

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23700534

研究課題名（和文）超偏極キセノン磁気共鳴イメージングによる包括的な肺機能診断法の開発

研究課題名（英文）Comprehensive Assessment of Pulmonary Functions Using Hyperpolarized Xenon-129 Magnetic Resonance Imaging

研究代表者

今井 宏彦（IMAI HIROHIKO）

京都大学・情報学研究科・特定助教

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イメージング（HP ^{129}Xe MRI）を用いて、非侵襲かつ包括的に肺疾患を診断する手法を確立するため、 ^{129}Xe MRI の感度向上及び局所肺機能を導出可能な MRI 撮像法の開発を行った。その成果として、狭帯域半導体レーザーの導入により従来の3倍程度の感度向上を達成した。また、肺機能として、ガス交換能及び換気能の局所定量評価を可能とし、肺疾患モデルマウスによる実験から、本手法の病態評価への有効性を実証した。

研究成果の概要（英文）：To develop a method for evaluating pulmonary diseases noninvasively and comprehensively using hyperpolarized xenon-129 magnetic resonance imaging (HP ^{129}Xe MRI), we studied on the sensitivity improvement in Xe MRI and the methodology for deriving regional pulmonary functions. As a result, a 3-fold improvement in ^{129}Xe nuclear spin polarization was achieved using a narrow-band laser diode. Newly-proposed techniques made possible to evaluate regional Xe uptake and ventilation. In the application to a mouse model of COPD, we have demonstrated the utility of these methods for detecting pulmonary dysfunctions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

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、磁気共鳴イメージング、超偏極希ガス、呼吸機能イメージング、光ポンピング

1. 研究開始当初の背景

超偏極希ガス(HP ^3He , HP ^{129}Xe)を用いた磁気共鳴イメージング(MRI)及び磁気共鳴分光法(MRS)は、放射線を用いない非侵襲な呼吸機能イメージング法として注目され、欧米を中心として研究が進められてきた。特に ^3He は ^{129}Xe と比べて感度が高いため ^3He MRI による肺疾患診断法の開発が飛躍的に進歩し、現在では、臨床での実用間近の段階にきている。しかし、有限の資源である ^3He は、

ごく最近世界的な供給制限を受けており、今後は ^{129}Xe が主流になると予想される。これに加え、肺における超偏極 ^{129}Xe MRS では、肺胞空洞部（ガス相）だけではなく肺組織や血液中（溶解相）の ^{129}Xe 信号が化学シフトの異なるピークとして観測される。これらを画像化し有効に活用すれば、肺の構造と機能に関する種々の局所情報を得ることができる。このように、 ^{129}Xe MRI の利点は、 ^3He MRI よりも安価にかつ豊富な情報を取得可

能なことである。肺の主要な役割は、酸素を吸入し、毛細血管中の二酸化炭素との交換を経て、心臓に届けることにあり、この移行過程はそれぞれ、換気、ガス交換、灌流の主機能に区分される。肺における ^{129}Xe の信号動態は、肺の構造や生理学的機能を反映するため、 ^{129}Xe MRI により上記の各肺機能を局所評価できれば、呼吸機能を包括的に評価できる有用なツールとなる。これまでに、肺の主機能を個別に評価する試みはなされているが、これらを同時に評価した報告は無い。肺疾患を発症すると、肺の構造変化や各機能の低下が起こり、その全てが相互的に関連しているため、その相互関係を明らかとすることは極めて重要である。

慢性閉塞性肺疾患(COPD)をはじめとする呼吸器疾患は、今後、罹患者及び死亡者数が増加の一途を辿ることが予想されている。その理由として、早期発見が難しいことや有効な治療薬が無いことが挙げられる。超偏極希ガス MRI は、マウスからヒトまで広範囲な対象について研究され、様々な知見が得られてきており、治療薬開発や早期診断法開発の双方の進展に寄与できるはずである。

2. 研究の目的

本研究では、HP ^{129}Xe MRI を用いて非侵襲に局所肺機能を高精度評価する手法を基本とした、包括的な肺機能評価法の確立を目的とし、肺疾患の診断や病態の解明及び創薬研究への展開を目指す。その実現のためには、 ^{129}Xe MRI の高感度化及び高速化・高精細化が不可欠であるため、HP ^{129}Xe 生成装置の改良と高効率な撮像法の開発を中心に行う。さらに、局所肺機能を導出可能な撮像法及び肺機能を包括的かつ定量的に評価するための解析モデルの構築を行い、病変部位を鋭敏に捉える手法及び指標を探索する。具体的には、狭帯域高出力半導体レーザーの利用による ^{129}Xe 偏極率の向上、呼吸同期によるガス相 ^{129}Xe MRI の高精細化、溶解相 ^{129}Xe MRI の高効率化、肺機能パラメータ導出のための解析モデルの構築などを行う。さらに、これらを肺疾患モデル動物に適用し、肺疾患診断への有効性を検討する。以下にその詳細を記載する。

(1) 超偏極 ^{129}Xe 生成装置の改良

従来超偏極希ガスの生成では、光ポンピング時の全ガス圧は 2-10 気圧程度で行われてきた。その理由の一つは、高圧にすることにより原子の光の吸収線幅を広げ、波長幅の広い高出力半導体レーザー光を効率良く吸収させることである。一方、本研究課題代表者は、0.15 気圧の低圧偏極により、高い偏極率の ^{129}Xe を生成できることを見出している。しかし、低圧偏極では上記の吸収線幅を広げる

ことができない問題がある。そこで、本研究では、波長幅の狭い高出力半導体レーザーを導入し、光の吸収率を改善させる。ここでは、狭帯域レーザーを用いて、 ^{129}Xe 偏極率がどの程度まで向上するのかを明らかとし、低圧偏極における狭帯域レーザーの有効性を検証する。

(2) 局所肺機能を導出可能な撮像法及び定量解析モデルの構築

本研究課題代表者は、これまでに HP ^{129}Xe ガス相画像及び溶解相画像の取得に成功しているが、ガス相 ^{129}Xe MRI では、マウスの早い呼吸サイクルによる動きの影響から、画像の精細さに欠ける、溶解相 ^{129}Xe MRI ではその感度の低さから長時間の撮像時間を要する、などの解決すべき課題がある。そこで本研究では、 ^{129}Xe MRI の高精細化・高効率化のため、撮像シーケンスを検討し、どの程度高感度にかつ局所的に肺画像取得可能かを明らかとする。さらに、肺機能定量解析モデルの構築を行い、肺機能の包括的な評価を通して、肺疾患をどの程度早期に、かつ局所的に捉えることができるのかを明らかとする。

3. 研究の方法

(1) 超偏極 ^{129}Xe 生成装置の改良

HP ^{129}Xe MRI の高感度化及び高速化の実現のためには、偏極率を最大限にまで高めた ^{129}Xe を生成することが必要となる。この目的のために、研究代表者らが開発した低圧型 ^{129}Xe 偏極装置を改良する。本装置で用いる光ポンピング用の高出力半導体レーザー(LD)を狭帯域化することにより ^{129}Xe の偏極率向上を目指す。具体的には、半導体層内に Internal Bragg Grating を持つ LD を用いた。超偏極 ^{129}Xe の NMR 信号を観測しながら、LD の波長、偏極圧力、偏極温度、流量などを変化させ、種々の偏極条件下で広帯域 LD と比較した。使用する LD は、Rb D1 線(794.77nm)を光ポンピング可能な波長を有する以下の 3 台を用いた。

- ① FAP system (Coherent 社製)
出力:30W, 波長幅:2nm
- ② FAP system DUO (Coherent 社製)
出力:60W, 波長幅:6nm
- ③ SUltra (QPC Lasers 社製)
出力:30W, 波長幅:0.35nm

測定に使用したガスは 70% Xe +30% N_2 混合ガス、偏極セルは直径 6cm, 長さ 40cm の円筒ガラス容器、NMR 測定は Agilent Unity-INOVA400WB(9.4T, ^{129}Xe 共鳴周波数:110.6MHz)で行った。

(2) 局所肺機能を導出可能な撮像法及び定量解析モデルの構築

①ガス相 ^{129}Xe MRI による換気能評価

ガス相 ^{129}Xe MRI におけるマウスの早い呼吸サイクル(~400ms/cycle)による動きの影響を克服するため、呼吸同期と高速撮像パルス系列を併用し、かつ、換気能を定量評価可能な撮像法及び解析モデルを構築した。自作の連続フロー型 ^{129}Xe 偏極装置を用いて生成した HP ^{129}Xe をマウスに定常的に供給し、自発呼吸により吸入させた。MRI 測定には、Agilent Unity-INOVA400WB(9.4T)を用いた。マウスの腹部に設置した圧力センサーにて呼吸サイクルをモニターし、高速撮像パルス系列のひとつである balanced Steady-State Free Precession (bSSFP)パルス系列を用いて呼吸同期撮像を行った。換気能を定量評価するため、モニターした呼吸サイクルを基に呼吸サイクルを 1~10 回まで変化させて 10 枚の ^{129}Xe 肺画像を取得した。ここでは吸気相に同期して撮像した。画像強度の呼吸回数依存性から換気能を定量評価する指標「r」を導出するための解析モデルを構築し、これを用いて r マップを作成し、健常マウスと COPD モデルマウスとで比較した。COPD モデルマウスは、タバコ煙溶液(CSS)とリポ多糖(LPS)の繰り返し気管内投与により作成した。

②溶解相 ^{129}Xe MRI によるガス交換能評価
生態溶解相 ^{129}Xe は見かけの横緩和時間(T_2^*)が短く、さらに ^{129}Xe のスピン密度が低いため、その画像化が容易ではない。そこで本研究では、溶解相 ^{129}Xe 肺イメージングの高速化・高分解能化を図るため、MRI 撮像パルス系列として、 T_2^* の短い対象の画像化に有効である Ultrashort TE (UTE)パルス系列を導入した。HP ^{129}Xe をマウスに定常的に供給し、自発呼吸により吸入させた。 ^{129}Xe MRS 測定から得られた化学シフトを基に、ガス相 (0ppm)と溶解相(197ppm)を周波数選択的に励起し、溶解相 ^{129}Xe 画像を取得した。まず、9.4T におけるマウス肺の溶解相 ^{129}Xe T_2^* を知るため、echo time (TE)を変化させて溶解相 ^{129}Xe 画像を取得し、 T_2^* マップを作成した。また、repetition time (TR)を変化させて溶解相 ^{129}Xe 画像を取得し、肺泡空洞部から肺組織・血中への Xe の取り込みと灌流過程を画像化した。さらに、新規診断指標として、ガス相・溶解相両画像から算出できる Xe の取り込み(uptake)を定量評価する指標「F」を提案し、F マップについて健常マウスと肺気腫モデルマウスとで比較した。肺気腫モデルマウスはエラストナーゼの気管内投与により作成した。

4. 研究成果

(1) 超偏極 ^{129}Xe 生成装置の改良

図 1 に、出力及び波長幅の異なる 3 台の LD を用いて、 ^{129}Xe NMR 信号を観測した結果を示す。偏極温度は 110°C 、流量は 28sccm である。低圧偏極において、広帯域 LD である FAP30W (出力:30W, 波長幅:2nm) と DUO60W (出力:60W, 波長幅:6nm) では、同程度の ^{129}Xe NMR 信号強度であるのに対し、狭帯域 LD の SU30W (出力:30W, 波長幅:0.35nm) ではそれらの 3 倍程度、FAP30W+DUO60W(計 90W)と比較しても 1.7 倍程度の ^{129}Xe NMR 信号強度を観測し、 ^{129}Xe 偏極における狭帯域 LD の有効性を確認した。常圧偏極では、FAP30W+DUO60W (計 90W)と SU30W では同程度の ^{129}Xe NMR 信号強度であった。また、広帯域 LD の場合 (FAP30W+DUO60W, 計 90W)、常圧偏極と低圧偏極では、1.7 倍程度の ^{129}Xe NMR 信号強度の向上に対し、狭帯域 LD の場合は 2.7 倍程度であった。このことから、研究代表者らが開発してきた低圧偏極(0.15atm)における狭帯域 LD の非常に高い有効性を確認できた。

マウスを対象とした超偏極 ^{129}Xe MRI 計測では、70%Xe+30%N₂混合ガスで流量 30sccm 程度が良いことを確認しており、本研究ではこの条件を念頭に測定を進めてきたが、大動物での計測などさらに高流量が必要な際、またはさらなる ^{129}Xe 偏極率の向上には、狭帯域 LD の高出力化が有効であると予測できる。

狭帯域 LD の ^{129}Xe 偏極への利用は報告されているが、低圧偏極装置への利用に関しては、報告が 1 件あるのみであり、狭帯域 LD による ^{129}Xe 偏極率への影響を詳細に調べた報告は無い。本研究により、低圧での狭帯域 LD の利用が、飛躍的に ^{129}Xe 偏極率を向上させることを実証できた。

(2) 局所肺機能を導出可能な撮像法及び定量解析モデルの構築

①ガス相 ^{129}Xe MRI による換気能評価

図 2 に呼吸回数を変化させた時のガス相 ^{129}Xe 肺画像を示す。呼吸回数の増加に伴う ^{129}Xe 画像強度の増加を観測でき、さらに、

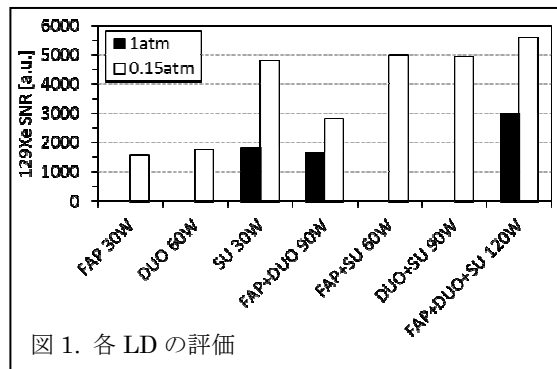


図 1. 各 LD の評価

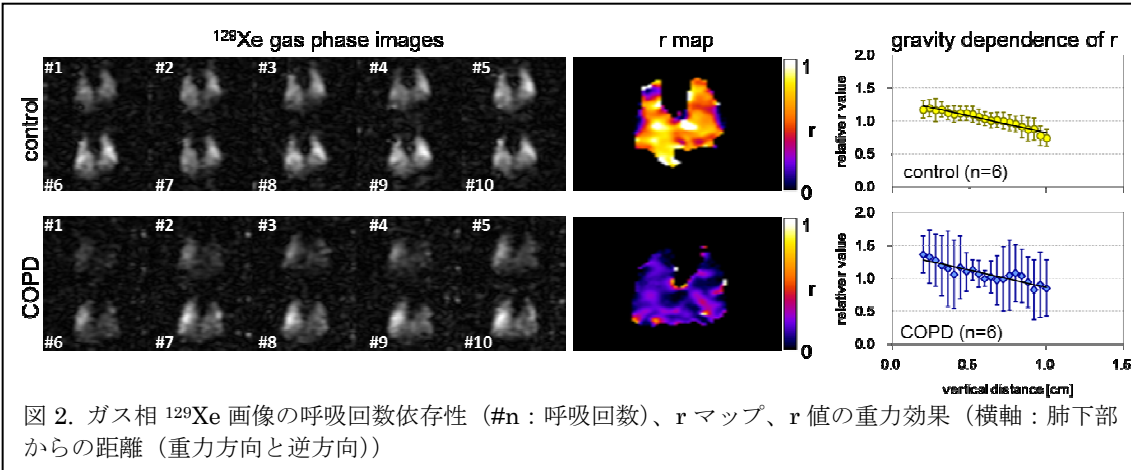


図 2. ガス相 ^{129}Xe 画像の呼吸回数依存性 (#n: 呼吸回数)、 r マップ、 r 値の重力効果 (横軸: 肺下部からの距離 (重力方向と逆方向))

この回復は COPD モデルマウスで遅延することを確認した。換気能を反映する r マップから、COPD における換気能の低下を局所的かつ定量的に評価できた。さらに、この r マップを基に、重力方向に沿って換気能が変化する「換気の重力依存性」を観測でき、その様相はラット以上の動物で報告されたものと一致した。さらに、この重力効果が健常マウスと COPD モデルマウスで異なる様相を示すことを見出した。

②溶解相 ^{129}Xe MRI によるガス交換能評価
 図 3a に溶解相 ^{129}Xe 肺画像の TE 依存性及びこれらから導出した T_2^* マップとそのヒストグラムを示す。肺における溶解相 ^{129}Xe T_2^* の分布を初めて示すことができ、平均値として 0.67ms であることが算出できた。図 3b に溶解相 ^{129}Xe 肺画像の TR 依存性を示す。この動態は、組織・血中への Xe ガスの取り込

みを示すものであり、 $\text{TR}=0.2\text{s}$ では、心臓へ向かう肺静脈血中の ^{129}Xe の信号も画像化できている (図中矢印)。この動態は、これまでに確立してきた MRS による評価と一致しており、肺におけるガス交換及び灌流過程の画像化として初めて成功した例である。図 4 に健常マウス及び肺気腫モデルマウスから得られた F マップを示す。肺気腫モデルマウスにおいて F 値は減少し、肺胞壁の崩壊による Xe の取り込みの低下を定量評価できた。また、マップのヒストグラムから肺気腫モデルマウスでは F 値が広く分布し、肺内における肺疾患の局所的な低下を捉えることができている。

一般的に、動物を対象とする (ヒト以外の) HP 希ガス MRI では、気管切開、カテーテル挿管、機械的換気により HP 希ガスを肺内へ導入する。このような侵襲的な手技に対して、本研究は自発呼吸によりガスを吸入させる

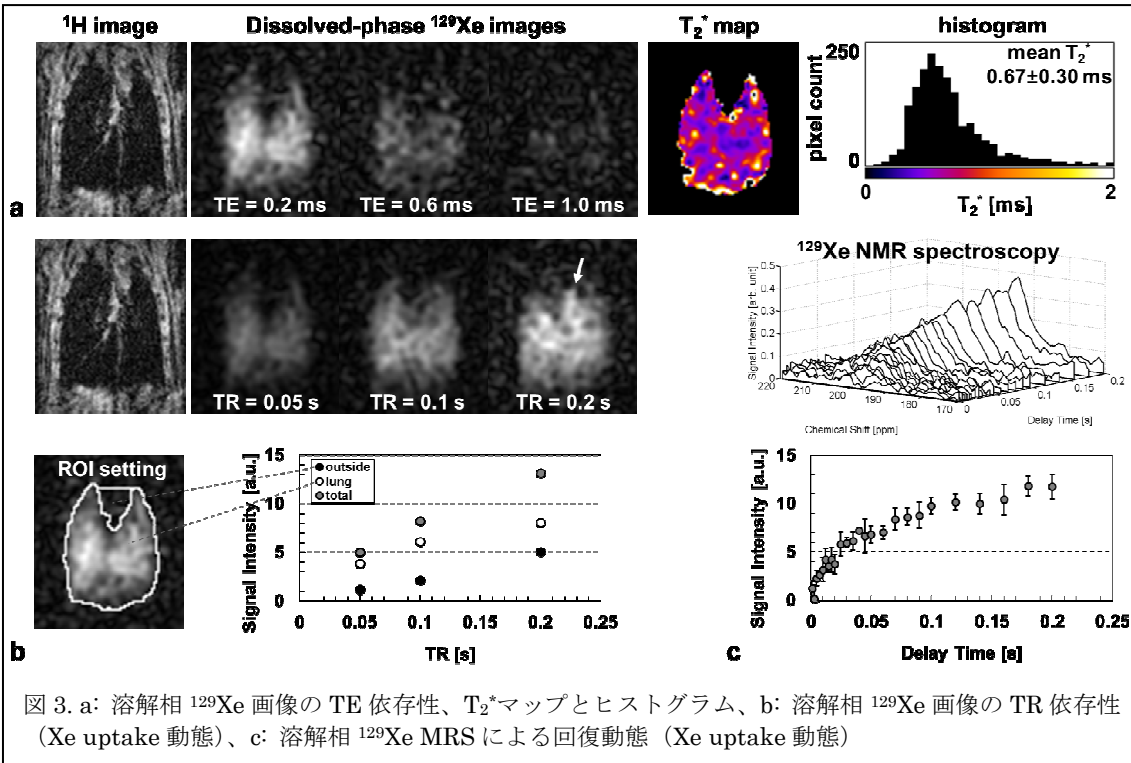


図 3. a: 溶解相 ^{129}Xe 画像の TE 依存性、 T_2^* マップとヒストグラム、b: 溶解相 ^{129}Xe 画像の TR 依存性 (Xe uptake 動態)、c: 溶解相 ^{129}Xe MRS による回復動態 (Xe uptake 動態)

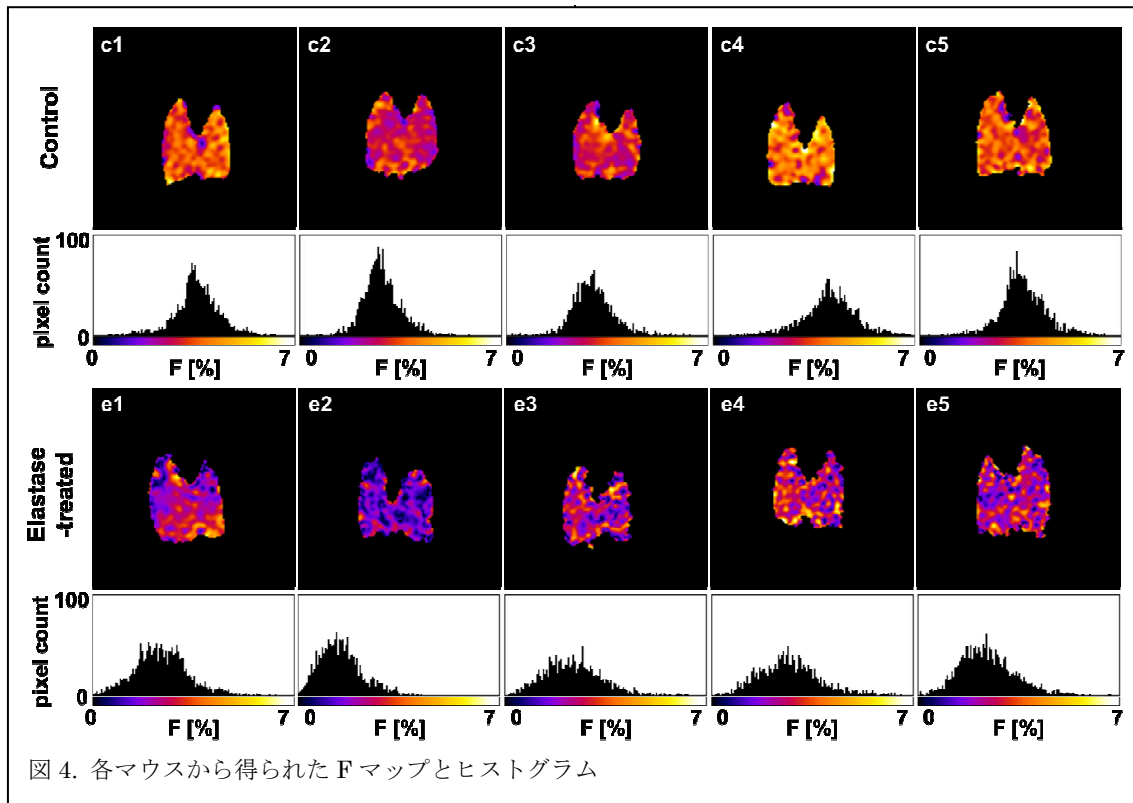


図 4. 各マウスから得られた F マップとヒストグラム

非侵襲的な手法を採用しているが、呼吸による肺の動きの影響を解決する必要があった。本研究では、HP ^{129}Xe MRI に呼吸同期撮像を適用することで実現可能となった自発呼吸するマウスにおける ^{129}Xe 肺画像の呼吸回数依存性を初めて観測することができ、解析モデルの構築によりその動態から局所換気能の定量評価及び COPD における換気能低下の評価を可能とした。さらに、マウスにおいて初めて「換気の重力依存性」を観測できた。

HP 希ガス MRI による呼吸機能イメージングの多くは、ガス相画像からガスの流れや肺構造を評価しており、溶解相画像の取得に関する報告例は少ない。さらに、肺疾患の定量評価法としての利用例は皆無である。本研究において、UTE パルス系列の適用により肺における溶解相 ^{129}Xe MRI の高感度化を可能とし、新たに提案した F マップが肺気腫病変の局所定量評価に利用できることを示した。

本研究において、肺の主機能の中で、換気とガス交換の定量イメージングを可能とした。今後、灌流及び呼吸運動をイメージング可能とすれば、HP ^{129}Xe MRI は単独のモダリティで肺機能を包括的に局所評価できる唯一の手法となり得る。包括的な評価が重要な肺疾患の診断や病態の解明及び創薬研究への展開を図りたい。

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 5 件)

- ① Satoshi Tetsumoto, Yoshioto Takeda, Hirohiko Imai, et al. (全 27 名), Validation of non-invasive morphological and diffusion imaging in mouse emphysema by micro-CT and hyperpolarized ^{129}Xe MRI, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 査読有, 2013, 掲載決定済, DOI:10.1165/rcmb.2012-0350OC.
- ② Satoshi Iguchi, Hirohiko Imai, et al. (全 6 名), Direct imaging of hyperpolarized ^{129}Xe alveolar gas uptake in a mouse model of emphysema, *Magn Reson Med*, 査読有, 2013, 掲載決定済, DOI:10.1002/mrm.24452.
- ③ Hirohiko Imai, et al. (全 6 名), Development of a fast method for quantitative measurement of hyperpolarized ^{129}Xe dynamics in mouse brain, *NMR Biomed*, 査読有, 25 巻, 2012, 210-217, DOI:10.1002/nbm.1733.
- ④ Hirohiko Imai, et al. (全 9 名), Hyperpolarized ^{129}Xe lung MRI in spontaneously breathing mice with respiratory gated fast imaging and its application to pulmonary functional imaging, *NMR Biomed*, 査読有, 24 巻,

2011, 1343-1352,

DOI:10.1002/nbm.1697.

- ⑤ Michiko Narazaki, et al. (全 5 名, 4 番目), Origin of dissolved-phase hyperpolarized ^{129}Xe signal in the mouse chest based on experimental evidence from extensive magnetic resonance measurements, *Magn Reson Med Sci*, 査読有, 10 巻, 2011, 149-154, URL:https://www.jstage.jst.go.jp/article/mrms/10/3/10_3_149/_pdf

[学会発表] (計 11 件)

- ① 松本浩伸, 他 (全 6 名, 4 番目), 超偏極 ^{129}Xe MRI による肺換気及び血流量の同時評価, 第 5 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2013 年 1 月 12-13 日, 徳島.
- ② 奥村慎太郎, 他 (全 6 名, 4 番目), 超偏極 ^{129}Xe MRI による肺換気及び拡散の同時評価, 第 40 回日本磁気共鳴医学会大会, 2012 年 9 月 6-8 日, 京都.
- ③ 松本浩伸, 他 (全 6 名, 4 番目), 超偏極 ^{129}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 6-8 日, 京都.
- ④ 今井宏彦, 海外の最新事情-ISMIRM2012 から, 第 40 回日本磁気共鳴医学会大会 (超偏極スタディーグループ), 2012 年 9 月 6-8 日, 京都 (依頼講演).
- ⑤ Hirohiko Imai, et al. (全 8 名), Imaging of pulmonary ventilation and gas exchange with hyperpolarized ^{129}Xe in mouse models of chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke solution and lipopolysaccharide, *ISMIRM 20th Scientific Meeting*, 7-11 May 2012, Melbourne, Australia.
- ⑥ 今井宏彦, 他 (全 7 名), 超偏極 ^{129}Xe MRI による呼吸機能イメージングの高精細化と病態評価への応用, 第 4 回呼吸機能イメージング研究会学術集会, 2012 年 2 月 10-11 日, 大津.
- ⑦ 鉄本訓史, 今井宏彦, 他 (全 5 名), 新たな肺機能診断法としての ^{129}Xe MRI, 第 20 回 *Pneumo Forum*, 2011 年 11 月 26 日, 東京 (Pneumo Forum 第 20 回記念賞受賞).
- ⑧ 今井宏彦, 他 (全 7 名), 呼吸同期による超偏極 ^{129}Xe MRI の高精細化と肺機能評価への応用, 第 39 回日本磁気共鳴医学会大会, 2011 年 9 月 29 日-10 月 1 日, 北九州.
- ⑨ 今井宏彦, 海外の最新事情-ISMIRM2011 から, 第 39 回日本磁気共鳴医学会大会 (超偏極スタディーグループ), 2011 年 9 月 29 日-10 月 1 日, 北九州 (依頼講演).
- ⑩ Hideaki Fujiwara, 他 (全 9 名, 8 番目), Simultaneous T_1 and T_2 mapping from inversion recovery TrueFISP

experiments for the robust assessment of cardiac functions, *IUPAC*

International Congress on Analytical Sciences, 22-26 May 2011, Kyoto.

- ⑪ Hirohiko Imai, et al. (全 4 名), Quantitative assessment of emphysema with dissolved-phase and gas-phase hyperpolarized ^{129}Xe MRI in mice, *ISMIRM 19th Scientific Meeting*, 9-13 May 2011, Montreal, Canada (ポスター賞ノミネート).

[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

今井 宏彦 (IMAI HIROHIKO)

京都大学・情報学研究科・特定助教

研究者番号: 40506466