

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19500391
 研究課題名（和文） 消化器疾患におけるレドックス画像化用挿入型OMRI共振器の開発研究
 研究課題名（英文） OMRI resonator for imaging Systema digestorium diseases in animal

研究代表者
 市川 和洋（ICHIKAWA KAZUHIRO）
 九州大学・大学院薬学研究院・准教授
 研究者番号：10271115

研究成果の概要：

本研究では、消化器疾患モデルのレドックス画像化を行うために、生体挿入可能な共振器の開発を行った。共振器方式、コーティング材料を検討した結果、高効率の超小型共振器の製作に成功した。本共振器の有効性は、疑似試料を用いて検証した。また、実験動物代表に挿入後、高感度の局所レドックス画像が得られた。以上の成果により、消化器疾患を対象とする挿入型小型共振器製作の要素技術を確立した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
年度			
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：医用・生体画像、生体レドックス

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。しかし、これまで個体レベルにおいてレドックスを評価する有効な手段は存在しない。

申請者らは、動物個体における生体レドックス計測法の開発をすすめて、OMRI分子イメージング法を開発した。OMRI計測におい

て、動物個体まるごとが共振器内に置かれる空洞型共振器が一般的であるが、十分な画像感度が得られないこと、将来臨床への応用を念頭に置くと、無侵襲的な計測を実現する測定技術が必要である。

最近、我々の研究室と共同研究機関でリング状の共振器（カップリングループ型）共振器が、OMRI計測に有用であることを見いだした。カップリングループ型共振器は、表面型共振器と同等の感度を有し、励起ラジオ波の供給線が不用であるため、自由な配置が可能である。もし、表面型共振器を経口挿入あ

るいは直腸挿入可能な程度まで小型化し、あるいは錠剤のように小型共振器自身を飲み込ませたならば、消化器系のレドックスを内部から計測することが可能であり、個体深部に内側から密着することから、検出感度も維持できると考えた。そこで、生体挿入可能な OMRI 共振器を開発することを目的とした。

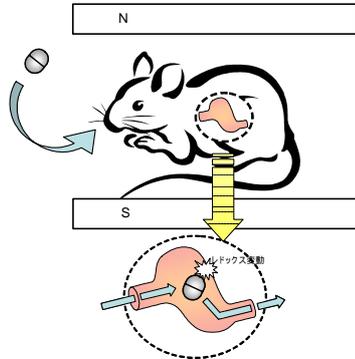


図 開発共振器の使用イメージ

2. 研究の目的

本研究で製作する励起共振器は、非侵襲的に生体に挿入する。従って、1) 共振器の励起方式の検討、2) 共振器の小型化と形状検討、3) 高励起効率の実現、4) 疎水性素材による挿入部回路素子のコーティング条件の検討、5) ファントム用いた適用性の検証、6) 実験動物への応用について検討する。以上の検討に基づき、実験動物レベルで生体挿入可能な OMRI 共振器を製作、有用性を実証することで、挿入型共振器を用いた、低負荷の局所レドックス画像化の要素技術確立・最適化する。

3. 研究の方法

1) 共振器の励起方式の検討

本研究で作成する投与・挿入型共振器では、表面型あるいはカップリングループ型共振器の2励起方式について、操作性と励起効率の観点も加えて性能検討をする。

2) 共振器の小型化と形状検討、高励起効率の実現

本研究では、数 mm 直径と非常に小型になること、飲み込みやすい・挿入しやすい形状にする必要があることから、高い励起効率・感度分布の均一性を維持するには理論的な回路設計が必須である。そこで、回路設計ソフトウェアにより最適な共振器を設計・製作する。

3) 回路素子のコーティング条件の検討

共振器は電気回路であり電気的な絶縁確保等を要することから、生体適合性の素材によりコーティングを行うことが必要である。そこで、生体適合性及び感度の両面から最適なコーティングの検討を行う。

4) ファントム用いた適用性の検証

ラット及びマウスの生体計測を想定して種々サイズの共振器を、まずファントムレベルでの撮像に供する。その後、動物を用いた検討に着手する。

5) 実験動物への応用

既存の共振器を用いて得たレドックス画像と、本研究で開発する共振器で得る画像とを比較し、高感度化・局所情報の抽出性について検証する。以上の結果から、病態モデルにおいて、侵襲操作を要する従来法との比較を行い、本技術を完成する。

4. 研究成果

生体レドックス画像化法であるオーバーハウザー効果 MRI; OMRI では、感度が不十分であり、侵襲的に共振器を対象臓器に密着させることで高感度化を図ってきた。しかし、将来的な臨床応用を念頭に置くと、無侵襲的な計測を実現する測定技術開発が必要である。そこで本研究では、対象疾患として消化器疾患を、共振器導入法として経口あるいは直腸挿入を想定して、オーバーハウザー効果 OMRI において、無侵襲・高感度測定を実現する小型の表面型共振器作製を目的とし、研究方法に示した各項目の検討を行った。

1) 共振器の励起方式の検討

表面型・カップリングループ型を検討したところ、励起効率は、同等であったが、検出感度は後者が優れていた。検出感度の差異は、共振器に用いる金属量に依存した。従って、高感度化には効率的な配線が必要であることが示唆された。

2) 共振器の小型化と形状検討、高励起効率の実現

共振器形状と励起効率については、小型化と共に単位面積あたりの感度は向上し、これは電磁気学的な理論と一致した。

3) 回路素子のコーティング条件の検討

さらに、生体適合性素材によるコーティングを比較検討し、コーティング後も共振器として動作することを示した。その効率は非コーティング時とほぼ同等であった。同共振器を疑似対象物として造影剤を含むゲル中に封入したところ、共振器局所で高感度検出が可能であった(下図)。以上の検討結果から、小型挿入 OMRI 共振器の要素技術確立した。



図 ゲル内に封入した試作共振器の例

4) ファントム用いた適用性の検証

次に、ラット及びマウスの生体計測を想定

して種々サイズの共振器を、まずファントムレベルでの撮像に供した。

開発共振器の感度分布を下図に示す。挿入型共振器は全身型共振器に比べて感度範囲は限られるものの、高効率の画像が得られた。生体を模した形状、緩和時間を有する種々のファントムを作成し、共振器の有用性を理論計算値と実測値の比較解析により行った。その結果、計算値と実測値にはよい一致が見られた。

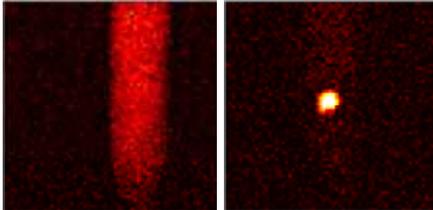


図 挿入型共振器の感度. 疑似試料を用いて、全身型共振器(左)と挿入型共振器(右)の感度を比較した。

5) 実験動物への応用

以前、侵襲的操作を伴う表面型共振器を用いた検討から、胃潰瘍・大腸炎モデルマウス・ラットにおいて、酸化ストレスが惹起され、その産生部位は管腔側よりも粘液層であることが明らかにしていた。そこで、本共振器の有用性を検証する観点から、同疾患モデルを用いて、2種のレドックス感受性造影剤を投与し、無侵襲的画像化を行う本法においても以前と同様の画像が得られるかどうか検討を加えた。その結果、本病態において、管腔側よりも粘液層でレドックス動態が変動しており、以前の結果と一致した。

次に同測定手法を用いて、既存の共振器を用いて得たレドックス画像と、本研究で開発した共振器で得た画像とを比較し、高感度化・局所情報の抽出性について検証を行った。その結果、局所感受性が高いことが示された。以上の結果から、病態モデル(胃潰瘍・大腸炎など)局所において、本手法は侵襲操作を要する従来法と同様のレドックス動態画像が得られたことから、本手法の有用性が示された。

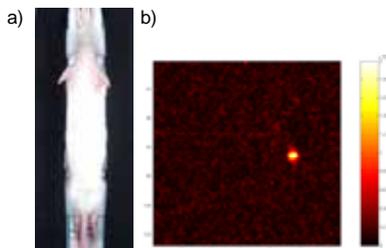


図 挿入型共振器を用いて得られた OMRI 画像. 直腸側より共振器を挿入後ただちに OMRI 撮像を行った。共振器挿入部で顕著な信号が得られた。

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4件)

Ichikawa K, Yamada K, Yasukawa K, Utsumi H. Analysis of in vivo redox status with magnetic resonance technique. Yakugaku Zasshi. 129,3, 273-8.2009

Shiba T, Yamato M, Kudou W, Ichikawa K, Yamada K, Watanabe T, Utsumi H. Analysis of nitroxyl spin probes in mouse brain by X-band ESR with microdialysis technique. J Pharm Sci. 97, 9, 4101-7. 2008

Ichikawa K, Sakabe E, Kuninobu K, Yamori T, Tsuruo T, Yao T, Tsuneyoshi M, Utsumi H. Application of in vivo ESR/spin-probe technique to monitor tumor in vivo in mouse footpad. Antioxid Redox Signal. 9, 10, 1699-707.2007

Matsumoto S, Yamada K, Hirata H, Yasukawa K, Hyodo F, Ichikawa K, Utsumi H. Advantageous application of a surface coil to EPR irradiation in overhauser-enhanced MRI. Magn Reson Med. 57, 4, 806-11. 2007

[学会発表](計7件)

Ichikawa, K. et al Pharmacodynamics of nitroxyl spin probes in in situ rodent liver perfusion system. EPR2007. 2007.5.2. Chicago, USA

Ichikawa, K. et al Simultaneous molecular imaging technique of redox reactions monitored by Overhauser enhanced magnetic resonance imaging with nitroxyl radicals. PSWC2007. 2007.4.25. Amsterdam, Nederland

Ichikawa, K. et al. Magnetic resonance imaging of in vivo redox status. ISESS-SEST 2007. 2007.11.7. Shizuoka, Japan

市川和洋ほか 磁気共鳴法を用いた生体レドックス画像化. 日本薬学会第128年会シンポジウム. 2008.3.28. 横浜.

Ichikawa K et al. Imaging in vivo redox status in tumor using OMRI / nitroxyl spin probe technique. EPR2008. 2008.9.29. Fukuoka

Ichikawa K et al. Imaging in vivo redox status in tumor using OMRI / nitroxyl spin probe technique. SFRBM2008. 2008.11.20. Indianapolis,

USA

市川和洋 他 試料搬送型 OMRI 装置における画像化アルゴリズム. 日本薬学会第 129 年会. 2009.3.27. 京都

〔その他〕

ホームページ等

<http://210.233.60.66/~kaiseki/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

市川 和洋 (ICHIKAWA KAZUHIRO)

九州大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号：10271115

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

山田 健一 (YAMADA KEN-ICHI)

九州大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号：60346806

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