

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 13 日現在

機関番号：17102  
研究種目：基盤研究(B)  
研究期間：2012～2014  
課題番号：24300183  
研究課題名(和文)臨床応用を目指した生体レドックス用複合計測システムの開発

研究課題名(英文)Human size OMRI scanner system

## 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：様々な病気の原因や悪化に関係していると考えられている生体内の酸化還元状態(生体レドックス状態)をイメージングする装置を、臨床機器へと発展させることを最終目的として、本研究ではこれまでに開発したヒトサイズの大型レドックスイメージング用磁石を基盤として、計測用検出器の高度化により高感度化を実現することで、臨床で用いられる画像撮像条件と同等の比吸収になる条件のもとで、大型対象物のレドックス状態がイメージング可能な、感度均一度、高性能のシステムを開発した。

研究成果の概要(英文)：Changes in reduction-oxidation (redox) status are believed to be related with onsets or propagation of various diseases. In this project, technologies to improve redox-imaging apparatus for large object was developed for establishing clinical redox scanner as future goal. Based on a human size low field magnet, all major components including MRI T/R coil, ESR coil, preamplifier and digital detection systems have been carefully upgraded to achieve high signal-to-noise ration of redox images. As the results, under clinically relevant scan conditions such as scan time SAR a highly sensitive redox imaging system has been constructed.

研究分野：医用工学

キーワード：生体レドックス イメージング

## 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・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、これまで個体におけるレドックスを評価する有効な手段は存在しなかった。

これまで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。Overhauser enhanced MRI (OMRI) は、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併用し、種々の疾患動物モデル個体の局所レドックスが変動していることを明らかにしてきた。また、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 装置プロトタイプ開発に成功し、基本特許を確立した。これは現時点で、世界で最も高い磁場強度を有する高解像度 OMRI 装置である。また、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、生体レドックス状態を可視化する共振器技術を確立した。

以上の通り、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。一方、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 装置は存在しなかった。

## 2. 研究の目的

様々な疾患に関与する生体レドックス状態を可視化する臨床機器開発を最終目標とし、本研究では前基盤研究(B)補助金で試作したヒトサイズを想定した大型生体レドックス画像解析装置用磁石を基盤として、大型レドックス計測用均一励起共振器/高感度検出システムを開発することで、臨床条件(投入電力や撮像時間等)で大型対象物の計測を実現可能な感度均一度、高コントラスト雑音比、および解像度を実現する。以上の開発を統合して、将来的な臨床応用を目指したプロトタイプシステムを構築することを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究では、大型 OMRI 装置システムの実用化に向けた均一感度共振器、高感度検出器の開発を行った。OMRI 計測は、電子スピン励起と偏極プロトン信号を得る2つのプロセスからなる。前プロジェクトで開発した大型磁石は 10mTesla(電子スピン励起周波数 300MHz, プロトンスピン励起/検出周波数 400kHz)で、25cm 球での静磁場、傾斜磁場均一性は確認済みである。従って、マイクロ波・ラジオ波の透過性の点で、OMRI 装置の感度不均一性は大部分が電子スピン励起の不均一性に因ると考えられた。一方、低感度性は、ラジオ波領域における検出共振器への電流誘導率の低さと熱雑音に因ると想定された。そこで本研究における具体的な研究項目は、1) 大型 OMRI 共振器の設計・開発、2) 高感度検出・増幅システムの設計・開発、3) 装置性能評価とそのフィードバックによる装置改良、4) 疾患モデルへの応用による本手法の実用性実証、の4項目とし、臨床応用に適合した条件で、有効な感度実現を目指した。

## 4. 研究成果

### 1) 大型 OMRI 共振器の設計・開発

励起均一性は、複数の小型コイル素片を併用し全体の感度・均一度向上をめざす、いわゆるマルチ型 ESR 共振器型を採用した。すでに報告されているマルチ型共振器と本研究で用いる ESR 共振器は全く周波数帯が異なることから、新たに電磁界シミュレーションを行い、設計・製作を行った。2コイル系を模した例で得られた電磁界分布の絶対強度と OMRI 感度分布はよく一致していた。本共振器は電磁界生成のみに用いて検出には用いないことから、ESR マイクロ波の位相違い似寄る影響は認められなかった。したがって簡易的設計で本目的には十分であることがわかった。

### 2) 高感度検出・増幅システムの設計・開発

大型対象用 OMRI 装置では、ESR 励起均一性を担保するため、低磁場にせざるをえない。従って、本装置は同様に磁気共鳴を利用する MRI 等と比べて検出感度が低下するため、微小信号を高感度に増幅することが必須である。本研究では、低温増幅器開発による熱雑音の低減と、低温検出共振器の開発による高感度増幅を計画し、それぞれにまず予備検討を行った。低温増幅器を用いた場合擬似信号の信号雑音比率は約2倍に改善した。一方、液体窒素温度下に共振器系を保持した場合、OMRI 画像の信号雑音比率は約2倍改善した。従って、本アプローチが有効であることがわかった。しかし、両装置を併用した場合の効果は約2~3倍に留まり、単純積で性能は向上せず性能改善に上限が認められた。

3) 装置性能評価とそのフィードバックによる装置改良

1) 2) で製作した装置について、擬似試料や実験動物を用いて性能評価を行った。擬似試料では広範の均一性が確認された。一方、冷却共振器部分から低温冷媒が漏れ出たことが確認され、シーリング剤の検討改良等を行ったものの完全に遮断することはできなかった。実験動物を測定する場合には、真空二重槽を持つ動物台を利用し、熱遮断するなどの改良を試みたが、適温にコントロールすることが困難であった。そこで、冷媒等の保持性と生物測定の容易さを考慮し、低温増幅器システムを常用するように改変した。

4) 疾患モデルへの応用

3) の検討と並行しながら、病態モデル動物への適用を進めた。既存システムで計測経験がある病態モデルでの比較検証を行い、胃潰瘍モデルにおいて、本システムは既存システムと比べ実験動物イメージングにおいても約2倍の性能効果が見られ、擬似試料で得られた改善効果が実験動物でも再現皿、本装置の有用性が実証された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

1. Ichikawa K, Yasukawa K., Imaging in vivo redox status in high spatial resolution with OMRI. Free Radic Res. 46(8):1004-1010, 2012.
2. Benial AMF, Kumara Dhas M, Ichikawa K, Yamada K, Hyodo F, Jawahar A, Utsumi H: Permeability Studies of Redox-Sensitive Nitroxyl Spin Probes Through Lipid Membranes Using an L-Band ESR Spectrometer. Appl Magn Reson 44, 439-447, (2013)
3. Nonaka H, Hata R, Doura T, Nishihara T, Kumagai K, Akakabe M, Tsuda M, Ichikawa K, Sando S, A platform for designing hyperpolarized magnetic resonance chemical probes. Nat Comm., 4, 2411, (2013)
4. Niidome T, Chijiwa N, Yamasaki T, Yamada K, Mori T, Naganuma T, Utsumi H, Ichikawa K, Katayaama Y, Change in Overhauser Effect-Enhanced MRI Signal in Response to uPA Highly Expressing in Tumor. Chem. Letters 43(7), 999-1001, (2014)
5. Niidome T, Gokuden R, Watanabe K, Mori T, Naganuma T, Utsumi H, Ichikawa K, Katayama Y, Nitroxyl Radicals-Modified Dendritic Poly (L-Lysine) that Images Tumor by Overhauser-Enhanced MRI. J Biomater Sci Polym Ed. 25(13):1425-39., (2014)

〔学会発表〕(計 6 件)

1. Ichikawa K, Imaging in vivo oxidative diseases using OMRI. Conference of Zavoisky Award in Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy September 25-29th Sept. 2012, Kazan, Russia (Invited Lecture)
2. Ichikawa K, Development of Overhauser enhanced MRI for imaging in vivo Physiological function. The 10th International Symposium for Future Drug Discovery & Medical care. Hokkaido University 2-3rd Oct. 2012, Sapporo (Invited Lecture)
3. Ichikawa K, Imaging in vivo oxidative diseases using OMRI. Asia-Pacific EPR/ESR Symposium. 11-15th Oct. 2012 Beijing, China. (Invited Lecture)
4. 市川和洋, 磁気共鳴生理機能イメージング法の開発. 熊本大学イメージングセミナー「MRIで見えること、わかること 磁気共鳴イメージングの先端技術と応用」2013年5月13日. 熊本大学百周年記念館(招待講演)
5. S.Sato, Y. Takeshita, K. Yamada, K. Ichikawa, Redox Molecular Imaging of Mouse Inflammation Model. SFRR12014. 23rd -26th Mar. 2014. Kyoto
6. R. Kobayashi, C. Tamura, K. Ichikawa, Construction of OMRI scanner for imaging redox status of large animal. SFRR12014. 23rd -26th Mar. 2014. Kyoto

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔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

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

### (3)連携研究者

該当なし