

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：37303

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19381

研究課題名（和文）パルス磁気共鳴法と分子電極を用いた神経伝達プロセス可視化への挑戦

研究課題名（英文）Methods of molecular electrode using magnetic resonance technique

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） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、電子スピンを用いた磁気共鳴法などにより、生物個体における末端刺激の神経伝達についてリアルタイム可視化を実現する新しい計測法を創成することを目的とした。検討項目1）短時間応答計測の実現では、ミリ秒スケール程度での精密なスペクトル応答性を電子スピン共鳴法により測定した。その結果、本時間スケールにおいてスペクトル計測が可能であることを実証した。検討項目2）開発手法の実証研究ではoMRI装置に導入し、1次元電位変化取得を実現した。また、超緩和時間プローブ剤分子の開発では、最適な分子骨格を定めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

電位応答性の分子を用いた磁気共鳴計測法の初期データを得たことは、原理的に生物個体における末端刺激の神経伝達についてリアルタイム可視化、痛みの伝達を始めとする神経刺激・伝達過程へと将来展開するための基盤になり、刺激応答の定量化を通じた医薬品薬効評価手法確立など幅広い波及効果が期待できる。従って、学術的・社会的な意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to create a new measurement method for real-time visualization of neurotransmission of terminal stimulation in living organisms by magnetic resonance method using electron spin.

Projects examined were: 1) In the realization of short-time response measurement: precise spectral response on a millisecond scale was measured by an electron spin resonance method. As a result, it was proved that spectrum measurement is possible on this time scale; 2) oMRI was incorporated to realize 1-dimensional potential change acquisition in the demonstrative research of the development method. The optimal molecular structure of the molecular electrode was defined.

研究分野：医用工学

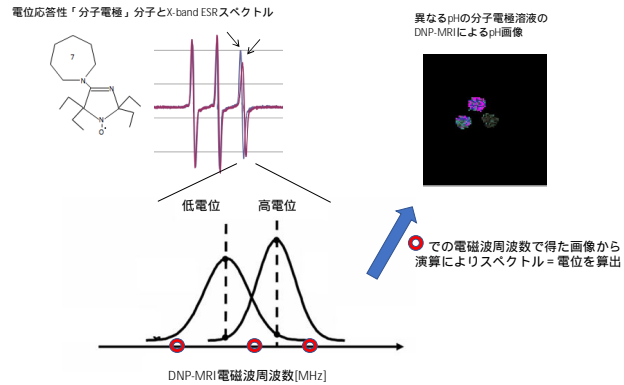
キーワード：電位 イメージング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生物個体における末端刺激の神経伝達は、神経細胞間の電位変化を通じてなされている。その測定手法として、電極法等の既存電位計測法は、侵襲性、プローブ設置部位の計測のみなどの応用制限を有するが、心電図(心臓の電気的活動)は広く用いられている。一方、体全体・深部の神経伝達活動が計測・可視化できれば、その応用範囲は生命現象の理解、神経障害の検出、痛みの伝達可視化や鎮痛作用の薬効評価のみならず、触覚や随意運動全般に関わる。しかし、これまで本目的の計測法の開発は行われておらず、基礎研究および臨床用の計測手法・機器は存在しなかった。

磁気共鳴法は、MRI に代表される通り生体深部の動的な計測が可能である。我々は、電位応答性分子「分子電極」プローブを用いた静的電位の計測を行ってきた(右図)。そこで本手法が高速電位変化に対応しうるならば、上記の神経活動の可視化が可能ではないかと考えた。痛みの伝達を始めとする神経刺激・伝達過程がリアルタイムに可視化できれば、刺激応答の定量化、医薬品薬効評価手法確立につながる。また、生体深部の神経伝達活動全般を、原理的に生体まるごと計測可能な本提案は、上記以外にも幅広い波及効果が期待できると考えた。



2. 研究の目的

本研究は、分子電極(電位応答性の電子スピン含有化合物)を主剤として、電子スピンを用いた磁気共鳴法(電子スピン共鳴法: ESR、動的核偏極磁気共鳴法: μ MRI(DNP-MRI))により、電位変化を高速で計測しうる手法を確立し、生物個体における末端刺激の神経伝達についてリアルタイム可視化を実現する新しい計測法の基盤を創成することを目的とした。

3. 研究の方法

具体的な研究項目は以下の通りである。

1) 短時間応答計測の実現: 高速計測を実現するため、磁場掃引を伴う連続波計測から電位変化に最も鋭敏な励起電磁波周波数1箇所の検出に転換し、電位変化の計測を行う。

検出方法は2種を検討した。第一はESR法であり、受信データ1箇所の変化のみに基づく短寿命スピン計測技術である。ESR法は電子スピン共鳴スペクトルを直接計測する手法である。高速化に優れる一方で低解像度の可能性があった。第二の方法はパルス励起型のOMRI法である。パルス励起OMRIは、電子スピン励起を水素核スピンの変化として間接的に計測する手法であるため相対的に低速になる可能性があるが、解像度が高いと期待できるためである。

2) 開発手法の実証研究: 分子電極による神経伝達プロセスのイメージングは、電極とゲルに包埋した擬似試料を用いて、装置性能評価とともに有効性検証を行った。また、電位応答性、計測可能な時間スケール(緩和時間が関係)の検討から、分子電極として適した骨格の設計・検討を行った。

4. 研究成果

1) 短時間応答計測の実現:

電位応答性造影剤を用いる既往の研究では、平衡状態(電位静止)での電位分布を計測している。本分子が電位的高速変動に応答するか、あるいはそれが可視化できるかなどは報告されていない。我々は電位応答造影剤の応答性が高く、msレベルで電位変化に追従しスペクトル変化していることを初めて見出した(図)。

本データ取得では、ESR装置において最大スペクトル共鳴吸収点に合わせた後、溶液電位を変化させると最大共鳴吸収点から非共鳴吸収へのスペクトル移動を生じることで、信号強度が低下する結果が得られた。

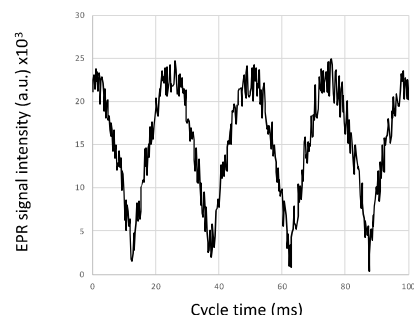


図 電位応答性分子溶液の電位変動によるスペクトル強度の時間変化

従って、本分子が ms レベルの電位変動に応答することを示した。

2) 開発手法の実証研究：

本主剤の oMRI を用いた計測を行った。1)に示した図と同様に、吸収極大では高い信号強度が得られた(図上)。これに対して、吸収位置外では低信号強度を与えた(図下)。従って、電位応答を信号強度の変化として計測できることを示し、1次元電位変化取得を実現した。

スペクトルの狭線幅化による計測感度の向上、電位応答性の向上による電位応答感度の向上が、電位応答分子としての検討課題である。これまでに電子スピン含有化合物では様々な側鎖修飾がなされている。それらのデータを解析すると、電子吸引基の修飾が狭線幅化に、電子供与基の修飾が電位応答性の向上に寄与することがわかった。両要求は相反する性格を有することから、それぞれの感度を勘案して最適な分子骨格を定めた。現時点では実合成に至っていないものの、今後開発を進めていく予定である。

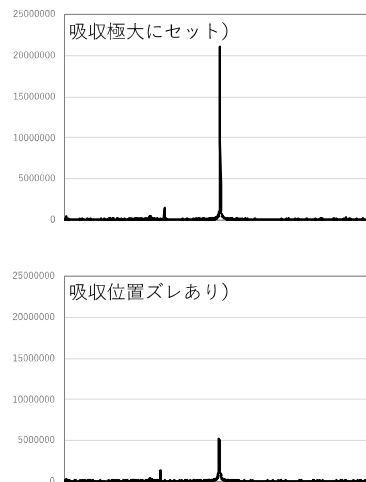


図 電位応答分子のoMRIスペクトル

現時点では実合成に至っていないものの、今後開発を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kato Nao, Sato Suguru, Yamada Ken-ichi, Ichikawa Kazuhiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Imaging Doxorubicin Free Radical in Mice with Overhauser Enhanced MRI and its Tumor Suppression Effect in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Applied Magnetic Resonance	6. 最初と最後の頁 869 ~ 879
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00723-018-1004-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 Method of measuring neurotransmission condition and Apparatus for doing the same	発明者 Kazuhiro Ichikawa	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、16/513104	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----