

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25750160

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新規生体情報計測法の開発

研究課題名(英文) Development of a Novel Method for Detecting Biological Information Using Hyperpolarized Xenon Magnetic Resonance Imaging

研究代表者

今井 宏彦 (IMAI, Hirohiko)

京都大学・情報学研究科・助教

研究者番号：40506466

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

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(HPXe MRI)を用いた新規生体情報計測法の開発を目指す構想の中で、本研究では特にHPXe MRIの高感度化を中心に、いくつかの要素技術開発を目的とした。その成果として、まずコンパクトなXe偏極システムを構築した。また、生体情報を捉える機能を保持させたXeプローブの開発に向けた基礎検討として、吸着剤溶液中でのHP XeのMR信号観測及びこの系に高感度MRI測定法である化学交換飽和法(CEST) MRIを適用するための理論的・実験的検証を行い、それぞれについて基礎データを得た。

研究成果の概要(英文)：To develop a novel method for detecting biological information using hyperpolarized xenon magnetic resonance imaging (HPXe MRI), the present study focuses on the development of several elemental technologies for high-sensitive HP Xe MRI. Firstly, a compact Xe hyperpolarizing system was developed. To develop a Xe probe that has a function of detecting biological information, MR signals of HPXe in adsorbent solution were measured. Furthermore, the utility of chemical exchange saturation transfer (CEST) technique was theoretically and experimentally validated for further application of high-sensitive MRI detection of the Xe probe.

研究分野：医用磁気共鳴

キーワード：磁気共鳴イメージング 核磁気共鳴 超偏極 分子イメージング

## 1. 研究開始当初の背景

希ガス原子（主にヘリウム-3 及びキセノン-129）は、超偏極と呼ばれる状態にすることで、核磁気共鳴(NMR)の信号強度が飛躍的に向上する。この超偏極希ガスは、気体を磁気共鳴イメージング(MRI)で観測できるため、吸入可能な MRI 造影剤として利用でき、MRI による肺疾患の診断を可能とする新たなツールとして注目され、飛躍的に進歩してきた。これまでにマウスからヒトまで広範囲な対象について様々な研究がなされてきた。

希ガスの超偏極状態の程度は偏極率という指標により定量的に表現される(MR 信号強度は偏極率に比例する)。この特殊な状態は、時間経過とともに通常の状態に変化する。つまり、超偏極状態での高い偏極率は、信号検出不可能なほどまでに低下する。また、その減衰速度は、例えば対象への輸送過程や溶媒への溶解など様々な外因により加速する。

吸入したキセノンガスは、肺空洞部から毛細血管中の血液へと移行し、全身へと運ばれる。ガス状態のキセノン(ガス相キセノン)と組織・血液に溶解したキセノン(溶解相キセノン)は、その NMR スペクトルにおいて異なるピークとして観測される。このため、超偏極キセノン MRI は、肺空洞部の情報だけでなく、肺実質及び肺血流の情報を得ることができる。さらに、血流により脳組織へ移行するため、脳も計測対象となる。しかし、ガス相キセノンの信号強度と比較して、溶解相キセノンの信号強度は極端に弱いことから、超偏極希ガス MRI の利用は、一般的に肺のガス画像からのガスの流れや肺構造の評価が主流となっている。

一方で、ごく最近では、超偏極キセノン MRI の分子イメージング分野への応用が試みられている。この方法では、特定物質をターゲットできる機能を保持させた化合物とキセノン原子との相互作用を利用して、超偏極キセノンを介して間接的に特定物質を検出する、超偏極キセノンの分子プローブとしての利用法である。しかし現段階では、試験管内での基礎検討に留まっている。この方法では、超偏極キセノンを特定の化合物と混合する必要があり、これがキセノンの信号強度低下の要因となるため、生体計測への展開における弊害となっている。

このように、超偏極キセノン MRI は、肺のガス相イメージング以外にも様々な応用が提案されているが、感度不足により生体イメージングへの展開が停滞しており、飛躍的な高感度化の達成が期待されている。

## 2. 研究の目的

高い偏極率のキセノンを生成し、高効率に生体内の対象領域に輸送し、高感度に検出することができれば、超偏極キセノン MRI の飛躍的な高感度化が可能となり、新しい生体情報計測法の展開が期待できる。そこで本研究では、超偏極キセノン MRI の高感度化を目指し、

(1) 高い偏極率のキセノンを生成可能なコンパクトなキセノン偏極システムの構築、  
(2) 生体情報を鋭敏に捉える機能を保持させたキセノンプローブの開発、  
(3) 高感度 MRI 撮像法の開発、を目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) キセノン偏極システムの構築  
高い偏極率のキセノンガスを生成するコンパクトなシステムを構築するため、その設計と制作を行った。偏極装置全体のサイズは、幅：50cm、奥行：50cm、高さ：120cm 以内に収めることとし、下記の要素で構成した。キセノンガス容器、窒素ガス容器、流量制御装置と、ガス配管系、圧力計、偏極容器、偏極容器加熱用ヒーター、偏極容器に印加する磁場発生用コイル、レーザー本体と駆動用電源、レーザー光の軌道調整用及び偏光用光学系、システム制御用 PC。キセノンの偏極率に影響を及ぼす照射軌道、偏極容器の形状、印加磁場、偏極温度、ガス圧力、混合比、流量などを考慮して設計した。

(2) キセノンプローブの開発  
生体情報を捉える機能を保持させるキセノンプローブを開発するため、まずはこの目的に有効な物質を探索し、候補物質を挙げ、これらの物質についてキセノン NMR 信号を観測し、その NMR 特性を評価した。具体的には、吸着剤を利用した機能付加について検討した。実験では、各物質を含む溶液に超偏極キセノンガスを添加し、キセノン NMR 信号強度や化学シフトなどを計測した。

(3) 高感度 MRI 撮像法の開発  
キセノンプローブを用いた生体情報の検出を可能とする MRI パルス系列及び解析手法の検討を行った。上記の吸着剤溶液中では、吸着したキセノン原子と、溶媒中のキセノン原子とで原子の交換が生じる。このような交換現象を利用し、低濃度であっても高感度に溶質物質を検出できる手法として化学交換飽和移動法(CEST)がある。これは近年 MRI の分野で注目されている手法であるが、本手法を吸着剤の検出に利用することを念頭に、その基本原理を理論的、実験的に検証した。

## 4. 研究成果

(1) キセノン偏極システムの構築  
図 1 に製作したキセノン偏極システムの全体像を示す。キセノン偏極に必要な各要素技術を詳細に検討することで、これまで詳細に報告されている偏極システムの中では最もコンパクトなサイズで構築することができた。  
一方で、キセノンの偏極率向上のために混合ガスとして、窒素及びヘリウムガスを利用することが一般的であるが、これによりキセノン濃度が低下し、NMR 信号強度としては減少する。多くの場合、この希釈効果を回避するために偏極後のキセノンガスを冷却する

ことで固化し、分離濃縮したのち再度気化させて利用されている。しかし、この操作は、キセノン偏極率の低下及び連続的に偏極キセノンを供給できないといった問題がある。そこで、混合ガスとしてキセノンよりも沸点の高いガスを利用し、偏極後の冷却温度を調整することでキセノン以外のガスを固化し、キセノンはガスのまま連続的に濃縮、供給する手法を考案し、その有効性を実験的に実証した。従来法との比較から信号雑音比 (SNR) を 2-3 倍に向上することを確認した。今後、上記偏極システムにこの機構を組み込むことで、偏極システムのさらなる改善が可能となる。

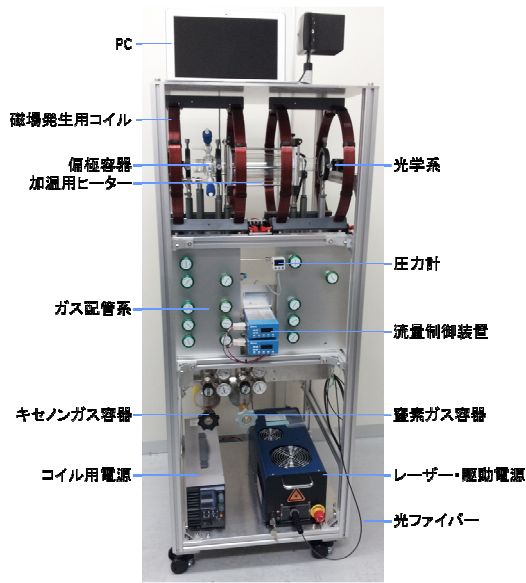


図 1. キセノン偏極システム

### (2) キセノンプローブの開発

吸着剤溶液に偏極キセノンガスを導入しながら磁気共鳴スペクトルを観測すると、吸着したキセノン由来のピーク (吸着相) と溶媒中のキセノン由来のピーク (溶媒相) が異なる共鳴周波数 (化学シフト) として観測され、吸着剤の種類に特異的な化学シフト値及び吸着相と溶媒相との信号強度比として観測された。

これまでに吸着剤にキセノンガスを導入し、吸着相及び周囲のガス相キセノンの信号観測から、吸着剤の特性評価を行う研究は報告されているが、本研究のような溶液中での観測例は無い。今後、さらに詳細な検討が必要であるが、本研究は、これを生体計測におけるプローブとして利用できる可能性を実証するための最初の段階として、吸着相と溶媒相のキセノンの分離観測、また、この特徴が CEST MRI に利用可能であることを示すデータを取得できたと言える。

### (3) 高感度 MRI 撮像法の開発

CEST MRI の理論的、実験的検証は、偏極キセノンと吸着剤溶液の系で検証する前段階として、まずはよりシンプルな系として、グルコースの水溶液について検証した。この系では、グルコースの水酸基の水素原子と水分子の水素原子との化学交換を検出対象とする。CEST 現象における磁化の振る舞いを理論的モデルから数値シミュレーションしたうえで、パルス系列の MRI 装置への実装及び測定を行った。図 2 にグルコースの CEST 信号の一例を示す。CEST MRI の撮像条件や溶質濃度の違いによる CEST 信号の変化について、実験的観測及び理論的側面からも CEST 現象の原理について確認した。

前述のように偏極キセノンの超偏極状態は定常的な状態では無く、NMR 信号強度は時間と共に減少し、その減衰過程は、吸着相と溶媒相でも異なる。グルコースでの検証を基本として、今後は、このようにより複雑な系である偏極キセノンと吸着剤溶液の系で詳細な検証を行う必要がある。

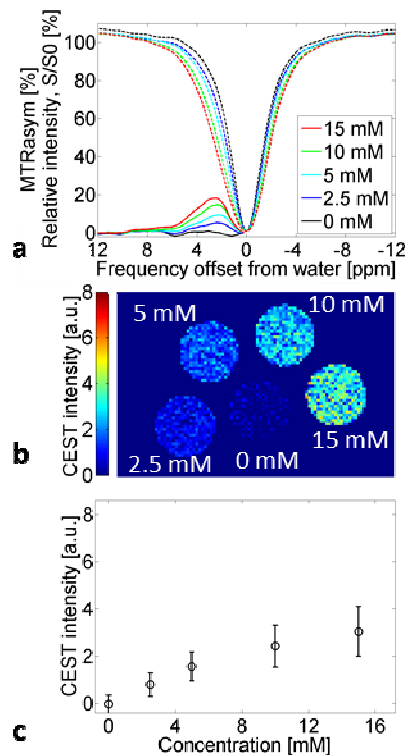


図 2. 濃度 0-15mM におけるグルコース水溶液の (a)CEST 信号、(b)CEST 画像、(c)CEST 効果の濃度に対するプロット

## 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2件)

① Hirohiko Imai, Hironobu Matsumoto, Erika Miyakoshi, Shintaro Okumura, Hideaki Fujiwara, Atsuomi Kimura. Regional fractional ventilation mapping in spontaneously breathing mice using hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  magnetic resonance imaging. *NMR in Biomedicine*. 査読有. Vol. 28, 2015, pp. 24-29. DOI:10.1002/nbm.3222.

② Hirohiko Imai, Atsuomi Kimura, Hideaki Fujiwara. Small animal imaging with hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  magnetic resonance. *Analytical Sciences*. 査読有. Vol. 30, 2014, pp. 157-166. DOI:10.2116/analsci.30.157.

[学会発表] (計4件)

① 木村敦臣、山内紬起子、奥村慎太郎、今井宏彦、藤原英明. 超偏極 Xe MRI による慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の前臨床評価. 第 42 回構造活性相関シンポジウム. 2014 年 11 月 13 日. くまもと森都心プラザ(熊本県熊本市).

② 藤原英明、今井宏彦、武田和行、木村敦臣. 多孔質機能性物質の 1 粒子分析:超偏極  $^{129}\text{Xe}$  を利用した 1 粒子スペクトロスコピーと 1 粒子イメージング. 第 53 回 NMR 討論会. 2014 年 11 月 4 日. 大阪大学コンベンションセンター(大阪府吹田市).

③ 藤原英明、今井宏彦、木村敦臣. 超偏極キセノンガス製造供給装置の開発と応用. 高沸点クエンチガスの利用による偏極装置の高性能化. 日本分析化学会第 74 回分析化学討論会. 2014 年 5 月 24 日. 日本大学工学部(福島県郡山市).

④ 今井宏彦. 海外の最新事情 - ISMRM2013 から. 第 41 回日本磁気共鳴医学会大会超偏極スタディーグループ公開討論会. 2013 年 9 月 19 日. アスティ徳島(徳島県徳島市).

[図書] (計1件)

Atsuomi Kimura, Hirohiko Imai, Hideaki Fujiwara. The Royal Society of Chemistry. *Hyperpolarized Xenon-129 Magnetic Resonance: Concepts, Production, Techniques and Applications*. 2015, pp. 301-316.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

今井 宏彦 (IMAI, Hirohiko)

京都大学・大学院情報学研究科特定・助教  
研究者番号: 40506466