

**特集1：分子機能情報を活用した医学生理学研究の展開****基礎から臨床へ，MRを用いた代謝機能可視化の最前線**久保 均<sup>1)</sup>，原田 雅史<sup>1)</sup>，阿部 孝政<sup>2)</sup>，西谷 弘<sup>3)</sup><sup>1)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医用情報科学講座画像情報医学分野，<sup>2)</sup>日本オックスフォードインストゥルメンツ(株)，<sup>3)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体防御腫瘍医学講座放射線科学分野

(平成20年11月13日受付)

(平成20年11月28日受理)

**はじめに**

W.C.レントゲンが1895年にX線を発見した翌年、彼の妻の右手のX線写真が撮られたことにより画像医学は始まった。その後、X線CT装置の発明により断層像を得ることが可能になるなどいくつかのブレイクスルーを経て、現在では放射線を用いない超音波装置や核磁気共鳴(MR)装置などの開発もあり、画像医学は臨床現場においてなくてはならない領域の一つとなっている。初期に開発されたX線画像診断手法は人体の構造をX線吸収の差によって画像化するものであり、解剖学的構造を可視化(画像化)する手段として用いられてきている。その後の造影剤の開発やMR技術の発展により、現在では解剖学的構造のみならず生体の機能情報も画像化することが可能になってきている。特にMRを用いた画像診断技術の発展は著しく、血流情報を画像化するmagnetic resonance angiography(MRA)や組織灌流を示す灌流画像、生体内水分子の拡散状態を画像化する拡散強調画像、オキシおよびデオキシヘモグロビンの僅かな変化を捉えて脳機能を可視化するfunctional MRIなどが既に臨床で用いられ、MRAや拡散強調画像などは脳卒中緊急検査に必須のものとなってきている。本稿では、このMRを用いて近年可能となってきた代謝機能診断およびその可視化について、特に分子機能の可視化に関する技術的観点でまとめてみる。

**画像医学のメリットとデメリット**

画像医学は、その名の通り画像を用いた医学であり、特に診断領域においてなくてはならないものとして臨床

現場で威力を発揮している。画像医学のメリットは何よりもその情報量の多さであり、病変の位置や大きさ、周囲組織や臓器との関係などを明瞭に表現してくれることは治療方針の決定に大きく寄与するものである。また、近年はさまざまなデバイスの発達により、単に診断にとどまらず同時に治療も行ってしまようなinterventional radiology(IVR)といった領域も発達してきており、画像を応用してより患者に非侵襲的に治療を行うことが可能となってきている。しかし、もちろんデメリットも存在するわけであり、もっとも大きなデメリットはX線診断に使用するX線による被曝である。画像医学は何らかのエネルギーを被検体(患者)に与えて、その変化を画像として表現することにより生体内の可視化を達成している(X線診断検査の場合はX線である)。そのため、人体はエネルギーの暴露を免れることはできない。しかし、Gonzalezらにより日本での診断用X線による被曝が発がんに与えるリスクが諸外国に比して飛び抜けて多いことが報告されるなど<sup>1)</sup>、本邦における診断用X線の使用は決して抑制されているとは言えない。もちろん、関係者の努力により被曝低減は十分に図られていると信じているが、本邦におけるX線を用いた診断用画像検査の頻度の高さは諸外国に比して突出しているのは否めない。

近年、X線を用いない画像診断技術として磁場と電波を用いた核磁気共鳴検査(Magnetic resonance imaging: MRI)がある。これは、被曝の可能性は全くない上にさまざまな情報を可視化することができるため、数多くの臨床研究が行われている。MR検査とは、被験者(患

者)を非常に強い磁場の中に入れた上で特定の電波を照射することにより磁気共鳴現象を生じさせ、その結果被験者より出てくる非常に微弱な信号を受信して信号処理することにより画像化するものである<sup>2,3)</sup>。この画像はX線CTと同様に断層像であるが、X線CT像に比して特に軟部組織のコントラスト分解能に優れ、被曝が皆無である利点を有している<sup>4)</sup>。現在臨床で用いられているものは、 $^1\text{H}$ 原子核(プロトン)の磁気共鳴現象を観測するため、結果的に生体内の水分子の量や振る舞いを観測していることとなる。この原理を利用して、MR検査ではT1強調画像やT2強調画像などによる形態的情報の取得から、拡散強調画像や灌流画像、MR Angiography (MRA)やMR Spectroscopy (MRS)などによる機能情報の取得などより高機能な情報の取得が可能となっている(図1)。

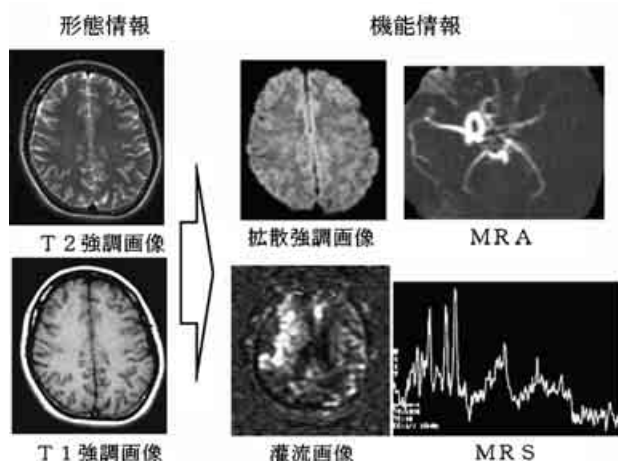


図1

従来のT2, T1強調画像といった形態的情報を表現する画像とともに、拡散や灌流、血流状態や代謝状態といった機能的情報を表現する画像の取得もできるようになり、臨床に応用されている。

### 臨床用MR装置を用いた多核種(特に $^{13}\text{C}$ )の測定

この臨床でなくてはならないものとなっているMR検査技術は、そもそもは核磁気共鳴(NMR)分析技術に端を発している。NMR分析技術は化学分析手法の一つとして非常に重要な技術であり、スペクトルを測定することにより構成成分の種類と量を同定することができる。NMRで測定できる核種で生体に関係するものには $^1\text{H}$ の他に $^{13}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ あるいは $^{31}\text{P}$ などがあり、細胞におけるエネルギー代謝を調べるためには $^{31}\text{P}$ , さまざまな代謝に

関わるアミノ酸を調べるためには $^{13}\text{C}$ や $^1\text{H}$ が利用される。 $^{18}\text{F}$ はそもそも生体に存在しない核種のために、これをトレーサーとして利用することができる。これらは、多核種測定用のデバイスを装着することにより通常の臨床用MR装置でも測定が可能となる。生体における $^{13}\text{C}$ 測定のメリットは、1)生体構成分子を直接観察できる、2)細胞における代謝状態を見ることができる(グルコース、ピルビン酸、酢酸、アラニンなど...), 3)細胞、組織の活性度、腫瘍の悪性度などの評価が可能、などがある。しかし、デメリットとして自然存在率が1%程度なので非常に感度が低いため何らかの方法で感度向上が必要であり、現状では一般臨床機での使用は困難な状態にある。

従来、代謝状態の測定・評価は*in vitro*でNMR装置を用いた $^{13}\text{C}$ 測定により行われ、非常に詳細な代謝機能の測定が可能となっている。これは目的に応じて代謝させたい物質の $^{13}\text{C}$ 濃縮液を用いて培養した細胞あるいはその培養液を測定するものであり、 $^{13}\text{C}$ 濃縮液を用いることによって感度の向上を図り、非常に詳細な代謝状態の測定を可能とするものである。図2に1, 6- $^{13}\text{C}$ -glucoseを用いて培養した細胞を600MHzのNMR装置を用いて測定した結果を示す。非常に詳細なスペクトルが得られるとともに、それぞれのピークを同定して解析すること

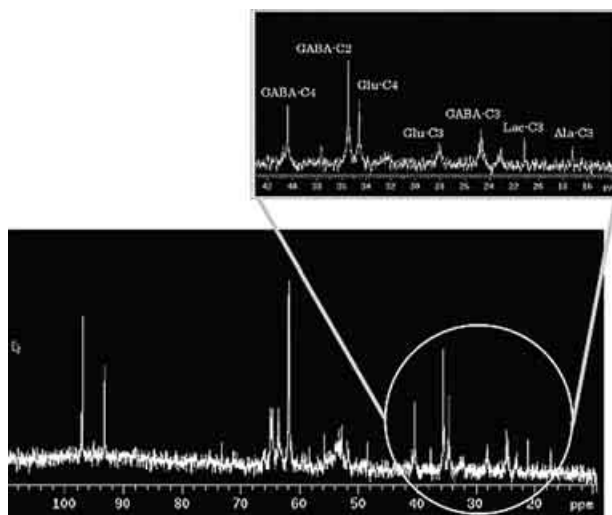


図2

鱒島細胞をある条件下で培養し、処理してNMR装置で測定したスペクトル。非常にたくさんのピークを観察することができる。円内のピークを同定すると、上部に示すような物質のピークとなり、それらの量を知ることができる。

により、代謝状態や TCA 回路の回転率なども求めることができる。しかし、*in vitro* での測定であるため、測定に非常に時間がかかるとともにダイナミックな代謝状態を観察することはできない。

### $^{13}\text{C}$ の *in vivo* 測定への応用

このように従来では得ることができなかったさまざまな代謝情報を得ることができる  $^{13}\text{C}$  測定であるが、ヒトや動物の *in vivo* 測定においてはさまざまな問題点がある。まず、物理的な問題やヒトに対しては安全性の問題から *in vitro* 測定で使用するような超高磁場を使用することができない。また、*in vitro* 測定では十数時間かけて測定することもあるが、ヒトや動物を *in vivo* で測定するには一つの測定を30分程度で終えなければ臨床での使用はできない。さらに、ヒトの場合は  $^{13}\text{C}$  濃縮剤の生体投与と製剤としての供給がなされておらず、その経路を確保することが必要となる。

われわれが、試験的に  $1-^{13}\text{C}$ -glucose をヒトに経口投与して脳内での代謝を測定した結果を図3に示す。一つ一つのスペクトル間は10分であり、手前から奥に向かって経時的なスペクトルの変化を観察している。測定コイルの高感度化や測定条件の最適化など行わなければならないことはまだまだたくさんあるが、ヒト脳において経口投与されたグルコースが脳内で代謝されていく状態を、直接かつ経時的に測定することができた。しかし、このような  $^{13}\text{C}$  濃縮液の投与でも画像化するには感度が全く足りないために、劇的に感度を上昇させる手法が必要とされ開発されつつある。現在、商品化がされているものは dynamic nuclear polarization : DNP 方式と呼ばれるもので、対象  $^{13}\text{C}$  濃縮化合物にラジカルを添加したものを高磁場・極低温下に置いて電磁波を照射することにより感度向上を図るものである。これは、単純な濃縮状態に比して500から30,000倍もの感度向上を見込むことができ、 $^{13}\text{C}$  の画像化に期待を持つことができる新しい技術である。Hyperpolarized  $1-^{13}\text{C}$ -pyruvate を癌由来細胞 (FM 3 A) に投与した際の *ex vivo* スペクトルを図4に示す。Pyruvate の投与と同時に alanine のピークが観察されていることがわかる。また、Golman らは同じく hyperpolarized  $^{13}\text{C}$ -pyruvate での *in vivo* imaging に成功し、報告している<sup>5)</sup>。

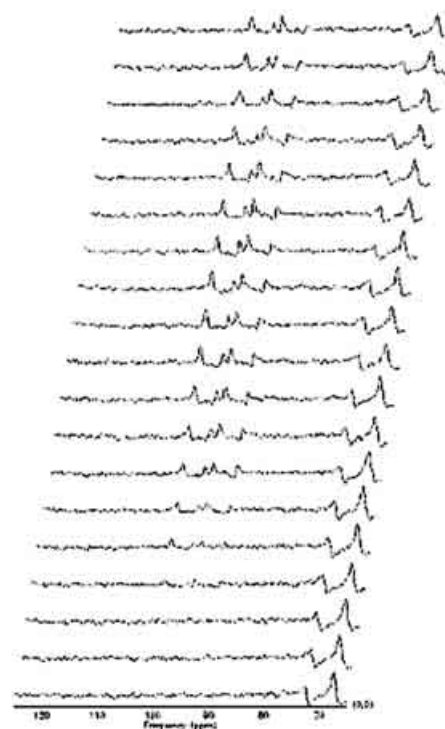


図3

3 T 臨床用 MR 装置を用いた、 $1-^{13}\text{C}$ -glucose を経口投与した際の脳内における代謝変化の経時的測定のスเปクトル。横軸は共鳴周波数を表し、炭素の位置によって決まった周波数にピークが観察される。約93ppm に  $1-^{13}\text{C}$ -glucose- $\alpha$  のピークが、約97ppm に  $1-^{13}\text{C}$ -glucose- $\beta$  のピークが観察されている。本測定では10分間隔でスペクトルを得ており、手前から奥に向かってグルコースが経時的に変化している状態をとらえることに成功している。臨床用装置を用いて、スペクトルレベルであれば経時の変化をとらえることが可能となってきている。

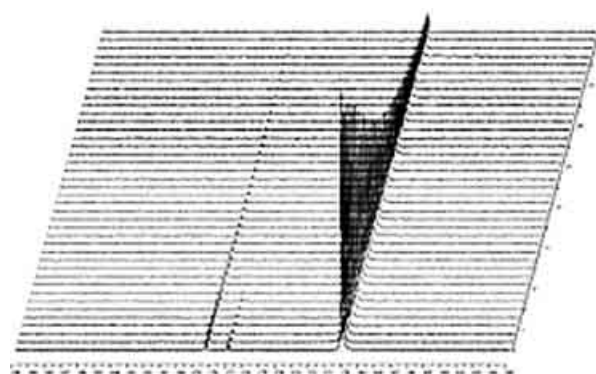


図4

癌由来細胞 (FM 3 A) に hyperpolarized  $1-^{13}\text{C}$ -pyruvate を投与した際の、*ex vivo* の経時的スペクトル。縦軸は時間で、一つのスペクトルが1秒という非常に早い時間分解能での測定が行われている。投与後の Pyruvate のピーク (約170ppm) の変化と同時に alanine のピーク (約177ppm) が観察されていることがわかる。

## MRによる将来の生理生化学的画像診断

このようなさまざまな問題点を抱えている $^{13}\text{C}$ を対象としたMR検査であるが、これが*in vivo*で可能となると組織内、細胞内で生じている分子機能の直接的な可視化が可能となり、現在実用化されている組織や臓器の位置情報(MRI)を同時に得ることができることや、人体の生理学的反応と同時に測定することにより生理学的情報と生化学的情報および解剖学的情報を同時に取得し比較することができるなど今までにない新たな診断手法が可能となることが考えられ、図5に示すようなシナジー効果による新たな画像診断手法の開発と発展が期待される。

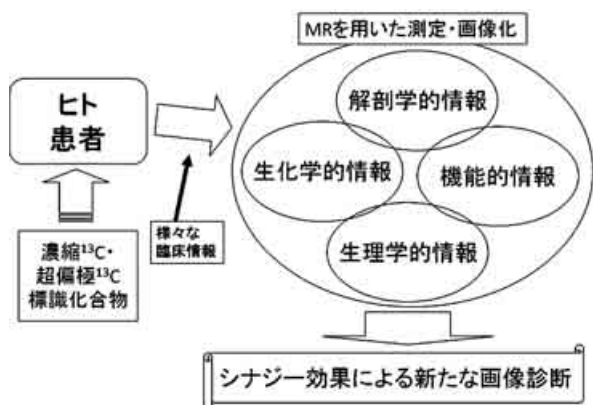


図5

MRを用いた将来の生理生化学的画像診断。従来より利用されている解剖学的・機能的情報に付加して、生理生化学的情報を画像として可視化できる可能性を有しており、それらのシナジー効果で新たな画像診断の概念が形成されることを期待する。

## おわりに

本稿では、分子機能の可視化という観点で最近のMR研究の成果に関する知見を述べた。 $^1\text{H}$ を対象としたMR検査は臨床で必須のモダリティとなっているが、 $^{13}\text{C}$ などの核種に関しては未だ研究開発中の状態である。しかし、 $^1\text{H}$ 対象では得ることのできない分子機能情報を、今までの解剖学的情報などと同時に取得および可視化できる可能性を有している $^{13}\text{C}$ 測定は、MRを用いた分子機能イメージングの一つの方向であることに間違いのないと確信している。

## 文 献

1. Gonzalez, A. B., Dary, S.: Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet*, 363(31): 345-351, 2004
2. 土井 司, 赤井喜徳, 井上博志, 小倉明夫 他: 放射線医療技術学叢書(18) MR撮像技術. 日本放射線技術学会, 東京, 2000, pp. 6-11
3. 高橋正治, 川上壽昭, 向井孝夫, 杜下淳次 他: 図解 診療放射線技術実践ガイド, 文光堂, 2002, pp. 49-72, pp. 77-83
4. 原田雅史, 久保 均, 湊 雅子, 古谷かおり 他: 脳MRSの最近の潮流 - 静磁場上昇の恩恵を受けて - . *Radiology Frontier*, 8(4): 11-16, 2005
5. Goldman, K., Zandt, R., Thaning, M.: Real-time metabolic Imaging. *PNAS*, 103: 11270-11275, 2006

## *Development of the visualization technique of metabolites functions using magnetic resonance imaging and spectroscopy*

*Hitoshi Kubo<sup>1)</sup>, Masahumi Harada<sup>1)</sup>, Takamasa Abe<sup>2)</sup>, and Hiromu Nishitani<sup>3)</sup>*

<sup>1)</sup>Department of Medical Imaging, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan ; <sup>2)</sup>Biotoools Group, Oxford Instruments, Co., Ltd. ; and <sup>3)</sup>Department of Radiology, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

### SUMMARY

Medical imaging plays an essential role in the clinical settings in Japan.

Especially, magnetic resonance imaging (MRI) that measure <sup>1</sup>H behavior is widely accepted as indispensable apparatus for daily clinical activities and researches as both morphological and functional imaging.

Recently, measurement techniques of other nuclides such as <sup>13</sup>C, <sup>18</sup>F and <sup>31</sup>P are being developed and trying to be applied in *in vivo*. Of them, <sup>13</sup>C is the most suitable nuclide to observe metabolites functions of cells or organs and has possibilities to visualize these functions in *in vivo* though the sensitivity is quite low in comparison with <sup>1</sup>H. Development of the technique to increase sensitivity is needed to apply in clinical settings and some methods are evaluated now. Using <sup>13</sup>C enriched chemicals administrate to human is tried to observe metabolites function in *in vivo* with MR Spectroscopy. Hyperpolarized technique that induces significantly increasing signals of <sup>13</sup>C is developed as next generation method and exploited in *in vivo* imaging of animals to visualize metabolites functions.

We should develop and practice these new techniques to visualize metabolites functions in *in vivo* and it may be beyond the conventional diagnostic imaging techniques. It may induce new diagnostic imaging technique using physiological and biochemical approach in clinical settings.

Key words : magnetic resonance imaging and spectroscopy, metabolites function, molecular imaging