

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月 10日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21300169

研究課題名（和文） 臨床応用を目指した大型生体レドックス画像化装置の開発

研究課題名（英文） Construction of OMRI scanner for Large Animal

研究代表者

市川 和洋（ICHIKAWA KAZUHIRO）

九州大学・先端融合医療創成センター・教授

研究者番号：10271115

研究成果の概要（和文）：

本研究では、生活習慣病等の様々な疾患において変動する体内の酸化還元（レドックス）状態の検出可視化装置について、従来のマウス等実験小動物を対象とするものから、ヒトサイズの大型対象物へと展開することを目的として、有効開口長 20cm 超の大型 OMRI 磁石の設計・製作を行い、装置性能評価を行った。また、実験動物において本装置の有効性を実証した。

研究成果の概要（英文）：

In vivo oxidation-reduction (redox) state changed in various diseases, such as a lifestyle-related disease. In this research, imaging apparatus of in vivo redox status for large-sized animal was developed. The developed Overhauser enhanced MRI system has more than 20 cm of effective volume and the OMRI performance was examined both in phantom objects and laboratory animals. MRI signal map of the developed system is homogeneous over 20 cm area, showing the system is useful for large-sized objects.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2010年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2011年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：大型磁石、バイオテクノロジー、生物・生体工学、可視化

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病等の様々な疾患において、過剰な活性酸素生成が生体内酸化還元（レドックス）バランスを騒擾し、疾患形成・進展に関与していることが明らかとなってきた。生体レドックス状態を計測・画像化出来れば、診断、治療効果・治療薬の薬効評価につながることから、臨床医あるいは製薬企業から、生

体レドックス状態の画像化法確立を求める声が高まっている。しかし、これまで実験動物・個体レベルにおいてレドックスを評価する有効な手段は存在しなかった。

我々の所属グループは、20年にわたり生体レドックスの計測機器開発・疾患解析研究を行ってきた。九州大学には、2003年より世界で2台目の Overhauser enhanced MRI

(OMRI) 装置が設置・共用されている。OMRI は、最近開発された画像化法であり、スピン試薬に電磁波を負荷し励起することで、スピン試薬と相互作用する水素核の MRI 信号強度が上昇する、二重共鳴現象を利用した間接的レドックスの磁気共鳴画像化法である。我々は、電子スピン共鳴法 (ESR) あるいは OMRI とレドックス用スピン試薬を用いる手法を用いて、種々の疾患動物モデルの局所レドックスが変動していることを個体レベルの計測で明らかにしてきた。これまでに新たな小動物用の高解像度 OMRI 装置の開発を進め、高磁場 OMRI 装置プロトタイプを開発に成功し、基本特許を確立した。これは現時点でも世界で最高磁場強度を有する高解像度 OMRI 装置である。この特許技術は、OMRI 画像画質を飛躍的に改善するものであり、臨床装置開発への道筋を確かなものとした。

OMRI を含む磁気共鳴計測では、測定対象に合わせて低負荷の共振器計測器が必要であることから、OMRI 装置開発と同時に共振器開発を進め、小・中型動物用コイル、局所用コイルを開発すると共に、生体へ挿入可能な“カプセル型レドックス共振器”を実現し、非・低侵襲的に、生体レド能な“カプセル型レドックス共振器”を実現し、非・低侵襲的に、生体レドックス状態を可視化する共振器技術を確立した (研究費 5)

我々の研究の最終目的は、生体レドックス状態を可視化する臨床機器開発し、診断・治療へと応用可能とすることである。生体レドックス状態の可視化装置は開発段階にあり、これまでヒトサイズの大型対象物を計測する OMRI 装置は存在しない。我々は、前項に示した通り、小動物を対象とする生体レドックス状態の低負荷画像化技術開発に関する実績をあげ、将来的には患者の負担が小さく臨床応用に発展可能なレドックス計測技術の基盤を構築したことから、新たにヒトサイズ用 OMRI 磁石を設計・製作し、前臨床試験に移る準備が整ったと考え、本申請に至った。

2. 研究の目的

本研究では、ヒトサイズの大型 OMRI 装置用磁石を開発し、既設装置を組み合わせながら、具体的には、以下の項目を遂行する。1) 大型 OMRI 磁石の設計・製作 (有効開口長 20-30cm 程度)、2) 大型対象物に対応する OMRI 複合共振器の設計・製作、および同装置・共振器を用いて 3) 疑似試料における画像均一性等の装置性能評価とそのフィードバックによる装置改良、4) 大型実験動物を用いた前臨床試験による有用性の実証、5) 他の臨床装置との連携機能の実装、を行う。以上の検討に基づき、ヒトサイズを対象とす

る OMRI 装置を開発し、その有効性を実証する。

3. 研究の方法

本申請では、大型磁石のみを新たに製作し、OMRI 装置を構成する他の機器 (傾斜磁場電源、パルス電源、ソフトウェアなど) については、20 年度に終了する、科学技術振興機構「レドックス動態の磁気共鳴統合画像解析システム」(研究費 8)、あるいは基盤研究 (研究費 5) において開発した機器を共用した。

1) 大型 OMRI 磁石の設計、製作

本研究では、有効開口長 25-30cm 程度、均一体積 20-25cm 球程度を有する 10-20mT 程度の外部磁場強度を有する大型磁石装置を開発を目的とした。本装置は、画像化用傾斜磁場コイル等も我々が製作してきた小動物用 OMRI と比べて大きな領域均一性と安定性を要することが予想されたことから、既に別研究で共同研究を行なってきた日立金属の青木雅昭工場長の助言を得た。

本装置は、電磁石あるいは永久磁石形式により製作可能であることから、その仕様を検討し、最終的には永久磁石型とした。

2) 大型対象物に対応する OMRI 複合共振器の設計・製作

磁石装置の設計、製作と並行して、大型複合共振器の設計・製作を行った。我々は、既に小動物用の OMRI 共振器は、研究室内で種々設計・製作しており、十分な製作経験を有する。しかし、今回開発する大型検体用 OMRI 共振器は、従来よりも体積比で 10 倍程度広い領域で高い励起効率・感度分布の均一性を要するため、容易に製作が可能な仕様ではない。

そこで、本研究において最適な共振器を理論的に設計・製作するため、まず、より小さく設計ハードルの低い手首計測用複合共振器等を設計・製作することで設計精度を検証し、次に、大型共振器製作を行った。

3) 疑似試料における均一性等の性能評価・フィードバックによる改良

2) で製作した様々な生体部位計測用共振器を用いて、まず疑似試料 (ファントム) レベルでの撮像に供した。次に、生体を模した形状等のファントムを作成し、共振器の有用性を理論計算値と実測値の比較解析により行い、励起効率と均一性の観点から必要に応じて再設計を行い、改良を加えた。

4) 大型実験動物を用いた有用性の実証

レドックス分子イメージング手法として、既に我々は安定同位体標識した複数のレドックス・スピン試薬を用いることで、同一動

物の異なる微小部位におけるレドックス動態を同時に画像化できることを報告し、胃潰瘍・大腸炎モデルマウス・ラットにおいて、酸化ストレスが惹起され、その産生部位は管腔側よりも粘液層であることが明らかにしている。

そこで本装置の評価を目的として、これら既存のレドックス疾患モデルについて、既存装置を用いて得たレドックス画像と、本研究で開発する装置で得る画像とを比較し、感度・局所情報の抽出性について比較解析を行い、本装置の有用性を実証した。

5) 他の臨床装置との連携機能の実装

本研究の最終的な目標は、レドックス疾患の可視化を実現する臨床装置の開発であり、本申請ではまずその基盤を確立する。また本装置単独ではなく、他の臨床機器と連動した診断・治療操作を想定し、連携機能を実装する。

そこで、本申請では他の臨床機器との連携性を考慮した磁石設計、相互の制御、画像データ連携を可能とする連携機器（連携ユニット）、制御ソフトウェア設計・開発を行った。

4. 研究成果

1) 大型 OMRI 磁石の設計・製作

有効開口長 35cm 程度、均一体積 30cm 球程度を有する 10mT 程度の外部磁場強度を有する大型磁石装置を開発した。これまでにやってきた 1 次近似の数値シミュレーション手法による概要計算に基づいて、詳細設計を行った。電磁石型、永久磁石型を比較検討した結果、本装置は大口径での安定性を考慮し、永久磁石形式により製作した。

2) 大型対象物に対応する OMRI 複合共振器の設計・製作

磁石装置の設計、製作と並行して、大型複合共振器の設計・製作を行った。今回開発する大型検体用 OMRI 共振器は、従来よりも体積比で 10 倍程度広い領域で高い励起効率・感度分布の均一性を要した。また、本研究で開発する OMRI 共振器の電子スピン励起機能部は、プロトン MRI 用電気回路に換算すると 7T 以上に相当する。これは、小動物用の MRI 装置のみが市販化されている領域であり、容易に製作が可能な仕様ではないことから、基本設計から見直した。また、大型共振器開発と並行して、より小さく設計ハードルの低い手首計測用複合共振器等を設計・製作を行った。

3) 疑似試料における画像均一性等の装置性能評価

まず疑似試料（ファントム）レベル（生体

を模した形状、緩和時間）のファントムを作成し、共振器の有用性（検出感度、検出均一性）を理論計算値と実測値の比較解析により行った。径 200mm 以上の領域で良好な性能が確認された。また、雑音低減を目的として共振器のシールド部分について一部設計を変更した。その結果、信号／雑音比が 2 倍以上改善した。さらに、動物の挿入/搬出が容易になるように、空隙部分の共振器形状を改良した。

4) 大型実験動物を用いた前臨床試験による有用性の実証

上記開発結果を踏まえて、本装置において胃潰瘍モデルを例にレドックスイメージングを行った。また、性能比較の為に、既存装置を用いて得たレドックス画像と、本研究で開発する装置で得る画像とを比較し、感度・局所情報の抽出性について解析を行った。その結果、本装置で撮像した画像は従来装置と同等以上の性能を有しており、動物撮像に有用であることが示された。

次に、分子イメージングを目的に、安定同位体標識した複数のレドックス・スピン試薬を用いることで、同一動物の微小部位におけるレドックス分子イメージングを行い、胃潰瘍・小腸炎・大腸炎モデル動物において、既存装置を用いて得たレドックス画像と、本研究で開発した大型 OMRI 装置で得た画像とを比較検討した。その結果、動物サイズ・共振器サイズを考慮すると、本装置では既存装置と同等の局所感度が得られた。

5) 他の臨床装置との連携機能の実装

我々は、レドックス疾患の可視化を実現する臨床装置の開発を最終目的としている。そこで、本装置と他の臨床機器と連動した診断・治療操作を想定し、連携機能を実装した。具体的には、内視鏡ロボットとの連携を想定した機能・情報共有法を導入した。また、MRI 対応内視鏡ロボットが挿入可能な大型 OMRI 共振器を作成し、アーム挿入により、局所磁場に大きな影響が無いことを MRI 画像から明らかにした。また、OMRI、内視鏡カメラ両画像の同一座標によるマッピングを可能とする情報データ交換を行い、相互の画像データ連携を可能とした。

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 4 件）

1. Deguchi H, Yasukawa K, Yamasaki T, Mito F, Kinoshita Y, Naganuma T, Sato S, Yamato M, Ichikawa K, Sakai K, Utsumi H, Yamada KI.

Nitroxides prevent exacerbation of indomethacin-induced gastric damage in adjuvant arthritis rats. *Free Radic Biol Med.* 51, 1799-805 (2011)

2. Nishihara T, Nonaka H, Naganuma T, Ichikawa K, Sando S. Mouse lactate dehydrogenase X: A promising magnetic resonance reporter protein using hyperpolarized pyruvic acid derivative Y. *Chem. Sci.* 3, 800-806 (2011)

3. Yamato M, Shiba T, Naganuma T, Ichikawa K, Utsumi H, Yamada KI. Overhauser - enhanced magnetic resonance imaging characterization of mitochondria functional changes in the 6-hydroxydopamine rat model. *Neurochem Int.* 59, 804-811 (2011)

4. Benial AM, Utsumi H, Ichikawa K, Murugesan R, Yamada K, Kinoshita Y, Naganuma T, Kato. M. Dynamic nuclear polarization studies of redox-sensitive nitroxyl spin probes in liposomal solution. *J. Magn. Reson.* 204,131-138 (2010)

[学会発表] (計 9 件)

1. 市川和洋. LPS 肺炎モデルのレドックス動態解析. 日本薬学会第 132 年会, 平成 24 年 3 月 30 日, 札幌

2. K. Ichikawa. High field OMRI scanner for Imaging in vivo functional information. 5th SFRR-Asia / 8th ASMRM / 11th J-mit. 1st Sept. 2011, Kagoshima

3. K. Ichikawa, T. Naganuma, H. Utsumi High field OMRI scanner for Imaging in vivo redox status. Euromar 2011. 22-25 Aug. 2011, Frankfurt, Germany

4. Kazuhiro Ichikawa High field OMRI scanner for in vivo redox imaging. SFRBM 2010. 2010.11.18. Orlando, FL

5. Kazuhiro Ichikawa Hideo Utsumi. Imaging in vivo redox status with magnetic resonance technique. 17th International SPACC Symposium. 2010.10.15. Kagoshima

6. 市川和洋 磁気共鳴法による生体レドックス機能イメージング. 北海道大学 GCOE「知の創出を支える次世代 IT 基盤拠点」若手研究者支援のための産学協同国内シンポジウム. 2010.10.07. 札幌

7. 市川和洋, 長沼辰弥, 内海英雄. 高解像度生体レドックスイメージング装置の開発. 第 63 回日本酸化ストレス学会学術集会. 2010.06.24. 横浜

8. 市川和洋, 山田健一, 安川圭司, 兵藤文紀, 内海英雄. 生体レドックス分子イメージング開発と応用. 第 62 回日本酸化ストレス学会学術集会. 2009.6.11. 福岡

9. 市川和洋. Construction of OMRI scanner based on ESR imaging system. 42nd Annual

International Meeting of the ESR Group of the Royal Society of Chemistry, 2009. 4. 22, United Kingdom

[図書] (計 1 件)

1. 市川和洋 (財津潔 編) 広川書店, 薬学領域の分析化学, 237 (2009)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 生体内因性分子の検出方法

発明者: 内海英雄、兵藤文紀、市川和洋

権利者: 九州大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2010/069386

出願年月日: 2010.10.29

国内外の別: 外国

名称: 生体内因性物質の分子イメージング法

発明者: 内海英雄、兵藤文紀、市川和洋

権利者: 九州大学

種類: 特許

番号: 61/256059

出願年月日: 2009.10.29

国内外の別: 外国

[その他]

ホームページ等

<http://redoxnavi.kyushu-u.ac.jp/group1/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

市川和洋 (ICHIKAWA KAZUHIRO)

九州大学・先端融合医療創成センター・教授

研究者番号: 10271115

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

兵藤文紀 (HYODO FUMINORI)

九州大学・先端融合医療レドックスナビ研究拠点・准教授

研究者番号: 10380693

安川圭司 (YASUKAWA KEIJI)

九州大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号: 80372738