

磁気共鳴分子マイクロイメージング開発 Magnetic Resonance Molecular Microimaging

中田 力 (NAKADA TSUTOMU)
新潟大学・脳研究所・教授



研究の概要

本研究は、PET の持つ高い特異性と MRI の持つ高い空間分解能とを同時に兼ね備えた究極の臨床画像法、「臨床生体顕微鏡」の技術開発を究極の目的とする。基本となる技術は、研究代表者の開発した JJVCPE 法を用いた ligand 型の MR microscopy である。実践研究は具体的に焦点を絞り、「水分子 molecular imaging」と「Amyloid の molecular imaging」の開発を行う。

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：非侵襲的脳活動計測

1. 研究開始当初の背景

生命科学の最終目的が医療実践への貢献にあることは言うまでもない。分子生物学の劇的な進歩は、これまで治療法の開発など夢物語とさえ考えられていた難治性神経変性疾患でさえも克服できる可能性を生み出している。しかし、同時に、決定的な問題点も浮き彫りにされた。それは、正確な病態の検査法の欠如である。確定診断が顕微鏡による組織病理所見である脳神経変性疾患においては、病態の進行度、あるいは、治療効果の判定を正確に行うためには、繰り返し、脳の各部分の生検を行う必要がある。しかし、それは現実問題として不可能である。最先端医学が直面している、この絶望的なパラドックスを打開する唯一の方法が、生検標本を用いて行われる組織検査と同等の検査を、非侵襲的に試行可能とする画像技術、「臨床生体顕微鏡」の確立である。それにも拘らず、これまで、実践的な技術開発は行われて来なかった。本研究は世界に先駆けて、その実践研究と技術開発を手掛けたチームの先駆的事業である。

2. 研究の目的

磁気共鳴画像 (MRI) で到達可能な空間分解能の理論上の最小値は 4μ である。従って、MRI 画像学研究の最終ゴールは、顕微鏡レベルの MRI 画像、つまりは、MR microscopy を臨床に提供することにある。しかし、臨床に適応する生体顕微鏡の施行には、空間分解

能の向上と同時に、対象とする病理所見、例えば、Alzheimer 病における amyloid などの特異的に描写することも必須となる。すなわち、組織検索における免疫染色のような特異性を持った臨床画像である。それは、一般的に molecular imaging と総称されている。臨床応用の可能な molecular imaging の代表が陽電子断層 (PET) であるが、PET における理論上の最高空間分解能が 700μ であることから、PET の技術だけでも、「臨床生体顕微鏡」は完成しない。本研究は、PET の持つ高い特異性と MRI の持つ高い空間分解能とを有機的に融合させた、新しい画像法、ligand 型 MR molecular microscopy を開発することにより、「臨床生体顕微鏡」を確立することを目的としている。

3. 研究の方法

基盤となる画像法は、申請者が開発した JJVCPE 法である。核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance、NMR) 感受性のある原子核は、共有結合を介してお互いに干渉し合い、JJ coupling と呼ばれる現象をおこす。特に共有結合で直接結ばれている原子核同士は強い coupling を示し、vicinal coupling と呼ばれる。自然界で優位に存在する O-16 は NMR 感受性がなく、この現象を示さないが、非放射性同位元素である O-17 は NMR 感受性があり、隣接した proton と JJ vicinal

coupling を呈する。水分子はその一部が解離して proton と塩基とに分かれる。従って、水溶液では、水分子のプロトンは常に変換がなされている。O-17 と coupling したプロトンが水溶液中で解離する分子構造を持つ分子では、水分子の一部に O-17 と coupling した proton プロトンが入り込むことになり、MRI 信号における T2* の変化として捉える事が可能となる。ここから、適切な分子構造を持つ O-17 でラベルされた物質の分布を、間接的に画像化することが可能になるのである。

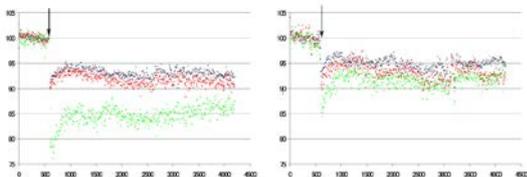
本研究では、具体的に二つの molecular imaging に焦点を合わせて、技術開発を遂行する。水分子及び amyloid である。

4. これまでの成果

本研究遂行に必須の hardware/software 開発も重要な成果であるが、工学的な詳細報告は本報告書の主旨と馴染まない。従って、ここでは、代表的な医学・生物学的成果のみを記載する。本研究で使用されている遺伝子改変マウス、リガンドなども、すべて本研究チームにより、開発、作成されたものであり、それ自体、特記すべき成果ではあるが、その記載も省略する。

H₂O¹⁷ JJVCPE法による水分子動態解析

世界に先駆けて、水分子の移動を生体で捉えることに成功した。

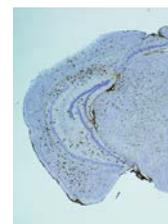
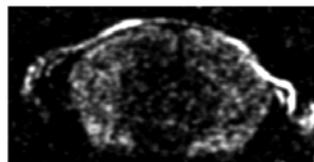


T2 強調画像における H₂O¹⁷ (30% 0.2ml) 投与後 (矢印) の信号強度変化のマウスの脳における 7.0T 装置での実測値を提示する。赤、青、緑はそれぞれ、皮質、視床、髄液における変化である。AQP-4 KO mouse (右) では髄液に抜ける水の量が減少していることが理解される。髄液産生を行う Choroid Plexus に存在する水チャンネルは AQP-1 であり、AQP-4 は astrocyte にしか存在しない。この結果は、AQP-4 が髄液を含むすべての水分子動態を制御することを示した、画期的な成果である。

O¹⁷-PIB JJVCPE法による amyloid 画像

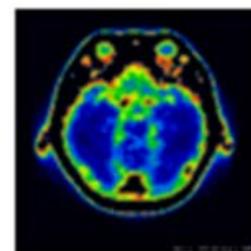
PET において amyloid imaging の ligand として開発された PIB は適切な -OH 基を持ち、有力な JJVCPE 法リガンドの候補である。本研究では、O-17 でラベルされた PIB の合成に成功し Alzheimer 病モデル transgenic mouse、MR amyloid imaging の実践に着手した。技術開発は始まったばかりであり、ま

だ画像は荒いが、既に、世界で初めての PIB MRI 画像として、極めて高い将来性を提示している。



AQP-4 PET 画像

近年、脳における水分子の移動は random ではなく、水分子の特異的な channel による正確な制御を受けることが理解されて来ている。毛細血管の水 channel である AQP-1 は、脳の毛細血管では遺伝子レベルでその発現が完全抑制されており、脳血管関門 (BBB) 形成のための重要な要素となっている。その結果、脳における水分子移動制御の殆どを AQP-4 が担うこととなるが、AQP-4 は脳では astrocyte のみに発現する水 channel である。前述の通り、脳内で AQP-1 が発現する唯一の組織である Choroid Plexus における髄液産生でさえも、AQP-4 の制御下にあることは、本研究で明らかにされている。従って、脳における水動態の解析には、O-17 H₂O による水分子の直接的な動態解析に加えて、AQP-4 の動態解析が必須となる。本研究グループは、世界に先駆けて、生体における AQP-4 PET の開発に成功した。



5. 今後の計画

当初の目標を遥かに超える研究の進展があり、MRI、PET の両技術において、特異疾患における臨床検索を予定よりも繰り上げて、早期に開始する。

6. これまでの発表論文等 (33 編より抜粋)

1. Nakada T., Matsuzawa H., Igarashi H., Kwee I. L.: Expansion of corticomedullary junction high susceptibility region (CMJ-HSR) with aging: A clue in the pathogenesis of Alzheimer's disease? J Neuroimag DOI: 10.1111/j.1552-6569.2011.00607.x.
2. Nakamura Y., Suzuki Y., Tsujita M., Huber V. J., Yamada K., Nakada T.: Development of a novel ligand, [11C]TGN-020, for aquaporin-4 PET imaging. ACS Chem Neurosci 2:568-571, 2011

ホームページ等

<http://coe.bri.niigata-u.ac.jp>