

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590206
 研究課題名 (和文) 磁気共鳴法による生体組織病変検出のための分子イメージングの開発と臨床応用
 研究課題名 (英文) Basic research for molecular imaging of living systems and its clinical application
 研究代表者
 恵良 聖一 (ERA SEIICHI)
 岐阜大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号：30152002

研究成果の概要：生体高分子と水分子間相互作用を反映する「磁化移動効果」を利用した手法を MRI に応用して、非侵襲的に超早期における微小な組織病変検出の可能性を探ることを目的として、本研究を行った。まず合成高分子ゲルを対象とした基礎研究によって、ラジオ波パルス照射部位に依存した構造特異的な MR イメージングを得ることができた。続く乳がん患者乳腺組織を対象とした研究から、組織内の細胞密度情報を反映するイメージング法が確立し、このことから、正常およびがん転移リンパ節の違いを画像として区別できることが明らかになった。さらに肝臓疾患患者の肝組織病変における研究と血液生化学データとの相関解析から、本法がかなり早期の段階で細胞レベルでの病変検出に有用であることが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般

キーワード：磁気共鳴医学，分子イメージング，磁化移動効果，水構造

1. 研究開始当初の背景

研究代表者の研究グループは、1984 年頃より高磁場 NMR 装置を用いて、タンパク質、とくに血清アルブミンの構造転移と機能に関する研究を行ってきた。その際に、NMR スペクトル (MRS) のある特定部位をラジオ波パルス照射することによる、タンパク質より水分子への交差緩和 (スピン拡散による磁化移動) がタンパク質と水分子間相互作用をより反映する NMR パラメーターであることを見い

だし、これを生体系の水構造研究に応用した。その結果、正常組織の水プロトンと腫瘍組織の水プロトンとは、生体高分子との相互作用が大きく異なっていることを見いだした。一方、一般社会では、NMR 装置の臨床応用として NMR-CT すなわち MR イメージングが医学画像診断法の一翼として大きく発展してきたことにあいまって、われわれは 1988 年頃より、交差緩和 NMR パラメーターの MRI への新たな応用開発を模索していた。

その結果、日本磁気共鳴医学会関連の研究者を軸として、松島 秀（当時愛知県がんセンター病院）がおもに MR 臨床機による MR 画像撮像を、紀ノ定保臣（当時京都府立医科大学）が MR パルス系列の新規開発を担当するという共同研究体制を組織し、“磁気共鳴法による病変検出のための分子イメージングの開発とその臨床応用研究”をスタートさせた。

2. 研究の目的

磁気共鳴医学的手法（MRS および MRI）を駆使することによって、基礎医学研究においては「細胞・組織の生理機能発現の可視化」に迫り、一方臨床医学研究においては「組織・臓器病変の非侵襲的な超早期発見・適確な診断法の開発」に結びつけ、健康で豊かな社会の発展に寄与することにある。

すなわち MRS および MRI 装置を研究手法として、生体組織内の「タンパク質-水分子間相互作用の基礎研究」によって新たな細胞・分子イメージング手法の開発を行い、その研究成果の実用的な応用として、生体組織に生じるさまざまな病変のより早期かつ適確な検出法を展開することにある。

3. 研究の方法

① 親水性モノマー（HEMA, GMA, N-VP）と疎水性モノマー（MMA）の合成比を変えて含水量を変化させた（18.4%~83.0%）数種類の鎖状合成高分子ゲルコポリマーを材料とした。

高磁場 NMR 装置（MRS, 9 テスラ）と低磁場 MR 装置（MR 臨床機, 1.5 テスラ）を用いて、合成高分子ゲル内の水プロトンのため緩和時間（ T_1 ）と交差緩和時間（ T_{IS} ）を測定した。

② 生体組織構造を評価する目的として、乳がん患者の乳腺組織を対象とした。

臨床用 MR 機によって、ラジオ波パルス照射有り（ M_s ）と無し（ M_0 ）の画像を撮像し、式 $[(M_0/M_s) - 1]$ によって、計算値として ECR（Equivalent cross-relaxation rate, 等価的交差緩和比）値（%）、計算画像として ECR 画像を得た。

③ ECR 値（%）や ECR 画像がいったい何を、あるいはどのような組織病変を捉えているのかを検討するために、おもに肝臓疾患（肝細胞がん、肝炎、肝硬変など）患者を対象として、組織病変を正常肝と比較検討した。また患者血液生化学データとの相関性も調べた。

4. 研究成果

① MRS と MRI, すなわち高磁場と低磁場の両装置によって得られる結果の整合性・普遍性の評価を、同一試料によって行った。その結果、磁場強度の違う両装置による結果の整合性に問題はなかった。

したがって、これまで積み上げてきた高磁場 NMR 装置で得られた研究成果が、臨床現場で使用されている低磁場臨床機でも応用可能であることが分かった。

② 合成高分子ゲルによる研究から、磁化移動効果発現には、結合水のうちでもとくに束縛水の存在が重要であることが分かった。

③ 合成高分子ゲルおよび乳がん患者組織による研究から、同じオフレゾナンス ECR 画像でも、比較的水シグナルに近い部位の照射画像はおもに水酸基を多く含む細胞成分情報を、遠く離れた部位の照射画像ではおもに高分子量の線維成分を強調した画像が得られることが分かった。

④ 乳がん患者の乳がん組織周辺リンパ節で得られた ECR 値（%）は、対象としたヒトリンパ節内の細胞密度と相関があることが分かり、かつその ECR 値によって正常リンパ節とがん転移リンパ節とを画像的に区別可能であることが分かった。

この研究成果は、細胞診による病理組織検査にたよらずにセンチネルリンパ節の判定に非常に有用であることが示唆された。

⑤ 肝臓組織での ECR 値は、正常肝、肝炎、肝硬変の順で低値を示した。また血液生化学データとの相関では、正常肝では γ -GTP, ALT と、肝炎では血小板数と、肝硬変ではアルブミン値、血小板数, AST, γ -GTP と強い相関を示した。

これらの結果から、ECR 値は肝臓の病態変化を示す特定の血液生化学データと相関することが明らかになり、ECR 値は肝臓の病態変化をより早期に検出し得るパラメーターであることが示唆された。

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 6 件）

① Matsuyama Y, Terawaki H, Terada T, Era S. Albumin thiol oxidation and serum protein carbonyl formation are progressively enhanced with advancing stages of chronic renal disease. Clin Exp

Nephrol 印刷中 2009, 査読有り

② Matsuyama Y, Hayashi T, Terawaki H, Negawa T, Terada T, Okano Y, Era S. Human astrocytes and aortic endothelial cells actively convert the oxidized form of albumin to the reduced form: reduced albumin might participate in redox regulation of nerve and blood vessel systems. J Physiol Sci 59 : 207-215, 2009, 査読有り

③ Era S, Sogami M, Kuwata K. Comparative 1H NMR studies on the structural looseness of the aged (A) and non-aged (N) bovine mercaptalbumin in the alkaline region. Int J Biol Macromol 44: 37-42, 2009, 査読有り

④ Matsushima S, Nishiofuku H, Iwata H, Era S, Inaba Y, Kinosada Y. Equivalent cross-relaxation rate imaging of axillary lymph nodes in breast cancer. J Magn Reson imaging 27: 1278-1283, 2008, 査読有り

⑤ Era S, Matsuyama Y, Terada T, Minami T. Heterogeneity of the redox state of commercial human serum albumin products. FEBS J 275: 209, 2008, 査読有り

⑥ 恵良聖一 生体系の水の緩和時間-高分子存在下での緩和. 日本磁気共鳴医学会雑誌 28: 1-9, 2008, 査読有り

[学会発表] (計 8 件)

① Matsushima S. The correlation between liver function and equivalent cross-relaxation rate. 94th Scientific Meeting of Radiological Society of North America, 2008年12月3日, シカゴ・アメリカ合衆国

② 清水秀年. Equivalent cross-relaxation rateを用いた唾液腺機能評価. 生体医工学シンポジウム 2008, 2008年9月19日, 大阪

③ 恵良聖一. Equivalent cross-relaxation rateと肝機能との相関. 第36回日本磁気共鳴医学会大会, 2008年9月13日, 旭川

④ 松島 秀. Equivalent cross-relaxation rateによる乳癌化学療法の治療評価判定. 第36回日本磁気共鳴医学会大会, 2008年9月13日, 旭川

⑤ Era S. Heterogeneity of the redox state

of commercial human serum albumin. 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, 2008年6月30日, アテネ・ギリシア

⑥ 松島 秀. 肝機能画像としてのEquivalent cross relaxation rate image. 第67回日本医学放射線学会学術集会, 2008年4月4日, 東京

⑦ 恵良聖一. オフレゾナンスMRイメージング法による肝組織病変の評価. 第85回日本生理学会大会, 2008年3月27日, 東京

⑧ Matsushima S. A liver function image by equivalent cross relaxation rate. 20th European Congress of Radiology, 2008年3月10日, ウィーン・オーストリア

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: MR装置による磁化移動効果法と効果比演算を併用した病変異常の早期検出

発明者: 紀ノ定保臣, 松島 秀, 恵良聖一, 長田真二

権利者: 岐阜大学

種類: 特願

番号: 2007-246841

出願年月日: 平成19年9月25日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

報道関係情報:

新聞報道「肝臓がん, 肝硬変 色変化で予兆発見, 岐阜大研究グループ」(読売新聞朝刊, 平成19年5月1日)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

恵良 聖一 (ERA SEIICHI)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 30152002

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

松島 秀 (MATSUSHIMA SHIGERU)

岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号: 70444297

紀ノ定 保臣 (KINOSADA YASUTOMI)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 50161526