

水素ガスで 10 万倍に高感度化した MRI で細胞死を可視化

～放射線被曝のないポスト核医学検査の実現に期待～

ポイント

- ・水素ガスで ^{13}C MRI 検出感度を数万倍に励起する量子技術を開発し、超偏極 ^{13}C フマル酸を作成。
- ・肝障害モデルマウスにおいて ^{13}C MRI による細胞死のイメージングに成功。
- ・放射線被曝リスクのある核医学検査に代わる被曝の無い分子イメージング診断の実現に期待。

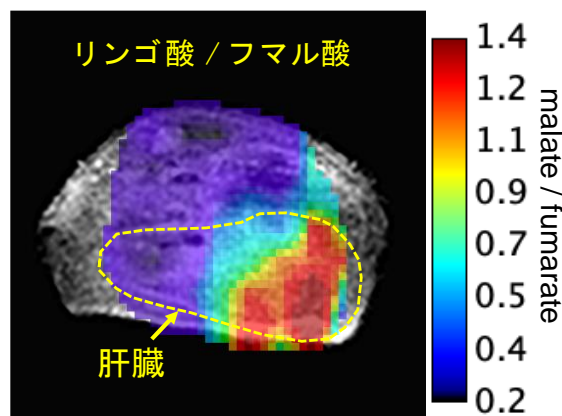
概要

北海道大学大学院情報科学研究院の松元慎吾准教授、千葉大学大学院理学研究院の橋本卓也特任准教授、自治医科大学分子病態治療研究センターの武田憲彦教授、日本レドックス株式会社、株式会社 Transition State Technology らの産学連携研究チームは、量子状態を揃えた水素ガスを用いて、天然にも存在する安定同位体である $^{13}\text{C}^*1$ 核を励起し、核磁気共鳴画像 MRI で数万倍も高感度に検出できる“超偏極*2”分子を瞬時かつ常温・低磁場で作り出せる量子技術の開発に成功しました。この技術と構造異性体に選択的なルテニウム触媒を用いることで、1.5T の熱平衡状態と比べて 10 万倍強力な ^{13}C MRI 信号を出すフマル酸分子（超偏極 ^{13}C フマル酸）を作成できました（図 1A）。

フマル酸は、グルコースの代謝物であり生体内にも豊富に存在します。しかし、外来的に投与したフマル酸は細胞の中に入りにくい性質のため、健全な組織・臓器ではほぼ全く代謝されません。一方で、細胞膜の破壊を伴う細胞死が起こり、本来は細胞内のみ存在するはずのフマル酸代謝酵素であるフマラーゼが細胞の外にばら撒かれている組織（例えば炎症部位）においては、フマル酸からリンゴ酸への代謝が起きます（図 1B）。今回、水素ガス技術により作成した超偏極 ^{13}C フマル酸を肝障害モデルマウスに投与し ^{13}C MRI 撮像を行うことで、肝臓の非侵襲的な細胞死イメージングに成功しました。

今後、水素ガスによる ^{13}C 励起技術は、現在用いられている放射線被曝リスクのある核医学検査（PET/SPECT）に取って代わる、安く安全で汎用性の高い安定同位体標識による画像診断法として実用化が期待されます。

なお、本研究成果は、日本医療研究開発機構（AMED）先端計測分析技術・機器開発プログラムによるものであり、2021 年 2 月 16 日（火）公開の *ChemPhysChem* 誌の特集号（水素ガスによる超偏極技術の第 1 回世界会議 PERM 開催を記念）に掲載されました。



投与したフマル酸とリンゴ酸の ^{13}C MRI 信号強度の比から肝障害モデルマウスの壊死領域を可視化

【背景】

国民医療費を抑えつつ健康長寿命社会を実現する鍵は、疾患の早期診断・早期治療に繋がる検査技術にあります。現時点で定期的に何度も実施できる検査は、血液や尿など比較的容易に得られる液体生検の成分分析か、核磁気共鳴画像 MRI や超音波エコーなどによる画像診断があります。形態画像解析の技術進歩が頭打ちになっている現在、陽電子放出断層撮影 (PET) や単一光子放射断層撮影 (SPECT) などの分子イメージング診断の進展が、前述の社会ニーズ両立の鍵となります。

その反面、PET や SPECT などの核医学検査は患者と医療従事者両方への被曝リスクに加えて管理区域が必要であるなど、被曝を伴う放射性同位体標識による核医学検査の管理・運用には多大なコストと労力が必要で、医療現場の大きな負担となっています。

超偏極 ^{13}C MRI は、安定同位体である ^{13}C で標識した分子の核偏極率 (=MRI 感度に比例) を数万倍に励起することで、その代謝反応をリアルタイムに可視化する新しい量子イメージング技術です。安定同位体標識であるため、核医学検査で問題となる放射線被曝がなく、光学系イメージングでは困難な脳や膵臓などの生体深部においても、複数の分子 (診断薬とその代謝物など) を区別して同時に可視化でき、なおかつ異物構造を含まず安全なグルコース代謝物などの生体低分子をトレーサーとして診断することができる“夢の分子イメージング”として期待されています。また、動的核偏極 (DNP) として知られる物理現象を利用した励起装置による超偏極 ^{13}C MRI は、既にかん診断を目的に世界 10 カ所以上で千人規模の臨床試験が始まっていますが、動的核偏極型の励起装置の導入費用は数億円に上るだけでなく、励起に数時間要することから、一般病院への普及が課題となっていました。

【研究手法・研究成果】

研究チームは、量子状態を一重項に揃えた水素分子 (パラ水素^{*3}) を用いた化学反応と量子操作により、天然にも存在する安定同位体である ^{13}C 核を励起し、核磁気共鳴画像 MRI で数万倍も高感度に検出できる“超偏極”分子を瞬時かつ常温・低磁場で作り出せる量子技術の開発に成功しました。この技術と構造異性体に選択的なルテニウム水素化触媒を用いて、1.5T の熱平衡状態と比べて 10 万倍強力な ^{13}C MRI 信号を出すフマル酸分子 (超偏極 ^{13}C フマル酸) を作成しました。

フマル酸はグルコースの主要な代謝物の一つであり、生体内に豊富に存在します。一方、外来的に投与したフマル酸は、細胞の中に入りにくい上、健常な組織・臓器ではほぼ全く代謝されません。細胞膜の破壊を伴う細胞死 (壊死, ネクローシス) を起こし、本来は細胞内のみ存在するはずのフマル酸の代謝酵素であるフマラーゼが細胞の外にばら撒かれている組織 (例えば炎症や心筋梗塞部位など) においてのみ、外来的に投与したフマル酸のリンゴ酸への代謝が起きます。今回、このフマル酸からリンゴ酸への代謝を応用し、水素ガス技術により作成した超偏極 ^{13}C フマル酸をアセトアミノフェンで誘発した肝障害モデルマウスに投与し ^{13}C MRI 撮像を行うことで、肝臓内の非侵襲的な細胞死イメージングに成功しました。

超偏極 ^{13}C フマル酸による細胞死イメージングは、先行技術である動的核偏極型の ^{13}C 励起装置でも実証されていますが、本研究では競合技術に比べて 10 分の 1 の臨床初期費用と約 1 分という短い励起時間で超偏極 ^{13}C 分子を作り出せる水素ガス技術 (パラ水素誘起偏極^{*4} 法) で同様の画像診断が可能であることを世界で初めて実証した画期的な成果です。

【今後への期待】

“核偏極タグ”とも呼ばれる超偏極状態の分子は、量子的に励起されており、その化学的な性質は通常の励起されていない分子と変わりません。したがって、生体にとっての異物構造を含まないグルコース代謝物などの生体低分子そのものに核偏極タグを付けることで診断薬として利用でき、極めて安全性の高い診断を実現できます。先行技術である動的核偏極(DNP)による励起装置により、FDG-PET や血流シンチグラフィなどの主要な核医学検査の多くが、超偏極 ^{13}C MRI で代替可能であることを示す報告が増えてきていますが、数億円に及ぶ初期費用と長い励起時間が普及の課題となっていました。水素ガスによる ^{13}C 励起技術は、現在用いられている放射線被曝リスクのある核医学検査 (PET/SPECT) に取って代わる、安く安全で汎用性の高い安定同位体標識による画像診断法として実用化が期待されます。

論文情報

論文名 Hyperpolarized ^{13}C MRI of Fumarate Metabolism by Parahydrogen -induced Polarization: A Proof-of-Concept In Vivo Study (パラ水素誘起偏極法によるフマル酸代謝の超偏極 ^{13}C MRI 撮像：生体計測の実証)

著者名 Neil J. Stewart¹, Hitomi Nakano¹, Shuto Sugai¹, Mitsushi Tomohiro¹, Yuki Kase¹, Yoshiki Uchio¹, Toru Yamaguchi², Yujirou Matsuo², Tatsuya Naganuma³, Norihiko Takeda⁴, Ikuya Nishimura¹, Hiroshi Hirata¹, Takuya Hashimoto⁵, Shingo Matsumoto¹ (¹北海道大学大学院情報科学研究院, ²株式会社 Transition State Technology, ³日本レドックス株式会社, ⁴自治医科大学分子病態治療研究センター, ⁵千葉大学大学院理学研究院)

雑誌名 *ChemPhysChem* (物理化学の専門誌)

DOI 10.1002/cphc.202001038

公表日 2021年2月16日(火)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院情報科学研究院 准教授 松元慎吾 (まつもとしんご)

T E L 011-706-6789 F A X 011-706-6802 メール smatsumoto@ist.hokudai.ac.jp

U R L <https://hp13c-mri.com>

AMED 事業に関すること

日本医療研究開発機構 医療機器・ヘルスケア事業部医療機器研究開発課

T E L 03-6870-2213 メール amed-sentan@amed.go.jp

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

日本医療研究開発機構 医療機器・ヘルスケア事業部医療機器研究開発課

(〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル23F)

T E L 03-6870-2213 F A X 03-6870-2242 メール amed-sentan@amed.go.jp

【用語解説】

- *1 ^{13}C … 天然にも存在する炭素の安定同位体のこと。カルボニル炭素の ^{13}C は磁気緩和が遅く、生体内でも5分以上に渡り超偏極 ^{13}C MRI 信号を観測できるため、分子イメージング診断に適している。
- *2 超偏極 … 偏極率が熱平衡状態よりも高く、エネルギー的に揃った状態のこと。資料中に存在する核スピンの量が同じ場合、核スピンの偏極率に比例して MRI 測定感度は高くなる。
- *3 パラ水素 … 水素分子は通常4つの量子状態の混ざりであるが、そのうち一重項の量子状態を持つ水素分子の核スピン異性体のこと。または、一重項の割合を高めた水素ガスのこと。
- *4 パラ水素誘起偏極 … パラ水素を炭素多重結合に化学的に付加することで超偏極状態の ^1H が生成する物理現象。超偏極 ^1H から周辺の ^{13}C へ量子状態を移すことで、超偏極 ^{13}C を作り出せる。

【参考図】

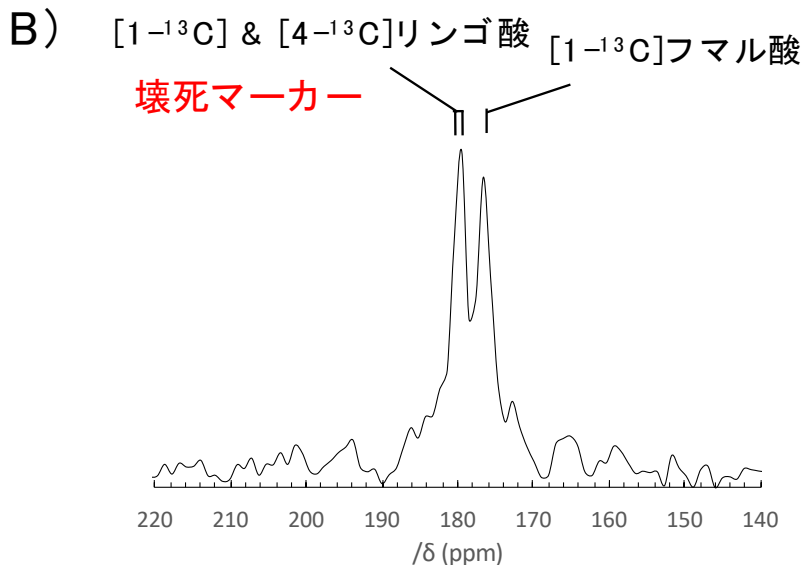
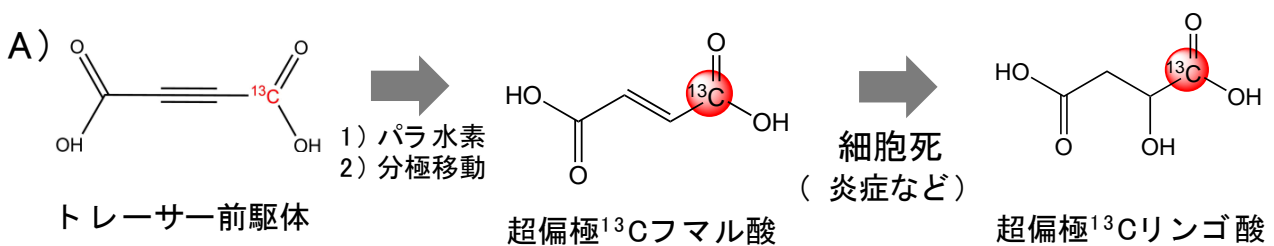


図 1. 超偏極 ^{13}C フマル酸による肝障害の細胞死イメージング。

- A) 前駆体に量子状態を揃えた水素ガス（パラ水素）をフマル酸前駆体（トレーサー前駆体）に *trans* 選択的に付加し、生成する超偏極 ^1H から ^{13}C へ分極移動することで超偏極 ^{13}C フマル酸を作成。外来的に投与したフマル酸は細胞膜の破壊を伴う細胞死が起きている組織だけでリンゴ酸に代謝される。
- B) 代謝されたリンゴ酸を検出することにより、細胞死の状態をイメージングできる。