

磁気共鳴ベース機能性イメージングの展開 これまでと現状と今後の可能性

松本謙一郎

**Development of Magnetic Resonance-based Functional Imaging:
The Past, the Present, and the Future**

Ken-ichiro Matsumoto

Quantitative RedOx Sensing Team, Department of Basic Medical Sciences for Radiation Damages, National Institute of Radiological Sciences, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology; 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan.

(Received August 21, 2015)

The term “theranostics” is a compound word combining “therapeutics” and “diagnostics”. Discovery of the X-ray made an extraordinary contribution to the field of medical science. Development of computer science after World War II has been absolutely imperative for the development of medical imaging technology to date. The invention of X-ray computed tomography (CT) has revolutionized medical image diagnostic systems. Several functional imaging modalities emerged not only in the radiological field but also in magnetic resonance and ultrasonic fields. The fusion of three digital imaging techniques, MR Redox imaging, electron paramagnetic resonance (EPR) oxygen mapping, and hyperpolarized ^{13}C MRI techniques in the magnetic resonance field, contribute to the newly-termed theranostics. Future development of a suitable contrast agent for each imaging modality will be a key for the success of theranostics.

Key words—magnetic resonance imaging; electron paramagnetic resonance; redox imaging; theranostics

1. はじめに

診断と治療を同時に行うこと、与えた治療の効果を確認すること、また得られた診断結果を次の治療へ利用すること、さらには、診断結果から治療の効果を予測することなどを意味するセラノスティクス (Theranostics) という用語が、医用画像診断学の分野を中心に注目を集め始めている。セラノスティクスとは、Therapeutics と Diagnostics からなる複合語であり、診断と治療の深い連携を示す言葉である。

しかしながら、患部の病理学的状態を解析し、それに合わせて治療計画を立て、またそれによって治療の効果を確認しようとする行為は臨床の場では古くから実行されていたことである。近年のセラノスティクスに結びつく技術の多くは「放射線診断学」

という分野で培われてきた。

2. 放射線診断学から画像診断学へ

1895年にRöntgenがX線を発見して以降、X線の物質透過性を利用して体の内部の様子を写真撮影した情報を怪我や病気の診断に利用することが可能になった。古くは写真乾板や、やがては写真フィルムを使ったアナログ検出の時代を経て、1946年のコンピュータの出現によりデジタル化の時代へと移っていった。第二次世界大戦中に軍事目的で開発されたコンピュータが終戦により機密解除されて世に出てきてから、その後のコンピュータの普及は放射線診断学あるいは画像診断学の発展に必要不可欠なものとなっていく。1950年代に入るとシンチスキャナーやガンマカメラが開発され始めた。1971年10月にHounsfieldとAmbroseがX線CTによる最初の患者の撮像に成功し翌年それを発表した^{1,2)} 1973年にはEMI社から最初の商業用CTが売り出され^{3,4)} コンピュータによる画像再構成計算を伴う医用断層画像技術 (Computed Tomography) は医療分野に大きなインパクトを与えるとともに従来のX線診断学及び治療計画のあり方に大きな変

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所 (放射線医学研究開発部門) 放射線障害治療研究部障害分子機構解析研究チーム (〒263-8555 千葉県稲毛区穴川 4-9-1)

e-mail: matsumoto.kenichiro@qst.go.jp

本総説は、日本薬学会第135年会シンポジウムS17で発表した内容を中心に記述したものである。

化をもたらした。これがセラノスティクスの始まりとも言える。しかしまだこの頃は体内の解剖学的あるいは形態学的な情報を得ることが診断の上での主な目的であった。

一方、Positron Emission Tomography, いわゆる PET は、1960 年代の初頭から開発が始まり、1976 年には ^{18}F ラベルしたデオキシグルコース, いわゆる ^{18}F FDG, の開発と同時に商業用の PET が売り出されている。³⁾ がんの診断における FDG-PET の有用性が証明されたのを契機に、1999 年米国で保険適応が認可され、日本でも 2003 年に FDG-PET 検査が保険適応となり、世の中に広く普及していった。⁵⁾ PET の普及の背景にはサイクロトロンの小型化と造影剤の自動合成装置の開発も大きく影響している。

FDG-PET の出現により生体の機能を画像化するという考えが重要性をましてきた。それと言うのも、PET ではポジトロン核種でラベルした造影剤なくしてはその画像を得ることができないので、PET の画像情報はすなわち造影剤の分布であり、そこには解剖学的情報が欠如している。そのため、PET においては機能性造影剤の性能が PET 診断そのものの有用性に大きく影響することになる。その後、PET に欠如した解剖学的情報を補うため、PET-CT や PET-magnetic resonance imaging (MRI) の開発が行われ、PET-CT は 2001 年に GE 社から商業機が売り出されている。⁶⁾ 同時に、PET 用機能造影剤の開発も進み、最近ではアルツハイマー病の診断のための造影剤も開発されている。⁷⁾ このように、1980 年代から現在までに PET 装置や SPECT 装置なども普及し始め、機能診断の結果を画像で表示し視覚的に診断するという時代に突入した。

X 線 CT や PET は、まさに放射線診断学であるが、これに磁気共鳴画像 MRI や超音波 CT が加わることにより、放射線診断学は画像診断学と呼ぶべき分野へ発展している。超音波 CT も 1950 年以降に発展を遂げた画像診断装置である。⁸⁾ 画像診断学分野の発展を年表にして Fig. 1 に示した。

3. 磁気共鳴機能性イメージング

磁気共鳴の現象は、終戦間近の 1945 年に、まず Zavoisky により電子常磁性共鳴あるいは電子スピン共鳴と呼ばれる現象が発見された。^{9,10)} これは磁場中に置かれた電子スピンが電磁波を吸収する現象

である。続いて 1946 年に、Bloch らと Purcell らがほぼ同時に核磁気共鳴の現象を発見した。^{11,12)} すなわち、磁場中に置かれた原子核のスピンが電磁波を吸収する現象である。その後、1973 年になって、Lauterbur が磁気共鳴による断層画像化法、いわゆる MRI を提案した。¹³⁾ 1975 年にはパルス化された MRI が開発され、¹⁴⁾ 1980 年には MRI が製品化されて世に出ている。MRI よりは若干遅れて 1979 年に最初の electron paramagnetic resonance (EPR) イメージングが報告された。^{15,16)} 当時、EPR は主に材料科学の分野で用いられており、そのため X-band と呼ばれる 9.4 GHz 付近の周波数帯が主に用いられていた。しかし X-band のマイクロ波は室温での水による誘電損失が大きく、水を多量に含む生体試料を測定することは困難であった。その後、生物試料の測定を目指して L-band と呼ばれる低周波数領域 (700–1200 MHz 付近) を用いる EPR 装置の開発が進み、¹⁷⁾ 1985 年にセロリの茎で、¹⁸⁾ 1987 年にはマウスの尾部に植え付けた腫瘍¹⁹⁾ で最初の *in vivo* EPR イメージングが報告されている。

MRI が普及し始めてすぐ、1980 年代の初頭に、 T_1 短縮型の血液-脳関門 (blood brain barrier; BBB) 透過性造影剤としてニトロキシラジカル化合物の研究が進められていたが、^{20,21)} 当時の MRI ではまだ形態学的な診断情報が主に求められており、その後のガドリニウム造影剤の出現もあって、MRI 分野でのニトロキシラジカル造影剤の研究は一旦、廃れていくことになった。一方、EPR の分野ではニトロキシラジカル化合物を酸化還元反応を見るための分子プローブとして用いる手法が開発され、^{22–25)} *in vivo* EPR イメージングの出現とともにレドックスイメージングという概念が形成されていった。^{26–30)} EPR イメージングも PET と同様、解剖学的な情報を得られる手法ではないがゆえに、このような機能性画像の概念が取り入れられ易く開発が続けられたと言える。

MRI の分野においても、1990 年に BOLD MRI が報告³¹⁾されたのを皮切りに、特に脳での機能性イメージングが盛んに開発されるようになっていった。BOLD 信号とは、Blood Oxygen Level Dependent 信号の略で、酸素濃度の上昇により常磁性の脱酸素化ヘモグロビンが減少して非常磁性の酸素化ヘモグロビンが増加すると常磁性の脱酸素化ヘモグロビンに

1895 Discovery of X-ray by Röntgen

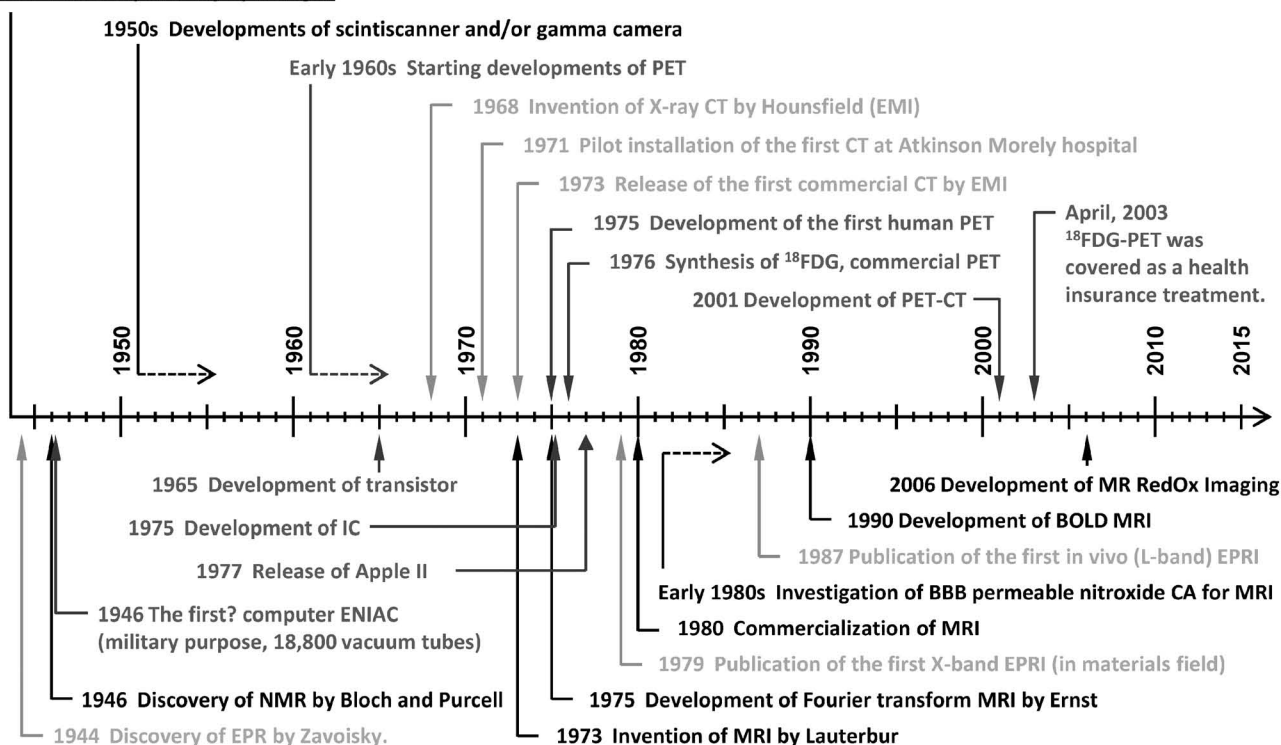


Fig. 1. A Chronological Table of Diagnostic Imaging Modalities

よる T_2^* への寄与が少なくなり、 T_2^* 強調画像の信号強度が増加するもので、造影剤を使用しない機能性画像の一種である。解剖学的情報の欠如したPETに対し、そもそも詳細な解剖学的画像を「売り」としていたMRIで組織の機能情報を可視化できれば、「鬼に金棒」と言ったところである。さらに機能性造影剤を組み合わせれば、非常にパワフルなツールとなることが明らかである。そのような背景の中で、ニトロキシルラジカル造影剤が、レドックス感受性造影剤としてMRIの分野で再び注目され、2006年に、レドックスイメージングをMRIに応用して、がん組織における還元性環境の視覚化が報告された。³²⁾

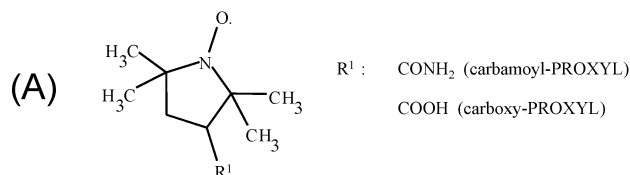
Figure 2は、市販されている主な安定ニトロキシルラジカル造影剤の構造で、PROXYLと呼ばれる5員環のものと、TEMPOと呼ばれる6員環のものが広く使用されている。R1あるいはR2の部分の置換することによって反応性と脂溶性の異なる様々なプローブを得ることができる。九州大学の山田らは、TEMPO系ニトロキシルラジカルのテトラメチルの部分を別の置換基に変えることで、分子の酸化還元電位を変化させニトロキシルラジカル部分の反

応性を制御することに成功している。³³⁾最近では磁気共鳴イメージングによる造影効果と蛍光プローブとしての造影効果を併せ持つ多機能造影剤の研究開発も進んでいる。^{34,35)}さらに、ニトロキシルラジカルをナノ粒子やポリマーに結合させ、造影剤の送達あるいは薬物送達の視覚化を試みる研究も盛んに行われている。^{36,37)}

4. 機能性イメージングからセラノスティクスへ
かつて筆者が留学していた米国立衛生研究所群・米国立がん研究所・放射線生物研究部 [Radiation Biology Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health (NIH)]のKrishnaの研究チームは、磁気共鳴ベースの機能性イメージングによって得られる情報を次の放射線治療計画に活かすことを提唱してきた。これはまさに「セラノスティクス」の考え方である。ここで得ようとする情報は3つあり、1つは組織のレドックス状態に関する情報、もう1つは組織の酸素濃度に関する情報、さらにもう1つは組織の代謝に係わる情報である。

組織のレドックス情報については、先にも述べたレドックスイメージング法により評価できる。レドックスイメージングはEPRの分野で最初に提

Pyrrolidine-derivatives (PROXYL-derivatives, five-member rings)



Piperidine-derivatives (TEMPO-derivatives, six-member rings)

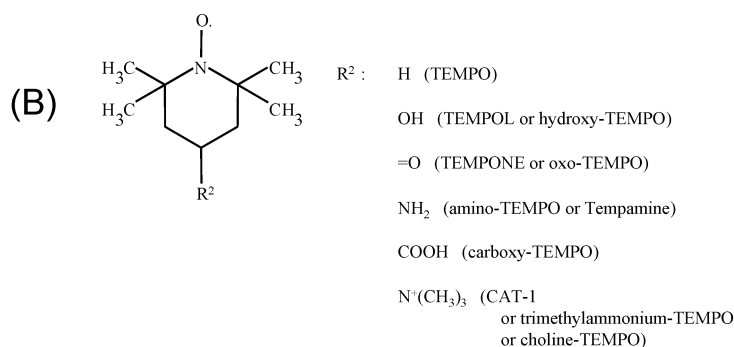


Fig. 2. Structures of Commercially Available Nitroxyl Contrast Agents

(A) Pyrrolidine-derivatives. (B) Piperidine-derivatives.

案・開発されてきたが、EPR イメージング法には根本的な解像度の低さや、時間分解能の低さ、解剖学的情報の欠如など、MRI や他の画像化技術と比べ克服すべき問題点が多く残っている。これを補うかのように、EPR イメージングの分野で、機能性イメージングの手法の開発が進み、ダイナミックイメージングやスペクトル-空間イメージングの技術が発展した。ダイナミックイメージングはレドックスイメージング法として、スペクトル-空間イメージング法は組織内酸素濃度マッピングへとそれぞれ展開している。最近では、EPR よりも解像度も高く、同時に解剖学的情報も得られる MRI や Overhauser enhanced MRI (OMRI) の分野でもレドックスイメージングが注目され始め、むしろこれらが開発の主流になりつつある。

一方、定量的な酸素濃度のイメージングは、EPR の専売特許であり、EPR 又は EPR と NMR のダブルリゾナンスである OMRI において可能な方法である。酸素濃度イメージングにはトリアリルメチルラジカル (TAM) を造影剤として用いて、その EPR 線幅を測定しマッピングする。MRI では酸素濃度の変化を画像化することはできるが、酸素そのものを数値化することはできない。現在、EPR 酸素濃度イメージングは、NIH の Krishna

ら^{38,39})や、シカゴ大学の Halpern ら⁴⁰)のグループを中心に pulse EPR を用いて開発が進められている。

組織の代謝に関する情報の取得は、¹³C でラベルしたピルビン酸をハイパーポーラライズさせて、これを実験動物に投与し、¹³C MRI のケミカルシフトイメージングでピルビン酸とその代謝物の分布を撮像することによって行われる。^{41,42} ここではハイパーポーラライズの原理について詳しくは述べないが、¹³C でラベルしたピルビン酸と TAM 等の安定フリーラジカルが混在する状態で、安定フリーラジカル (電子スピン) を EPR 励起すると、そのエネルギーが ¹³C の核スピンへ移行し、この ¹³C の核スピンの励起された状態で NMR を測定すると信号強度が最大で 640 倍に増幅する現象である。この現象を利用して、外部から投与した比較的少量の ¹³C 標識分子を高感度で撮像することができる。

レドックスイメージング、酸素濃度イメージング、及び代謝イメージングという磁気共鳴ベースの 3 つの機能性イメージングのモダリティは、それぞれ単なる診断技術としてだけではなく、セラノスティクスという診断と治療が深く結びつけられた概念に発展的に収束しつつある。しかしこれまで、それぞれは別々に個々の診断目的を持って開発されてきた。レドックスイメージングと代謝イメージング

は撮像に MRI を使用するが、測定対象の核スピンの異なるため使用する周波数帯が異なる。また酸素濃度イメージングについては測定装置が EPR であるので、同一の動物個体でこれらを同時に解析することは難しく、3つの別々のモダリティによって得られた情報を画像上で結びつけることは困難であった。しかし NIH の Krishna らのグループでは、各測定装置に共通の動物固定用ジグを採用し、またマーカーを使った画像融合技術を開発・導入することにより、同一動物個体を複数の装置で測定して得られる画像情報を重ね合わせて総合的に解析することを可能にしている。これにより、単独のモダリティでは実現し難いより正確な診断の可能性を与えている。^{41,42)}

セラノスティクスを実現するにあたっては、高度な機能性イメージングの技術が必要不可欠である。また機能性イメージングの開発には、装置開発、モデル開発はもちろんであるが、有効な造影剤の開発が非常に重要な鍵となる。放射線ベースの画像診断においても磁気共鳴ベースあるいは超音波ベースの画像診断法においても、装置開発はほぼ頭打ちになった感があり、全体的に造影剤開発の側へ多くの研究がシフトしてきているように感じられる。それだけ造影剤の重要性が増しているということだと思われる。セラノスティクスで使用される造影剤には、既存の薬物を造影効果のある物質でラベルした形の「薬効を持った造影剤」というものも登場してくるものと考えられる。これまでの造影剤は体内診断薬という範疇であったが、「薬効を持った造影剤」は治療薬になる。いずれにせよ、これまでになく新しい造影剤が開発されることが予想される。そのため現状のシステムの中では、それらが承認されヒトで使用できるようになるには長い年月と多額の費用がかかるものと予想される。そのため、既存の薬剤あるいは生体内物質を、ある条件の下で造影剤としての性質を持たせてイメージングに使用するという試みも開始されている。

5. おわりに

これから生じてくるだろう新規造影剤の承認の問題も含め、これからの造影剤開発において本誌上シンポジウムがなんらかのヒントを与えるものとなればと期待する。また現状では、各モダリティがそれぞれセラノスティクスの実現を目指しているが、

例えば NIH のグループが磁気共鳴ベースの複数モダリティによるセラノスティクスを目指すように、今後は医用画像診断学の分野に含まれるすべてのイメージングモダリティによる複合解析と、さらにゲノム情報の融合により、正確な診断と治療を目指すいわゆるプレジジョンメディシンというものが将来的には成立していくのだろうと思う。それらは実は特別に新しいことでもなく、むしろ昔から直感的に自然に行われてきたことであり、またぼんやりとはあるがわれわれが抱いてきたゴールでもあり、むしろ最近になってそれが概念化されつつあると言ったほうが正しいのかもしれない。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Hounsfield G. N., *Br. J. Radiol.*, **46**, 1016–1022 (1973).
- 2) Ambrose J., *Br. J. Radiol.*, **46**, 1023–1047 (1973).
- 3) Muto A., *Jpn. J. Radiol. Technol.*, **57**, 1165–1173 (2001).
- 4) Tsujioka K., *Jpn. J. Radiol. Technol.*, **58**, 67–71 (2002).
- 5) Hara M., Shiraki N., Kitase M., Suzuki H., Mori Y., Shibamoto Y., Tamaki T., Nishio M., *Jpn. J. Tomography*, **32**, 128–137 (2005).
- 6) Sekiguchi Y., *Jpn. J. Radiol. Technol.*, **61**, 772–779 (2005).
- 7) Ito K., *Proceeding of the Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia*, **17**, 12–15 (2010).
- 8) Yasumoto K., *Jpn. J. Radiol. Technol.*, **60**, 49–56 (2004).
- 9) Zavoisky E., *J. Phys. USSR*, **9**, 211–216 (1945).
- 10) Zavoisky E., *J. Phys. USSR*, **9**, 245–249 (1945).
- 11) Purcell E. M., Torrey H. C., Pound R. V., *Phys. Rev.*, **69**, 37–38 (1946).
- 12) Bloch F., Hansen W. W., Packard M., *Phys. Rev.*, **69**, 127 (1946).
- 13) Lauterbur P. C., *Nature*, **242**, 190–191 (1973).
- 14) Kumar A., Welti D., Ernst R. R., *J. Magn. Reson.*, **18**, 69–83 (1975).

- 15) Karthe W., Wehrsdorfer E., *J. Magn. Reson.*, **33**, 107–111 (1979).
- 16) Hoch M. J. R., Day A. R., *Solid State Commun.*, **30**, 211–213 (1979).
- 17) Nishikawa H., Fujii H., Berliner L. J., *J. Magn. Reson.*, **62**, 79–86 (1985).
- 18) Berliner L. J., Fujii H., *Science*, **227**, 517–519 (1985).
- 19) Berliner L. J., Fujii H., Wan X., Lukiewicz S. J., *Magn. Reson. Med.*, **4**, 380–384 (1987).
- 20) Brasch R. C., Nitecki D. E., Brant-Zawadzki M., Enzmann D. R., Wesbey G. E., Tozer T. N., Tuck L. D., Cann C. E., Fike J. R., Sheldon P., *Am. J. Roentgenol.*, **141**, 1019–1023 (1983).
- 21) Brasch R. C., London D. A., Wesbey G. E., Tozer T. N., Nitecki D. E., Williams R. D., Doemeny J., Tuck L. D., Lallemand D. P., *Radiology*, **147**, 773–779 (1983).
- 22) Berliner L. J., Wan X. M., *Magn. Reson. Med.*, **9**, 430–434 (1989).
- 23) Ishida S., Kumashiro H., Tsuchihashi N., Ogata T., Ono M., Kamada H., Yoshida E., *Phys. Med. Biol.*, **34**, 1317–1323 (1989).
- 24) Ferrari M., Colacicchi S., Gualtieri G., Santini M. T., Sotgiu A., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **166**, 168–173 (1990).
- 25) Miura Y., Utsumi H., Kashiwagi M., Hamada A., *J. Biochem.*, **108**, 516–518 (1990).
- 26) Yokoyama H., Ogata T., Tsuchihashi N., Hiramatsu M., Mori N., *Magn. Reson. Imaging*, **14**, 559–563 (1996).
- 27) Yokoyama H., Itoh O., Ogata T., Obara H., Ohya-Nishiguchi H., Kamada H., *Magn. Reson. Imaging*, **15**, 1079–1084 (1997).
- 28) Yokoyama H., Lin Y., Itoh O., Ueda Y., Nakajima A., Ogata T., Sato T., Ohya-Nishiguchi H., Kamada H., *Free Radic. Biol. Med.*, **27**, 442–448 (1999).
- 29) Sano H., Naruse M., Matsumoto K., Oi T., Utsumi H., *Free Radic. Biol. Med.*, **28**, 959–969 (2000).
- 30) Kuppusamy P., Li H., Ilangovan G., Cardounel A. J., Zweier J. L., Yamada K., Krishna M. C., Mitchell J. B., *Cancer Res.*, **62**, 307–312 (2002).
- 31) Ogawa S., Lee T. M., Kay A. R., Tank D. W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 9868–9872 (1990).
- 32) Matsumoto K., Hyodo F., Matsumoto A., Koretsky A. P., Sowers A. L., Mitchell J. B., Krishna M. C., *Clin. Cancer Res.*, **12**, 2455–2462 (2006).
- 33) Yamasaki T., Mito F., Ito Y., Pandian S., Kinoshita Y., Nakano K., Murugesan R., Sakai K., Utsumi H., Yamada K., *J. Org. Chem.*, **76**, 435–440 (2011).
- 34) Mito F., Yamasaki T., Ito Y., Yamato M., Mino H., Sadasue H., Shirahama C., Sakai K., Utsumi H., Yamada K., *Chem. Commun. (Camb.)*, **47**, 5070–5072 (2011).
- 35) Mito F., Kitagawa K., Yamasaki T., Shirahama C., Oishi T., Ito Y., Yamato M., Yamada K., *Free Radic. Res.*, **45**, 1103–1110 (2011).
- 36) Sowers M. A., McCombs J. R., Wang Y., Paletta J. T., Morton S. W., Dreaden E. C., Boska M. D., Ottaviani M. F., Hammond P. T., Rajca A., Johnson J. A., *Nat. Commun.*, **5**, 5460 (2014).
- 37) Nagasaki Y., *Ther. Deliv.*, **3**, 165–179 (2012).
- 38) Krishna M. C., Matsumoto S., Yasui H., Saito K., Devasahayam N., Subramanian S., Mitchell J. B., *Radiat. Res.*, **177**, 376–386 (2012).
- 39) Subramanian S., Devasahayam N., Matsumoto S., Saito K., Mitchell J. B., Krishna M. C., *J. Magn. Reson.*, **218**, 105–114 (2012).
- 40) Epel B., Halpern H. J., *J. Magn. Reson.*, **254**, 56–61 (2015).
- 41) Matsumoto S., Saito K., Takakusagi Y., Matsuo M., Munasinghe J. P., Morris H. D., Lizak M. J., Merkle H., Yasukawa K., Devasahayam N., Subramanian S., Mitchell J. B., Krishna M. C., *Antioxid. Redox Signal.*, **21**, 1145–1155 (2014).
- 42) Saito K., Matsumoto S., Takakusagi Y., Matsuo M., Morris H. D., Lizak M. J., Munasinghe J. P., Devasahayam N., Subramanian S., Mitchell J. B., Krishna M. C., *Clin. Cancer Res.*, **21**, 5073–5081 (2015).