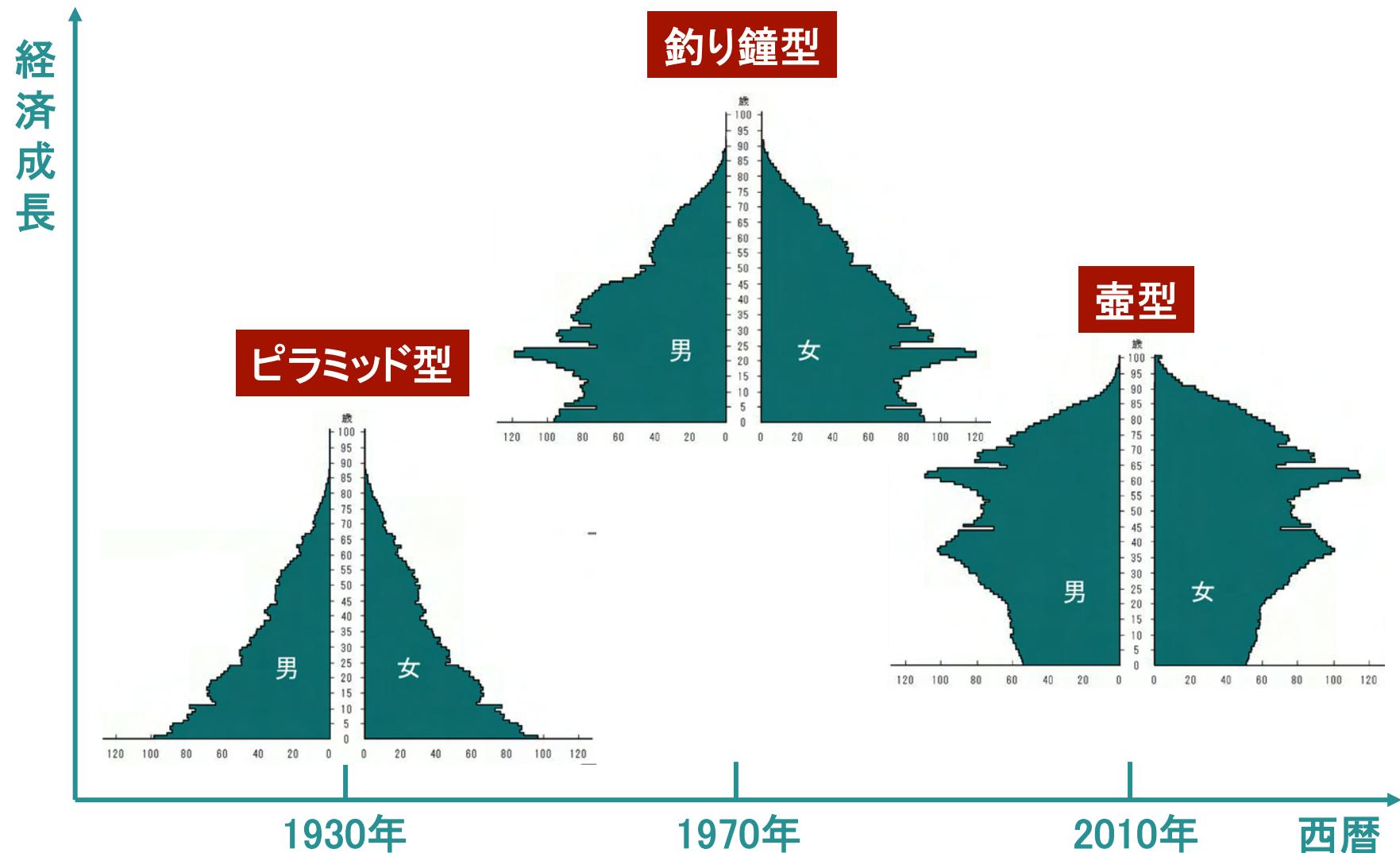
京都大学大学院工学研究科

西本清一

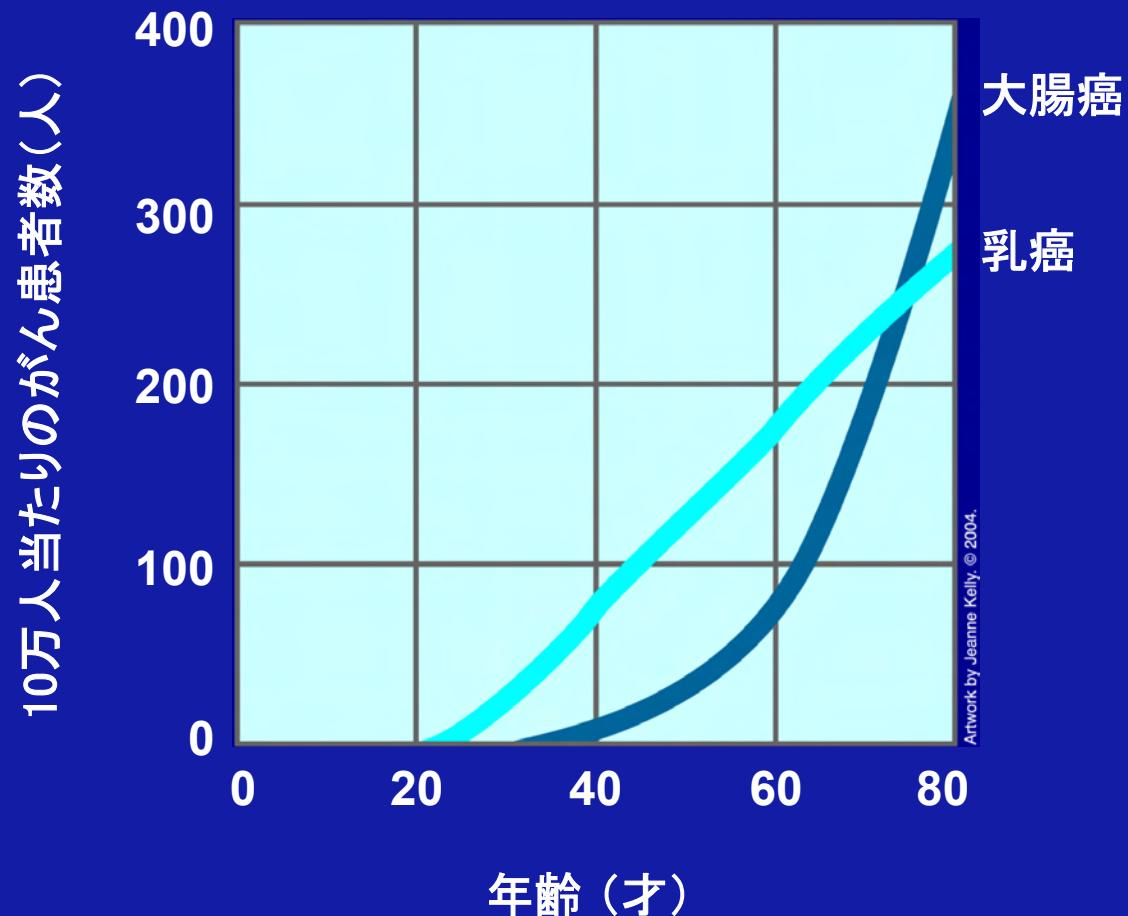
# Prologue

---

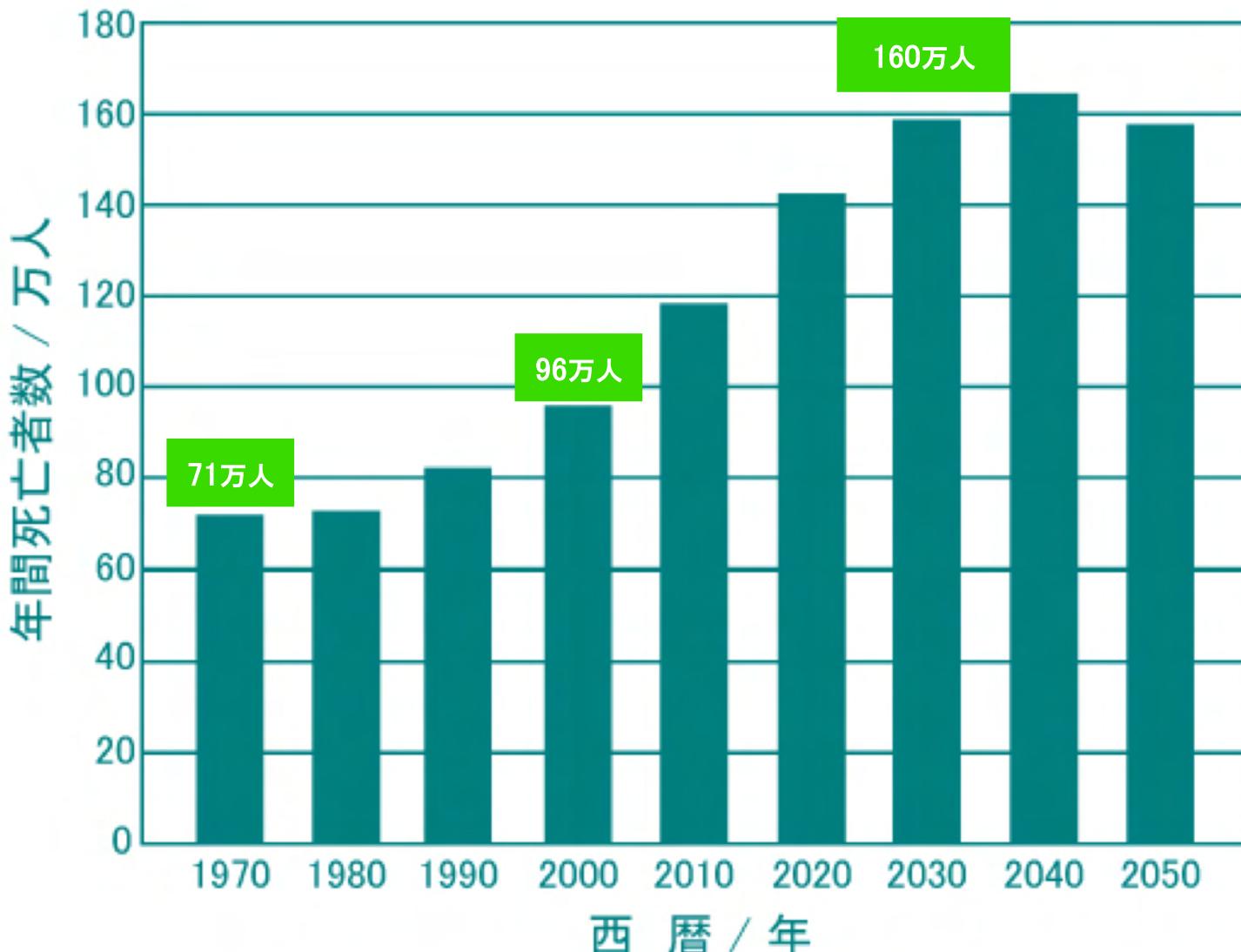
# 日本の人口構造変化



# 年齢と発癌リスク



# 日本の年間死亡者数



# 1948年WHO保健憲章

(前文)

Health is a state of complete, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity.

## ウエルネス(Wellness) : 健康増進

- 米国の医学者ハルバート・ベンが提唱。
- 特に積極的に追求される目標としての、良好な健康の質または状態。

# Quality of Life(生活の質)

---

## ■ 肉体的側面

- ・身体機能: 激しい活動を含むあらゆる活動が可能
- ・身体の日常役割機能: 日常活動に身体的問題がない
- ・身体の痛み: 仕事を妨げる身体の痛みがない

## ■ 精神的側面

- ・健康感: 健康状態が非常によい
- ・活力: 活力に満ちている
- ・精神の日常役割機能: 日常活動に心理的問題がない
- ・心の健康: 落ち着いて楽しく、穏やかな気分である

## ■ 社会的側面

- ・社会生活機能: 社会活動に身体的・心理的支障がない

# 生体イメージング技術開発

---

# 米国国立癌研究所(NCI)の戦略



*We envision that nanotechnology will change the very foundations of cancer diagnosis, treatment and prevention.*

# Nanotechnology & Cancer

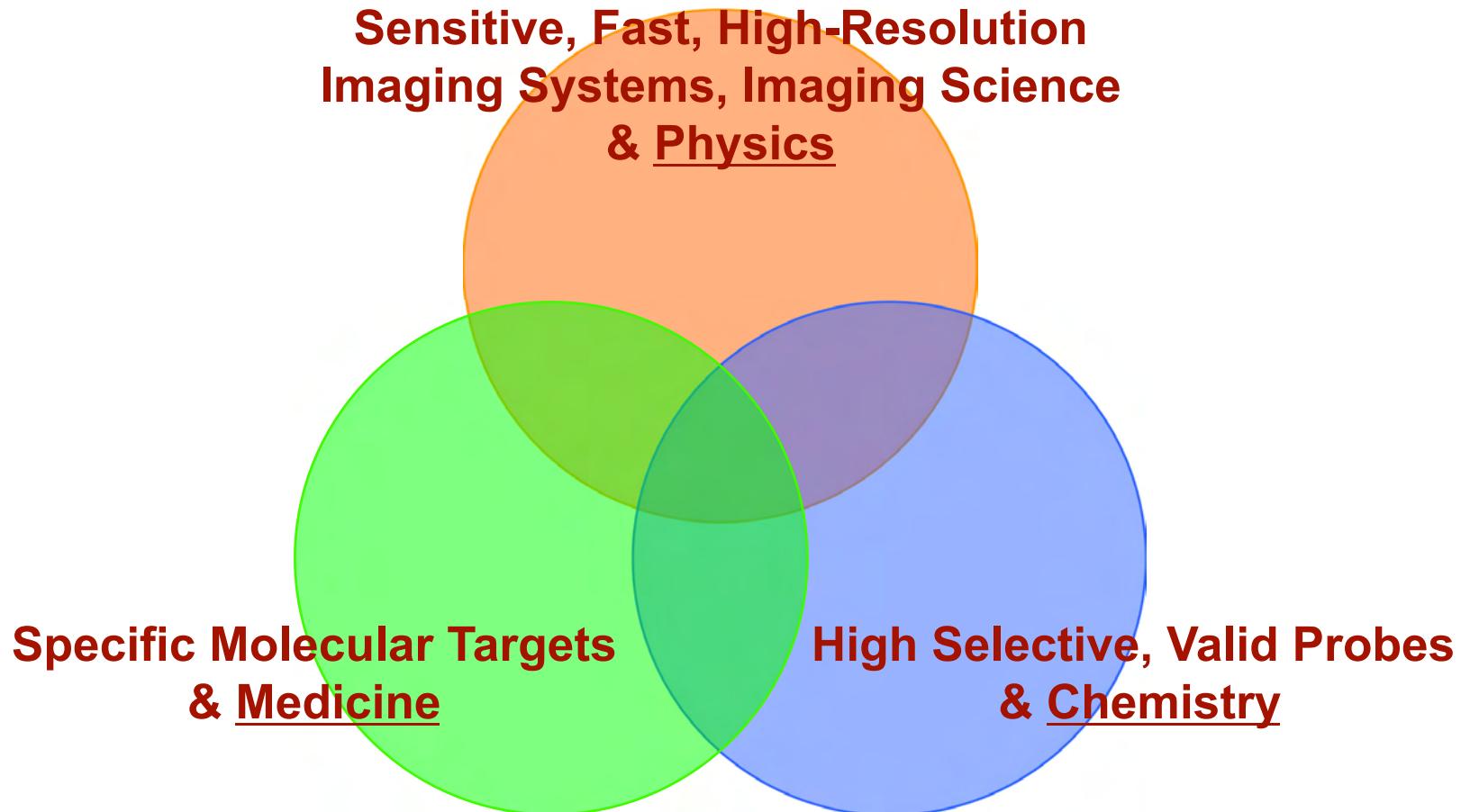
---

NCI Programs conducted over the past five years have supported research on novel **Nanodevices** that may

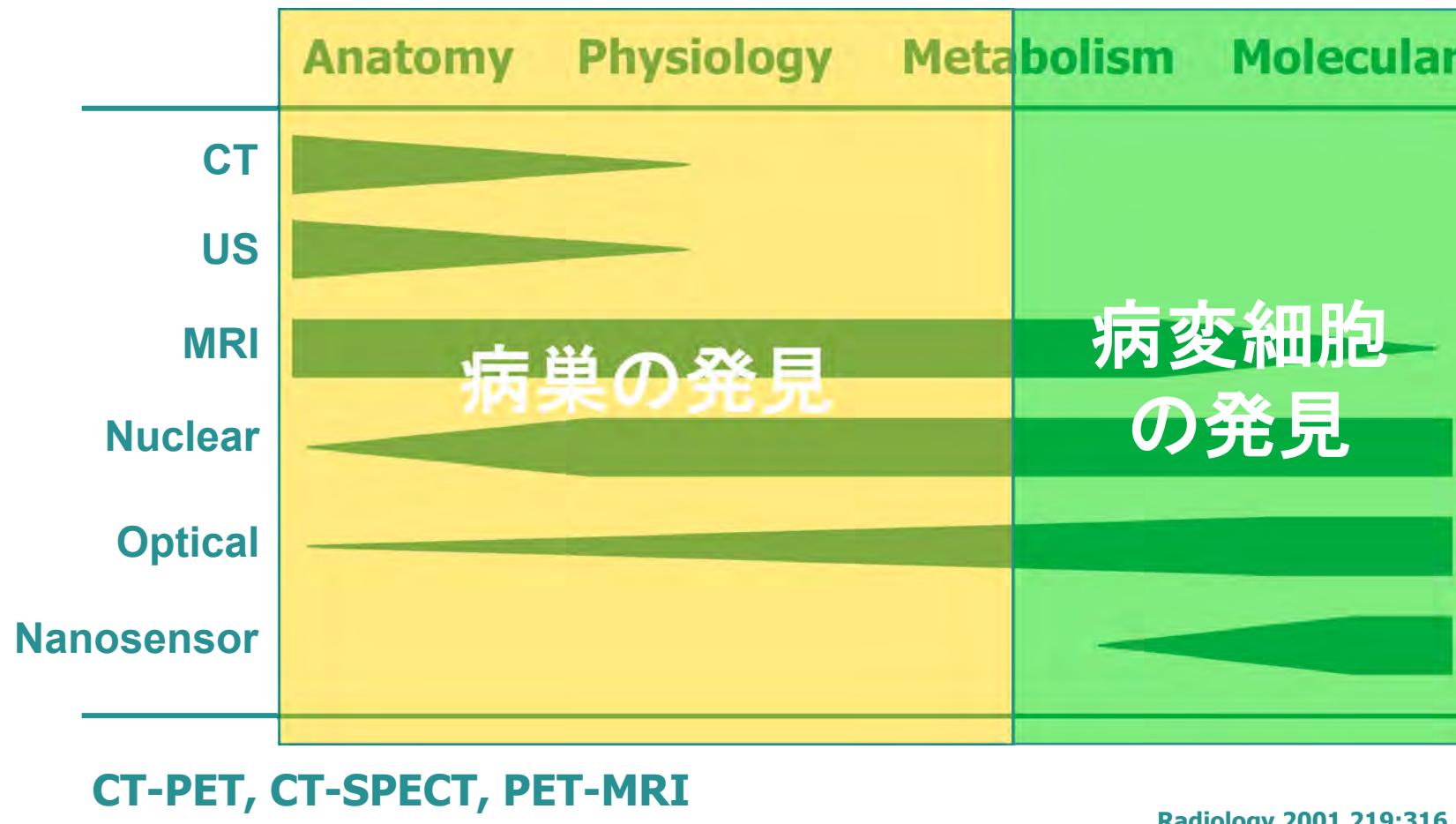
- detect and *pinpoint* the location of cancer at its earliest stages,
- *deliver* anticancer drugs specifically to malignant cells, and
- *determine in real-time* if these drugs are effective in killing malignant cells.

# 非侵襲性生体イメージング

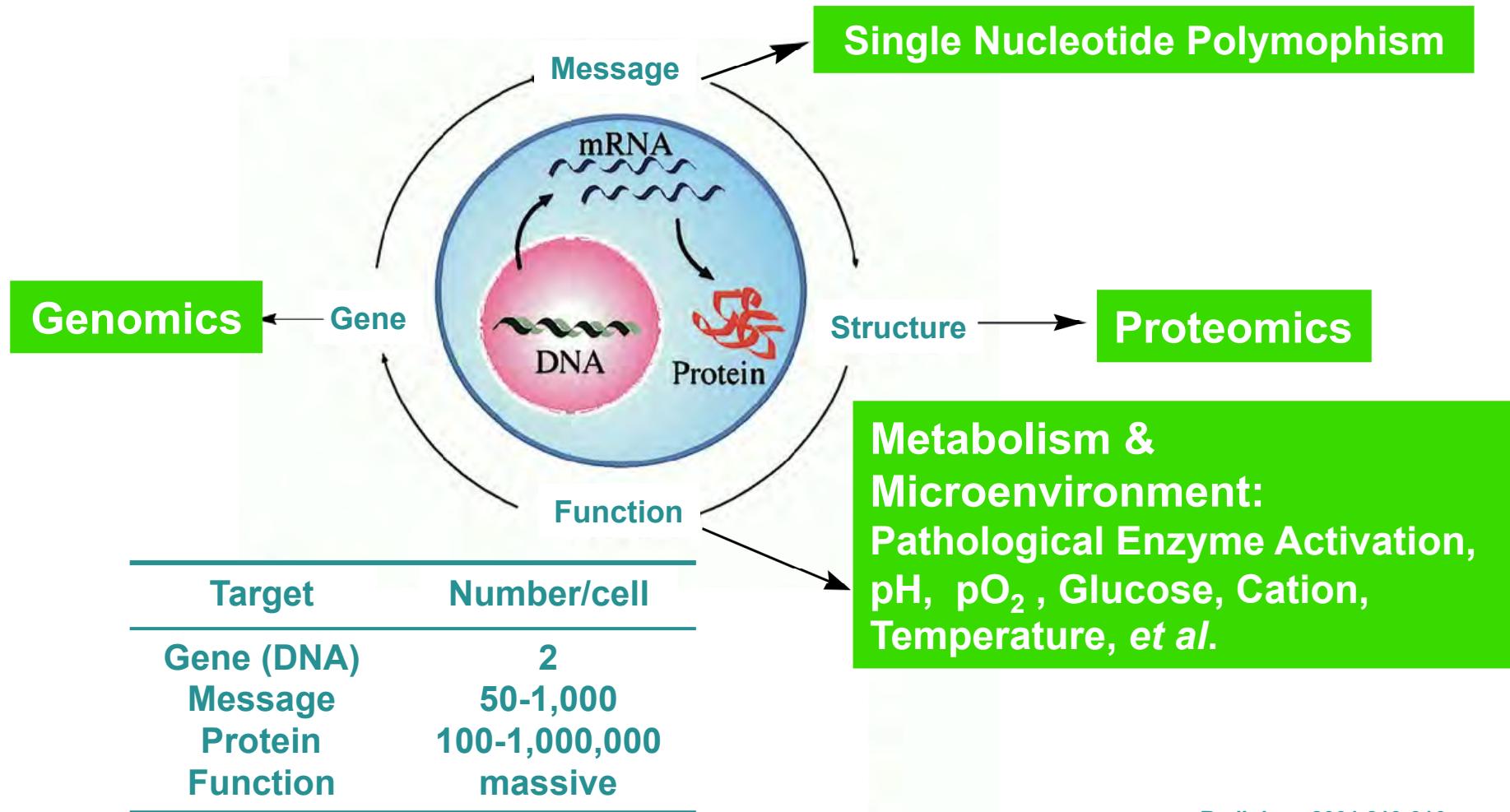
---



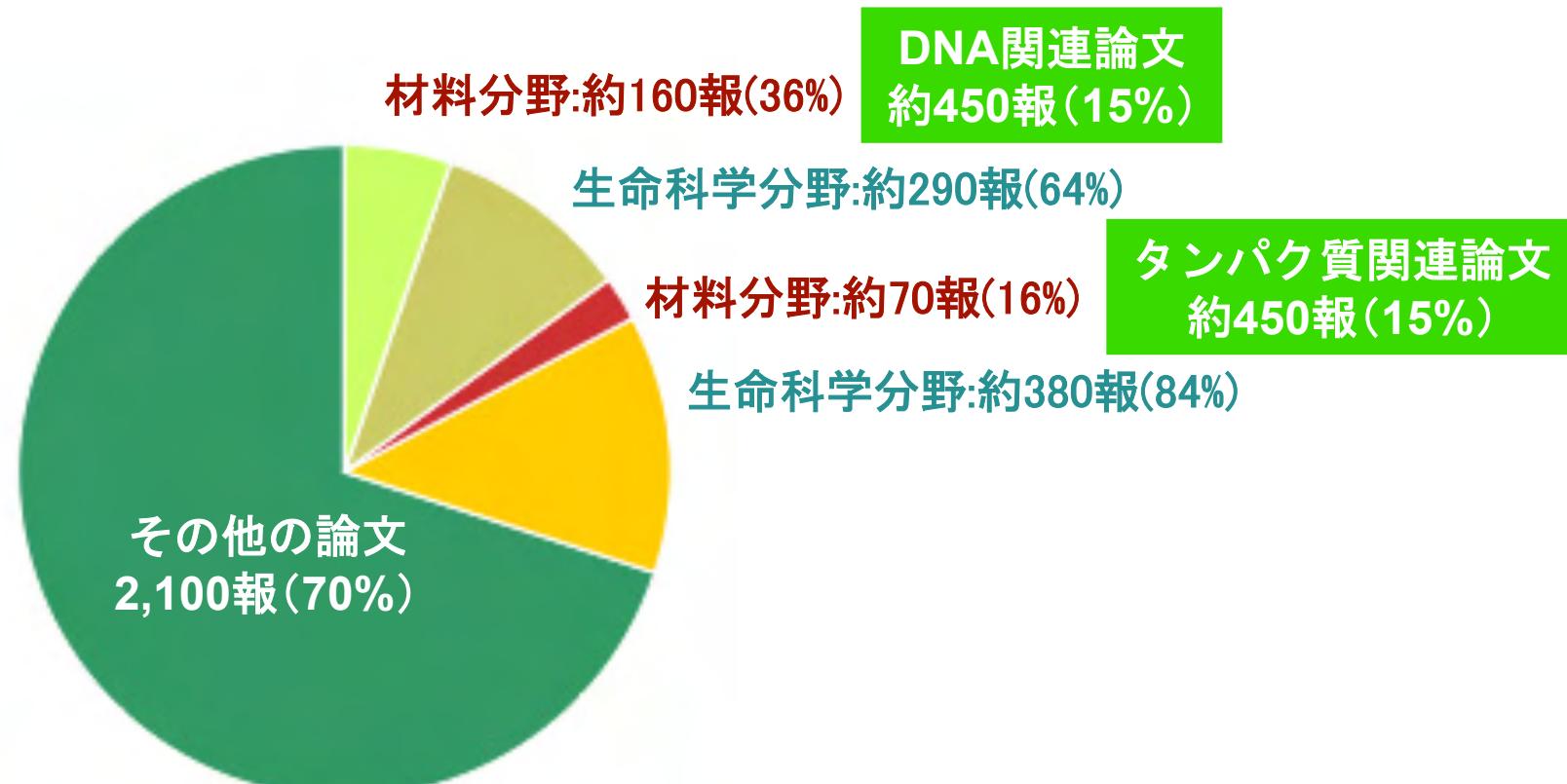
# 生体イメージング技術



# 細胞内の生体分子標的



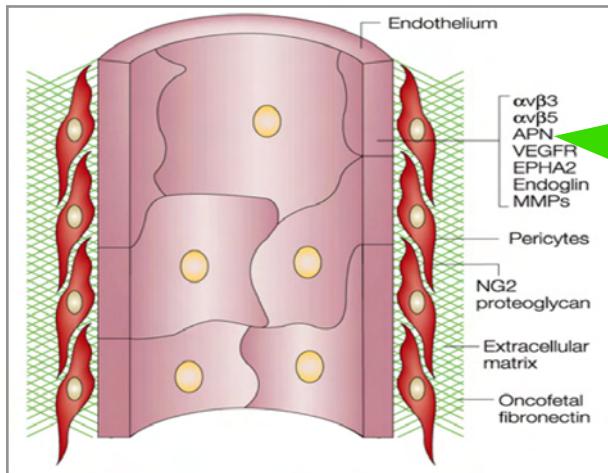
# Nano-Bio Researches in Chemistry



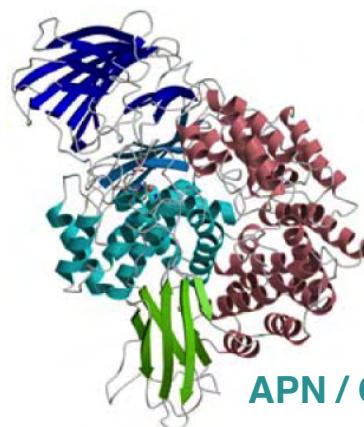
*J. Am. Chem. Soc.*, issues 1-48 (2004): 約3,000報

# 癌治療の『標的』戦略

## Tumor Vascular Markers

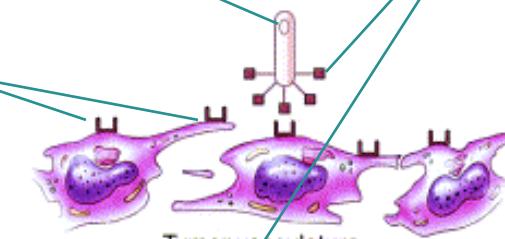


APN / CD13 overexpresses along with angiogenesis



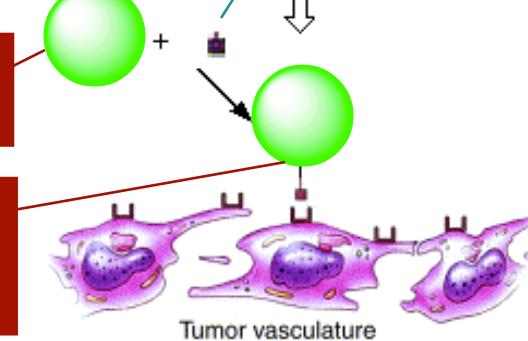
## Tumor-Homing Peptide c(CysAsnGlyArgCys) / c(CNGRC)

### Tumor-Homing Phase

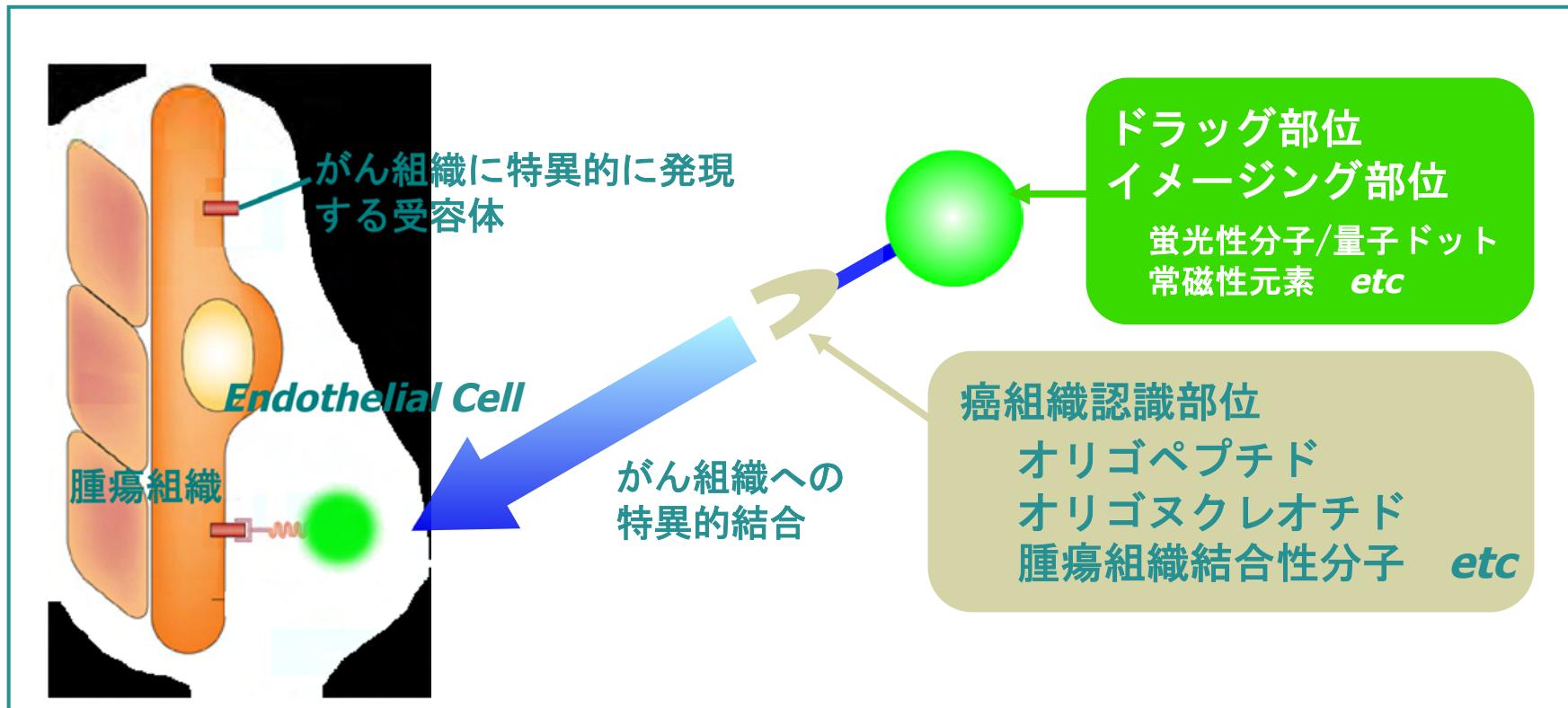


- Fluorescence Probe
- Antitumor Agent

CD13 Targeting  
Fluorescence Imaging  
Antitumor Prodrug



# 癌特異的なプロドラッグ・分子プローブ

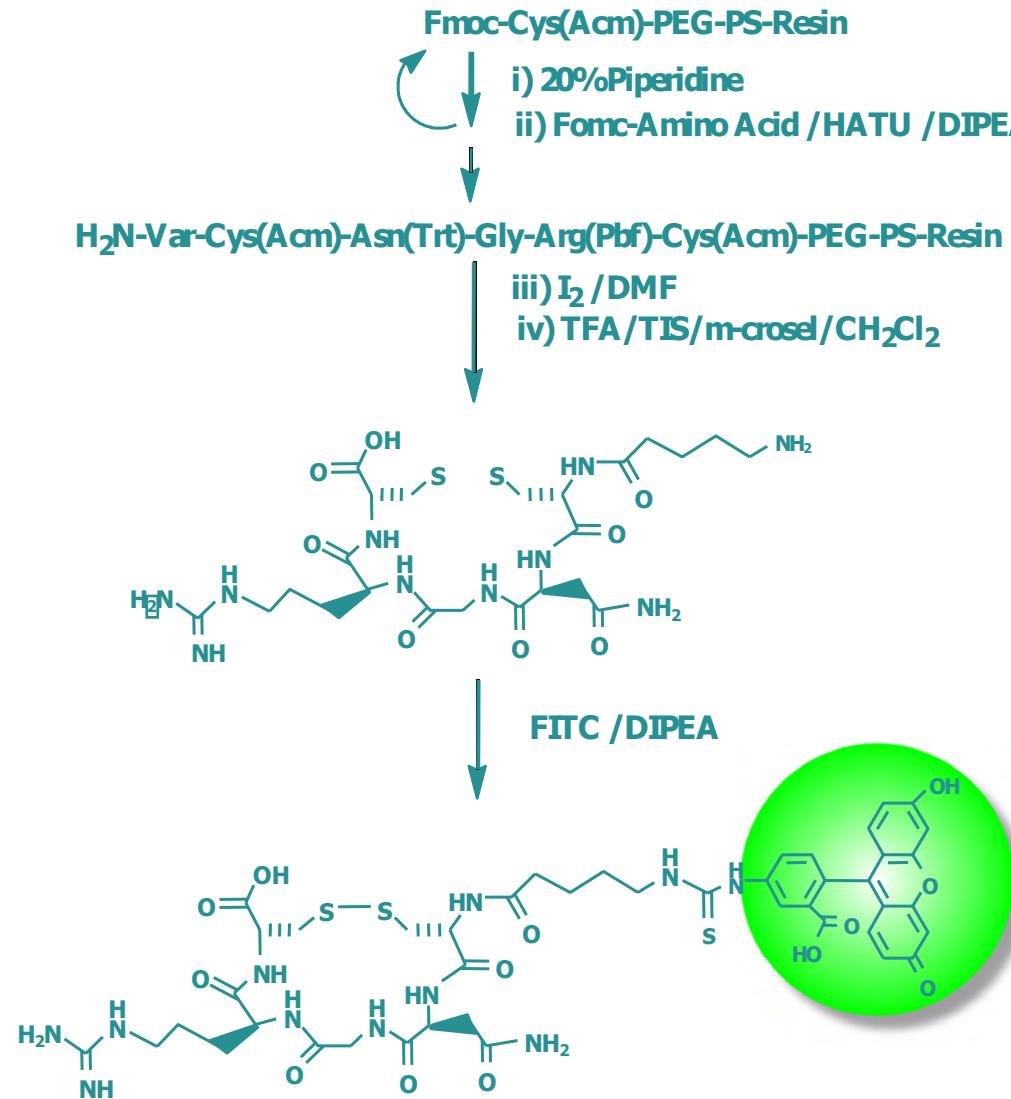


# 癌特異的な分子マーカー&標的

---

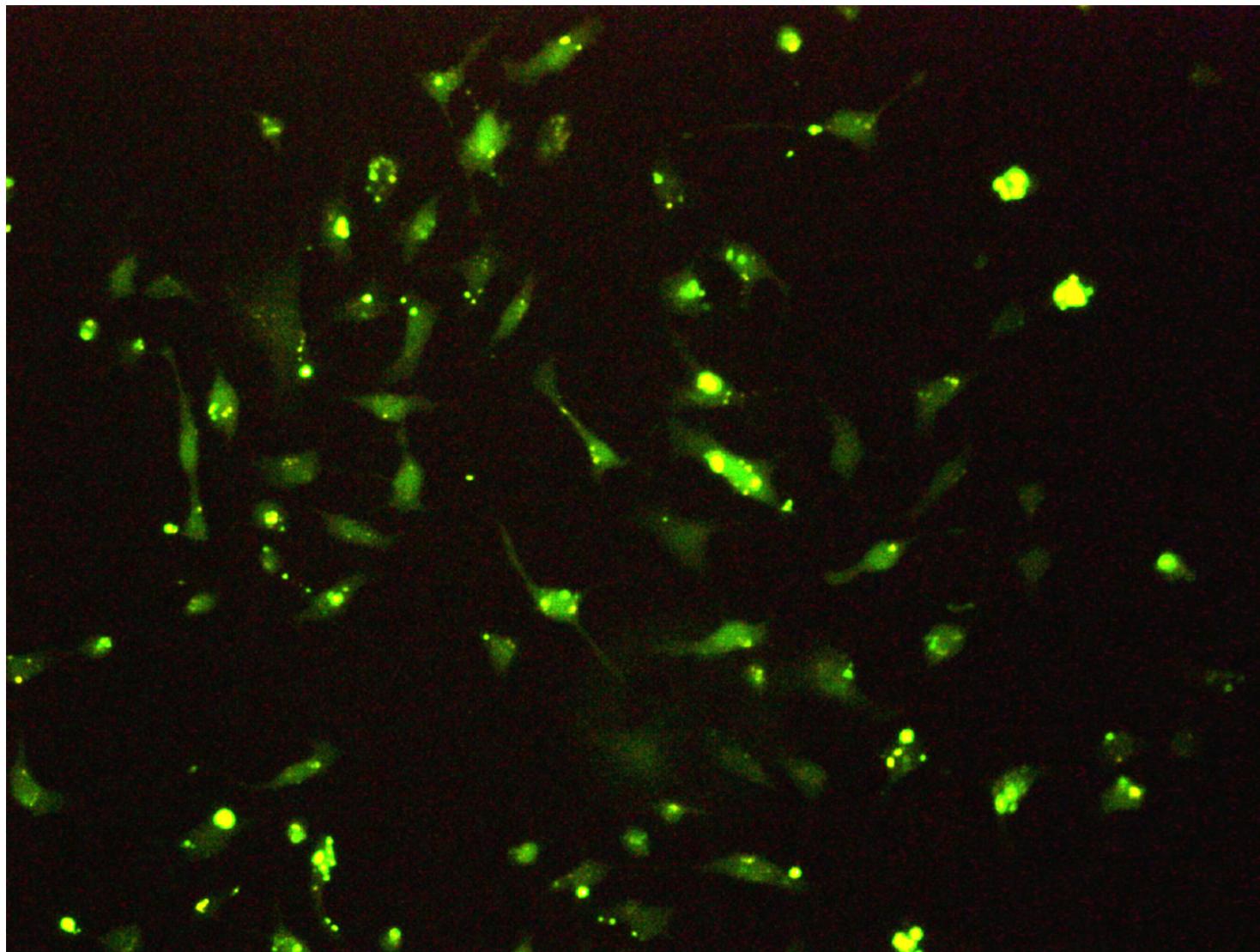
Tumor Molecular Address	Corresponding Deliverer
Integrin avb3, avb5	ACDCRGDCFCG, RGD-4C
Aminopeptidase N ( CD13)	Cys-Asn-Gly-Arg-Cys (CNGRC)
NG2	TAASGVRS MH
MMP-9	CTTHWGFTLC
NPY	NPY-peptide

# 癌を標的とする蛍光性分子プローブ



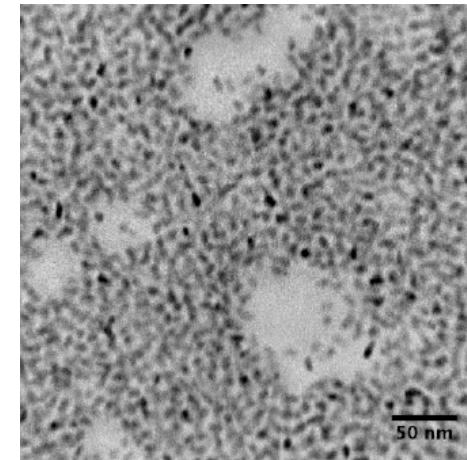
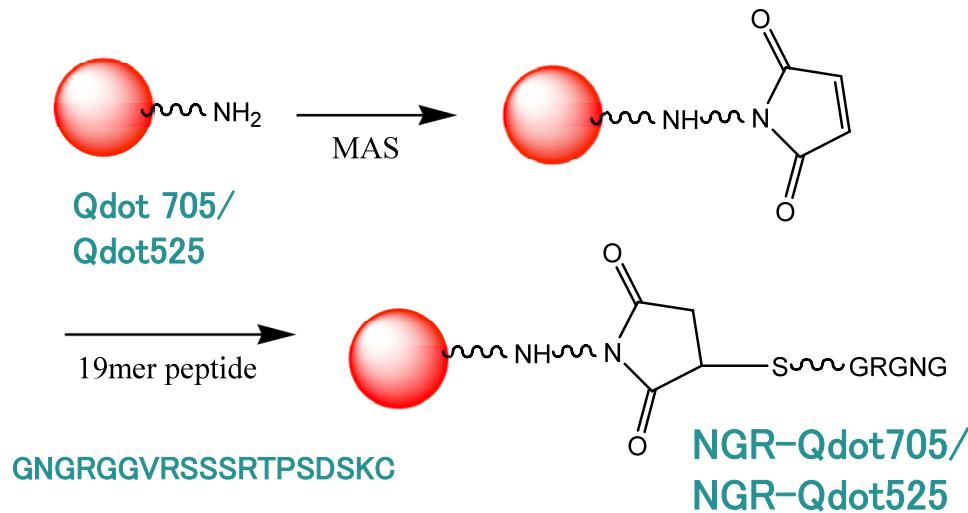
# 蛍光による分子イメージング

---

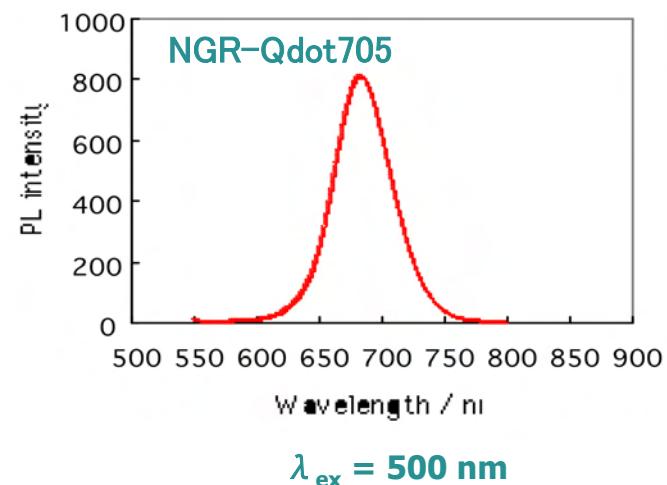
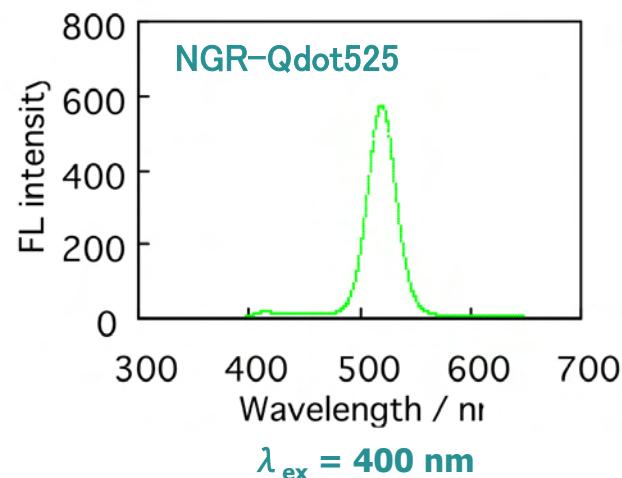


# 量子ドットによる分子イメージング

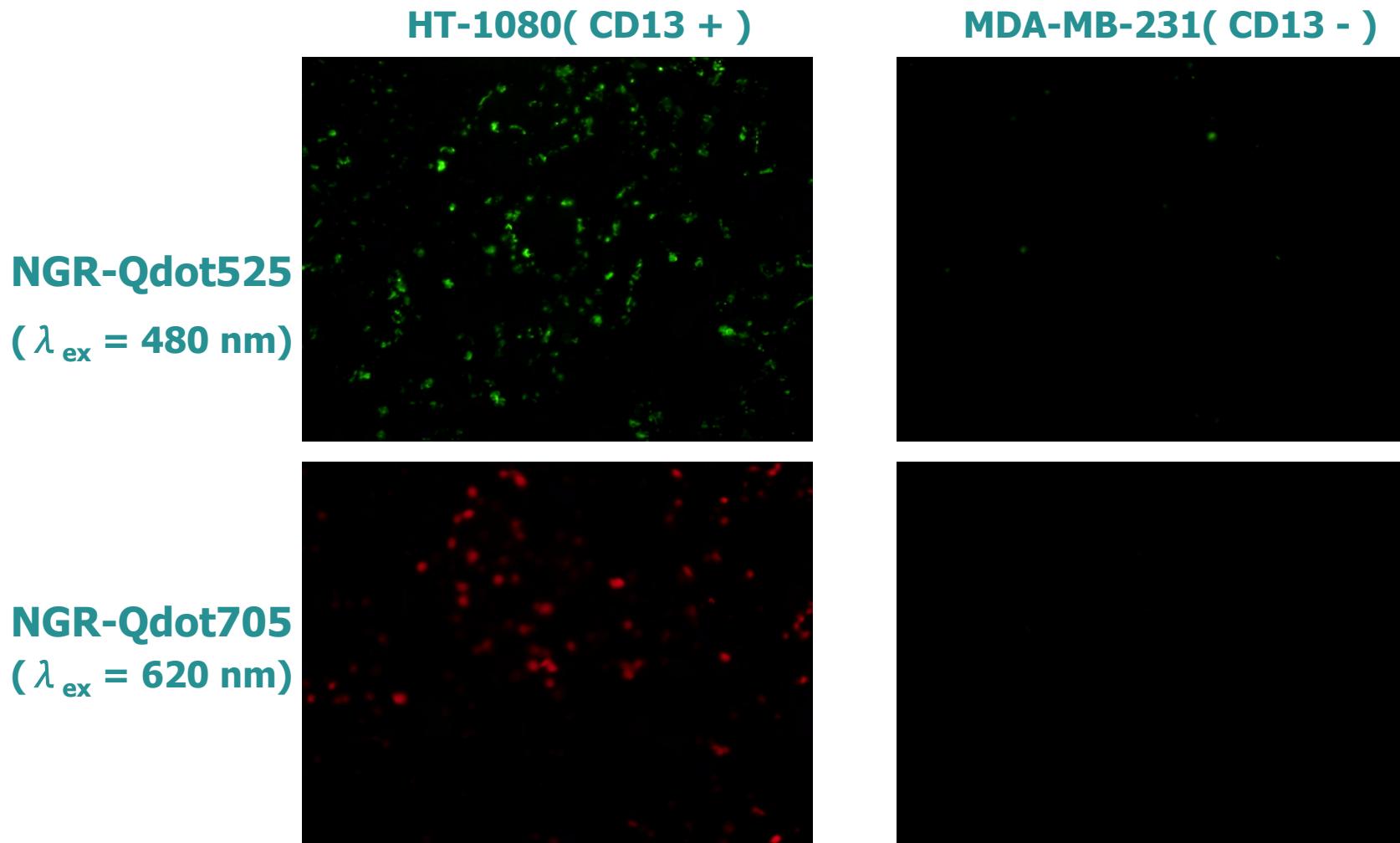
## CD13/APN Targeting Qdots



TEM imaging (NGR-Qdot705)



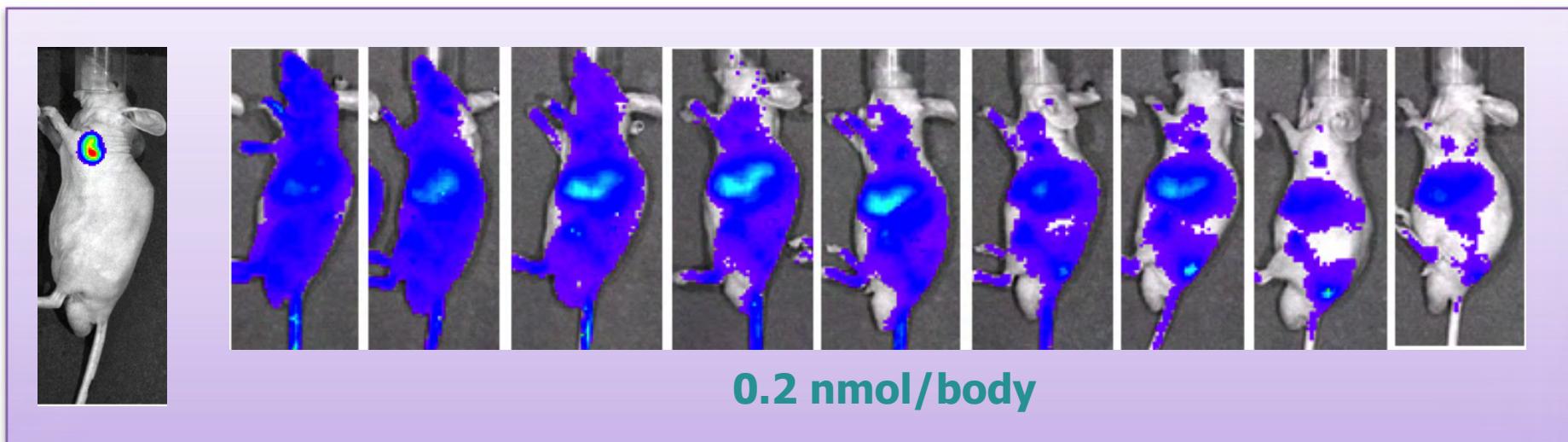
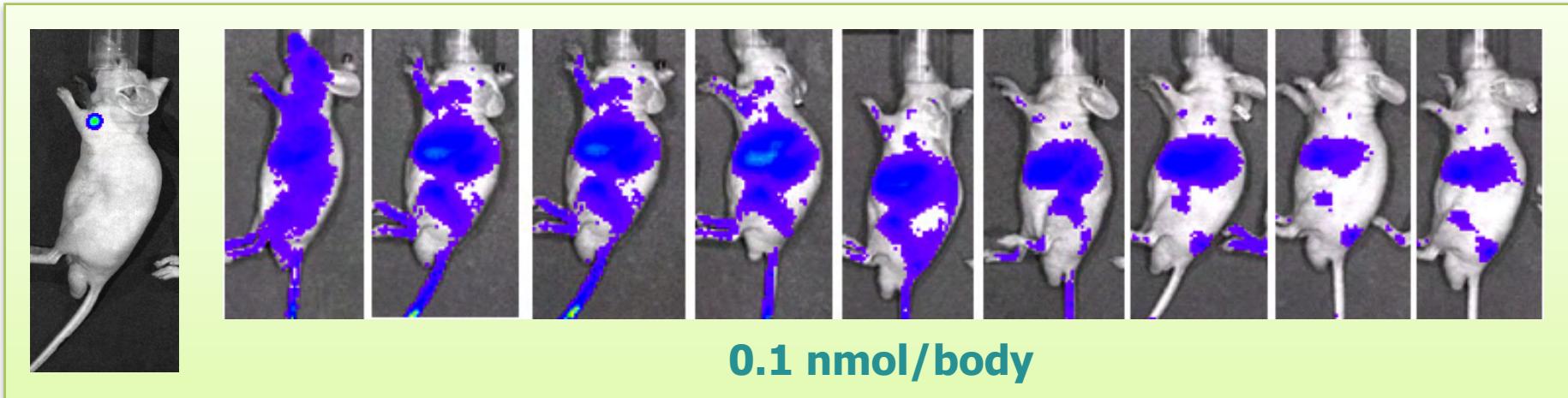
# 量子ドットによる分子イメージング



Fluorescent microscopic observation of HT-1080 cells (left) and MAD-MB-231 cells (right) as incubated with 1 nM NGR-Qdot525 or NGR-Qdot705 for 3 hours at 37 °C and then washed with MEM .

# 量子ドットによる分子イメージング

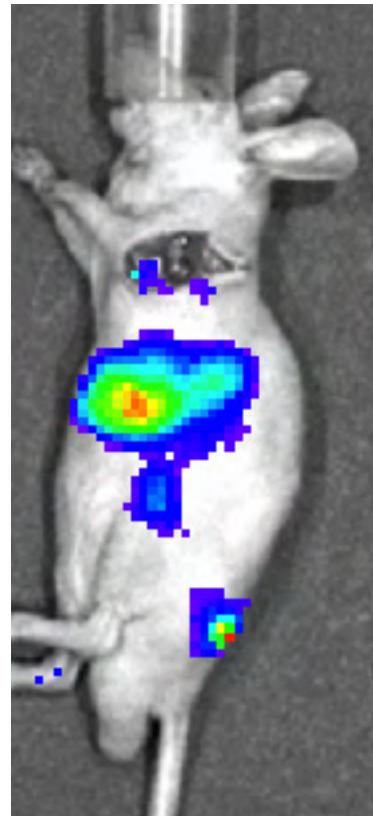
5min 30min 1h 2h 4h 7h 1 day 3day 4day



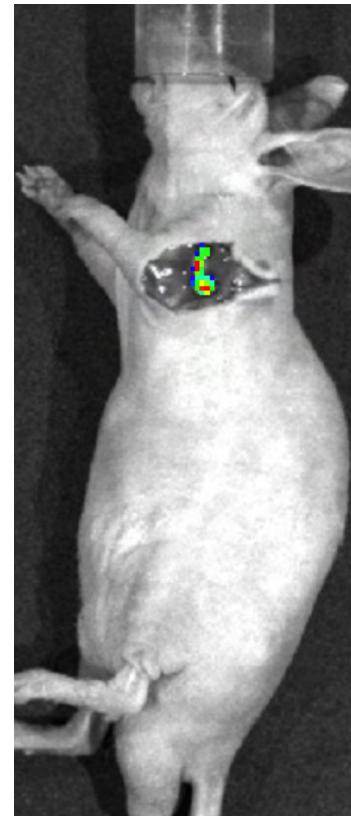
# 量子ドットによる分子イメージング

---

Day4 Image (蛍光イメージング)



ペプチドー量子ドット縮合体  
(Cy5.5用蛍光フィルターの利用)

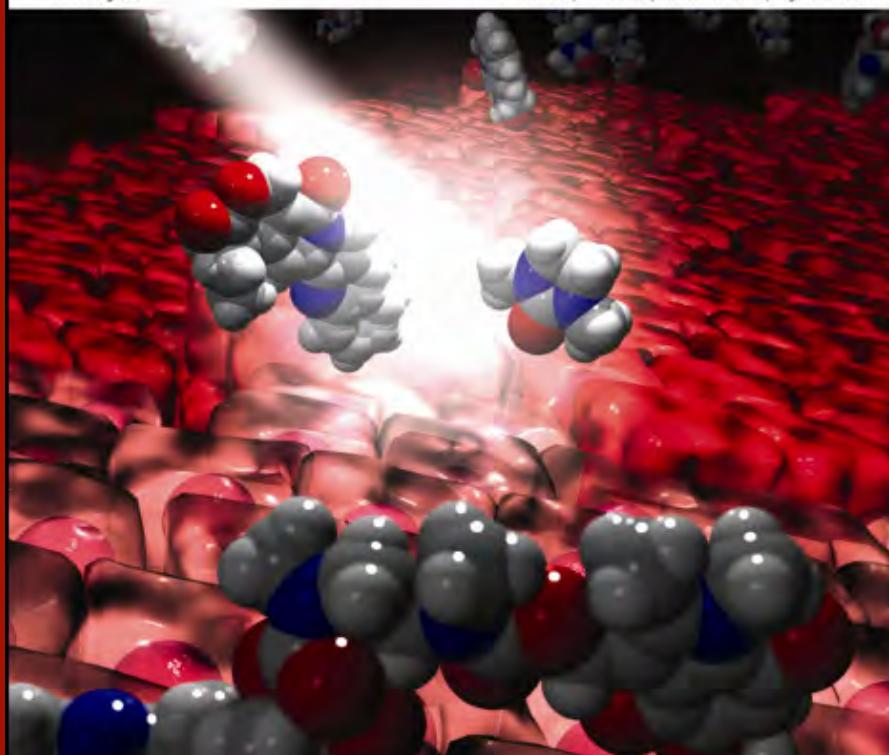


化学発光を用いた低酸素イメージング  
(コントロール: Luciferase)

# Organic & Biomolecular Chemistry

www.rsc.org/obc

Volume 5 | Number 23 | 7 December 2007 | Pages 3721–3876



ISSN 1477-0520

RSC Publishing

PERSPECTIVE  
Sei-ichi Nishimoto et al.  
Current molecular design of  
intelligent drugs and imaging  
probes targeting tumor-specific  
microenvironments

Chemical Biology

In this issue...



1477-0520(2007)5:23;1-N

PERSPECTIVE

www.rsc.org/obc | Organic & Biomolecular Chemistry

## Current molecular design of intelligent drugs and imaging probes targeting tumor-specific microenvironments

Kazuhito Tanabe,<sup>a</sup> Zhouen Zhang,<sup>a,b</sup> Takeo Ito,<sup>c</sup> Hiroshi Hatta<sup>a</sup> and Sei-ichi Nishimoto<sup>a,d</sup>

Received 23rd July 2007

First published as an Advance Article on the web 1st October 2007

DOI: 10.1039/b711244k

To address the specific challenges of cancer therapy and diagnosis, a number of approaches have been advocated for the development of tumor-targeting antitumor drugs/prodrugs and non-invasive tumor/molecular imaging probes. These intelligent drugs and probes are constructed from multi-functional molecular systems. This review focuses on the molecular design of drugs and imaging probes that target tumor-specific microenvironments such as angiogenesis and hypoxia.

### 1 Introduction

Ideal chemotherapeutic agents for cancer treatment are intelligent drugs that are selectively toxic to the malignant tumor cells but which lack non-specific toxicity toward normal cells.<sup>1</sup> One often encounters difficulties when designing such drugs because normal cells and cancer cells differ in only a few properties. A number of researchers have attempted to develop anticancer agents that exhibit highly selective cytotoxicity toward cancer cells by reference to cancer-specific characteristics, such as antibody, gene, and elevated levels of certain enzymes and receptors within the cancer cells.<sup>2</sup>

In addition to drug design, it is also important to develop imaging modalities to facilitate cancer diagnosis at the earliest stage and to assess the effectiveness of cancer therapy. The field of noninvasive imaging science has grown exponentially during the past three decades, and a variety of related technologies, such as X-ray computed tomography (CT), ultrasound imaging, magnetic

resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT) have become indispensable tools in clinical applications. Recent advances in the molecular imaging technologies and imaging probes allow the application of noninvasive imaging to drug discovery, drug target identification, pharmacokinetics, assessment of therapeutic effects, and cancer diagnosis.<sup>3</sup> Thus, the development of molecular imaging probes plays an increasing role in cancer treatment.

In this review, we describe the current state of research on cancer targeting and molecular imaging systems, which are functioning in tumor-specific microenvironments including angiogenesis and hypoxia. This review also refers to our recent research on the development of tumor vascular targeting anticancer prodrugs and imaging probes, hypoxic radiosensitizers, hypoxic cytotoxins, radiation-activated prodrugs, and hypoxia molecular imaging probes.

### 2 Tumor vascular-targeting anticancer prodrugs and imaging probes

Like all normal cells in the body, cancer cells cannot survive beyond the effective 100 to 200 µm oxygen diffusion distance from

<sup>a</sup>Department of Energy and Hydrocarbon Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University, Katsura Campus, Kyoto 615-8510, Japan  
E-mail: nishimoto@kuee.kyoto-u.ac.jp

<sup>b</sup>Kyoto City Collaboration of Regional Entities for the Advancement of Technological Excellence, ASTEM, Kyoto 615-8510, Japan



**Kazuhito Tanabe**  
Kazuhito Tanabe was born in Fukushima, Japan. He attended the Kyoto University and received his BS in 1995. He worked for Professor I. Saito during his graduate studies exploring the design of functionalized peptide nucleic acids and their application to gene detection. In 2002, he joined the group of Prof. Nishimoto at Kyoto University where he is an assistant professor. In 2003, he received his PhD degree from Kyoto University. His research interests include the design of radiation-activated prodrugs and functionalized biomaterials.



**Sei-ichi Nishimoto**  
Graduate School of Engineering, Kyoto University. Currently, he is the leader of the National Project on Integrated Medical Bio-imaging

This journal is © The Royal Society of Chemistry 2007

Org. Biomol. Chem., 2007, 5, 3745–3757 | 3745

Org. Biomol. Chem., 2007, 5, 3745–3757

RSC Publishing



科学技術振興調整費  
先端融合領域イノベーション創出拠点の形成  
『京都大学・キヤノン協働研究プロジェクト』

# 高次生体イメージング先端テクノハブ

Innovative Techno-Hub for Integrated Bioimaging

# Vision & Mission

**Quality of Life を向上させる健康社会の実現  
国の医療費負担を軽減**

疾患の早期発見  
眼・脳・がん・血管病

**経済的・社会的価値の創出**  
分子プローブ＆高次生体イメージング  
診断技術の事業化

京大一キヤノン協働体制

融合研究  
融合教育

診断医療に従事する工学博士  
医療機器開発に従事する医学博士

**新原理による生体情報の計測・可視化技術のイノベーション  
『形態・機能・代謝』+生体分子の動態**



# 協働研究公式ウェブサイト

<http://www-gs.kogaku.kyoto-u.ac.jp/ck/>

文部科学省科学技術振興調整費「京都大学・キヤノン協働研究プロジェクト」

## 高次生体イメージング先端テクノハブ

Innovative Techno-Hub for Integrated Medical Bio-imaging

CK協働プロジェクト事務支援室  
〒606-8501  
京都市左京区吉田本町  
TEL: 075-753-4896



**HOME**

[What's new](#)

[CKプロジェクトの概要](#)

[ミッションステートメント](#)

[イベント案内](#)

[組織体制](#)

[研究体制と拠点](#)

[研究グループ I 生体分子機能解析](#)

[研究グループ II 分子プローブ合成](#)

[研究グループ III バイオイメージングデバイス開発](#)

[研究グループ IV 生体情報計測画像化](#)

[研究グループ V 腹腔診断・臨床（読影）](#)

[PD紹介](#)

[紹介記事など](#)

[リンク集](#)

■ ご挨拶



「健康」、これは洋の東西を問わず、人類の共通の願いです。

このプロジェクトでは、人にやさしく、しかも高感度・高分解能で生体組織の形態や機能を計測し、画像化できる「高次生体イメージング」の技術開発、並びに医療用診断機器の製品化に取り組むこととしています。

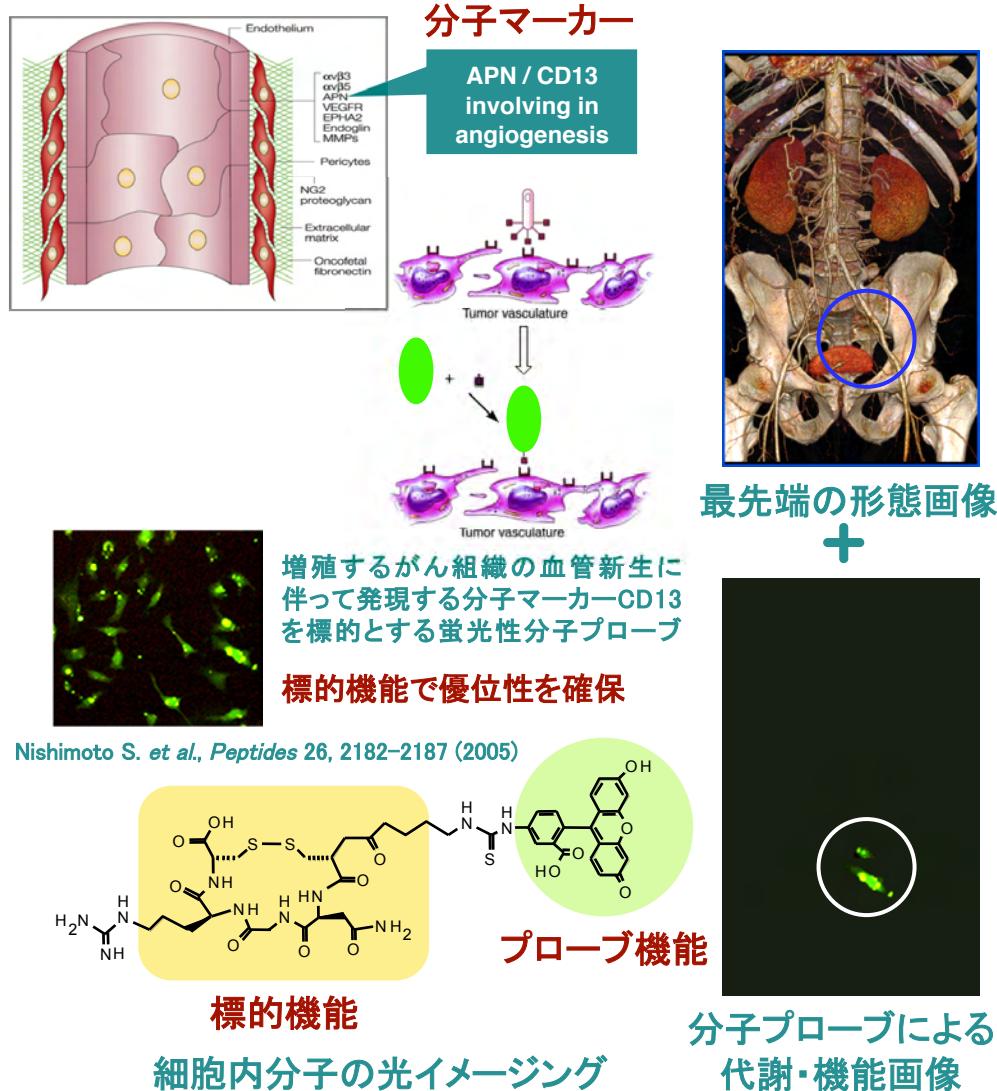
21世紀に入り、日本をはじめとして世界の多くの国々が高齢化社会を迎える中で、病気の早期発見と予防医療を実現する医療分野の科学技術イノベーションが強く求められています。10ヵ年計画で実施されるこのプロジェクトが成功すれば、世界の人々の健康な暮らしに貢献し、生活の質（Quality of Life）を飛躍的に向上させることができるでしょう。同時に、医療診断分野で新産業の勃興を促し、大きな経済発展とともに社会的価値をもたらすはずです。

このような大きな目標を達成するためには、従来の学問領域を越えて、医学、工学、情報学、数学、を始めとする多元的な学問領域を集學し、融合することが是非とも必要であり、さらに企業と大学が、従来の共同研究の枠を越えた融合的な研究開発を展開する必要があります。これはまさに京都大学がストックしている多元的な科学技術の「知」を、社会がもとめる価値に転換するプロジェクトになります。このプロジェクトの名称である「先端テクノハブ」には、すべてが集まる「中心」、「中枢」という意が込められています。もちろん「高次生体イメージング」という目標に向かって、多様な分野に蓄積された学理と技術、知が集まる拠点になる、という意味があるでしょう。それとともに、医工連携研究という新分野に貢献できる若手研究者・技術者を育成する融合教育の拠点、すなわち人材が集まる拠点を形成することも目標に掲げています。

多様な学問分野と豊富な人的資源を誇る卓越した総合研究大学として、また社会の要請に応え貢献する大学として、京都大学がこのプロジェクトを担い、発展させることになりました。この新しい協働研究プロジェクトは、人類の未来社会に大きく貢献し得る成果をもたらすものと大いに期待されています。

京都大学総長 尾池 和夫

# 分子プローブ&高次生体イメージング



分子プローブ/ナノバイオデバイスを統合  
新原理イメージング技術で  
現行機器を3~5桁上回る時間・空間分解能

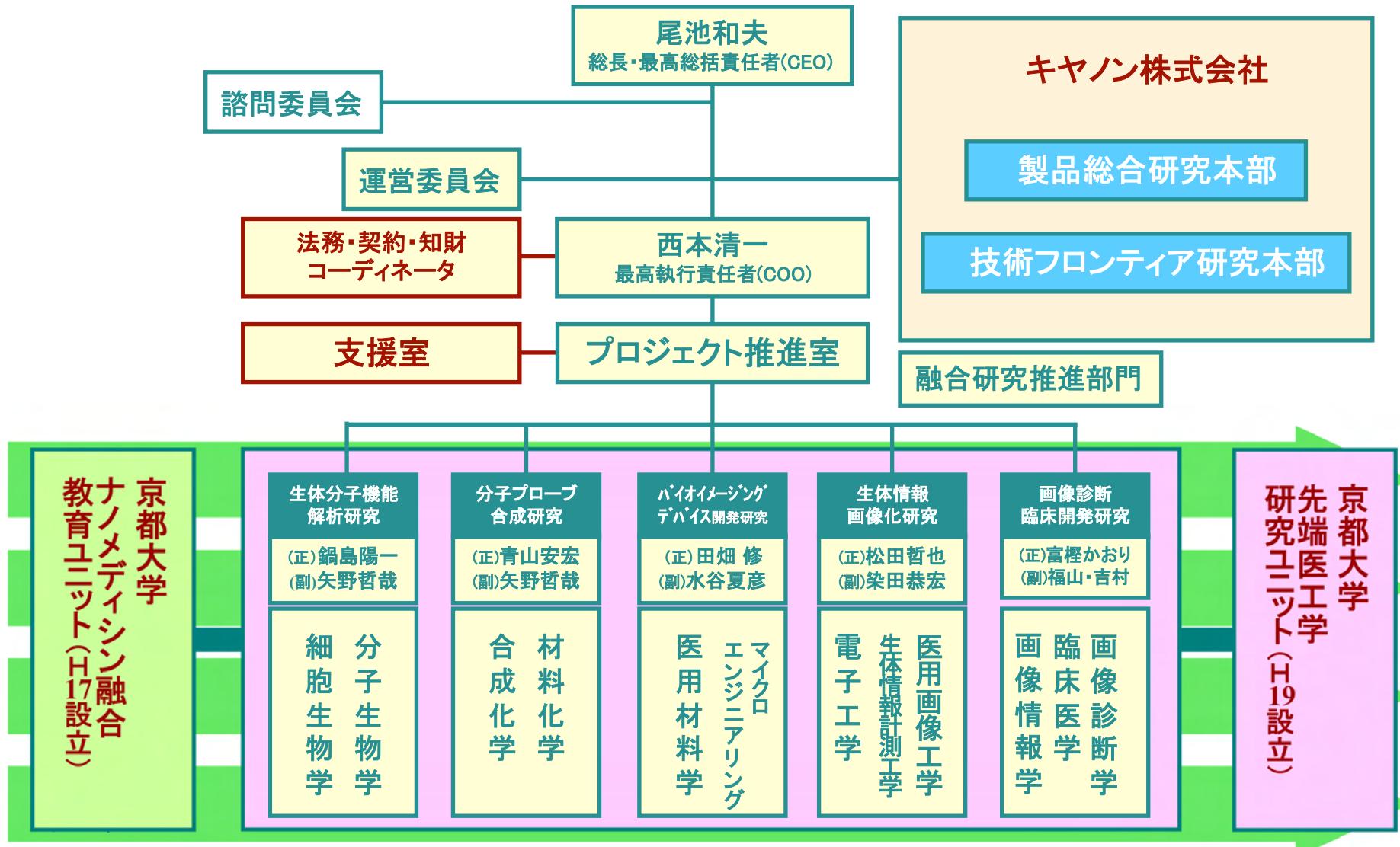
最先端の形態画像  
+

高次生体イメージング

超微細シグナルの計測・可視化  
最先端の工学技術 & 情報学技術

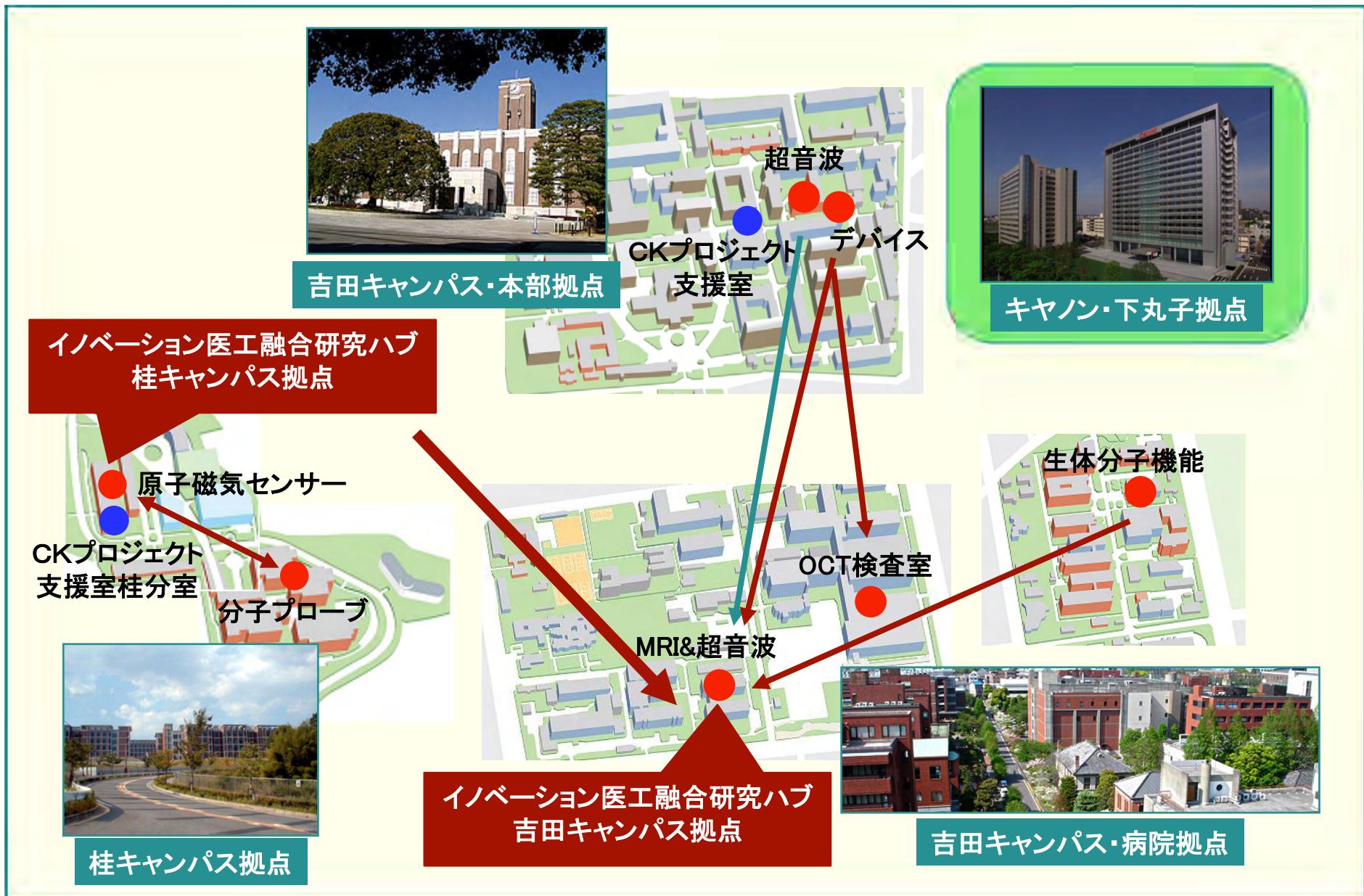
- 高選択的標識
- 高感度検出
- 高速度計測
- 高解像度画像

# 協働研究のマネジメント体制





# 先端医工融合領域イノベーション創出拠点





# 研究現況: 講演当日に紹介します

---

- 超音波イメージングの基礎実験
- Optical Coherence Tomographyの臨床研究
- 新規高感度原子磁気センサの原理検証
- MRイメージング(動物実験)



# 京都大学のCKプロジェクト

---

今後ともご注目ください