

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00654

研究課題名（和文）常温・低磁場核偏極による安定同位体PETイメージングの実現と実用展開

研究課題名（英文）Development of stable isotope PET-like imaging using room temperature and low field nuclear polarization.

研究代表者

松元 慎吾（Matsumoto, Shingo）

北海道大学・情報科学研究院・准教授

研究者番号：90741041

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、常温・低磁場核偏極技術により、現行の動的核偏極型の5分の1の低コストで、かつ1-2分の短時間で励起可能な安定同位体標識によるPET様の分子イメージングの実現と、種々の疾患モデルにおいて、臨床に繋がる新たな画像診断法を確立することを目的に3年間の研究を実施した。13C励起装置開発では、パラ水素誘起偏極では世界最高レベルの偏極率5%の超偏極[1-13C]ピルビン酸の製造を実現し、2021年より共同研究する民間企業より研究用装置として製品化した。ピルビン酸による老化や炎症性疾患の評価に加え、超偏極13Cフマル酸による肝障害における細胞死の非侵襲イメージングに世界で初めて成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超偏極13C MRIは放射線被曝リスクの無い安定同位体標識でPET様の分子イメージング診断が実現できるMRIの先端技術である。世界10ヶ所以上の施設でがん診断を中心に臨床研究も進められているが、現行の動的核偏極DNP型の13C装置は1時間以上の励起時間と数億円の初期コストなどの問題から、汎用の医療機器にはなり難い。パラ水素誘起偏極型の13C励起装置が実用化され、有用な適用診断が確立されれば、励起時間は1-2分、臨床コストはDNP型の5分の1以下が見込め、また使う時にだけMRI室に移動できるポータブル型の装置が実現でき、超偏極13C MRI診断の一般病院への普及が期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed a 13C hyperpolarization system, which can be operatable at room temperature and low magnetic field, and the feasibility of PET-like molecular imaging by stable isotope 13C labeling was demonstrated in various disease animal models. The parahydrogen-induced 13C polarizer system can generate hyperpolarized 13C pyruvate with over 5% 13C polarization and the system is now commercially available from our collaborating company. In addition to applications of hyperpolarized 13C pyruvate for metabolic MRI imaging in disease animals including aging and colitis, we also reported, for the first time, necrotic cell death imaging in hepatitis mouse using hyperpolarized 13C fumarate prepared using a trans-selective hydrogenation Ru catalyst.

研究分野：医用福祉工学

キーワード：パラ水素誘起偏極 SI-PET 分子イメージング 超偏極13C MRI

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 分子イメージングの社会ニーズ

健康長寿命社会の実現が望まれる一方で、年間 40 兆円を超える国民医療費の抑制は喫緊の課題である（第 5 期科学技術基本計画の柱「経済・社会的課題への対応」参照）。時に相反するこの 2 課題を両立するには、疾患の早期発見・早期治療を実現する新たな診断・検査技術が必要となる。人において、定期的に何度も実施できる検査は主に 2 つに大別される。1 つは血液、尿、唾液など比較的容易に得られる検体の成分分析、もう 1 つは非侵襲的な手法であり、特に MRI、X 線 CT、超音波エコー等による画像診断が挙げられる。MRI や X 線 CT などによる形態・解剖画像の撮像技術の進歩が既に頭打ちになっている今、陽電子放出断層撮影（PET）による癌やアルツハイマー病の診断、内視鏡蛍光観察による癌転移巣の除去手術など、特定の疾患バイオマーカーを低侵襲に検出する分子イメージング技術の進展が上記の社会ニーズ両立の鍵となる。

#### (2) 超偏極 $^{13}\text{C}$ MRI による代謝イメージング

超偏極  $^{13}\text{C}$  MRI は安定同位体である  $^{13}\text{C}$  標識した化合物の  $^{13}\text{C}$  偏極率を一時的に数万倍に増幅することで、その代謝反応をリアルタイムに可視化する新しい分子イメージング技術である。安定同位体標識で、PET や SPECT のような分子イメージングが撮像できることから、“PET by MRI”（NIH でのプロジェクト名）或いは“SI-PET（Stable Isotope Polarization Enhancing Technique）イメージング”とも呼ばれる。SI 標識であるため核医学検査で問題となる放射線被曝がなく、光学系イメージングでは困難な脳や臓器などの体深部においても、複数の分子（診断薬とその代謝物など）を区別して同時に可視化でき、尚且つ異物構造を含まず安全なグルコース代謝物などの生体低分子をトレーサーとして診断ができる“夢の分子イメージング”として期待を集めている。動的核偏極（DNP）型の  $^{13}\text{C}$  核励起装置により励起した  $^{13}\text{C}$  標識ピルビン酸の SI-PET イメージングは既ががん診断を目的に世界 10 カ所以上で臨床試験が始まっている。その一方で、3 T 以上の高磁場と約 1 K の超低温を必要とする現行の DNP 型  $^{13}\text{C}$  励起装置の臨床初期費用は 3 億円以上に上り、数時間に及ぶ長い励起時間と MRI 本体よりも強力な超電導磁石の設置に伴う施設改造の必要性和合わせ、本技術の一般病院への普及を妨げる主因となっている。以上の背景から、SI-PET イメージングに資するより安価で、設置要件も容易な  $^{13}\text{C}$  励起装置の開発と、がん診断以外の新たな臨床応用への需要が高まっている。

### 2. 研究の目的

本研究課題では、要素技術開発に成功した常温・低磁場における  $^{13}\text{C}$  核偏極技術を用いて、被曝の心配の無い安定同位体 PET イメージング撮像を実現する共に、認知症や炎症性疾患モデル動物を用いて有用な画像診断法の確立を目指し研究を実施した。

### 3. 研究の方法

(1) 本研究グループは常温・低磁場における核偏極誘導に成功し、SI-PET 撮像に必要な 1.5 T の  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  MRI 装置も所有するが、ルーチンで SI-PET 撮像を実施できる段階には未だ至っていない。励起装置については、励起した直後の超偏極  $^{13}\text{C}$  ピルビン酸溶液は水素化触媒や加水分解により生じたアルコールなどを含み、それら夾雑物を偏極ロスが最小限に抑えるよう瞬時かつ全自動で除去するシステムを構築する。全自動装置で製造した超偏極  $^{13}\text{C}$  ピルビン酸を老化や認知症、炎症性疾患モデル等に投与し、MRI 代謝イメージングを実施することでその画像診断としての有用性を検証する。

(2) ピルビン酸以外の  $^{13}\text{C}$  標識トレーサー開発において、細胞死マーカーとする標的酵素として、フマラーゼから研究に着手した。フマラーゼはフマル酸をリンゴ酸へと代謝する酵素であり、既に上記①～③の細胞マーカー要件を満たすことが先行研究により確認されている。培養細胞における膜破壊により細胞外へと放出されたフマラーゼによるリンゴ酸生成量は細胞死の程度に相関し、定量性も期待される。しかしながら、パラ水素誘起偏極法で励起した trans アルケンであるフマル酸を得るには難題があった。本研究グループでは、挑戦的研究・萌芽の研究成果として、選択的に trans 水素化するルテニウム錯体を用いて、パラ水素誘起偏極法により超偏極した  $^{13}\text{C}$  フマル酸が得られ、超偏極  $^{13}\text{C}$  MRI により細胞死イメージングが可能であること見出しており、この技術を応用してアセトアミノフェン肝障害マウスにおける細胞死イメージングを実施した。

### 4. 研究成果

#### (1) 常温・低磁場核偏極による $^{13}\text{C}$ 励起装置の開発

民間企業との産学連携体制で、パラ水素付加による超偏極  $^1\text{H}$  生成から、 $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  分極移動、加水分解、夾雑物質の除去に至る一連の製造プロセスを全自動化したパラ水素誘起偏極による  $^{13}\text{C}$  励起装置を開発した（図 1）。所有する特許技術を用いた本装置は、前臨床研究用の装置として 2021 年から販売が開始され、研究開発成果の社会実装へ向けて大きな第一歩を踏み出すことができた。装置の汎用性を高める試みとして、試作機の段階では製造プロトコルを変更するには、制御ソフトのプログラム自体を書き換える必要があったが、製造プロトコルをテキストファイルで記述し、制御ソフトに読み込ませる方式への変更を行なった。これにより C 言語などのプログラム言語を理解しないユーザーであっても、励起したい分子に最適な製造プロトコルを容

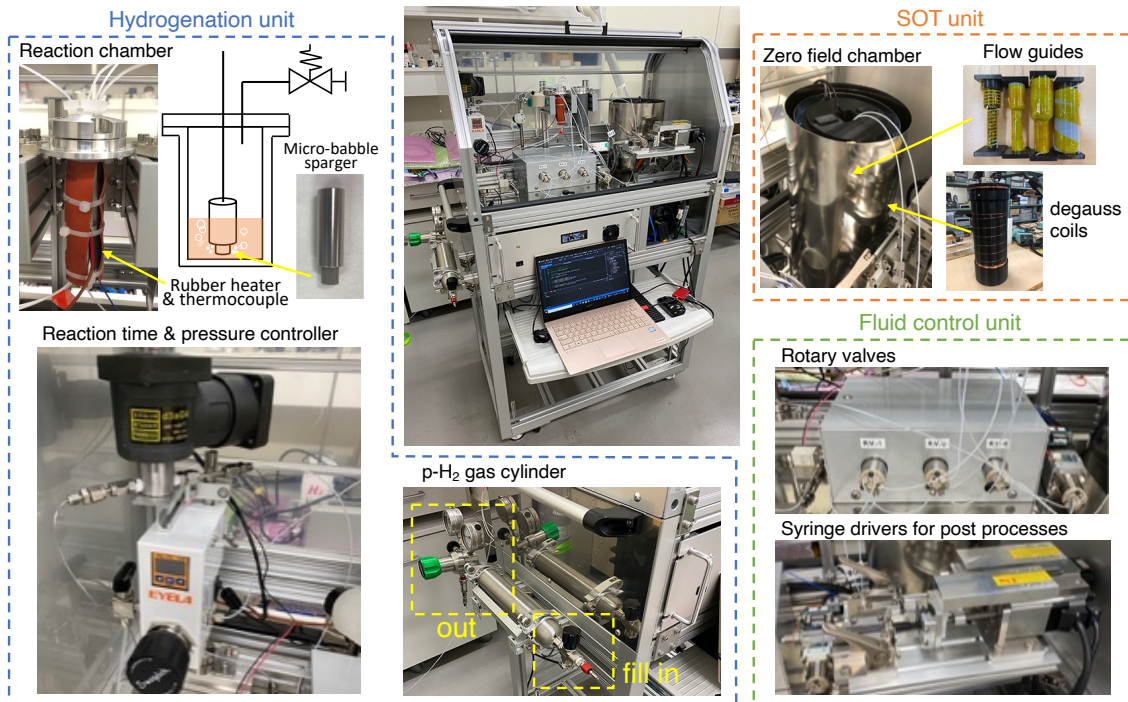


図1 民間企業と共同開発するパラ水素誘起偏極による<sup>13</sup>C励起装置

易に作成でき、これにより水素化反応や加水分解、後処理のタイミング等の最適化実験の作業効率が大幅に改善された。

### (2) 超偏極<sup>13</sup>Cピルビン酸による<sup>13</sup>C MRI代謝イメージングの実現

開発した<sup>13</sup>C励起装置を用いて製造した超偏極<sup>13</sup>Cピルビン酸をマウス腫瘍のホモジネート溶液と混合すると特徴的な乳酸の代謝ピークが確認された(図2)。マウスに尾静脈内投与し、科学シフトイメージングでMRI撮像すると、乳酸の他、酸化リン酸化への代謝フラックスの指標である重炭酸イオンやアラニンの代謝ピークが確認でき、常温・低磁場核偏極により製造した超偏極<sup>13</sup>Cピルビン酸も、現行のDNP型励起装置と全く同様の代謝イメージングが取得できることを確認した。主要な疾患モデルとして、老化モデルおよび網膜変性モデルにおいて、認知機能障害の指標として脳の超偏極<sup>13</sup>Cピルビン酸MRIを撮像したところ、酸化リン酸化の代謝フラックスの低下と解糖系代謝フラックスの増加がみられ、エネルギー代謝の解糖系シフトが起きていることが示唆された(論文投稿準備中)。

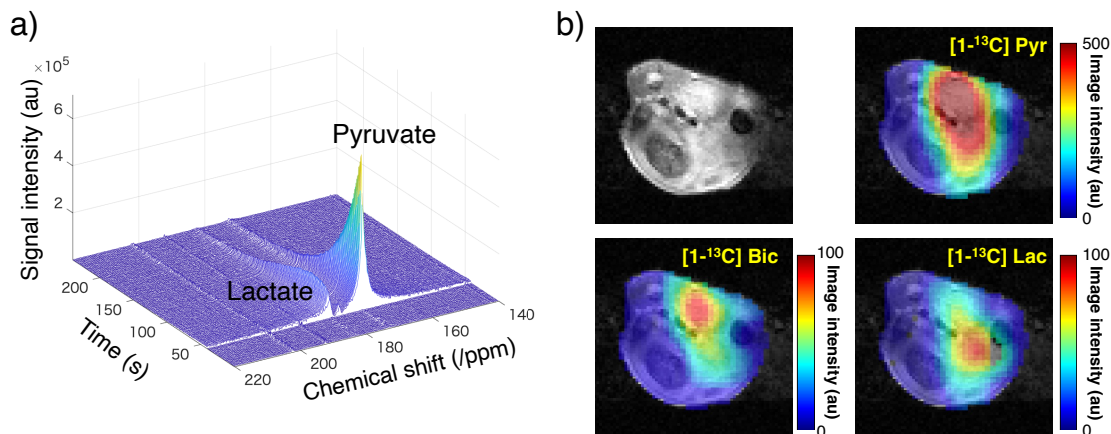


図2 パラ水素誘起偏極型の励起装置により製造した超偏極<sup>13</sup>Cピルビン酸によるMRI代謝イメージング

### (3) 超偏極<sup>13</sup>Cフマル酸による肝細胞死の検出と<sup>13</sup>C MRI撮像

まず、Trans選択的なルテニウム触媒を用いて超偏極誘導した<sup>13</sup>Cフマル酸を、健常マウスに投与し超偏極<sup>13</sup>Cフマル酸のMRI撮像を実施することで、フマル酸の生体内分布の可視化を達成した。健常マウスのMRI撮像では細胞死マーカーである<sup>13</sup>Cリンゴ酸の代謝物ピークは検出されなかった。次に、アセトアミノフェンの過剰投与により誘発した肝障害モデルマウスにおいて、同様の超偏極<sup>13</sup>Cフマル酸による<sup>13</sup>C MRI撮像を実施したところ、肝臓のみで細胞死マーカーであるリンゴ酸のダブルピークが確認された(図3)。本研究成果はパラ水素誘起偏極により励起した超偏極<sup>13</sup>Cフマル酸で肝細胞死の非侵襲イメージングに成功した世界で最初の報告であ

り、ChemPhysChem 誌に採択され、表紙にも選出された。

以上の研究成果は、我々が開発する水素ガスを偏極源に用いる常温・低磁場核偏極技術においても実用的な MRI 代謝イメージングが行えることを実証するものであり、今後は PMDA 承認を念頭においた前臨床試験と安全性試験を並行して進めていく。

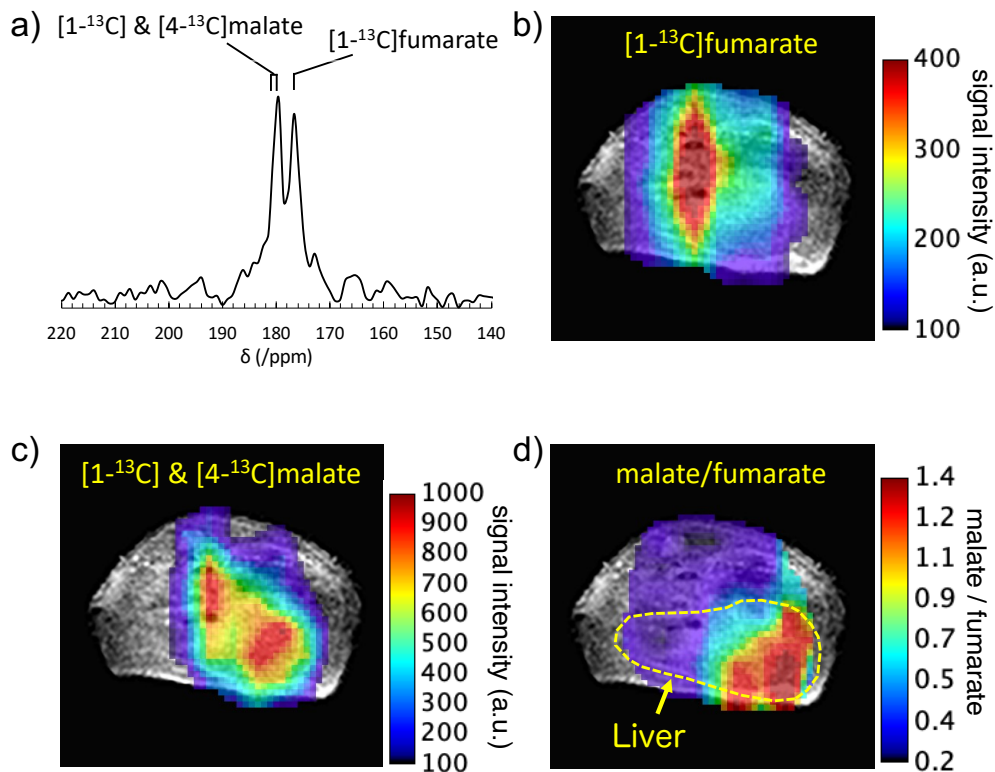


図3 超偏極 $^{13}\text{C}$ マル酸による肝細胞死の非侵襲イメージング (ChemPhysChem誌に掲載@2021)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Miura Natsuko, Mushti Chandrasekhar, Sail Deepak, AbuSalim Jenna E., Yamamoto Kazutoshi, Brender Jeffrey R., Seki Tomohiro, AbuSalim Deyaa I., Matsumoto Shingo, Camphausen Kevin A., Krishna Murali C., Swenson Rolf E., Kesarwala Aparna H.	4. 巻 34
2. 論文標題 Synthesis of [1 13C 5 12C] alpha ketoglutarate enables noninvasive detection of 2 hydroxyglutarate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NMR in Biomedicine	6. 最初と最後の頁 e4588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nbm.4588	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kawai T, Matsuo M, Takakusagi Y, Saito K, Hyodo F, Devasahayam N, Matsumoto S, Kishimoto S, Yasui H, Yamamoto K, Krishna MC.	4. 巻 35
2. 論文標題 Continuous monitoring of postirradiation reoxygenation and cycling hypoxia using electron paramagnetic resonance imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NMR in Biomedicine	6. 最初と最後の頁 e4783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nbm.4783	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Stewart NJ, Nakano H, Sugai S, Tomohiro M, Kase Y, Uchio Y, Yamaguchi T, Matsuo Y, Naganuma T, Takeda N, Nishimura I, Hirata H, Hashimoto T, Matsumoto S.	4. 巻 22
2. 論文標題 Hyperpolarized 13C Magnetic Resonance Imaging of Fumarate Metabolism by Parahydrogen-induced Polarization: A Proof-of-Concept in vivo Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemphyschem	6. 最初と最後の頁 915 ~ 923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cphc.202001038.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Stewart Neil J., Sato Tatsuyuki, Takeda Norihiko, Hirata Hiroshi, Matsumoto Shingo	4. 巻 36
2. 論文標題 Hyperpolarized 13C Magnetic Resonance Imaging as a Tool for Imaging Tissue Redox State, Oxidative Stress, Inflammation, and Cellular Metabolism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants & Redox Signaling	6. 最初と最後の頁 81 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ars.2021.0139	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakaoka Ririko, Kato Kazuhiro, Yamamoto Kumiko, Yasui Hironobu, Matsumoto Shingo, Kirilyuk Igor A., Khrantsov Valery V., Inanami Osamu, Hirata Hiroshi	4. 巻 95
2. 論文標題 Electron Paramagnetic Resonance Implemented with Multiple Harmonic Detections Successfully Maps Extracellular pH In Vivo	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 3940 ~ 3950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.2c03194	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Shingo Matsumoto
2. 発表標題 Parahydrogen-induced Polarization of <sup>13</sup> C Fumarate & Application to Necrotic Cell Death Imaging
3. 学会等名 ISMRM Hyperpolarization Methods Study Group Virtual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shingo Matsumoto, Neil J. Stewart, Hitomi Nakano, Takuya Hashimoto, and Hiroshi Hirata
2. 発表標題 Parahydrogen-induced Hyperpolarization of <sup>13</sup> C Fumarate and Application to Necrotic Cell Death Imaging in Hepatitis Mice
3. 学会等名 Joint Conference of ISMAR APNMR NMRSJ SEST 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shingo Matsumoto, Neil J. Stewart, Hitomi Nakano, Takuya Hashimoto, Hiroshi Hirata
2. 発表標題 パラ水素誘起偏極による超偏極 <sup>13</sup> Cフマル酸の生成と肝細胞死イメージングへの応用
3. 学会等名 日本磁気共鳴医学会 2021
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 松元慎吾、Neil J. Stewart、中野瞳、橋本卓也、平田拓
2. 発表標題 Trans 選択的パラ水素付加による超偏極 <sup>13</sup> C フマル酸の生成と 肝細胞死イメージングへの応用
3. 学会等名 第15回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shingo Matsumoto, Neil J. Stewart, Takuya Hashimoto, Shuto Sugai, Mitsushi Tomohiro, Hitomi Nakano, and Hiroshi Hirata
2. 発表標題 Hyperpolarized <sup>13</sup> C MRI of Fumarate Using Selective trans-Alkenylation Catalyst with Parahydrogen
3. 学会等名 PERM2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松元慎吾
2. 発表標題 常温・低磁場核偏極装置の開発と安定同位体PET様イメージングの実現
3. 学会等名 第7回全国医療機器開発会議
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学大学院情報科学研究院 磁気共鳴工学研究室 核偏極MRIチーム  
<https://hp13c-mri.com>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	武田 憲彦  (Takeda Norihiko)  (40422307)	自治医科大学・医学部・教授    (32202)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関