

平成 22 年 5 月 25 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2008～2009

課題番号：20890173

研究課題名（和文）炭素 13 含有低分子有機化合物による分子イメージング技術の開発

研究課題名（英文）Development of ^{13}C -MR imaging for the molecular imaging with ^{13}C labeled low molecular weight organic compounds.

研究代表者

笹尾 明（SASAO AKIRA）

熊本大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：30508487

研究成果の概要（和文）：

ヒトグリオーマ細胞を移植した重症免疫不全マウスに対して ^{13}C 標識メチオニンを投与したものは腫瘍存在部位に一致して ^{13}C -MRI で高信号域を認めたが、生理食塩水を投与したものは腫瘍に一致した高信号域は見られず、感度中心部のみにおいて ^{13}C 自然含有率の高い皮下脂肪織が描出された。

研究成果の概要（英文）：

Human glioma cell transplanted mice injected with ^{13}C -labeled methionine, ^{13}C -MRI revealed hyperintense area at the tumor sites. In transplanted controls no such area was visualized although there was a weak signal from subcutaneous fat.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,140,000	342,000	1,482,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,140,000	642,000	2,782,000

研究分野：医歯薬学（神経放射線、核磁気共鳴画像）

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：炭素 13、安定同位体、核磁気共鳴画像、メチオニン、脳腫瘍、ヒトグリオーマ

1. 研究開始当初の背景

分子イメージングは、感度の高さから主に核医学的手法が用いられている。メチオニン PET は、現在脳腫瘍の診断を含めて広く使用されているが、専用の施設および機器が必要とされる。超高磁場装置が臨床現場に応用さ

れ、S/N の向上やケミカルシフトの増加による高感度な MR 撮像が可能になってきている。さらに、通常 MRI の対象となるのは生体内に最も多く存在している ^1H であるが、 ^{19}F や ^{31}P なども画像化されてきており、同様に MR 信号が取得可能な ^{13}C でも MRI が可能となって

きている。しかし、現在 ^{13}C -MRI においては強い信号が得られる hyperpolarize 法が主流であり、これにも特殊な機器が必要である。これに対して、 ^{13}C 自体は天然存在比が 1%前後であるため、 ^{13}C で標識された薬剤が組織に取り込まれれば、 ^{13}C を hyperpolarize しなくても高いコントラストで描出可能と考えられた。また、安定同位体で合成した化合物は、核医学で使用される放射性同位体と異なり特殊な装置や機器がなくても比較的長期の保存が可能であり、被曝がなく、臨床用 MRI 装置でも画像化が期待できることが長所と考えられた。我々の教室では、動物実験用 7T MRI 装置を用いて [1- ^{13}C]glucose 投与後のラット脳における ^{13}C chemical shift 画像の撮影に成功しており (Morishita S, et al. Carbon-13 chemical shift imaging of [1- ^{13}C] glucose under metabolism in the rat head in vivo. Radiat Med 1992; 10:94-100) 動物を用いた方法論は確立している。また、我々の施設には臨床用超高磁場 3T MRI 装置が設置されており将来的には ^{13}C MRS や ^{13}C MR 画像化が期待される。最近、臨床用 3T MRI 装置で ^{13}C MRS が可能な頭部用コイルが開発され (Klomp DWJ, et al. Sensitivity-enhanced ^{13}C MR spectroscopy of the human brain at 3 Tesla. Magn Reson Med 2006; 55:271-278) 人の脳におけるグルコース代謝を in vivo で観察することが可能になっている。今後超高磁場 MRI 装置による ^{13}C MR 画像の基礎的、臨床的研究が世界的に発展していくことが予想される。

2. 研究の目的

安定同位元素である ^{13}C で標識されたアミノ酸の一種であるメチオニンを用いて、超高磁場 MRI 装置による腫瘍の画像化基礎技術の開発を行うことである。

3. 研究の方法

(1) 動物資料の作成

6週齢の SCID マウスの背部皮下 2ヶ所にヒトグリオーマ細胞を移植した。2週経過し腫瘍が十分発育したのを確認後、 ^{13}C で標識されたメチオニン 10mg/ml 1ml (薬剤投与群)、生理食塩水 1ml (コントロール群) を腹腔内に 1日 (1回) 投与したものと 6日間 (1日 1回計 6回) 投与したものをそれぞれ最終投与 1時間後に安楽死させ、撮像まで -80 で凍結し試料とした。

(2) ^{13}C -MR imaging

MRI 4.7T JASTEC Horizontal NMR magnet を使用。 ^1H 共鳴周波数 200.6MHz、 ^{13}C 共鳴周波数 50.4MHz にて観測を行った。コイルは直径 1インチ 3回巻きの ^{13}C 表面コイルにて ^{13}C 及び ^1H 撮像を行った。 ^{13}C 撮像時には表面コイルを腫瘍表面に接するように配置し (Fig.1) 以下のスピンエコー系のパルスシーケンス (Fig.2) にて撮像を行った。



コイル
設置状況

Fig.1



パルスシーケンス Fig.2

90°パルス、180°パルスは 300 μs 持つ Gaussian パルスを用いた。スライス選択の傾斜磁場は 90°パルス印加時に 0.072 Gauss/cm、180°パルス印加時に 0.036 Gauss/cm を使用した。FOV は 20×20cm に設定し、位相エンコードを 1 ステップ 0.078 Gauss/cm で 64 ステップ、読み出し傾斜磁場 4.089 Gauss/cm 3 ms で撮像した。TE=7.8 ms、TR=200 ms、128 回積算、撮像時間 60 分。

4. 研究成果

- (1) ^{13}C メチオニン投与による急性中毒症状や中毒死は見られなかった。
- (2) コントロールのマウスにおける ^{13}C -MRI では、天然存在の ^{13}C を多く含む皮下脂肪織がコイルの感度中心部のみで淡い高信号域として描出された (Fig.3)。
- (3) ^{13}C メチオニンを1日投与(1匹)・6日投与(1匹)したものともに腫瘍存在部位に一致して2ヶ所に ^{13}C -MRI で高信号域を認めた (Fig.4a, 4b)。また、 ^{13}C -Spectroscopy では、脂肪酸のメチレンからの信号に近接して、 ^{13}C で標識されたメチオニンのメチル基のものと思われる信号をとらえた (Fig.5)。

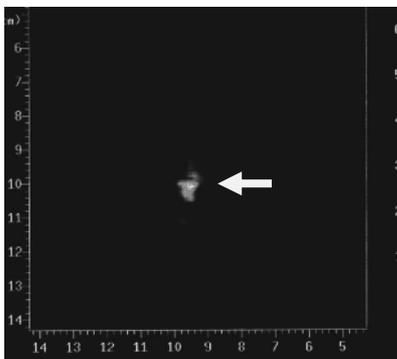


Fig.3

コントロールマウスの ^{13}C -MRI 皮下脂肪織がコイルの感度中心部のみで淡い高信号域として描出された。

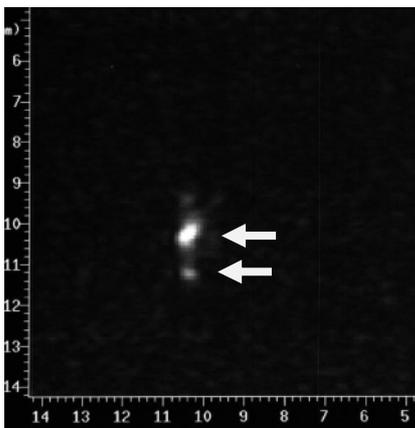


Fig.4a

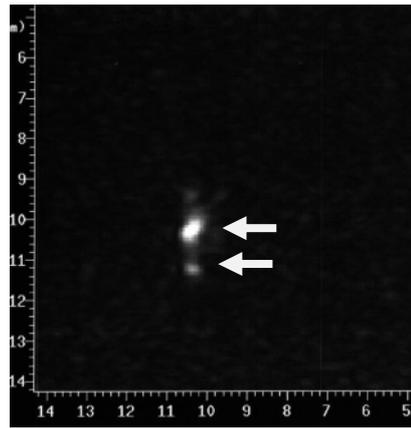


Fig.4b

^{13}C 標識メチオニン投与マウスの ^{13}C -MRI 腫瘍存在部位に一致した2ヶ所に ^{13}C -MRI 高信号域を認めた。Fig. 4a は ^{13}C 標識メチオニンを1回投与しマウス、Fig. 4b は6回投与したマウスの ^{13}C -MRI。6回投与したほうの画像が、信号/ノイズ比が改善している。

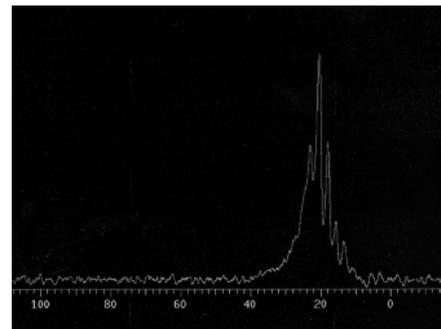


Fig.5

^{13}C -Spectroscopy

^{13}C の天然存在比が比較的高い皮下脂肪の脂肪酸メチレンからの信号に近接して、 ^{13}C で標識されたメチオニンのメチル基由来と思われる強い信号が観測された。今後有機物質の構造内での ^{13}C 標識位置を変えることで脂肪酸内のメチル基と異なったケミカルシフトとなり信号を分離できるようになるのと同時に、比較的大きな分子量をもつ構造内でさまざまな位置に ^{13}C を標識することによってケミカルシフトの組み合わせで複数の構造を非侵襲的に認識し分布を画像化できる可能性がある。このことにより、生体での経時的变化を観察することができるようになるに加え、将来的には人体応用も可能になるとと思われる。

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)

[学会発表](計2件)

日本神経放射線学会

2009年2月4日(水)

茨城県水戸市千波町2078-1

水戸プラザホテル

「動物実験における炭素 13 標識メチオニンの画像化技術の開発」

北米放射線学会

2009年11月29日~12月4日

アメリカ イリノイ州シカゴ

マコーミックプレイス

「Development of ^{13}C Chemical Shift MR Imaging for the Depiction of Gliomas Enriched with ^{13}C -Labeled Methionine at 4.7T」

6. 研究組織

(1)研究代表者

笹尾 明 (SASAO AKIRA)

熊本大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：30508487

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

研究者番号：