

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 30 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25400301

研究課題名(和文) PHIP 法のためのパラ水素生成法の開発

研究課題名(英文) Development of the parahydrogen generating system for parahydrogen induced polarisation

研究代表者

藤村 寿子 (Fujimura, Hisako)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90378589

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：パラ水素誘導偏極法(Para-Hydrogen Induced Polarization, PHIP)を用いて超偏極<sup>19</sup>F化合物を生成し、MRI造影剤として利用するための研究を行っている。PHIP法ではパラ水素の偏極を<sup>19</sup>F原子核に移して超偏極<sup>19</sup>F化合物を生成するため、使用する水素ガスはパラ水素の存在比がほぼ100%であることが重要となる。しかしながら、常温の水素ガスは25%のパラ水素と75%のオルソ水素から成るため、短時間で簡便にパラ水素を生成するシステムの開発を行った。

研究成果の概要(英文)：We have been studying to produce hyperpolarized <sup>19</sup>F compound as MRI contrast media via parahydrogen induced polarization (PHIP). Since the parahydrogen concentration in normal hydrogen gas is 25% at room temperature, we must prepare high purity parahydrogen gas in order to hyperpolarize <sup>19</sup>F compound by the PHIP method. Therefore, we constructed the parahydrogen generating system.

研究分野：原子核ハドロン物理学

キーワード：パラ水素 PHIP MRI

### 1. 研究開始当初の背景

現在、医療診断では電離放射線を用いるレントゲンやX線CT、ポジトロン断層法(PET)が画像診断装置として主に利用されている。OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) health data 2012によると、日本の100万人あたりのX線CTの台数は97.3台(2008年の値)で、OECD平均の22.6台を大きく上回り、日本人の病気の早期発見に寄与している。一方で、日本人の医療被曝量は諸外国に比べて飛び抜けて高く、発がんのリスクが高くなっている(図1)。

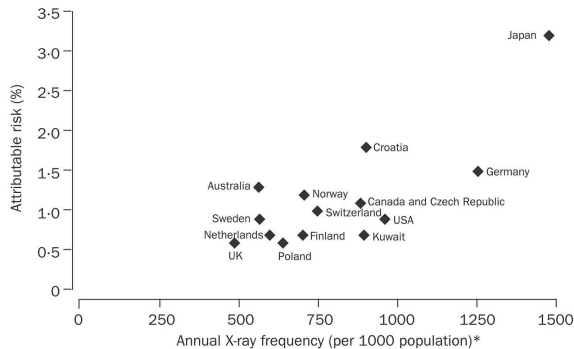


図1 年間X線量に対する医療X線被曝によるがんの危険性

放射線を用いない画像診断装置としては体内の水素原子核 $^1\text{H}$ の核磁気モーメント(NMR)を用いる核磁気共鳴イメージング(MRI)があるが、 $^1\text{H}$ の少ない肺や、高い解像度を必要とする血管や血流のイメージングには向いていない。また、 $^{18}\text{F}$ -FDGを利用してがん病巣を診断するPETのような特徴もない。しかしながら、通常(熱平衡状態)の核偏極度より大きな偏極(超偏極)の原子核を造影剤とすると、従来のMRIの感度を大きく向上させることができ、既に $^{13}\text{C}$ や $^3\text{He}$ を造影剤として利用するための研究が行われている。大阪大学核物理研究センター(RCNP)と神戸常盤大学のグループでは、強制偏極法(Brute Force Method)による大容量超偏極 $^3\text{He}$ ガス生成の確立に向けた研究を行っており、極低温1.2Kの高磁場で、 $^3\text{He}$ と

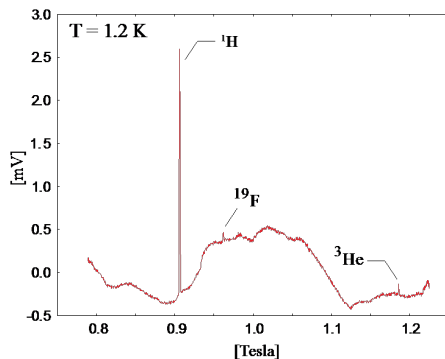


図2 極低温1.2KのNMRスペクトル。磁場0.91Tは $^1\text{H}$ 、0.95Tは $^{19}\text{F}$ 、1.19Tは $^3\text{He}$ からのNMR信号に対応する。

$^{19}\text{F}$ の偏極が確認されている(図2)<sup>[1]</sup>。なお、 $^3\text{He}$ および $^{19}\text{F}$ のNMR信号は $^1\text{H}$ と比較すると小さいが、さらに温度を下げて条件を整えれば偏極度が飛躍的に上がり、大きなNMR信号が得られると期待される。

ここで $^{19}\text{F}$ 原子核に着目すると、磁場1TでのNMRの共鳴周波数は $^1\text{H}$ 原子核に対して約6%しか変わらないため、従来の医療用MRIを大幅に改造せずに $^{19}\text{F}$ 原子核用に変更することができる。OECD health data 2012によると、日本の100万人あたりのMRIの台数は43.1台(2008年の値)で、OECD平均の12.5台を大きく上回っている。既存の医療用MRIを活用できれば、超偏極 $^{19}\text{F}$ 化合物を造影剤としたMRIを容易に普及させることが可能となり、医療被曝の軽減に貢献できる。

### 2. 研究の目的

超偏極させた $^{19}\text{F}$ を含む化合物をMRI造影剤として利用することを目指す。 $^{19}\text{F}$ 原子核は体内にほとんど存在しないため、バックグラウンドが少ないという利点がある。パーフルオロカボン(PFC)や $^{19}\text{F}$ でラベルしたFDG( $^{19}\text{F}$ -FDG)等の超偏極 $^{19}\text{F}$ 化合物を造影剤として用いると、肺映像、がん病巣診断、人工血液による血管イメージ描出などの応用につなげていくこと可能となる。

$^{19}\text{F}$ 化合物の偏極方法としては、パラ水素誘導偏極法(Para-Hydrogen Induced Polarization, PHIP)<sup>[2]</sup>を用いる。PHIP法では、パラ水素から $^{13}\text{C}$ や $^{19}\text{F}$ 原子核に偏極を移して超偏極化合物を生成する。既に $^{13}\text{C}$ 原子核を偏極させる研究<sup>[3]</sup>が行われているが、 $^{19}\text{F}$ 原子核の例は少ない<sup>[4,5]</sup>。

常温の水素ガスは25%のパラ水素と75%のオルソ水素で構成される(図3)が、PHIP法で使用する水素ガスは、パラ水素の存在比ができるだけ大きいことが重要となる。このため、本研究では、PHIP法による超偏極 $^{19}\text{F}$ 造影剤を生成する研究のうち、基礎となるパラ水素生成法の開発を行う。

### 3. 研究の方法

パラ水素は $^1\text{H}$ 原子核2個のスピンの向きが反対方向を向いており、オルソ水素は同じ方向を向いている。図3から分かるように、常温の水素ガスは25%のパラ水素と75%のオルソ

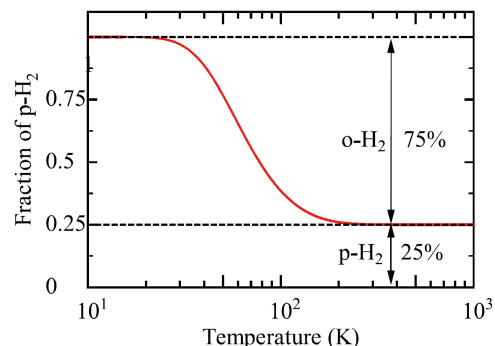


図3 パラ水素存在比の温度依存性

水素で構成されるが、低温にするとオルソ水素からパラ水素に転換が起こり、パラ水素の存在比が大きくなる。この転換は時間がかかるが、常磁性体の触媒を用いると促進することができる。これらを踏まえて、短時間で簡便にパラ水素の存在比がほぼ 100%の水素ガスを生成するシステムを構築する。

生成したパラ水素の存在比の測定には、RCNP のガスクロマトグラム<sup>[6]</sup>を用いる。通常のガスクロマトグラフでは、カラムを常温よりも高い温度にしてガスの成分を同定・定量するが、パラ水素とオルソ水素をそれぞれ同定するためにはカラムを窒素温度程度の低温にする必要があり、特殊な装置となっている。なお、パラ水素はオルソ水素よりエネルギー的に安定なため、極低温でパラ水素にした後、常温にしてもオルソ水素への転換は自然には起こらないので、和歌山県立医科大学のパラ水素生成装置で生成するパラ水素を常温にしてRCNPまで輸送しても問題ない。

パラ水素生成装置で生成したパラ水素の存在比を測定し、装置の改良や、触媒の選定、および作成時の最適なパラメータを探索する。

#### 4. 研究成果

触媒下に水素ガスを保持するための触媒セルと、触媒セルを極低温にするための GM 冷凍機と真空槽などから構成されるパラ水素生成装置を構築した(図 4)。GM 冷凍機は 16 K まで冷却できるが、20K 以下の低温ではパラ水素の存在比が 99.9%以上になる一方で、三重点(13.8033K, 0.07 気圧)に近く圧力によっては水素が液化してしまう。このため、液化を防いでガスの状態を維持するための温度コントロールシステムを準備した。また、生成時の圧力や温度などをモニターし、制御するためのシステムも構築した。

パラ水素生成装置で生成した水素ガスの存在比を、RCNP のガスクロマトグラフを用いて測定し、触媒セルの改良や触媒の選定、生成時の温度等を調整した。図 5 は触媒 FeO(OH)、パラ水素生成時の温度 22 K、圧力



図 5 パラ水素生成装置

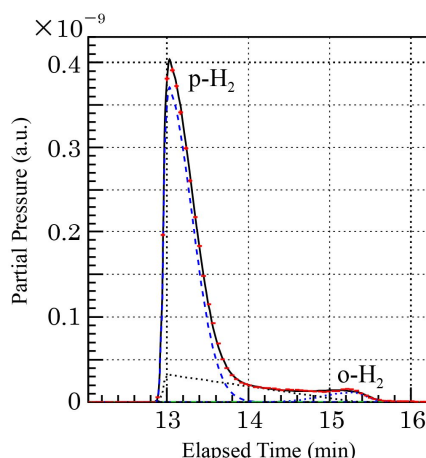


図 4 ガスクロマトグラフで測定したオルソ水素 (o-H<sub>2</sub>) とパラ水素 (p-H<sub>2</sub>) のスペクトル

1 atm の条件で得られた水素ガスのスペクトルである。生成された水素ガス中のパラ水素の存在比は 96%が達成された。

#### <参考文献>

- [1] M.Tanaka *et al.*, Proceedings of Science (PoS), WPCF2011, 031
- [2] S.B. Duckett, N.J. Wood, Coord. Chem. Rev. 252, 2278–2291, 2008
- [3] P. Bhattachaya *et al.*, NMR Biomed. 24, 1023–1028, 2011
- [4] J. Bargon *et al.*, Proc. of Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 14, 3112, 2006
- [5] U. Bommerich *et al.*, Proc. of Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 19, 1521, 2011
- [6] T. Ohta *et al.*, Nucl. Instr. and Meth. A 640 (2011) 241

#### 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 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

T. Masayoshi, Production of hyperpolarized <sup>3</sup>He for Medical Imaging, The 2015 International Workshop on Polarized Sources, Targets & Polarimetry, 2015 年 9 月 18 日, Bochum, Germany

田中 正義, 牧野 誠司, 太田 岳史, 藤村 寿子, 核スピンイメージング研究の基礎と医用画像研究への展開, 電子情報通信学会, 2014 年 11 月 18 日, 姫路

S. Makino, Pomeranchuk cell for hyperpolarized <sup>3</sup>He based on the brute force method, Fourth Joint Meeting of the Nuclear Physics Divisions of the American Physical Society and The

Physical Society of Japan, 2014 年 10 月 11  
日, Hawaii

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤村 寿子 (FUJIMURA, Hisako)  
和歌山県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 90378589

### (2) 研究分担者

牧野 誠司 (MAKINO, Seiji)  
和歌山県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 70222289

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

なし