

平成 22 年 5 月 10 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20800027
 研究課題名（和文）超偏極キセノン磁気共鳴法による新規心肺機能診断法の開発に関する研究
 研究課題名（英文）Development of a Novel Method for Evaluating Cardiopulmonary Functions Using Hyperpolarized Xenon-129 Magnetic Resonance
 研究代表者
 今井 宏彦（IMAI HIROHIKO）
 大阪大学・大学院薬学研究科・特任助教
 研究者番号：40506466

研究成果の概要（和文）：超偏極キセノン磁気共鳴法を用いて非侵襲に心肺機能进行评估する手法を確立するため、種々の手法及び解析法を自発呼吸下のマウスに適用した。その成果として、肺の機能を反映するパラメータの局所評価が可能となった。また、肺構造及び心機能を反映するパラメータに関しては、全肺的な評価であるが、その導出を可能とした。本手法の病態評価への応用として、肺気腫モデルマウスを用いた実験から、上記パラメータが肺気腫病変の有効な指標であることを見出した。

研究成果の概要（英文）：To develop the noninvasive method for evaluating cardiopulmonary functions using hyperpolarized xenon-129 magnetic resonance, several methods and analyses were applied to spontaneous breathing mice. As a result, these methods made possible to evaluate pulmonary functions regionally. Furthermore, the parameters related to pulmonary structure and cardiac function were successfully derived in the whole lung. From the application to pathological evaluation using a mouse model of emphysema, it was found that these parameters are the effective biomarker to detect emphysema.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2008年度 | 1,340,000 | 402,000 | 1,742,000 |
| 2009年度 | 1,140,000 | 342,000 | 1,482,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,480,000 | 744,000 | 3,224,000 |

研究分野：医用磁気共鳴

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学

キーワード：核磁気共鳴、超偏極希ガス、肺機能診断、呼吸機能イメージング、生体画像、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、心肺機能

1. 研究開始当初の背景

近年、種々の疾患の診断、特に早期発見を目的として、多様な断層イメージング法が活躍

の場を広げている。これらの中でも、磁気共鳴イメージング(MRI)及び分光法(MRS)は、より安全性が高く、多様な情報を得ることが

できる計測法として目覚しい発展を遂げてきた。ごく最近では、高感度な検出を可能とする、超偏極物質の開発及びその生体応用が進み、従来のプロトン測定核種とするMRI/MRSに加えて新たな知見が得られてきている。超偏極希ガスは、肺の形態学的構造や機能を高感度に得ることができる技術として注目され、欧米を中心として臨床応用を目指した研究が行われてきた。現在では、超偏極He-3 MRIによる肺疾患診断法が確立されつつあり、実用間近の段階にきている。一方、超偏極Xe-129 MRI/MRSは、Xeの生体親和性の高さに着目して、肺の空洞部分のみならず、肺組織や血液に由来する信号を活用した肺機能診断法の開発が進められている。このような状況のもと、本研究課題代表者は、小動物を対象とした超偏極希ガスMRI/MRSによる肺機能評価法の開発を進めてきた。超偏極希ガス研究の多くは、肺を対象としており、その他には、脳を対象とした基礎研究が報告されている。これら以外の臓器に関する報告は皆無である。しかし、呼吸器系と心臓血管系は、その役割を果たす上で密接な関係があるため、双方の機能を同時に評価することは、各疾患の診断や病態解明にとっても有益な情報を得ることができると予測できる。そこで、本研究では、超偏極Xe-129 MRI/MRSを用いて、完全非侵襲に肺機能及び心機能を評価する手法の開発を行い、超偏極技術の医用工学・生体工学における新展開を計る。

2. 研究の目的

超偏極Xe-129を用いて、肺機能及び心機能を、高感度MRI/MRS計測することを目的とする。さらに、各種疾患を敏感に捉えうる指標を探索し、創薬支援技術としての有効性の検討も視野に入れる。そのために、以下の課題を解決していく。

(1) 計測法の最適化

マウス胸部におけるXe-129ガス相及び溶解相信号の高感度測定に向けて、撮像パルス系列の最適化を行い、どの程度高速に、かつ高分解能に撮像可能かを明らかとする。

(2) 基本手法及び解析モデルの構築

肺構造及び心肺機能に関するパラメータの定量評価に向けて、基本手法の確立及び実験的に得られるXe-129信号動態と構造及び機能を関連付けたモデルを構築する。

(3) 超偏極Xe-129生成装置の改善

超偏極Xe-129 MRI/MRSのさらなる高感度化に向けて、高性能な超偏極Xe-129生成装置の開発を行う。

(4) 病態モデル動物への適用

上記手法を健常マウスと肺疾患及び心疾患モデルマウスとで比較することにより、病態

診断への有用性を検討する。さらに、病態の程度による定量的パラメータを比較検討し、病態による心肺機能の変化をどの程度早期に、かつ局所的に捉えることができるかを明らかとする。

3. 研究の方法

超偏極Xe-129磁気共鳴法による新規心肺機能診断法を確立するため、上記項目について研究を行う。各項目の研究方法を以下に示す。

(1) 計測法の最適化

短時間に効率良くXe-129磁化を検出するために、MRI撮像パルス系列の最適化を行う。具体的な撮像法として、主に以下の2種類を導入する。

① balanced Steady-State Free Precession (bSSFP)

bSSFPは、近年、画像のSNR改善と高速撮像に有効であることが報告され、様々な測定対象への応用がなされている。本手法を自発呼吸するマウスを対象とした超偏極Xe-129 MRIに適用し、呼吸時相を反映した肺画像の取得を試みる。bSSFPパルス系列を図1aに示す。

② Ultra short Echo-Time (UTE) MRI

UTE MRIは、エコー時間(TE)を非常に短く設定することにより、非常に短いT2*を有する対象に有効な手法である。溶解相Xe-129のT2*は非常に短いため、本手法を適用することにより、SNRの改善、高速化、高分解能化を行う。UTEパルス系列を図1bに示す。

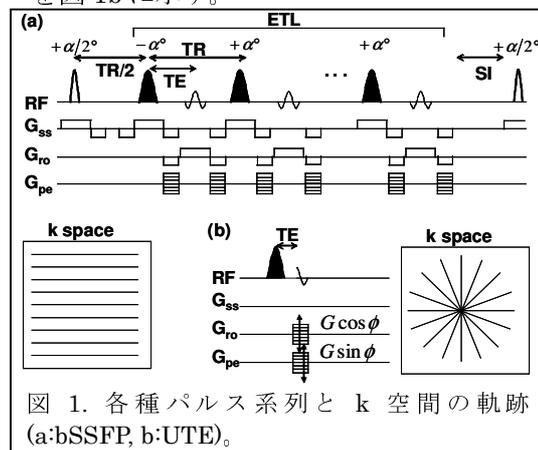


図1. 各種パルス系列とk空間の軌跡 (a:bSSFP, b:UTE)。

(2) 基本手法及び解析モデルの構築

超偏極Xe-129を自発呼吸によりマウスに吸入させ、胸部におけるMRI/MRS測定を行う。マウス胸部のXe-129スペクトルは、肺泡空洞部(ガス相, 0ppm)と組織・血液中(溶解相, ~200ppm)の2つに大きく分離する。これらは、選択的に画像化することも可能である(図2a)。キセノンガスを吸入すると、換気により肺泡末端に到達し、ガス交換により肺組織・血液に移行し、血流により運ばれる(図2b)。

この移行過程を測定することにより、種々のパラメータを得ることができる。ここでは、肺構造、換気、拡散、灌流などを定量評価するために、以下の5種類の測定法を用い、得られる信号動態を構造及び機能的パラメータと関連付けたモデルにより解析する。

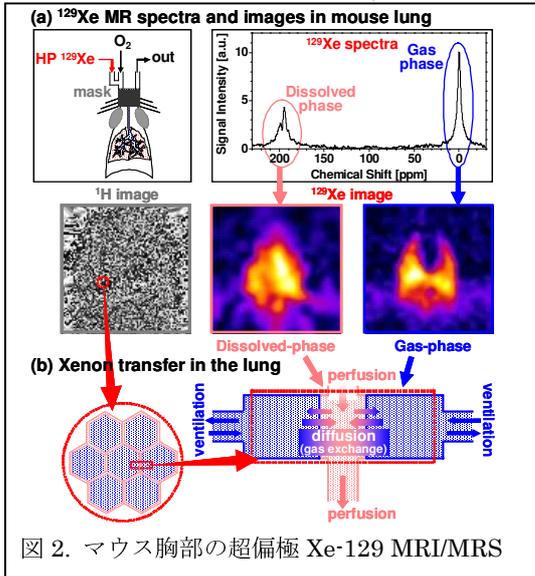


図 2. マウス胸部の超偏極 Xe-129 MRI/MRS

① Chemical Shift Saturation Recovery (CSSR)

溶解相 Xe-129 信号を選択的に飽和すると、ガス交換により縦磁化をもつキセノンがガス相から溶解相へ移行し、溶解相信号は回復する(図 3)。この回復動態は、上記のガス交換の効果に加えて血流の影響を反映する。この動態を反映する適切なモデルを構築し、MRS による実測値のフィッティングにより、各種パラメータを導出する。

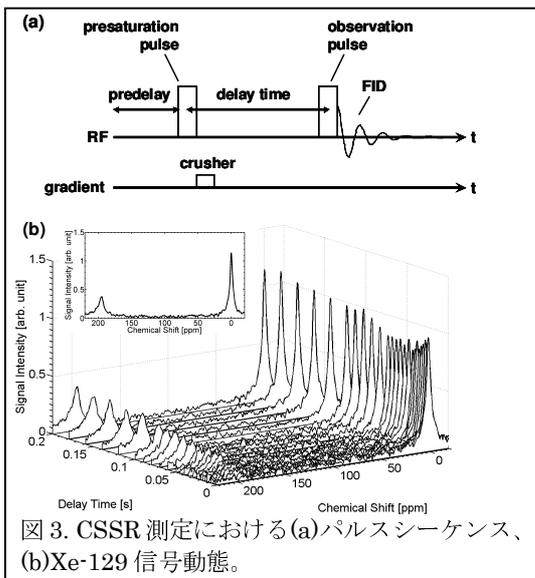


図 3. CSSR 測定における (a) パルスシーケンス、(b) Xe-129 信号動態。

② Xenon polarization Transfer Contrast (XTC)

溶解相 Xe-129 信号を選択的に反転させると、ガス交換により反転磁化をもつキセノンが溶解相からガス相へ移行し、ガス相信

号は減少する(図 4)。この信号減少率 f_d は、ガス交換を反映する。MRI 測定より f_d マップを作成する。

③ Ventilation r

bSSFP を用いた高速撮像により、自発呼吸するマウスにおいて、吸気末期及び呼気末期を区別した肺画像取得を試みる。これら 2 枚の画像は、それぞれの呼吸時相を反映した肺の形とガスの分布を示す(図 4)。換気を反映するパラメータ r を定義し、MRI 測定より r マップを作成する。

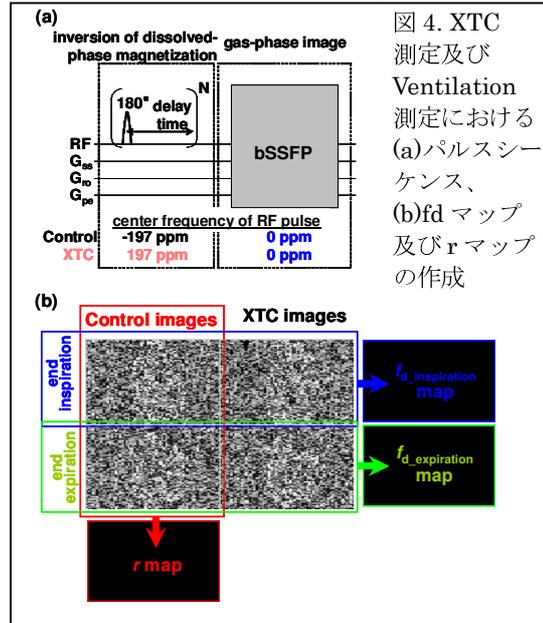


図 4. XTC 測定及び Ventilation 測定における (a) パルスシーケンス、(b) f_d マップ及び r マップの作成

④ Gas Phase xenon Saturation Recovery (GPSR)

ガス相 Xe-129 信号を選択的に飽和すると、換気により縦磁化をもつキセノンが流入し、ガス相信号は回復する(図 5)。この回復過程を反映する適切なモデルを構築し、MRI 測定画像のフィッティングにより、換気を反映する MTT マップを作成する。

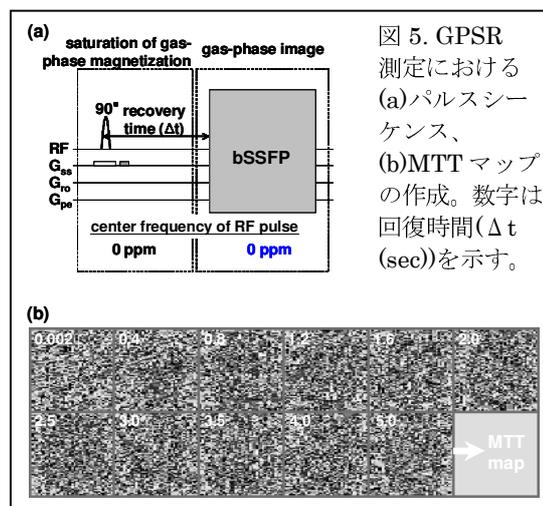


図 5. GPSR 測定における (a) パルスシーケンス、(b) MTT マップの作成。数字は回復時間(Δt (sec))を示す。

⑤ UTE MRI

UTE MRI を利用して取得した溶解相画像

及びガス相画像は、それぞれの相を反映した肺の形とキセノンの分布を示す。キセノンの分配比を反映する適切なモデルを構築し、UTE MRIによる実測値から分配比マップを作成する。

(3) 超偏極 Xe-129 生成装置の改善

偏極率を最大限にまで高めた Xe-129 を生成できる装置を開発するため、装置の改良、最適化を行う。具体的には、最適偏極圧力、ガス混合比、流量、偏極温度などの基礎データを蓄積し、動物実験への有効性を検討する。さらに、超偏極 Xe-129 ガスを連続的に濃縮する手法の開発を行う。基本的な実験配置を図 6 に示す。

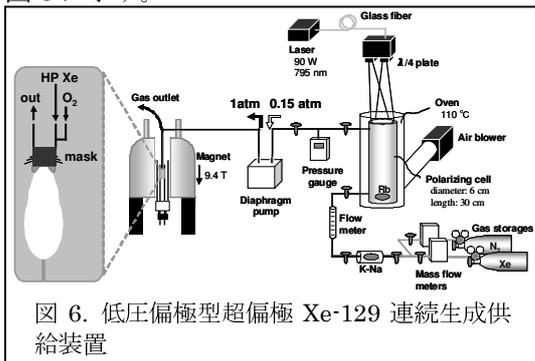


図 6. 低圧偏極型超偏極 Xe-129 連続生成供給装置

(4) 病態モデル動物への適用

上記手法及び解析モデルにより、肺構造及び機能パラメータの導出及びマッピングを試みる。健常マウスと肺気腫モデルマウスとを比較し、病態による肺機能及び心機能の変化を敏感に捉えうる指標を探索する。また、病態の重傷度の異なるモデルマウスを用い、本手法がどの程度早期の病態を診断可能かを検討する。ここで、肺気腫モデルマウスは、エラスターゼの気管内投与により作成する。

4. 研究成果

(1) 計測法の最適化

① bSSFP

bSSFP 法による高速撮像により、画像 1 枚あたり 104 ミリ秒での撮像が可能となり、自発呼吸するマウスにおいて、その呼吸時相を反映した肺画像の取得に成功した(図 7)。

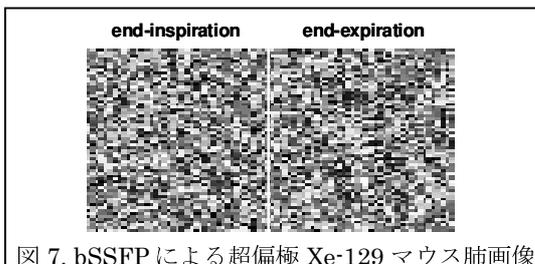


図 7. bSSFP による超偏極 Xe-129 マウス肺画像

自発呼吸する小動物において呼吸時相を反映した画像取得は、He-3 を用いた報告例があるが、Xe-129 及び bSSFP を用いた撮像は

初の報告である。さらなる高速化の必要性から、bSSFP 法に compressed sensing(CS)を併用した。CS は非常に少ない k-space データから MR 画像を正確に再構成することで MRI 撮像の時間分解能を向上できる有効な画像再構成法であり、近年注目されている。これらの高速撮像技術により、画像 1 枚あたり 66 ミリ秒での撮像が可能となり、後述する肺機能評価の精度向上を可能とした。

② UTE MRI

UTE MRI による TE の短縮により、溶解相画像の取得が可能となった(図 8)。

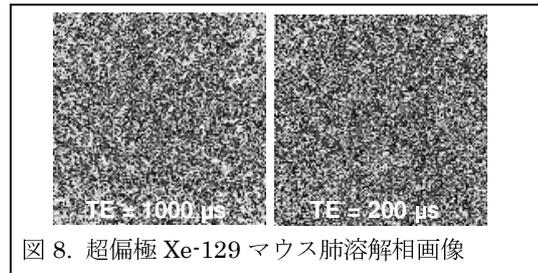


図 8. 超偏極 Xe-129 マウス肺溶解相画像

UTE MRI によるマウス肺の Xe-129 溶解相画像取得の報告は無く、初の成果である。溶解相 MR 画像は、Xe-129 によってのみ取得可能な特徴的な画像であるため、後述するキセノン分配比マップを含め、溶解相画像の活用法の開拓が今後の課題である。

(2) 基本手法及び解析モデルの構築

本項目の研究成果は、項目(4)に示す各測定手法による成果に記載する。

(3) 超偏極 Xe-129 生成装置の改善

動物実験への適用を考慮した超偏極 Xe-129 生成の最適条件は、偏極圧力:0.15 気圧、ガス混合比: 70%Xe+30%N2、流量:34sccm、偏極温度: 115°C であり、その偏極率は約 10%であった。偏極圧力 1 気圧で生成した Xe-129 との比較から、マウス肺より取得したスペクトル及び画像双方において、約 2 倍の SNR 改善が達成できた(図 9)。

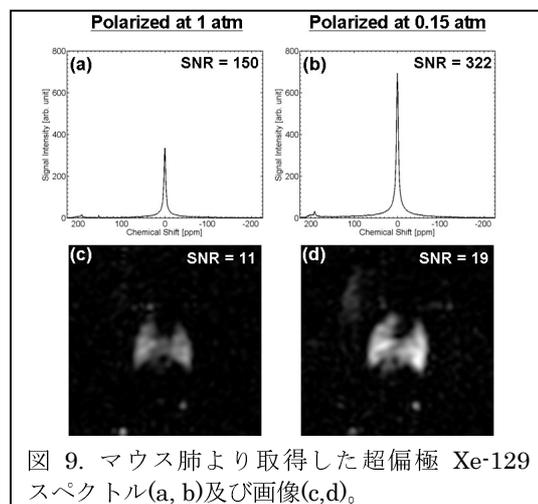


図 9. マウス肺より取得した超偏極 Xe-129 スペクトル(a, b)及び画像(c, d)。

さらに、高偏極率の Xe-129 を高効率に連続供給できる装置の開発に成功し、本研究成果を特許出願した。出願中であるため、詳細な成果は省略する。本手法は、他に類を見ない独創的な新手法であり、今後、生体応用への展開が期待できる。

(4) 病態モデル動物への適用

肺気腫は、肺胞壁の破壊が生じ、形態学的には肺胞空洞部の拡大と隔壁の減少が起こり、機能的には、主に換気障害が起こる。また、肺胞表面/体積比(S/V)の減少に伴い、ガス交換能が低下する。さらに、血液の平均通過時間の減少が報告されている。エラストナーゼの気管内投与により、マウスの肺には、肺気腫様の肺胞壁の破壊が生じる(図 10)。本研究では、肺気腫モデルマウスを対象に、肺構造及び機能を定量評価した。以下に、各手法により得られた成果について記載する。

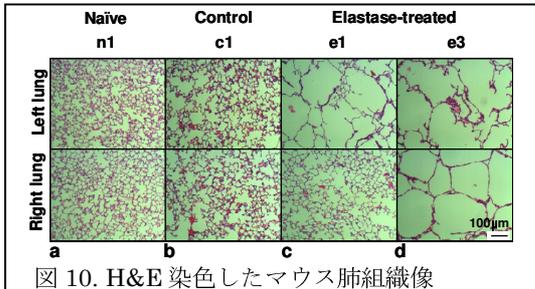


図 10. H&E 染色したマウス肺組織像

① CSSR

CSSR 法により、肺胞隔壁厚 h 、肺胞隔壁/空洞体積比 V_s/V_a 、ガス交換領域における血液の通過時間 τ のパラメータを取得でき、肺気腫モデルマウスにおいて V_s/V_a が有意に減少した。これらの値は、組織学的評価及び文献値とよく一致した(図 11)。さらに、 V_s/V_a は病態の重傷度を反映した変化を示した(図 12)。

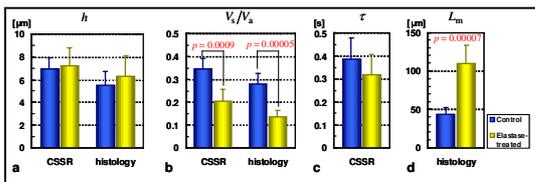


図 11. CSSR 及び組織学的評価により得られたパラメータの比較

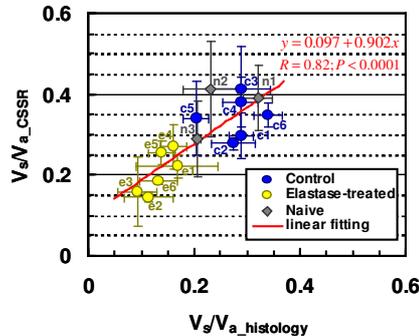


図 12. CSSR 及び組織学的評価により得られた V_s/V_a の相関関係

τ は、肺血液体積(PBV)と肺血流量(PBF)を用いて、 $\tau = PBV/PBF$ の関係で表わされる。肺気腫患者では、 τ の値が減少することが報告されているが、マウスを対象とした本手法による評価では、有意な変化は見られていない。このことから、肺胞隔壁の破壊に伴う PBV の減少と同程度 PBF が減少していると予測できる。PBF は心機能を反映するため、肺気腫による心機能の低下が確認できたとと言える。肺気腫モデル動物を対象とした h 及び V_s/V_a の評価、また、その組織学的評価との比較は初の報告であり、本手法の有用性と妥当性を証明できた。以上より、本手法は、完全非侵襲に肺気腫を診断でき、創薬支援技術としても非常に有望なツールと言える。しかし、本手法は肺全体としての評価であるため、イメージングによる局所評価への展開が今後の課題である。

② XTC

bSSFP 及び CS 法による高速撮像により可能とした、呼吸時相を一致させた XTC 法により、ガス交換能を反映する fd マップを作成できた。肺気腫モデルマウスにおいて、fd の局所的な減少を捉えることができた(図 13a)。

③ Ventilation r

BSSFP 及び CS 法による高速撮像により可能とした、吸気終末及び呼気終末画像より、換気能を反映する r マップを作成できた。肺気腫モデルマウスにおいて、r の局所的な減少を捉えることができた(図 13b)。

自発呼吸下における fd 及び ventilation r の評価は初の成果である。また、Xe-129 を用いた本手法は、これらガス交換と換気を同時に評価可能であることを初めて示した。

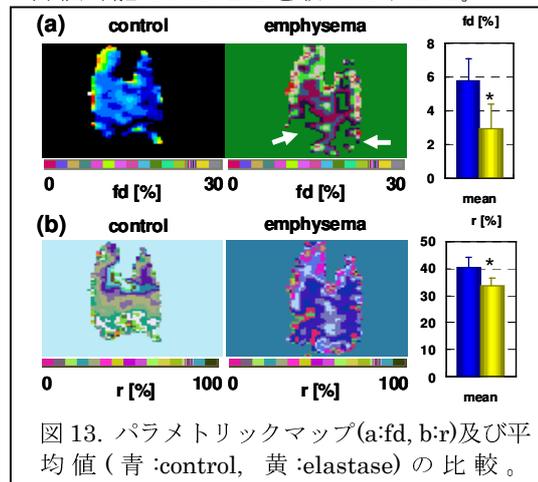


図 13. パラメトリックマップ(a:fd, b:r)及び平均値(青:control, 黄:elastase)の比較。

④ GPSR

ガス相 Xe-129 信号の飽和回復過程の解析により、換気能を反映する MTT マップを作成できた。肺気腫モデルマウスにおいて、MTT の局所的な減少を捉えることができた(図 14a)。

⑤ UTE MRI

UTE MRI を利用して取得した溶解相画像及びガス相画像から、キセノンの分配比マップを作成した。肺気腫モデルマウスにおいてキセノン分配比の局所的な減少を捉えることができた(14b)。この減少は、肺胞壁の破壊による組織・血液体積の減少を反映していると考えられる。本成果は、キセノン分配比を肺気腫の診断に利用した初の試みであり、新たなバイオマーカーとしての可能性を示せた。

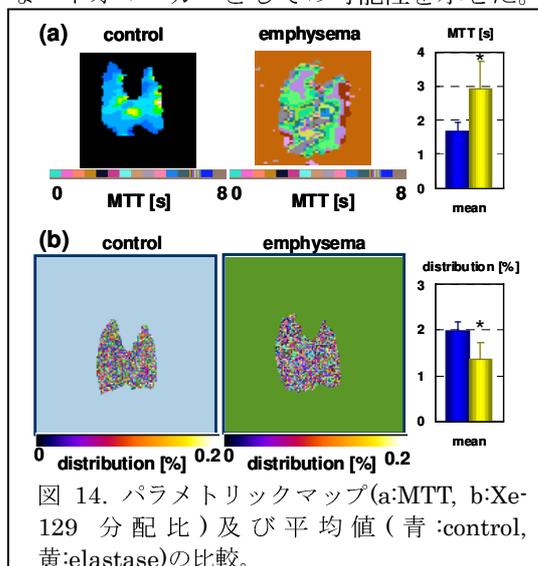


図 14. パラメトリックマップ(a:MTT, b:Xe-129 分配比)及び平均値(青:control, 黄:elastase)の比較。

以上より、本研究は、超偏極 Xe-129MR を用いて定量評価した種々のバイオマーカーが、病態を反映した構造及び機能の変化を捉えることを実証した。また、完全非侵襲な本手法は、同一個体での包括的な構造・機能評価が反復的に可能である。さらに、超偏極 Xe-129MR を肺気腫モデルマウスに適用した報告は無いため、本研究は、マウスを対象とする創薬支援技術としての有用性をも十分に示せたと言える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Hirohiko Imai, et al. (6 名), Noninvasive Detection of Pulmonary Tissue Destruction in a Mouse Model of Emphysema Using Hyperpolarized ^{129}Xe MRS under Spontaneous Respiration, *Magn Reson Med*, 査読有、2010、掲載決定済
- ② Yuki Hori, et al. (7 名, 6 番目), 3D Hyperpolarized ^{129}Xe MRI of Mouse Lung at Low Xenon Concentration using a Continuous Flow-type Hyperpolarizing System: Feasibility for Quantitative Measurement of Regional Ventilation, *Magn Reson Med Sci*, 査読有、8 巻、2009、73-79

[学会発表] (計 7 件)

- ① 今井宏彦, 他 (7 名), 超偏極 ^{129}Xe MRI/MRS を用いた肺気腫の包括的な評価, 第 2 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2010 年 1 月 31 日, 沖縄 (優秀演題賞受賞)
- ② 藤原英明, 他 (4 名, 3 番目), MR を用いた気道評価: He-3 から Xe-129 へ, 第 2 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2010 年 1 月 31 日, 沖縄
- ③ 今井宏彦, 他 (5 名), 超偏極 ^{129}Xe MRI によるマウス肺の高速撮像と機能診断, 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会, 2009 年 10 月 1 日, 横浜
- ④ 井口智史, 他 (5 名, 2 番目), マウス肺超偏極 ^{129}Xe ガス相・溶解相イメージングによる肺機能評価, 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会, 2009 年 10 月 1 日, 横浜
- ⑤ Hirohiko Imai, et al. (6 名), Detection of Parameters Related to Lung Function and Structure as Applied to Emphysema Model Mice with Hyperpolarized ^{129}Xe MRS Observed under Spontaneous Respiration, *ISMRM 17th Scientific Meeting*, 22 Apr 2009, Honolulu, HI, USA (ポスター賞ノミネート)
- ⑥ Hirohiko Imai, et al. (7 名), Hyperpolarized ^{129}Xe Lung MRI with trueFISP on Spontaneous Breathing Mice by Means of Continuous Delivery of Xe Gas Polarized at Low Pressure, *ISMRM 17th Scientific Meeting*, 22 Apr 2009, Honolulu, HI, USA
- ⑦ 今井宏彦, 他 (7 名), 超偏極 ^{129}Xe 磁気共鳴法を用いた肺の構造と機能評価-肺気腫モデル動物への適用-, 第 1 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2009 年 1 月 30 日, 京都 (優秀演題 cum laude award 受賞)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 偏極キセノンガスの濃縮方法、偏極キセノンガスの製造供給装置及び MRI システム

発明者: 藤原英明、今井宏彦、井口智史、吉村弘伸、木村敦臣

権利者: 国立大学法人 大阪大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2009/063482

出願年月日: 2009 年 7 月 29 日

国内外の別: 国外

[その他]

ホームページ等

<http://sahswww.med.osaka-u.ac.jp/%7Ephy-chem/HP/menu1.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

今井 宏彦 (IMAI HIROHIKO)

大阪大学・大学院薬学研究科・特任助教

研究者番号: 40506466