

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590203

研究課題名（和文）磁気共鳴法による細胞集団の機能イメージング法への展開と臨床応用

研究課題名（英文）Basic studies and clinical application of off-resonance MR imaging

研究代表者

恵良 聖一（ERA SEIICHI）

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30152002

研究成果の概要（和文）：交差緩和速度（ECR）イメージング（ECRI）を撮像し、ラット摘出 瀹流顎下腺の画像コントラストと組織像とを対比させて検討した。その結果、水の共鳴周波数 から遠い部位を照射したときの MR 画像は細胞外マトリックスを、近い部位を照射したときの MR 画像ではおおむね細胞密度を反映した。続いて肝臓の病態生理と肝機能との相関性を検討した。その結果、正常肝組織では高い ECR 値が、肝炎や肝硬変などの病変部位では低い ECR 値 が得られた。ECR 値と肝機能を表す血液生化学データとはかなりの相関性が認められ、ECR 値は肝細胞の病態変化を検出し得るパラメータであることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Using an equivalent cross-relaxation rate (ECR) imaging (ECRI), we observed the correlation between ECR values and tissue characterization of rat submandibular gland. ECR values at 5 ppm were correlated with cellular density, whereas ECR values at 19 ppm were correlated with the degree of extracellular matrices. The normal organization of liver tissues showed high ECR value, whereas liver tissues with hepatitis or liver cirrhosis showed lower ECR values. Among liver biochemical tests, values for platelet, albumin, bilirubin and ChE were closely related to ECR values. Therefore, ECRI is a potentially useful method for liver function by MRI.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2010 年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 2011 年度 | 800,000 | 240,000 | 1,040,000 |
| 2012 年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 0 |
| 総計 | 3,100,000 | 930,000 | 4,030,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般

キーワード：磁気共鳴医学，MRI，磁化移動効果，分子イメージング，肝機能画像

1. 研究開始当初の背景

現在、磁気共鳴イメージング（MRI）法が日常臨床で威力を発揮しているのは、画像構成のための「パルス系列」の多彩さに起因する。

すなわち用いるパルス系列の相違によって、人体の同一部位の撮像でも「プロトン密度強調画像」、「T₁強調画像」、「T₂強調画像」という全く異なる画像情報を得ることができる。

それら撮像法のうち、我々が見いだした「磁化移動コントラスト法」と呼ばれる MR 画像法は、生体高分子とその周囲の水分子との相互作用を反映する方法として知られているが、今後、組織特異的な分子イメージング法としてその有用性が期待される。しかし残念ながら、得られる MR 画像コントラストが示す物理的意味の詳細については未解明の部分がある。

2. 研究の目的

本研究の目的の一つとして、まず磁化移動法によって得られる画像コントラストの物理的意味・基本原理を解明する。そのためには、非常にシンプルな生体系（ラットの摘出灌流臓器）を用いて解析する。そしてその応用として“細胞・組織の生理機能（はたらき）の動態をイメージングとして捉える”ことをめざし、生体組織内の異常病変の超早期発見や、患者治療中の薬効の評価・判定に少なからず寄与することにある。

3. 研究の方法

本法の方法の特徴として、MR 画像を得る際に、ある特定の周波数領域にラジオ波パルス照射した場合と照射しない場合の MR 画像を撮像し、照射有り (M_s) と無し (M_0) の MR 画像を使って計算画像（交差緩和速度 (equivalent cross-relaxation rate) イメージング (ECRI)) を得るところにある。具体的には磁場強度 1.5 あるいは 3.0 テスラの MR 臨床機 (GE 社製) を用いて、水の周波数 (0 ppm) を中心において、それに近い周波数領域 (5 あるいは 7 ppm) と遠い領域 (19 ppm) をラジオ波で照射し、得られた MR 画像のコントラストを数値化 (ECR 値) して比較検討する。ECR 値は次式で表される。

$$\text{ECR (\%)} = [(M_0/M_s) - 1] \times 100$$

4. 研究成果

(1) 特殊な条件下 (高磁場環境下) における実験系の構築を試みた。すなわち非磁性体による実験動物灌流系を構築し、ラット摘出顎下腺を灌流して MR 臨床機にて撮像した (f_2 照射部位 = 5 ppm, 7 ppm, 19 ppm)。その結果、19 ppm の ECR 画像は細胞外の分子イメージングを提供し、一方 5 ppm の ECR 画像ではおおむね細胞密度を反映した結果が得られた。また顎下腺組織における細胞内外の分泌顆粒の存在、水分量の検出に有効であることも分かった。

(2) 昨年度からの唾液腺を対象とした基礎実験に並行して、一方で臨床応用として乳がんにおける化学療法の治療効果の判定を行った。すなわち乳がん患者 10 例を対象とし

て検討した。その結果、乳がんの術前化学療法における組織病理学的な変化は、形態変化が起こる前段階で細胞成分の減少および線維成分の増加を評価することにより早期治療効果が可能なことが示唆された。

(3) より臨床に特化した研究を進めた。すなわち肝細胞がん患者 48 例の肝組織を対象とし、MR 画像 (Gd-EOB-DTPA 造影剤使用) と肝機能を示す血液生化学データとの相関性を検討した。その結果、肝細胞相画像の造影率は肝機能を示す血液生化学データと良い相関を示した。その意義、重要性として、Gd-EOB-DTPA は血流評価と肝細胞相の評価が可能であるが、本剤を用いた“肝細胞相画像”は肝細胞がんの検出のみならず、肝機能画像、すなわち MR ファンクショナルイメージング法として、肝臓の病態変化を検出し得るパラメータであると考えられ、本法の臨床応用への有用性が示唆された。

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)

[雑誌論文] (計 12 件)

- ① Otsuki J, Nagai Y, Matsuyama Y, Terada T, Era S, The redox state of recombinant human serum albumin and its optimal concentration for mouse embryo culture, *Systems Biol Reprod Med*, 査読有, 59: 53-59 (2013), DOI 10.3109/19396368.2012.727946
- ② Otsuki J, Nagai Y, Matsuyama Y, Terada T, Era S, The influence of the redox state of follicular fluid albumin on the viability of aspirated human oocytes, *Systems Biol Reprod Med*, 査読有, 58: 149-153 (2012), DOI 10.3109/19396368.2012.675004
- ③ 恵良聖一, 松島 秀, MTC の原理から CEST イメージングへ、インナービジョン, 査読有, 9: 25-28 (2012)
- ④ Terawaki H, Matsuyama Y, Matsuo N, Ogura M, Mitome J, Hamaguchi A, Terada T, Era S, Hosoya T, A lower level of reduced albumin induces serious cardiovascular incidence among peritoneal dialysis patients, *Clin Exp Nephrol*, 査読有, 16: 629-635 (2012), DOI 10.1007/s 10157-012-0610-x
- ⑤ Terawaki H, Terada T, Ogura M, Era S, Hosoya T, The elevation of oxidative stress after the great East Japan earthquake, *Clin Exp Nephrol*, 査読有, 16: 816-817 (2012), DOI 10.1007/s 10157-012-0668-5

- ⑥ Terawaki H, Era S, Nakayama M, Hosoya T, Decrease in reduced-form albumin among chronic kidney disease patients: new insights in cardiovascular complication, *Ther Apher Dial*, 査読有, 15: 156-160 (2011)
DOI:10.1111/j.1744.9987.2010.00889.x
- ⑦ Era S, Sogami M, Uyesaka N, Kato K, Murakami M, Matsushima S, Kinosada Y, Comparative intermolecular cross-relaxation studies on human hemoglobin in red blood cells and bovine serum albumin in solution, *NMR Biomed*, 査読有, 24: 483-491 (2011)
DOI: 10.1002/nbm.1612
- ⑧ Yoshioka T, Kimura M, Saito M, Era S, Okano Y, Plk1 is negatively regulated by RNF8, *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有, 410: 57-61 (2011)
DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.05.104
- ⑨ Terada T, Nunomura S, Shimokawa T, Murayama K, Era S, Kondo N, Ra C, Fcepsilon RI-induced mast cell cytokine production critically involves an aspartic acid residue (D234) in the C-terminal intracellular domain of the Fcepsilon RIbeta chain, *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有, 410: 744-748 (2011)
DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.06.030
- ⑩ Era S, Nakamura K, Sogami M, Comparative studies of water structure in copolymer gels and mouse lenses by saturation transfer NMR method, *J Physiol Sci*, 査読無, S258 (2011)
- ⑪ Nakamura K, Sogami M, Era S, Matsushima S, Kinosada Y, Comparative ¹H NMR studies of saturation transfer in copolymer gels and mouse lenses, *NMR Biomed*, 査読有, 23: 584-591 (2010)
- ⑫ Era S, Matsushima S, Sogami M, Kinosada Y, Tissue characterization of biopolymer-water interaction studied by off-resonance MR imaging, *J Physiol Sci*, 査読無, 60: S25 (2010)
- [学会発表] (計 15 件)
- ① Shigeru Matsushima, Correlation of hepatocellular density and the contrast enhance ratio in hepatocellular of the surrounding non-cancerous back ground liver tissue, *Radiological Society of North America 98th Scientific Assembly and Annual Meeting*. 2012 年 11 月 27 日, シカゴ, アメリカ合衆国
- ② 恵良 聖一, Saturation transfer (飽和移動): CEST, APT & MT, 第 40 回日本磁気共鳴医学会大会, 2012 年 9 月 7 日, 国立京都国際会館 (京都市)
- ③ 松島 秀, 細胞外マトリックスの造影効果を考慮した Gd-EOB-DTPA の肝細胞相造影率画像, 第 40 回日本磁気共鳴医学会大会, 2012 年 9 月 7 日, 国立京都国際会館 (京都市)
- ④ Seiichi Era, Intermolecular cross-relaxation rate (ECR) and equivalent CR in protein gel-Basic studies on equivalent CR imaging, 25th International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, 2012 年 8 月 20 日, リヨン, フランス
- ⑤ 恵良 聖一, Serum albumin: Recent progress in the understanding of its structure and pathophysiology, 第 89 回日本生理学会大会, 2012 年 3 月 31 日, 長野県松本文化会館 (松本市)
- ⑥ Shigeru Matsushima, Correlation of hepatocellular density and the contrast enhance ratio in hepatocellular imaging, *The 24th European Congress of Radiology*, 2012 年 3 月 3 日, ウィーン, オーストリア
- ⑦ Shigeru Matsushima, Evaluation of future remnant liver function by the contrast enhanced ratio in hepatocellular imaging, *Radiological Society of North America 96th Scientific Assembly and Annual Meeting*, 2011 年 11 月 29 日, シカゴ, アメリカ合衆国
- ⑧ 松島 秀, Gd-EOB-DTPA を用いた残肝機能の術前評価, 第 39 回日本磁気共鳴医学会大会, 2011 年 9 月 30 日, リーガロイヤルホテル小倉 (北九州市)
- ⑨ Seiichi Era, Characterization of tissue water proton in breast carcinoma studied by an off-resonance MRI, 7th Federation of Asia and Oceania Physiological Sciences, 2011 年 9 月 13 日, 台北, 台湾
- ⑩ Shigeru Matsushima, Preoperative evaluation of future remnant liver function by the contrast enhance ratio in hepatocellular image. *The 23rd European Congress of Radiology*, 2011 年 3 月 5 日, ウィーン, オーストリア
- ⑪ Shigeru Matsushima, The correlation between liver function and contrast enhanced ratio in the hepatocellular image, *Radiological Society of North America 96th Scientific Assembly and Annual Meeting*, 2010 年 11 月 29 日, シカゴ, アメリカ合衆国

- ⑫ 松島 秀, Gd-EOB-DTPA を用いた肝機能画像, 第 38 回日本磁気共鳴医学会大会, 2010 年 10 月 1 日, つくば国際会議場(つくば市)
- ⑬ Seiichi Era, Comparative ¹H NMR studies of saturation transfer in copolymer gels and mouse lenses, 24th International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, 2010 年 8 月 24 日, ケアンズ, オーストラリア
- ⑭ Seiichi Era, In vitro and in vivo characterization of polymer-water interaction studied by an off-resonance MRI - synthetic copolymer gels and breast carcinoma, World Wide Magnetic Resonance 2010 (Joint EUROMAR 2010 and 17th ISMAR Conference), 2010 年 7 月 6 日, フィレンツェ, イタリア
- ⑮ 恵良 聖一, オフレゾナンス MR イメージング法による生体高分子と水分子間の相互作用の研究, 第 87 回日本生理学会大会, 2010 年 5 月 19 日, 盛岡市民文化ホール(盛岡市)

[産業財産権]

○取得状況(計 1 件)

名称: 磁気共鳴イメージング装置及びその作動方法, 画像診断システム並びに診断方法

発明者: 紀ノ定保臣, 松島秀, 恵良聖一

権利者: 岐阜大学

種類: 国際特許

番号: W02009/041534

取得年月日: 2010 年 5 月 28 日

国内外の別: 外国

6. 研究組織

(1) 研究代表者

恵良 聖一 (ERA SEIICHI)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 30152002

(2) 研究分担者

紀ノ定 保臣 (KINOSADA YASUTOMI)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 50161526

(H22→H23: 連携研究者)

松島 秀 (MATSUSHIMA SHIGERU)

愛知がんセンター・遺伝子医療研究部・ポ
ストドクター

研究者番号: 70444297

(H22→H23: 連携研究者)

(3) 連携研究者

村上 政隆 (MURAKAMI MASATAKA)

自然科学研究機構生理学研究所・ナノ形態
生理部門・准教授

研究者番号: 10104275