

研究種目： 若手研究 (B)

研究期間： 2008~2009

課題番号：20790919

研究課題名 (和文) 超偏極キセノンガスによる肺機能診断法の開発

研究課題名 (英文) Development of lung function diagnosis using hyperpolarized Xenon gas

研究代表者

中村 和浩 (NAKAMURA KAZUHIRO)

研究者番号：10312638

研究成果の概要 (和文)：

本研究は、原子核の偏極率を数万倍に高めた超偏極キセノンガスを用いた肺機能診断法の確立を目的とした研究であり、肺の詳細な構造画像を得るとともに、肺組織や血液中に溶解した状態のキセノンガス画像を取得することで、肺におけるガス交換機能を画像化し、臨床診断に利用できる手法を開発することを目指した。まず、気体として存在する超偏極キセノンガスの信号を利用した肺画像の取得法を確立することを目指し、次に、ヒト肺用コイルを用いて、超偏極キセノンガスの信号を取得し、その画像化を試みた。その結果、ヒト用 MRI 装置において、超偏極キセノンガスの核磁気共鳴信号は取得できたものの、その画像化は難しく原因を検討する必要があるがあった。原因のひとつとして、生成偏極率が十分でないことがあげられたが、それ以外に、超偏極キセノンガスはガス体であることから拡散定数が大きく、画像化に不可欠な勾配磁場印加により、その信号強度が大きく減衰することが予想された。理論式に基づき、勾配磁場勾配と信号減衰量の関係を調べたところ、ガスの拡散定数に応じた信号減衰が大きく、検証実験においても、大きな拡散定数を反映して非常に横緩和時間は短いことが理解された。この問題を解決するためには、偏極率を向上させ信号強度をより大きくする手法があるが、現有装置においてこれ以上の偏極率の向上は難しいため、画像取得方法を改善することで、この問題を解決することを目指した。周波数変調した高周波を用いてTEが短く、勾配磁場の影響が少ないシーケンスプログラムを動物用 MRI において検討したところ、高い S/N が期待される結果であった。倫理委員会から、ヒトボランティアにおいて肺計測をおこなうことも承認されており、ヒト用 MRI において肺機能画像を取得する基盤が整備されたといえる。

研究成果の概要 (英文)：

This research is for lung function diagnostic using hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MRI. Precise anatomical lung image and images of exchange gas function is main object. Exchange gas function in lung is analyzed by resolved  $^{129}\text{Xe}$  gas to lung tissue and blood. Lung image with hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  in animal MRI system was established at first, then trials in human MRI system with specific lung coil suited to  $^{129}\text{Xe}$  was prepared. Even a spectrum of hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  from human lung was able to be acquired, it was quite difficult for lung image. Our xenon polarization may not be high enough for image. Another possible reason why we cannot get lung image is large diffusion constant in gas itself. Gradient magnetic field for imaging is reduced the NMR signal in diffusible tracer. Mathematical model simulation and our experiment show a reduction related a magnitude of gradient magnetic field. For solve this problem, we now prepared the new sequence program with frequency modulated RF pulses. It should be helpful for high S/N image as far as our preliminary study. Ethic review committee in our laboratory is already approved the human lung MRI with hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$ . The experiment protocol has been established through this research.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：医療・福祉、肺疾患、MRI、超偏極希ガス、核磁気共鳴、キセノン

1. 研究開始当初の背景

キセノンやヘリウムといった希ガスはレーザーを用いた光ポンピング法により原子の偏極率を数万倍に高め、超偏極ガスにすることが可能である。1994年のM.S Albertの研究(Nature, 370, 199-201, 1994)は超偏極ガスを用いてラット肺画像を撮像し、その医用画像への有用性を示した。これまで、プロトンの存在しない肺野をMRIにおいて撮像することは困難であったが、超偏極ガスを利用することで、吸入ガスによる肺換気画像が得られるほか、血液中に溶解したキセノンガスの画像を取得することで、ガス交換能などの肺機能も評価できる画期的な手法である。欧米では超偏極ガスを利用した肺への臨床研究が積極的に進められており、超偏極ヘリウムを用いた高分解能画像が発表されている(MRM, 47, 2002, 1029-1051)。また、血液中に溶解した状態のキセノン画像に関してもすでに複数の論文報告があり、超偏極ガスが肺に満たされている状態の画像化や、気管支や肺泡などの閉塞状態を観察する手法に関する研究は国際的にかなり進行しているのが現状である。しかしながら、国内で偏極キセノンの生成装置を有し、超偏極ガスを用いた生体機能画像を取得できる施設は秋田県立脳血管研究センターを含め、わずか4施設でしかない。マウスを用いて肺機能計測に関する研究を積極的に進めている施設もあるが、ヒトの測定ができるような環境ではない。国内において、ヒト肺のコイルを有する研究施設は申請者の所属する秋田県立脳血管研究センターのみであり、国際的な研究情勢をふまえて国内でもヒトの肺機能計測をおこなえる状態にすることが急務であると考え、本研究を構想した次第である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、原子核の偏極率を数万倍に高めた超偏極キセノンガスを用いて肺機能診断法の確立を目指すものである。近年、X線や核磁気共鳴信号を用いた医用画像の進歩はめざましいが、喘息や、慢性閉塞性肺疾患(COPD)といった肺疾患を画像診断により鑑別することは依然難しいのが現状である。気管支や肺泡など空洞部分の構造は、X線の吸収が少ない低信号領域としてCT画像上で確認できるが、その気管支や肺泡が実際に機能しているかどうかは、CT画像上では区別できない。吸入ガスを画像化できればこうした肺機能が画像上で容易に判別できることになる。放射性同位体を含むガスの利用により吸入ガスを画像化することは可能であるが、放射性薬剤の取り扱いが容易ではなく、その利用は制限される。こうした中、申請者が数年にわたって研究を進めてきた、超偏極キセノンガスを利用することで吸入ガスの画像化が可能であることが知られている。超偏極キセノンガスの画像化により、肺の詳細な構造画像を得るとともに、肺組織や血液中に溶解した状態のキセノンガス画像を取得することで、肺泡におけるガス交換機能も画像化したい。

3. 研究の方法

本研究では、まず第1に気体として存在する超偏極キセノンガスの信号を利用した肺画像の取得法を確立する。超偏極キセノンガスから得られる核磁気共鳴信号は水分子から得られる信号とは異なり、減衰する一方であるという性質を有する。そのため、超偏極キセノンガスの画像化には超偏極ガス特有の撮像方法が必要である。動物用MRIで測定法を確立し、臨床機へ適用することにする。本研究課題の大きな目的は臨床機を用い

てヒト肺野の画像を取得することである。次に、肺組織中や血液中に溶解したキセノンガスの画像を取得し、ガス交換能といった従来の手法では測定できない肺機能画像を得ることで、肺疾患の鑑別診断に役立つ測定法を確立する。

超偏極キセノンガスはアルカリ金属を利用する光ポンピング法を利用した偏極装置(東横化学;HPXE2104H)により生成され超偏極ガス(91%濃縮エンリッチ  $^{129}\text{Xe}$  80%,  $\text{N}_2$  20%)の偏極率は、およそ 2-8%であった。実験毎に、超偏極  $^{129}\text{Xe}$  ガスを偏極装置のポンピングセルからディスポーザブルシリンジもしくは、プラスチックバックに移し換えた後マグネットの外部で、ラインに接続し、シリンジを手動で押し出すことにより肺に吸入させられるようにした。

ヒトに関しては、偏極キセノンを詰めた 1 リットル容積のバッグを自作三方栓を介して吸入マスクへ接合した。自作三方栓では、最初はマスクを通して室内空気を自由に吸入できる状態になっており、その状態で吸入できる体勢で待機する。被験者は MRI 室内にいる検査者が弁を切り替えると同時に声の合図をし、キセノンガスを一気に吸入し、直後に室内空気を吸入できるように調整し、さらに続けて室内空気を吸い込み肺の奥までキセノンガスを吸入できるようにした。この時点で MRI 装置はデータ収集を開始し、被験者にはその状態で約 10 秒程度呼吸を止めて、偏極キセノンが十分体内に取り込まれるように協力をお願いすることにした。準備した三方栓、超偏極キセノンヒト肺測定用コイルを図 1、2 に示す。



図 1：作成した偏極キセノン吸入用の三方栓、左のノブを動かすことで外部から検査者が吸入路を変化させることができる。

#### 4. 研究成果

試作品の測定コイルのインピーダンスを測定し、キセノンの共鳴周波数に相当する 17.7MHz において利用できることを確認した。コイルの受信確認のため、20 秒間隔の測定

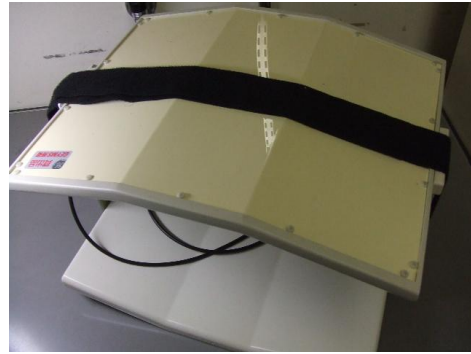


図 2：利用した肺野超偏極キセノン測定用コイル

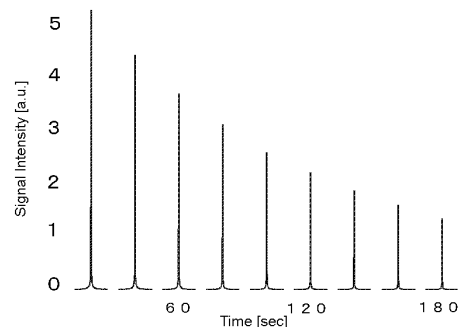


図 3：20 秒間隔の測定により得られた超偏極キセノンファントムのスペクトラム

により得られたファントムの超偏極キセノンスペクトラムを図 3 に示す。ファントム測定では、超偏極キセノンガスは偏極ガス生成装置(東横化学;HPXE2104H)によりプラスチックバック内に 500cc 供給され、供給されたプラスチックバックを肺野超偏極キセノン測定用コイル(試作品)内に配置し、MRI 装置測定した。超偏極キセノンスペクトラムは、配置後から 20 秒毎に約 180 秒間、フリップ角度 45 度に相当するハードパルスにより測定された。図 3 から明らかなように、超偏極キセノンは通常のプロトンの核磁気共鳴信号とは異なり、その縦磁化が減少する一方だという問題がある。そのため、画像取得する際には、超偏極キセノンに適した撮像法で画像を取得しないと、高空間分解能の画像が得られない。

こうした中、ヒト肺野から測定したスペクトラムを図 4 に示すが、画像化はできなかった。

原因のひとつとして、生成偏極率が十分でなかったことがあげられるが、それ以外に、超偏極キセノンガスはガス体であることから拡散定数が大きく、画像化に不可欠な勾配磁場印加により、その信号強度が大きく減衰することが考えられた。気体として存在する超偏極キセノンガスは生体内水分子の 1000

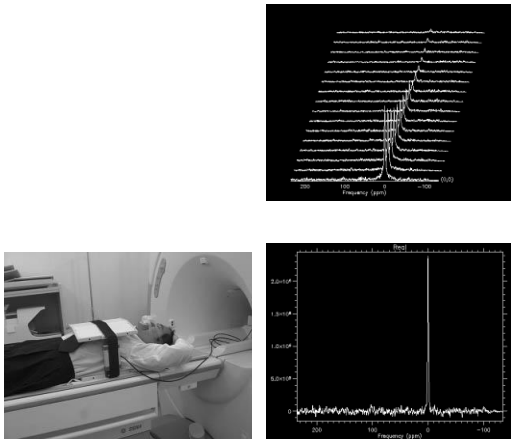


図4：超偏極キセノン測定用コイルを装着した状態（左図）および、4秒間隔の測定により得られた肺領域の偏極キセノンスペクトラムの変化（右上図）および、その平均スペクトラム（右下図）

倍程度の拡散定数があり、画像化に不可欠な勾配磁場印加により、その信号強度は大きく減衰してしまう。そこで、勾配磁場による信号減衰の影響を調べるため、理論式に基づき画像化シーケンス上、どの程度信号が減衰するかを検討した。

信号減衰量の検討にあたって、水分子の拡散定数を  $1.3 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sec}$ 、キセノン分子の拡散定数を  $0.02 \text{ cm}^2/\text{sec}$  と仮定した。勾配磁場強度  $G$  の印加時間  $\tau$  における信号減衰量  $\Delta S$  は、磁気回転比を  $\gamma$ 、拡散定数を  $D$  として、理論式に基づき  $\Delta S = \exp(-(\gamma G)^2 D \tau^3 / 12)$  で計算された。

グラジエントエコー法において、最大勾配磁場強度を  $6.5 \text{ G/cm}$ 、FOVを  $5 \text{ cm}$ 、64画素平方と仮定すると、プロトン信号は拡散の影響により数%しか信号減衰しないが、超偏極キセノン信号は99%以上減衰してしまい、見かけ上の  $T_2$  が非常に小さい値となった。解析結果を図5に示す。

近年報告されている、Sweep imaging with Fourier transformation (SWIFT)法であれば、勾配磁場の印加時間を短くすることができ、減衰量を95%程度にとどめ、数%の信号成分が残るため、グラジエントエコー法に比べ数100倍の信号強度が得られる可能性のあることが理解された。SWIFT法はTEをほぼ0にできる新しい撮像法であり、偏極ガス画像化にも有用な方法であると考えられる。今後実際の装置にSWIFT法を適用し、超偏極キセノンガス画像化に対する有用性を検討していきたい。

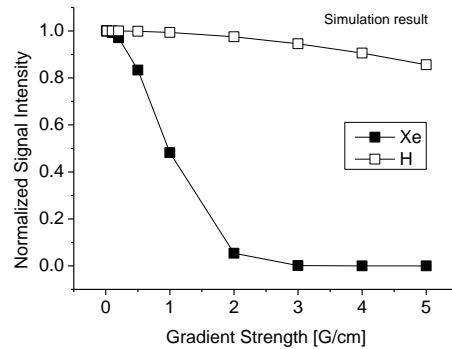


図5：横磁化強度が勾配磁場印加によってどの程度変化するかをシミュレーション計算によって確認した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計3件）

中村 和浩 他、脳梗塞再灌流モデルラットにおける超偏極キセノン 129 スペクトラム、日本磁気共鳴学会雑誌、査読無、28S、2008、329

中村 和浩 他、脳腫瘍モデルラットにおける超偏極キセノン129 スペクトラム、日本磁気共鳴学会雑誌、査読無、28S、2008、332

中村 和浩 他、勾配磁場による超偏極キセノン 129 信号の減衰、日本磁気共鳴学会雑誌、29S、2009、360

〔学会発表〕（計1件）

中村 和浩 他、超偏極キセノンを利用した肺機能画像取得の試み、第43回日本生体医工学会 東北支部大会、2009年11月21日、福島大学（福島）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 和浩 (NAKAMURA KAZUHIRO)

研究者番号：10312638