

# SL03 (MS04-2) 新たな磁気共鳴画像化法の開発と酸化ストレス疾患の可視化 Development of New Magnetic Resonance Imaging Technique and Visualization of Oxidative Stress-Related Diseases

内海 英雄<sup>1,2</sup>, 市川 和洋<sup>1,2</sup>, 山田 健一<sup>1</sup>, 安川 圭司<sup>1</sup>, 大和 真由実<sup>2</sup>, 兵藤 文紀<sup>2</sup>  
(Hideo UTSUMI<sup>1,2</sup>, Kazuhiro ICHIKAWA<sup>1,2</sup>, Ken-ichi YAMADA<sup>1</sup>, Keiji YASUKAWA<sup>1</sup>, Mayumi YAMATO<sup>2</sup>, Fuminori HYODO<sup>2</sup>)

<sup>1</sup>九州大学大学院薬学研究院機能分子解析学, <sup>2</sup>先端融合医療レドックスナビ研究拠点 (<sup>1</sup>Department of Bio-functional Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University and <sup>2</sup>Innovation Center for Medical Redox Navigation)

多くの生理現象や酸化ストレス疾患の成因・進展に活性酸素・フリーラジカルを含むレドックス代謝が密接に関与する。従って、実験小動物でのレドックス動態を個体レベルで可視化できれば、生命現象の解明・疾病の解析とその治療法の確立・医薬品の開発に大きく貢献することは疑いもない。我々は生体計測 ESRI/MRI を開発し、ニトロキシルラジカルのシグナル変化を指標とする生体内レドックス動態の無侵襲評価方法を提唱し、潰瘍性大腸炎モデル、NSAIDs 誘発胃潰瘍モデル、薬物惹起肝・肺障害モデル、移植腫瘍モデル、中大脳動脈閉塞モデルなど有効性を明らかにしてきた。加えて、膜透過性と膜非透過性のスピンプローブを組み合わせることで、組織内外での活性酸素生成やレドックス変動を酸化ストレス障害との関係で解析し、疾患モデルでレドックス動態を明らかにしてきた。

ところで、Overhauser 効果は「フリーラジカルの電子スピンを励起すると周りの核スピンのシグナルが増加する」現象である。1988 年に Lurie はこの Overhauser 効果を用いてフリーラジカルを MRI で可視化する方法 (OMRI ; Overhauser-MRI) を発表した。OMRI は MRI と同様に高い空間分解能を持ち、短時間測定が可能という特徴がある。Philips は造影剤メーカーの Nycomed (現 GE) と共同で腫瘍組織の酸素濃度診断装置として 15mT の OMRI を開発したが、感度の十分でないため開発を中断した。我々はこの OMRI を導入し新たなシークエンスを開発しニトロキシルプローブを組み合わせ、1) 生体内局所集積性を持たせたスピンプローブ(ニトロキシルラジカル、およびその還元体)を合成し、各々<sup>14</sup>N、<sup>15</sup>N で標識し、2) <sup>14</sup>N、<sup>15</sup>N ラジカルを交互に ESR 共鳴させ複数のプローブの同時画像化を可能とし、膜透過プローブ <sup>14</sup>N-MC-PROXYL と非膜透過プローブ <sup>15</sup>N-carboxy-PROXYL でリポソーム内・外の異空間分布を同時分離画像化した (PNAS 2006)。

この OMRI 手法をニトロキシルプローブと併用し、ラット脳虚血再還流における頭部レドックス動態を可視化し、レドックス代謝脳の低下がミトコンドリア障害によること (J Cereb Blood Flow Metab, 2009)、非ステロイド性抗炎症剤による胃粘膜損傷が胃粘膜内での活性酸素生成に由来し、ニトロキシルラジカルがラジカル消去作用を通じて炎症形成を抑制すること (JPET, 2006)、を明らかにした。また、NIH との共同で OMRI の共鳴条件を変えることでラット下肢に移植した癌組織での抹消血管透過性と酸素分圧を可視化し、逆の相関があることを示した (PNAS, 2009)。

以上のように OMRI は Overhauser 効果を利用してフリーラジカルと水分子プロトンの相互作用を可視化するもので、MRI に新たな情報を付加させ得る新たな磁気共鳴画像化法であり、多くの情報を同時に可視化することが出来る。しかし、R&D 機である Philips の OMRI は 15mT であるため、感度が非常に悪く空間分解能も乏しい欠点があった。また、Philips は OMRI の供給を停止したため、市販の OMRI は全く無い。筆者らは 2005 年より OMRI の自作を行うと共に、高感度化を図るため、OMRI の高磁場化を行い、1.5T の高感度 OMRI の開発に成功した。本 OMRI は、非常に高感度かつ空間分解能に優れ、0.1 ミリメートルの解像度を有する。複数の実験動物を同時に生体内のフリーラジカル反応や酸素濃度などの多情報を無侵襲可視化できることから、病態解明に有力な手段となり、医療、創薬など広範囲な分野で幅広く用いられるものと期待される。