

令和元年6月25日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15574

研究課題名(和文) 化学交換飽和移動MRIを用いた無侵襲な脳内薬剤濃度画像化技術開発と疾病応用

研究課題名(英文) Development of in vivo drug monitoring procedure using CEST MRI

研究代表者

五十嵐 博中 (Igarashi, Hironaka)

新潟大学・脳研究所・教授

研究者番号：20231128

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的では、標的分子と水のプロトン交換量を画像化する新しい原理に基づいた分子イメージングMRI(CEST MRI)により、脳組織内の薬剤濃度分布を画像化してモニタリングする全く新しい組織薬剤モニタリング手法を開発し、脳梗塞モデル治療効果モニタリングへの応用を行った。CEST MRIを用いることにより、Frufenamic acid (FA)の脳内濃度の経時的な観察が可能となった。薬剤効果の検証に関しては虚血前投与で認められるFAの神経細胞保護効果が虚血導入後投与では減弱しており、これは虚血後のFAの虚血脳への移行が妨げられていることによることが本手法にて確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本手法の開発により、薬剤動態の解析により標的とする組織集積性のもっとも高い薬剤投与方法の個人ごとの評価が可能となり「オーダーメイド投薬」への道が開けると共に、新規治療法の開発への応用等、薬剤治療法の最適化に大きな効果が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Using the principle of chemical exchange saturation transfer MRI (CEST MRI), we developed the newly in vivo drug distribution monitoring procedure in brain. Frufenamic acid was chosen as a target drug because of its protective effect for focal cerebral ischemia on mouse model of cerebral ischemia. The developed procedure, chronological changes of Frufenamic acid distribution in brain could be monitored non-invasively, if Frufenamic acid was administered before ischemia. On contrary, concentration of Frufenamic acid is very low if it was administered after the induction of ischemia, which ceased its protective effect against ischemia. Brain concentration of the drug is fundamental to assess its effect for brain. The developed procedure enables in vivo non-invasive monitoring of the distribution of a target drug.

研究分野：放射線医学

キーワード：MRI CEST 薬剤モニタリング 脳虚血

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

投与薬剤などの数十 nM オーダーの物質の組織分布を MRI で生体にて無侵襲にモニターすることを目的とした研究は、国内・国外とも報告されていない。本研究の目的は、標的分子と水のプロトン交換量を画像化する新しい原理に基づいた分子イメージング MRI (CEST MRI) により、脳組織内の薬剤濃度分布を画像化してモニタリングする全く新しい組織薬剤モニタリング手法を開発し、脳梗塞モデル治療効果モニタリングへの応用を行うことである。

## 2. 研究の目的

現状では組織内薬剤の動態は、動物組織を直接測定する、ないしは当該薬剤の放射性化合物を作成し PET 等でモニタリングする手法でのみ可能であった脳組織薬剤濃度のモニタリングが無侵襲かつ反復測定可能となる。この手法を開発することにより、薬剤動態の解析により標的とする組織集積性のもっとも高い薬剤投与方法の個人ごとの評価が可能となり「オーダーメイド投薬」への道が開けると共に、新規治療法の開発への応用等、薬剤治療法の最適化に大きな効果が期待できる。

## 3. 研究の方法

### 1. 画像処理プログラムの最適化および撮像法(パルス・シーケンス)の最適化

モデル薬剤として溶液での検出可能性が確認されており、申請者らが神経保護作用を発見し、drug repositioning の為の基礎研究を行っている flufenamic acid (FA) を用いる。パルス・シーケンスの飽和パルス最適化(コンピューター・シミュレーションと実際の測定を行い、最も SAR の低い照射パルス形状を算出する。)、画像処理プログラムの静磁場補正・fitting アルゴリズムの最適化を行った。これらの最適化過程においては matlab で作成した自作プログラムを用いた。

### 2. 正常マウスを用いた FA 濃度分布画像の撮像と最適化

実験用 7T MR 装置を用い、最適化された撮像法を用い、FA 経腹腔投与時の C57BL/6 成体マウス脳における薬剤濃度分布マップ作成、経時観測を行い、血中 frufenamic acid の経時変化と比較した。

### 3. 虚血前および後投与時の Frufenamic acid の虚血保護効果の検討と、虚血後 Flufenamic acid 投与時の脳内 distribution の検討。

Flufenamic Acid を虚血前ないしは後に投与した時の虚血保護効果の検討を中大脳動脈閉塞マウスモデルの梗塞体積で検討するとともに、虚血導入後に frufenamic acid が投与された時の distribution を CESAT MRI にてモニターした。

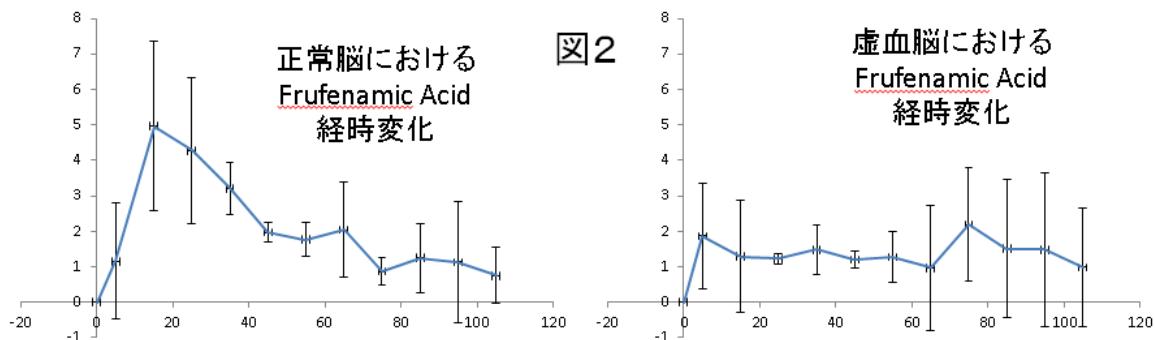
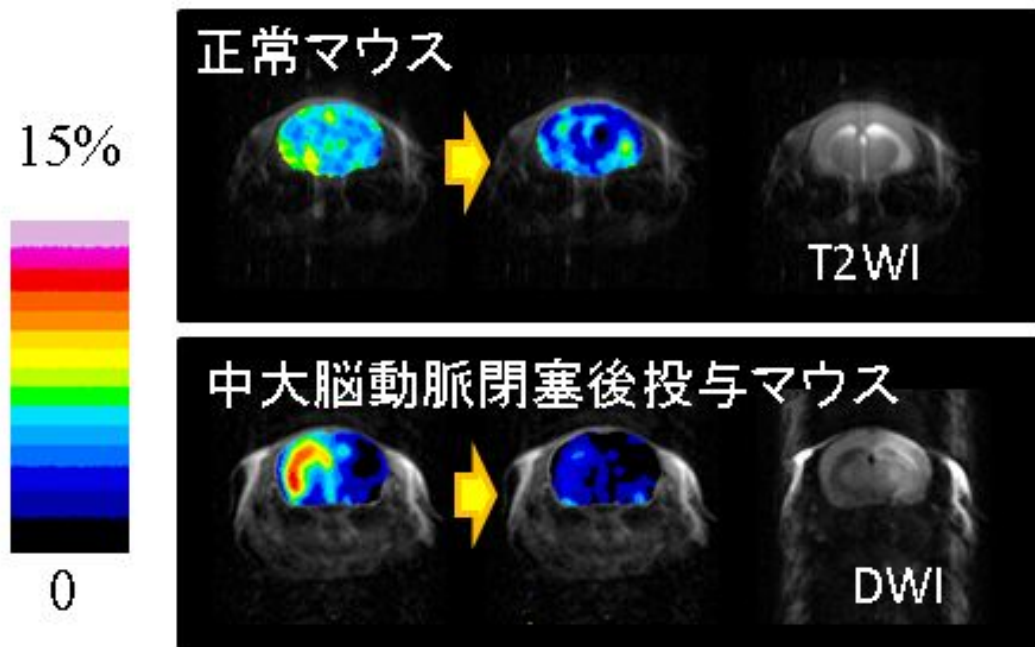
## 4. 研究成果

CEST MRI を用いることで約 10 分毎に Flufenamic acid distribution 画像を得ることが可能であった(図 1)

FA100mg/kg をマウス大腿静脈から 10 分間で投与したところ、脳内 FA 濃度は可及的に上昇し、投与開始 15 分で最大に達し、その後可及的に減少した。全マウスから計算した脳内半減期は 37 分であり、血中濃度の半減期は 28 分であった。このことより、脳内濃度と血中濃度はほぼ並行して推移することが示唆された。次に左中大脳動脈を閉塞することにより、同領域に虚血を作成したマウスに同様のプロトコルにて FA を投与したところ、脳血流が高度に低下した虚血領域における FA の移行は健常側の約 1/6 に減少していた(図 2)

この結果より、昨年度検証した脳梗塞に対する FA の保護効果が虚血前投与に認められるのに対し、虚血後投与では効果が認められなかった理由の一つとして、脳内への FA 移行が虚血領域ではほとんど認められないことが考えられた

図1 CEST画像



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6件)

1. Huber VJ, Igarashi H, Ueki S, Terumitsu-Tsujita M, Nito C, Ohno K, Suzuki Y, Itoh K, Kwee IL, Nakada T. Visualizing the Distribution of Matrix Metalloproteinases in Ischemic Brain Using In Vivo <sup>19</sup>F-Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. Contrast Media Mol Imaging. 2019 Jan 6;2019:8908943. doi: 10.1155/2019/8908943. eCollection 2019.
2. Natsumeda M, Motohashi K, Igarashi H, Nozawa T, Abe H, Tsukamoto Y, Ogura R, Okada M, Kobayashi T, Aoki H, Takahashi H, Kakita A, Okamoto K, Nakada T, Fujii Y. Reliable diagnosis of IDH-mutant glioblastoma by 2-hydroxyglutarate detection: a study by 3-T magnetic resonance spectroscopy. Neurosurg Rev. 2018 Apr;41(2):641-647. doi: 10.1007/s10143-017-0908-y. Epub 2017 Sep 27.

3. Huber VJ, Igarashi H, Ueki S, Kwee IL, Nakada T. Aquaporin-4 facilitator TGN-073 promotes interstitial fluid circulation within the blood-brain barrier: [17O]H<sub>2</sub>O JJVCPE MRI study. Neuroreport. 2018 Jun 13;29(9):697-703. doi: 10.1097/WNR.0000000000000990.
4. Uemura M, Terajima K, Suzuki Y, Watanabe M, Akaiwa Y, Katada S, Okamoto K, Nishizawa M, Igarashi H, Nakada T. Visualization of the Intimal Flap in Intracranial Arterial Dissection Using High-Resolution 3T MRI. J Neuroimaging. 2017 Jan;27(1):29-32. doi: 10.1111/jon.12380. Epub 2016 Aug 11.
5. Shimizu M, Suzuki Y, Yamada K, Ueki S, Watanabe M, Igarashi H, Nakada T. Maturation decrease of glutamate in the human cerebral cortex from childhood to young adulthood: a 1H-MR spectroscopy study. Pediatr Res. 2017 Nov;82(5):749-752. doi: 10.1038/pr.2017.101. Epub 2017 Jul 12.
6. Igarashi H, Ueki S, Ohno K, Ohkubo K, Suzuki Y. Magnetic resonance imaging of neurotransmitter-related molecules. J Nippon Med Sch. 2017;84(4):160-164. doi: 10.1272/jnms.84.160

〔学会発表〕(計 1件)

1. 五十嵐 博中

MMP 特異的 19F トレーサーの開発と虚血性脳血管障害モデルへの応用  
脳卒中学会、2019年3月22日、於 横浜

〔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：  
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：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

- (1)研究分担者 なし
- (2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。