

## 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25年 1月31日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2012

課題番号：21500408

研究課題名（和文） 生理機能診断に資する超偏極希ガスの生体磁気共鳴計測法の開発と応用

研究課題名（英文） Development and Application of Methodology of Magnetic Resonance Measurement of Hyperpolarized Noble Gas Contributable to Physiological Diagnosis.

研究代表者

木村 敦臣 (KIMURA ATSUOMI)

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：70303972

研究成果の概要（和文）：連続フロー型超偏極キセノン製造装置を開発し、キセノン磁気共鳴信号の2万倍向上を達成した。さらに、超偏極希ガスMRIを用いて、肺機能である換気・拡散・灌流を画像診断しつつ、脳内キセノン緩和速度から脳機能を同時計測する手法を開発し、慢性閉塞性肺疾患(COPD)モデルマウスに適用して肺・脳機能連関を調べた。その結果、病態が惹起する局所肺機能変化とともに脳内キセノン緩和速度が上昇し、肺機能低下と負の相関があることを確認した。

研究成果の概要（英文）：The continuous-flow type apparatus for producing hyperpolarized xenon (HP Xe) which can improve the sensitivity by ca. 20,000 times has been successfully developed in the present study. Adopting HP Xe MRI to the lung imaging, we developed the methodology to simultaneously perform the pulmonary functional imaging and the relaxation rate measurement in the brain of HP Xe and investigated the relationship between the two functions of the mouse models of COPD. As a result, the regional abnormalities of the pulmonary function could be visualized, and the  $T1\rho^{-1}$  was increased compared to that of the healthy mouse. A negative correlation between the  $T1\rho^{-1}$  and the % gas-exchange in the lung was observed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：超偏極希ガス、磁気共鳴イメージング(MRI)、肺機能、脳機能、慢性閉塞性肺疾患(COPD)

## 1. 研究開始当初の背景

近年、高感度な生体信号の検出を可能とする超偏極希ガスの磁気共鳴イメージング、お

よび分光法(MRI/MRS)に基づく画像診断法の開発及びその生体応用が進み、従来では容易ではなかった肺の形態学的構造や生理機

能に関する情報を高感度かつ局所的に評価することができるようになった。現在では、欧米を中心として超偏極希ガスの臨床応用を目指した研究が行われており、超偏極ヘリウムの MRI/MRS による肺疾患診断法が実用間近となっている。加えて、超偏極キセノンの高い生体親和性に着目した生理機能の画像化も可能となり、益々適用範囲が広がつつある。しかしながら、この超偏極技術は欧米を中心として医療応用が積極的に進められているため、国内での開発・展開研究は十分に行われているとは言い難く、未だ全くの進捗を見ていない。

このような状況に対して、申請者は、およそ 10 年に渡って超偏極キセノン生成技術の開発・改良に注力してきた。その結果、約 1 万倍の感度向上を有する超偏極キセノン連続フロー的に約 2 l/時間の容量で生成することのできる装置開発を終え、国内はもとより国外的にも類を見ない超偏極希ガス製造技術を確立することに成功した。この端緒的な研究に依って、新たな生理機能診断法を開発する事で超偏極希ガス MRI/MRS 診断の新展開を企図することとした。

上述の通り、超偏極希ガスを利用した肺機能診断が進捗する一方で、生体に投与された超偏極キセノンが脳組織に移行すると特徴的な動態を示すことが明らかとされており、この動態を解析することにより、画期的な肺・脳機能同時計測が可能となると期待できた。そこで、本研究では、計測手法を確立すると同時に肺疾患における肺・脳機能連関を明らかとし、本手法の病態診断、特に超早期診断への応用を目指すことを企図した。

## 2. 研究の目的

申請者独自の発想に基づく連続フロー型超偏極希ガス製造装置の開発・改良を進め、これを利用した小動物用 MRI/MRS 診断システムを構築する。本システムによれば定常的に超偏極キセノン Maus に投与することが可能となるので、肺および脳からの高感度な生体信号を持続的に取得できる。この信号をもとにした画像診断手法を開発することで肺機能評価を可能とする。肺機能診断としては換気・拡散・灌流の代表的なパラメータを数値マップ化して局所的に可視化する。脳機能計測では、肺疾患に起因する血流変化や血中酸素飽和度の変化に注目しつつ、肺から脳へと移行した超偏極キセノンの脳内動態を精密観測・解析し、これらに相当する脳機能パラメータを導出する手法を開発・応用する。これにより、肺・脳機能の同時計測・診断手法を可能とする。

本手法を慢性閉塞性肺疾患(COPD)モデルマウスに適用し、診断結果をもとにして肺・脳機能の連関を調べ、その相互関係を明らか

とする事で、両機能の高精度な評価に結び付ける。また、本手法を、健常マウスと肺疾患および脳疾患モデルマウスに適用して結果を比較検討することにより、病態診断として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の変化を比較検討し、COPD 由来の精神疾患発症メカニズム解明の一助とする。

## 3. 研究の方法

肺における超偏極キセノンのガス相及び溶解相に由来する磁気共鳴信号をもとにして、申請者らが開発した超偏極キセノンの動態を測定・解析する手法を発展させ、換気・拡散・灌流の肺機能を評価した。この際、マウスに超偏極キセノン自発呼吸により吸入させ、ガス相もしくは溶解相磁化の一方を選択的に飽和させつつ、一方あるいは双方の信号強度変化を観測し、上記の肺機能評価に利用した。解析には、申請者らが構築し肺機能評価に適用してきたガス相及び溶解相を各コンパートメントとする 2-コンパートメントモデル、ならびに単一肺胞モデルを利用した。

一方、換気により肺胞空洞部に到達したキセノンは拡散・灌流により速やかに脳組織へ移行するので、脳における取り込み・洗い出し過程に由来する信号動態を MRS にてダイナミック観測した。この動態を灌流量、および緩和速度といった脳機能パラメータと関連付けた数学モデルを構築して解析することにより、脳機能診断が可能であること、ならびに病態診断が可能であることを、カイン酸誘発てんかんモデルマウスを利用して確認した。

上述の肺機能診断手法と脳機能診断手法とを組み合わせることで、肺・脳機能同時計測手法を確立した。本手法を COPD モデルマウスに適用して、肺機能パラメータの 1 つであるガス交換率変化と脳機能を表すみかけの緩和速度との連関を調べた。

全ての測定は、自作の連続フロー型偏極装置を利用して行った。また、COPD モデルマウスは雄性 ddy マウスにタバコ煙葉液(CSS)、或いはエラストーゼを一定期間持続的に気管内投与して作成した。

## 4. 研究成果

世界的に類を見ない連続フロー型超偏極キセノン製造装置の開発に成功し、研究初年度において磁気共鳴信号の約 20% 増強、即ち 2 万倍の感度向上を達成した。この感度増強について研究期間を通じて改善を試みた結果、本装置を利用して、「低圧条件下で偏極操作を行うことにより、偏極率が 4 倍程度、即ち約 4 万倍にも向上する」という、世界的に類を見

ない画期的な知見を得ることができた。この偏極率向上がキセノンと混合する窒素ガスのクエンチング/バッファ効果によってもたらされることを明らかとし、MRIマグネット内に設置したマウスに超偏極キセノン吸入させる条件を最適化することにより、キセノン/窒素ガス混合比が70:30の場合に最も生体磁気共鳴信号が効率的に増強されることを見出した。この時の、生体磁気共鳴信号の増強率は約10%、即ち1万倍であった。

偏極率向上を模索しながら、MRI撮像手法についても詳細に検討を加えた。超偏極磁化についてはRFパルスによる脱偏極、即ち信号強度の減少という固有の問題が生じるが、これに対して高速撮像法の1種であるbSSFP (balanced Steady State Free Precession)法が有効であることを見出し、マウス肺のシネMRI画像を0.05秒/枚という高時間分解能で取得することを可能とした。

以上の成果をもとにして、超偏極希ガスをを用いた小動物用MRIシステムを構築し、呼吸位相と吸気位相画像を分離して取得することで、肺機能パラメータである、換気率(1回の呼吸で肺中のガスが何%入れ替わるかを示す)、ガス拡散(ガスが肺胞中と血液中とでどの程度入れ替わるかを示す)、および灌流(血流)速度をMRIにて画像診断する手法を開発した。本手法をエラスターゼおよびタバコ煙誘発 COPDモデルマウスに適用し、病態由来の肺機能変化を局所定量評価することで、病態に由来する換気能・ガス交換率の低下を可視化するとともに、肺胞破壊に起因する構造変化を定量的に捉えることが可能であった。さらに、これらの変化は病理診断結果と良好な相関を示すことを確認した。

さらに、COPDモデルマウスについて肺機能に加えて脳内キセノン緩和速度から脳機能を同時計測する手法を開発して連関を調べたところ、病態発症により脳内キセノン緩和速度が約2倍程度まで上昇するとともに、この上昇の度合いが肺機能低下の程度と負の相関がある事を観測した。この事実は、COPD患者において健常の10%程度の血流量増加が観測されるとの報告を支持しつつ脳内キセノンの緩和速度も大幅に上昇しているとの新たな知見をもたらした。この上昇が酸素摂取率の変化即ち脳神経活動賦活の定量指標となる可能性があることを示唆できた。COPDは、うつ病などの精神疾患発症も伴う全身性の疾患であり、肺・脳機能連関の意義を更に解明する必要性を確認した。

## 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6件)

1. Imai H, Kimura A, Akiyama K, Ota C, Okimoto K, Fujiwara H. Development of a Fast Method for Quantitative Measurement of Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  Dynamics in Mouse Brain. 査読有. NMR Biomed 2012;25:210-217.
2. Imai H, Kimura A, Hori Y, Iguchi S, Kitao T, Okubo E, Ito T, Matsuzaki T, Fujiwara H. Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  Lung MRI in Spontaneous Breathing Mice with Respiratory Gated Fast Imaging and Its Application to Pulmonary Functional Imaging. 査読有. NMR Biomed 2011;24:1-11.
3. Narazaki M, Kimura A, Imai H, Fujiwara H. Confirming the Origin of Dissolved-Phase Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  Signal from the Mice Chest Based on Experimental Evidence from Extensive Magnetic Resonance Measurements. 査読有. Magn Reson Med Sci 2011;10:149-54.
4. Imai F, Kashiwagi R, Imai H, Iguchi S, Kimura A, Fujiwara H. Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MR Imaging with Balanced Steady-State Free Precession in Spontaneously Breathing Mouse Lungs. 査読有. Magn Reson Med Sci 2011;10:33-40.
5. Imai H, Kimura A, Iguchi S, Hori Y, Masuda S, Fujiwara H. Non-invasive Detection of Pulmonary Tissue Destruction in a Mouse Model of Emphysema Using Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MRS under Spontaneous Respiration. 査読有. Magn Reson Med 2010;64:929-938.
6. Imai H, Kimura A, Ito T, Fujiwara H. Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  dynamic study in mouse lung under spontaneous respiration: Application to murine tumor B16BL6 melanoma. 査読有. Eur J Radiol 2010;73:196-205.

[学会発表] (計2件)

1. 木村敦臣. 超偏極希ガスのMRI/MRSによる肺機能診断法の開発. 第40回日本磁気共鳴医学会大会, 2012年9月7日, 国立京都国際会議場
2. 松本浩伸、宮越友梨佳、奥村慎太郎、今井宏彦、藤原英明、木村敦臣. 超偏極  $^{129}\text{Xe}$  MRI/MRS を用いた肺・脳機能同時測定. 第40回日本磁気共鳴医学会大会, 2012年9月7日, 国立京都国際会議場

[その他]  
ホームページ等  
<http://sahswww.med.osaka-u.ac.jp/~phy-chem/HP/menu1.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

木村 敦臣 (KIMURA ATSUOMI)  
大阪大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：70303972

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし