

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：37303

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03800

研究課題名（和文）磁場スイッチDNP-MRIによる臨床代謝計測装置の試作・実証研究

研究課題名（英文）Construction of field-switch DNP-MRI

研究代表者

市川 和洋（Ichikawa, Kazuhiro）

長崎国際大学・薬学部・教授

研究者番号：10271115

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、分布・代謝に時間を要する代謝過程全般に応用可能な生体代謝リアルタイム分子イメージングの技術開発と実証を目的とした。開発装置は、2種の異なる磁場を用いた磁場スイッチ法に基づく。DNP効果による高感度化と臨床計測できる程度のMRI計測磁場を組み合わせる想定である。DNP励起と信号検出を異なる磁場強度で行う磁場スイッチによる、常温DNP-MRI装置の試作を行い、その諸特性を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、極低温核偏極（DNP）迅速溶融法タイプのDNP-MRIが開発され、米国では前立腺癌における代謝動態のリアルタイム計測の臨床研究が行われている。一方で、1回きりの偏極化と数十秒から数分程度の偏極寿命のため、分子プローブの投与から標的臓器への分布、代謝に時間を要する一般的代謝過程には適応困難であり、適用範囲が限定される状況であった。常温DNP-MRIは相対的に低感度であるが、繰り返し励起が可能な手法であり、一般的な代謝課程への適応性が高いと考え、原理実証を行なった。磁場不均一性・ゆらぎ等の影響が示唆されたが、今後の高精度化により実用化が可能であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this research was to develop and demonstrate real-time molecular imaging technology for biological metabolism that can be applied to various metabolic processes that require time for distribution and metabolism. The developed device is based on a magnetic field switch method using two different magnetic fields. The idea is to combine the high sensitivity achieved by the DNP effect with an MRI measurement magnetic field that can be used for clinical measurements in the future. We prototyped a room-temperature DNP-MRI device using a magnetic field switch that performs DNP excitation and signal detection at different magnetic field intensities, and analyzed its various characteristics.

研究分野：生物物理化学

キーワード：磁気共鳴 MRI

1. 研究開始当初の背景

生体代謝イメージングは、基礎医学研究及び臨床診断上重要である。fMRI や PET など、臨床診断に用いられ医学・医療に大きく貢献している。MRI を始めとする磁気共鳴計測法は主要画像診断手法の一つとして広く適用されている。一方で、磁気共鳴法自身は計測法として低感度であり適応対象が限定されるため、生体機能で重要な多くの生体代謝のリアルタイム分子イメージングは困難であった。

核偏極 (DNP) は NMR 構造解析に用いられてきたスピン間エネルギー移動による核スピン感度向上手法である。近年、偏極希ガスを用いた肺の高解像度画像化や極低温 DNP 迅速溶融法タイプの DNP-MRI が行われ、米国では前立腺癌における代謝動態のリアルタイム計測によるがん診断臨床研究が行われている。一方で、極低温 DNP-MRI は1回きりの偏極化と数十秒から数分程度の偏極寿命であるため、分子プローブの投与から標的臓器への分布、代謝に時間を要する一般的代謝過程には適応困難であり、適用範囲が限定される状況であった。

一定時間経過後に代謝計測を行うには、反応基質プローブを生体投与後、核偏極を生じさせることが必要である。したがって、経時的繰返偏極が可能な常温 DNP-MRI 装置が適しているが、同方法では偏極度は~数十倍に留まる。我々は常温 DNP-MRI 装置の高度化を図り、安定同位体標識プローブを創薬研究レベルの生体計測に、許容できる撮像時間内で計測可能であることを実証してきた。その中で、臨床機器へと展開するためには、もう1段の高感度化が必要であることが課題として明らかとなった。

2. 研究の目的

本研究では、分布・代謝に時間を要する代謝過程全般に応用可能な生体代謝リアルタイム分子イメージングの技術開発と実証を目的とした。開発装置は、2種の異なる磁場を用いた磁場スイッチ法に基づく。DNP 効果による高感度化と臨床計測できる程度の MRI 計測磁場を組み合わせる想定である。DNP 励起と信号検出を異なる磁場強度で行う磁場スイッチにより、核スピン検出の高感度化を目指した。

3. 研究の方法

以下の項目について研究を行った。

1) 磁場スイッチ 13C-DNP-MRI 装置の要件検討・試作実証：

保有装置を用いて、本製作の要件決定以下の手順で行なった。

(1) 装置形態の検討：

磁石を近接させると磁力線の交差により、各磁石の均一性が失われる。そこで、平行平板型磁石を同方向に設置したものを採用し、その磁場歪みの程度から装置形態の検討を行った。

(2) 移動システムの低ノイズ化：

移動用のステッピングモーターのノイズ遮断を目的として、モーターを電磁シールドで覆うことで、移動システム由来ノイズの遮断を図った。

(3) 多核検出の要件検討：

本装置は、窒素、リンなどの低感度核にも応用可能である。そこで、低磁気回転比核のイメージングにおける所用電流の増加を想定した、放熱性の高い放熱機構の設計を行なった。

(4) システム評価・改良要件検討：

まず ^{13}C 化合物の溶液試料をもちいて、緩和時間との関連、感度増強の定量的評価、DNP パラメータ値の決定など、実計測のための基礎データ取得を図った。

2) 疾患モデルでの実証研究：

実用的な全撮像時間内にリアルタイム代謝計測を行う条件のもと、担ガンモデルにおいて、計測を進めた。

4. 研究成果

1) 磁場スイッチ 13C-DNP-MRI 装置の要件検討・試作実証：

(1) 装置形態の検討：

2 磁石を用いることから、磁石間干渉の影響を検討した。平行平板型磁石 2 磁石について磁石距離、平行・直交配置について、磁気プローブを用いた磁場分布計測を行い、各配置の影響検討を行った。その結果、永久磁石型磁気回路を用いる現構成において、磁石間距離 50cm 以上、並行・直交配置においても、MRI 画質に顕著な影響を及ぼす磁気乱れがないことがわかった。

この結果により開発装置における 2 磁気回路配置を決定した。

(2) 移動システムの低ノイズ化：

移動装置・制御システムは、搬送装置に汎用されているステッピングモーターを利用して製作した。初期検討においてはモーターに由来する、熱雑音レベルと比べて数桁大きい高調波ノイズを生じていた。そこで、モーター部を電界遮蔽によりノイズ低減を図った。遮蔽・接地後は、MRI 検出を行う想定 6MHz 帯および 42MHz 帯において、熱雑音レベルにまで抑制された (右図)。

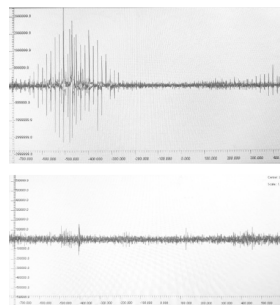


図 NMR 信号帯でのノイズ遮断効果 (上) 遮蔽前、(下) 遮蔽後

(3) 多核検出の要件検討：

低磁気回転比を有する核種に対して画像化を行う場合、高傾斜磁場を生成することが必要である。この際に通常の ^1H 核の画像化時と比べ、大電力を要することから、強化した放熱・冷却手法が必要である。以前の研究で、より放熱性の高い傾斜磁場コイル設計を行っており、本開発装置の形状に合わせた修正と試作により、磁石内の限られた空間で放熱性の改善するシステムを製作した。

(4) システム評価・改良要件検討：

(1) の結果に基づき、並行平板型装置形態で装置設計・試作を行った。開発装置において、磁場均一性等の基本性能を実測した。前記の通り導入した放熱・冷却機構を有する傾斜磁場コイルにおいて、高速動作時の発熱分布と磁場均一性に及ぼす影響を実測した。その結果、実使用条件下において大きな影響がないことを明らかにした。開発装置に適合するよう固定器具を製作し試作機を完成した。

疑似試料を用いて、モデル動物の測定条件を模した計測を行い、試作機の基本性能を実証した。共同研究者が別プロジェクトで開発したスピンロック機能を本開発装置にも実装した。スピンロックは、電子スピン励起パルスを成形し、傾斜角を同期制御することで、励起電磁波電力あたりの偏極度、すなわち画像コントラストを最大化する手法である。初期検討において、スピンロックによる投入電力の効率利用化を示唆する結果を得た。



図 開発機の外観
DNP 励起 20mT、MRI 計測 1T、移動装置が電波シールド内に設置

2) 疾患モデルでの実証研究：

前記の通り、開発装置の諸条件を設計・製作・検証を進めてきた。その上で、疾患モデル動物を用いた計測を行った。悪性黒色腫 B-16 移植マウスモデルを用いて検討を行った。増殖後 1cm^3 形成後に ^{13}C ピルビン酸と増感剤として Carbamoyl PROXYL 溶液を併用投与して計測を行ったところ、増感剤電子スピンの励起後に、担がん動物の移植部位において ^{13}C 信号の変化を観察した。その偏極度の消失時定数は ^{13}C の緩和時間に近かった。これは ^1H 、 ^{19}F 以外の低磁気回転比核の常温 DNP-MRI では筆者の知る限り最初の計測例である。一方、1次元 NMR 計測では、十分な NMR スペクトル分離が得られず、ブロードな信号取得に留まった。 ^{13}C ピルビン酸は乳酸への代謝が酸素濃度により制御されており、がんによる低酸素領域形成を反映すると考えられ、極低温 DNP 迅速溶融法タイプの DNP-MRI でピルビン酸、乳酸の化学シフトイメージングに用いられている。その NMR 信号は約 5ppm 程度の化学シフト差であり、本装置において原理的には分離可能である。今回両スペクトルが分離できていない理由として、永久磁石型装置における長時間積算下での磁界変動、局所磁場均一度の揺らぎなどが考えられる。

以上の通り、他核種 DNP-NMR/MRI 代謝計測を目的とした試作・検討を行った。化学シフトが小さい条件においてスペクトル分離・イメージングを実現するため、磁場均一性向上を今後の課題として抽出できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Enomoto Ayano, Ichikawa Kazuhiro	4. 巻 37
2. 論文標題 Research and Development of Preclinical Overhauser-Enhanced Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants & Redox Signaling	6. 最初と最後の頁 1094 ~ 1110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ars.2022.0038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Enomoto Ayano, Ichikawa Kazuhiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Research and development of pre-clinical OMRl	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants & Redox Signaling	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ars.2022.0038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 榎本彩乃, 市川和洋
2. 発表標題 in vivo OMRl 計測のための空洞共振器の開発と最適化
3. 学会等名 第61回電子スピンサイエンス学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 A. Enomoto and K. Ichikawa
2. 発表標題 Development of dual channel array coil resonator for OMRl.
3. 学会等名 ISMAR/APNMR/NMRSJ/SEST2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	榎本 彩乃 (Enomoto Ayano) (30826186)	長崎国際大学・薬学部・講師 (37303)	共振器開発・製作

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
---------	---------