

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：37303  
研究種目：基盤研究(B) (一般)  
研究期間：2015～2017  
課題番号：15H03035  
研究課題名(和文) 超高感度技術による生体スピンイメージング装置の開発

研究課題名(英文) High sensitivity spin detection

## 研究代表者

市川 和洋 (Ichikawa, Kazuhiro)

長崎国際大学・薬学部・教授

研究者番号：10271115

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：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バランスを騒擾し、疾患形成・進展に關与していることが明らかとなってきた。生体レドックス計測の有用な手法としてオーバーハウザー効果MRI(OMRI)があるが、生体計測への応用では低磁場機器を用いざるを得ず、感度向上の課題があった。

本研究では、生体レドックス計測の大幅な感度向上のため、低磁場領域における磁化計測に有用な検出技術を用いたOMRI装置システム開発を目的とした。高感度スピン検出器の設置方法・磁気遮蔽方法の検討をおこない、70mm(ラット程度)の検出系を試作し、本システムに導入可能であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In various diseases such as lifestyle diseases, it has become clear that excessive active oxygen production is involved in in vivo redox balance and is involved in disease formation. Although Overhauser effect MRI (OMRI) is a useful method for measurement of biological redox, there was a problem of sensitivity improvement.

In this research, in order to improve the sensitivity of biological redox measurement, we aimed to develop OMRI device system using high sensitive spin detection technique useful in low magnetic field region. Installation method of high sensitivity spin detector, magnetic shielding method was examined, and a detection system of i. d.70 mm was prototyped and it was clarified that it can be introduced into this system.

研究分野：磁気共鳴工学

キーワード：磁気共鳴 スピン 計測 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、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。

我々は、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。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。

これまでに、小動物用の高解像度OMRI装置の開発を進め基本特許を確立し、ベンチャーにより市販化が進められている。また、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。また、前基盤研究(B)の助成を受けて、均一領域250mm球、傾斜磁場コイル均一領域200mm以上の10mTesla磁石装置を開発し、従前の2L程度から10L以上へ均一感度体積の励起共振器を実現することで、ヒトサイズの計測が可能なレドックスイメージングシステム開発を行った。

OMRI計測の本質的課題として、電子スピン励起マイクロ波の体内への透過距離を数cm~数十cm確保するため、5~40mTesla程度の低磁場装置とならざるを得ない。一般に磁気共鳴計測感度は磁場強度の $3/2$ 乗に比例することから、一般的なMRI装置(ヒト用1.5~3Tesla、動物用7~9.4Tesla)と比べてOMRIの基本感度が低い。そこで、これまでも感度の本質的ブレイクスルーを実現する手法について種々模索してきた。

近年開発が行われている磁化計測手法は磁場強度依存性が低く、共振器型検出器の検出感度が低い低磁場領域での微小磁化検出に適している。既に、本計測技術は脳磁計(MEG)、SQUID MRI等の応用が試行されている。そこで、本原理をOMRI装置へ展開することで感度面のブレイクスルーをもたらすものと考え本提案に至った。

## 2. 研究の目的

我々の研究の最終目的は、生体レドックス状態を可視化する臨床機器を開発することである。本研究では、画期的な高感度検出のブレイクスルーを実証・実装し、プロトタイプ機とする。

## 3. 研究の方法

本提案では、開発済みのOMRI磁石系を利用し、1)同磁石系に適した高感度システムの設計・導入、2)電子スピン励起プロセスのための、共振コイル追加による高感度検出阻害の低減・除去、することで、プロトタイプ製作を完了するとともに、3)高感度システムの実験動物への応用、評価・改良、を進めることで、新システムの有用性を実証する。前述のオープン型10mTesla OMRI磁石に高感度機器を組み込んだ場合、MRI撮像としては~0.1Tesla相当、レドックス計測としては~1.0T MRI画像に匹敵する画像取得を目指した。

## 4. 研究成果

最初に、全体計画の中で、1)磁石系に適した高感度検出システムの設計、2)電子スピン励起プロセスのための共振コイル追加による高感度検出システム阻害の低減・除去の検討を行った。1)については、まず使用する磁石形態について、縦型及び横型磁石の適用性について比較検討を行った結果、縦型磁石を選択した。

次に、本形状に即した高感度スピン検出装置を導入し、計測システムの組み立てを行なった。2)については、検出部近傍に約400MHz帯域で50 $\mu$  Tesla程度の誘導次回を形成しうる励起高周波コイルを設置することを目的として、種々サイズ及び形状により設計、及び試作を行った。同コイルについて、励起効率、計測阻害の大小を基準として、電気特性やノイズレベルの比較検討を行ない、25-50 $\mu$  Tesla (1-10W電力投入時)が得られたことから当初目標性能を満たすコイルが得られ、その最適形状、サイズを確定した。また、本系を用いて溶液試料や動物試料での検討に着手し、性能検討を行うとともに改良点の洗い出しを行った。

引き続き、電子スピン励起コイルとグラジオメータ部の相互位置などを含めた構成設計、実機による誘導磁界計測/改良を進めた。まず、高感度検出による磁化検出と通常OMRI装置を用いたMRI測定を比較することで、磁

化計測手法としての優位性について検証した。その結果、設置場所の背景雑音に大きく左右されることが明らかとなったため、客観的な相互比較のための磁気遮蔽法について検討を行った。その結果、パーマロイを素材とする2~3重遮蔽に於いて、両系が同等背景雑音状態になることが明らかとなった。そこで、次にマウスサイズの計測を目的として30mm程度の開口系を有する全身コイルを作成し、磁化計測に基づく性能評価を行った。

以上に基づき、電波遮蔽性能の規格化など、既存システム・データとの定量比較を考慮しつつ本システムの改良を進めた。計測器設置場所が変わり、周囲の電波環境が変更したことから、電波遮蔽状態・性能の検証を行ったところ、従来より背景雑音は低下したものの、使用ラジオ波周波数近辺に強い外来信号があることがわかった。本課題については遮蔽の多重化により解決した。また、長時間滞留型レドックス造影剤である Carboxy PROXYL および CAT-1 を用いて、磁化検出能を評価し、数分~20分程度の計測時間内に、疾患モデルで認められる造影剤濃度変化による磁化変換可能であった。また、汎用的な疾患モデル応用への展開を目指し70mm(ラット程度)の検出系を試作し、本システムに導入可能であることを明らかにした。

以上の開発により、本システム系の電気的性能は当初予想と概ね等しいことが示唆され、本研究を完了した。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計5件)

1. N. Kato, S. Sato, K. Yamada, K. Ichikawa. Imaging Doxorubicin Free Radical in Mice with Overhauser Enhanced MRI and its Tumor Suppression Effect in Mice. *Appl Magn Reson* in press. 2018
2. Scroggins B, Matsuo M, White A, Saio K, Munasinghe JP, Sourbier C, Yamamoto K, Diaz V, Ichikawa K, Mitchell JB, Cherukuri MK, Citrin DE. Hyperpolarized [1-13C]-pyruvate magnetic resonance spectroscopic imaging of prostate cancer in vivo predicts efficacy of targeting the Warburg effect. *Clin Cancer Res*. 2018 Mar 29. doi: 10.1158/1078-0432. In press. 2018
3. S. Yamamoto, T. Watabe, H. Ikeda, Y. Kanai, K. Ichikawa, M. Nakao, K. Kato and J. Hatazawa., Development of a PET/OMRI combined system for simultaneous imaging of positron and free radical probes for small animals. *Med. Physics* 43, 5676-5684 (2016).
4. Y. Takakusagi, K. Inoue, T. Naganuma, F. Hyodo, K. Ichikawa. Effect of ionic interaction

between a hyperpolarized magnetic resonance chemical probe and a gadolinium contrast agent for the hyperpolarized lifetime after dissolution. *J. Magn. Reson.* 270, 157-160 (2016)

5. R. Hata, H. Nonaka, Y. Takakusagi, K. Ichikawa and S. Sando: Design of a hyperpolarized <sup>15</sup>N NMR probe that induces a large chemical-shift change upon binding of calcium ion. *Chem Comm.* 51, 12290-12292 (2015)

### 〔学会発表〕(計6件)

1. Ichikawa K: Development of High Resolution OMRI Scanner for Small Animal imaging. International Conference on Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy and Imaging of Biological Systems, 16 -22, July, 2017, Morgantown WV (invited lecture)
2. Ichikawa K: Development of DNP-MRI scanners at wide frequency range for biomedical application -from skin to large animal-, Molecular Photoscience Research Center International Workshop (MR-THz2016), 8-9<sup>th</sup> Nov 2016 Kobe, Japan (invited lecture)
3. C. Tamura, T. Naganuma, M. Nakao, K. Ichikawa Construction of Double-tuned Resonator for Overhauser MRI. The XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Kyoto Japan, 21<sup>st</sup> 26<sup>th</sup>, Aug 2016
4. Y. Tokunaga, M. Nakao, T. Naganuma and K. Ichikawa Construction of 0.15 Tesla Overhauser enhanced MRI. International Society on Oxygen Transport to Tissue 2016, Chicago USA, 10<sup>th</sup>-14<sup>th</sup>, July, 2016
5. Yoichi Takakusagi, Kaori Inoue, Tatsuya Naganuma, Fuminori Hyodo Kazuhiro Ichikawa. Effect of the ionic charge of gadolinium complex for polarization and spin-lattice relaxation of [13C] hyperpolarized chemical probes after dissolution. 5<sup>th</sup> DNP symposium. Egmond Aan Zee, Netherlands, 31<sup>st</sup> Aug- 4<sup>th</sup> Sep. 2015
6. 田村千尋、長沼辰弥、中尾素直、市川和洋、OMRI 多重共振器の開発、2015年11月、第54回電子スピンサイエンス学会年会

### 〔図書〕(計1件)

1. Tokunaga Y, Nakao M, Naganuma T, Ichikawa K. Construction of 0.15 Tesla Overhauser Enhanced MRI. *Adv Exp Med Biol*. 2017. 393-398

### 〔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：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

市川和洋 ( ICHIKAWA KAZUHIRO )  
長崎国際大学・薬学部・教授  
研究者番号：10271115

##### (2) 研究分担者

安川圭司 ( YASUKAWA KEIJI )  
第一薬科大学・薬学部・准教授  
研究者番号：80372738  
(平成 27 年度)

##### (3) 連携研究者

該当なし

##### (4) 研究協力者

長沼辰弥 ( NAGANUMA TATSUYA )  
日本レドックス株式会社・開発部長

田村千尋 ( TAMURA CHIHIRO )  
九州大学・先端融合医療レドックスナビ研  
究拠点・テクニカルスタッフ

徳永優美 ( TOKUNAGA YUUMI )  
九州大学・先端融合医療レドックスナビ研  
究拠点・テクニカルスタッフ