

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07713

研究課題名（和文）MRリンパシステムイメージングに向けたナノ材料-環状錯体複合型造影剤の開発

研究課題名（英文）Gadolinium-conjugated nanoparticles for magnetic resonance lymphatic system imaging

研究代表者

松本 知博（Matsumoto, Tomohiro）

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・准教授

研究者番号：30710983

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：MRリンパシステムイメージングを可能にするためには、生体適合性の高いナノ材料と体内に蓄積しにくい環状型Gdの複合型造影剤が必要である。そこで我々は、ND-環状型Gd錯体複合体MRI造影剤（Gd-DOTA-CND）を作製した。この作製したGd-DOTA-CNDが水中で分散していることを確認した。Gd-DOTA-CNDがT1値、T2値とも既存の造影剤より高い値を示していることが分かった。Gd-DOTA-CNDを投与したウサギMRリンパシステムイメージング撮像試験で膝窩リンパ節が良好に描出された。投与から7日間の観察でウサギの一般状態に問題はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、これまで困難であったMRリンパシステムイメージングを臨床応用するために、ND-環状型Gd錯体複合体MRI造影剤を独自技術で開発することを目的に行われた。本研究により、ウサギ膝窩リンパ節の良好な描出に成功はした。しかし、それより中枢側のリンパ管までははっきりと描出はできなかった。このため、MRIの撮像方法を含め、さらに検討しなければならない項目があると考え、より良好なリンパシステムの描出ができれば、可視化困難なリンパシステム異常（リンパ節転移、リンパ浮腫、リンパ漏など）をMRIで描出できる可能性がより高まると考える。

研究成果の概要（英文）：In order to enable MR lymphatic system imaging, a contrast agent consisting of a highly biocompatible nanomaterial and macrocyclic Gd that does not easily accumulate in the body is required. We have therefore prepared a Gd-DOTA-CND, which is an ND-macrocyclic Gd complex MRI contrast agent. We confirmed that the prepared Gd-DOTA-CND was dispersed in water, and that both T1 and T2 values of Gd-DOTA-CND were higher than those of existing contrast agents. The popliteal lymph node was well delineated in a rabbit MR lymphatic system imaging study. The general condition of the rabbits was uneventful during the first 7 days after administration of Gd-DOTA-CND.

研究分野：Interventional Radiology

キーワード：Interventional Radiology Lymphatics Nanotechnology MRI Contrast agent

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

リンパシステムは体中に張り巡らされたリンパ管とリンパ節とから主に構成される。リンパシステムは、循環器系の一部であるとともに免疫系の重要な装置でもある。リンパシステムの構造や機能を直接的あるいは間接的に変化させる疾患は外傷、感染、悪性腫瘍、先天性疾患や医原性など多岐に及ぶ。しかし、これらの病態が、明らかでないものが現在でも多い。健常時並びに病的状態におけるリンパシステムの解剖学的・生理学的意義を解釈するために、様々な非侵襲的手法が用いられてきたものの、低侵襲で簡便なリンパシステムイメージング技術は未確立である。その中で、磁気共鳴画像法 (MRI) によるリンパシステムの画像化 (MR リンパシステムイメージング) が、有望視されている。しかし、MRI の診断能を向上させるために用いられるガドリニウム (Gd) 造影剤を用いても、リンパシステムの異常を高精細に画像化するには、不十分な状況にある。そのため、ナノスケールの粒子を皮内注射すると、間質からリンパシステムに輸送されることを応用して、ナノ材料 MRI 造影剤の開発が行われてきた。しかし、ナノ材料の安全性の課題から、これまでのナノ材料 MRI 造影剤は実用化に至っていない。

また一方、Gd 造影剤の体内蓄積、特に脳内蓄積が報告されている。Gd 造影剤は、構造から線状型と環状型に分類されており、環状型より線状型が脳内に蓄積しやすいとされている (Kanda T, et al. Radiology, 2015)。

以上から、MR リンパシステムイメージングを可能にするためには、生体適合性の高いナノ材料と体内に蓄積しにくい環状型 Gd の複合型造影剤が必要である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、MR リンパシステムイメージング確立のため、ナノダイヤモンド-環状型 Gd 錯体複合体 MRI 造影剤を開発することである。この開発によって、これまで困難であった MR リンパシステムイメージングを日常臨床で可能にするを目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) ND-環状型 Gd 錯体複合体 MRI 造影剤の作製および物性評価

直径 5 nm 程度の高分散 ND 粒子に対して、環状構造を有するガドリニウム錯体 (Gd-DOTA) を複合する。ND 粒子が表面に有する水酸基 (-OH) と、キレート錯体の有するカルボキシル基 (-COOH) を脱水縮合によりエステル化することで、Gd-DOTA を担持した ND 粒子 (Gd-DOTA-CND) を作製した。また、作製した Gd-DOTA-CND 粒子について化学解析を実施して化学構造を同定するとともに、粒径分布測定による水中での分散性評価を実施した。

#### (2) ND-環状型 Gd 錯体複合体造影剤の緩和時間短縮作用確認試験

ND-環状型 Gd 錯体複合体造影剤をスクリー管に入れ、in vitro で 3T-MRI 装置で撮像した。3T-MRI 装置は Ingenia 3.0T (Philips) を用い、T1 強調画像で撮像する。ND-環状型 Gd 錯体複合体造影剤と既存 Gd 錯体造影剤である Gd-DOTA の造影能の比較を行う。緩和時間短縮作用の比較は、それぞれの信号強度、T1 値と T2 値の測定をすることによって行った。

#### (3) ウサギ MR リンパシステムイメージング撮像試験と安全性評価

MRI 装置は上記と同様の 3T-MRI を用いる。ウサギを検査台に固定し、表在コイルを用いて、ウサギ 2 羽で、enhanced 3D T1 high-resolution volume excitation with fat saturation (e-THRIVE) を用いた T1 強調画像で撮像を行う。両側足背部に純水で 2 mM に調整した ND-環状型 Gd 錯体複合体造影剤をそれぞれ 0.05 ml を皮内注射し、注入後 5 分後から 5 分間隔で 30 分後まで撮像した。

投与後 7 日間の一般状態観察、体重、摂餌量を確認して安全性を評価した。

### 4. 研究成果

#### (1) ND-環状型 Gd 錯体複合体 MRI 造影剤の作製および物性評価

作製した Gd-DOTA-CND 粒子懸濁液を -85 °C の真空環境下で凍結乾燥したのちに、得られた粉体をフーリエ変換赤外分光光度計で化学解析した (図 1.1)。その結果、作製した Gd-DOTA-CND では、Gd-DOTA を付加する前の CND 粒子には存在しなかった DOTA 由来のピーク (C=O, C-O) が生じており、DOTA の表面修飾には成功していることが確認できた。

また、同様に Gd-DOTA-CND の粉体を X 線光電子分光装置 (XPS) で化学分析することで、Gd 由来のピークも 145 eV 付近で確認でき (図 1.2)、DOTA とのキレート錯体形成を通じて CND 粒子の表面に Gd が担持されていることが示された。

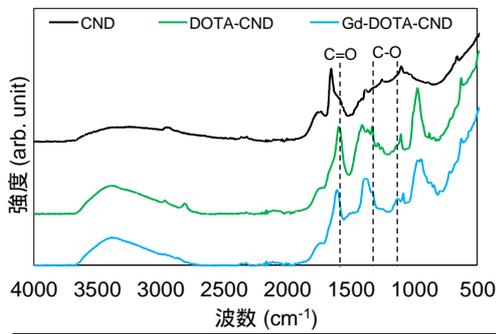


図 1.1 FTIR による化学構造解析

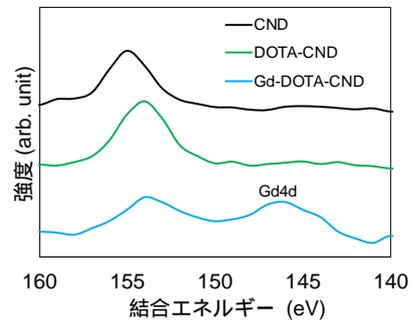


図 1.2 XPS による化学組成解析

次に、Gd-DOTA-CND 懸濁液を動的光散乱装置 (DLS) で分析することで、水中における作製粒子の分散状態を評価した (図 1.3)。その結果、Gd-DOTA-CND 粒子は表面修飾に伴い CND 粒子の状態に比べて水中での粒径分布が大きい方へシフトしているものの、組織液中でリンパ系に選択的に取り込まれて適切に腎排泄されるために必要な粒径である 3-10 nm を十分に満たす範囲で分布していることがわかった。また、目視においても図 1.4 のように非常に分散性が高い様子が確認でき、凝集塊を水中で形成する様子は全く見られなかった。

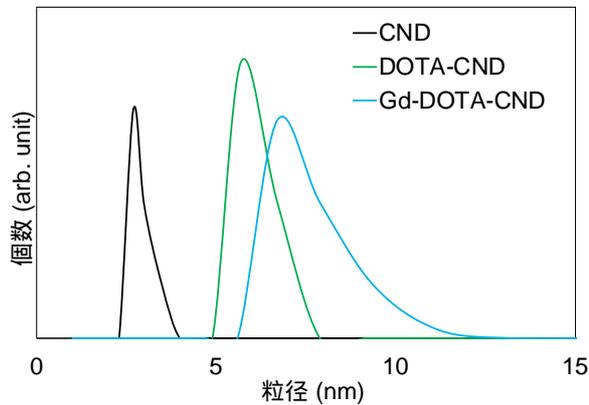


図 1.3 DLS による粒径分布測定

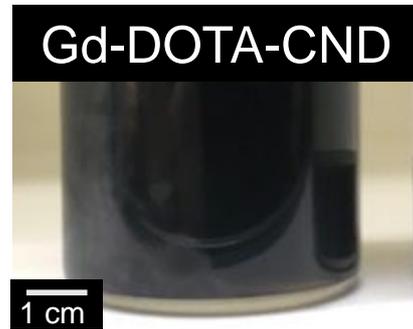


図 1.4 Gd-DOTA-CND 懸濁液

(2) ND-環状型 Gd 錯体複合体造影剤の緩和時間短縮作用確認試験  
Gd-DOTA-CND が T1 値、T2 値とも既存の造影剤より高い値を示していることが分かった (図 2)。

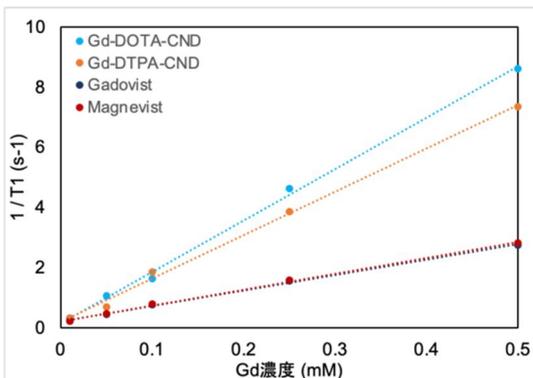


図 2.1 T1 値

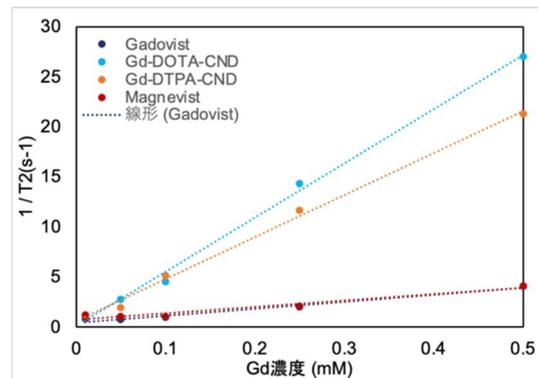


図 2.2 T2 値

(3) ウサギ MR リンパシステムイメージング撮像試験と安全性評価

膝窩リンパ節が明瞭に造影されることが分かった(図3).

投与から7日間の観察で一般状態に問題はなかった. 体重減少するウサギはなかった.



図 3.1 造影前

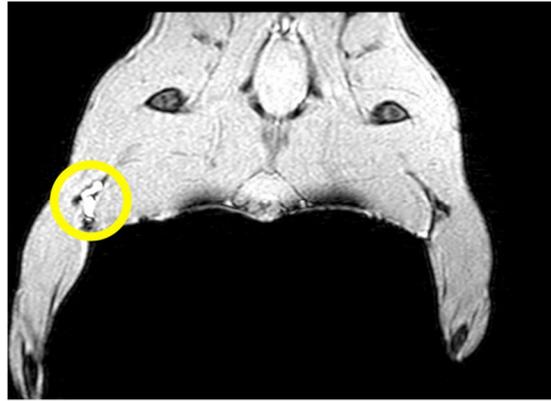


図 3.2 造影後

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Matsumoto Tomohiro, Endo Kazuyuki, Yamamoto Shota, Suda Satoshi, Tomita Kosuke, Kamei Shunsuke, Hasebe Terumitsu, Awai Kazuo, Osaragi Kensuke, Yoshimatsu Rika, Yamagami Takuji	4. 巻 95
2. 論文標題 Dose length product and outcome of CT fluoroscopy-guided interventions using a new 320-detector row CT scanner with deep-learning reconstruction and new bow-tie filter	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The British Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 ---
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1259/bjr.20211159	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 -
1. 著者名 Matsumoto Tomohiro, Yoshimatsu Rika, Miyatake Kana, Yamanishi Tomoaki, Yamagami Takuji	4. 巻 31
2. 論文標題 Computed tomography-guided percutaneous biopsy for retroperitoneal lesions: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Minimally Invasive Therapy Allied Technologies	6. 最初と最後の頁 1000 ~ 1007
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/13645706.2022.2094710	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 -
1. 著者名 Nishimori Miki, Iwasa Hitomi, Miyatake Kana, Nitta Noriko, Nakaji Kosuke, Matsumoto Tomohiro, Yamanishi Tomoaki, Yoshimatsu Rika, Iguchi Mituko, Tamura Masaya, Yamagami Takuji	4. 巻 36
2. 論文標題 18F FDG-PET/CT analysis of spread through air spaces (STAS) in clinical stage I lung adenocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 897 ~ 903
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-022-01773-1	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 -
1. 著者名 Matsumoto Tomohiro, Yoshimatsu Rika, Osaki Marina, Miyatake Kana, Yamanishi Tomoaki, Yamagami Takuji	4. 巻 47
2. 論文標題 Computed tomography-guided single celiac plexus neurolysis analgesic efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Abdominal Radiology	6. 最初と最後の頁 3892 ~ 3906
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00261-022-03670-7	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10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Matsumoto T, Yoshimatsu R, Yamanishi T, Yamagami T.
2. 発表標題 CT-guided biopsy for retroperitoneal lesions: A systematic review and meta-analysis.
3. 学会等名 JSIR, ISIR & APSCVIR2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Osaragi K, Matsumoto T, Nagata J, Suzuki T, Hasebe T, Noda Y, Yamagami T.
2. 発表標題 PTO for stromal varices using a microballoon catheter with systemic drainage vein compression.
3. 学会等名 JSIR, ISIR & APSCVIR2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshimatsu R, Hamada R, Osaragi K, Osaki M, Togami K, Yamanishi T, Matsumoto T, Yamagami T, Ito H, Hyodo M.
2. 発表標題 Macroglossia due to venous malformation.
3. 学会等名 JSIR, ISIR & APSCVIR2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsumoto T, Yoshimatsu R, Osaki M, Yamagami T.
2. 発表標題 Computed tomography-guided percutaneous biopsy for retroperitoneal lesions: a systematic review and meta-analysis
3. 学会等名 CIRSE2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾崎マリナ, 松本知博, 大谷理美, 岩村真実子, 砥上幸樹, 柴田純季, 吉松梨香, 宮武加苗, 山西伴明, 杉本裕紀, 福原秀雄, 井上啓史, 山上卓士
2. 発表標題 骨盤動静脈奇形に対するTAE施行前後で症状とMRI所見に改善が見られた1例.
3. 学会等名 第 35回中国四国 IVR研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴田純季, 松本知博, 尾崎マリナ, 吉松梨香, 山西伴明, 砥上幸樹, 岩村真実子, 大谷理美, 井上啓史, 前田長正, 山上卓士
2. 発表標題 尿管動脈瘤に対してステントグラフト留置を施行した2例
3. 学会等名 第32回日本救急放射線研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大佛 健介, 川島 佑太, 杉村 朋子, 野田 能宏, 松本 知博, 山上 卓士 .
2. 発表標題 肝門部胆管癌術後に生じた固有肝動脈出血に対してVIABAHN留置後十二指腸内腔にVIABAHN migrationした 1 例.
3. 学会等名 第59回日本腹部救急医学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉松梨香, 岩村真実子, 尾崎マリナ, 大谷理美, 松本知博, 山西伴明, 辛島尚, 井上啓史, 山上卓士
2. 発表標題 腎嚢胞經由で凍結療法を施行した腎癌の1例.
3. 学会等名 第1回日本アブレーション研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tomita K, Matsumoto T, Yamamoto S, Suda S, Hashida K, Kamei S, Nakayama M, Hasebe T.
2. 発表標題 Lymphangiography via the popliteal lymph node in a rabbit VX2 thigh tumor model.
3. 学会等名 CIRSE 2021 (Cardiovascular & Intervention Radiological Society of Europe) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富田康介, 松本知博, 山本章太, 大佛健介, 須田慧, 橋田和靖, 亀井俊佑, 中山正光, 今井裕, 長谷部光泉.
2. 発表標題 ウサギ大腿 VX2腫瘍モデルにおける経膝窩リンパ節リンパ造影の検討
3. 学会等名 第50回日本IVR学会総会.
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 長谷川直樹、森本耕三	4. 発行年 2022年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 212
3. 書名 気管支拡張症Up to Date	

〔産業財産権〕

〔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
研究 分担者	長谷部 光泉  (Hasebe Terumitsu)  (20306799)	東海大学・医学部・教授    (32644)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	堀田 篤  (Hotta Atsushi)  (30407142)	慶應義塾大学・理工学部（矢上）・教授    (32612)	
研究分担者	富田 康介  (Tomita Kosuke)  (70803485)	東海大学・医学部・助教    (32644)	削除：2024年1月16日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関