



同位体フリーラジカル分子を同時に可視化する イメージング技術の開発に成功

研究成果のポイント

- ・ 2種類の同位体フリーラジカル分子を同時に画像化する実験に成功
- ・ 体の中で薬品の2種類の分子を追跡する薬物動態研究への応用に期待

研究成果の概要

北海道大学大学院情報科学研究科の平田 拓 教授らは、体の中で薬物の動きを画像化することを目指して、2種類の同位体フリーラジカル分子を同時に画像化する技術を開発しました。

これまで、磁器共鳴技術によって2種類の同位体フリーラジカル分子を画像化するためには、特殊な磁気共鳴イメージング(MRI)を用いたり、長い計測時間を要する計測法によらなければ困難でした。

本開発チームは今回、1回の撮像時間で2種類のフリーラジカル分子を非侵襲的に画像化し、体の中でそれぞれの分子の動きを同時に追跡することを可能にしました。今後、他の分子の目印としてフリーラジカル分子を用いれば、2種類の標的分子を体の中で同時に3次元画像化することができるようになります。

本研究は、北海道大学大学院情報科学研究科のアンナ パウラック 博士研究員、同研究科 修士課程 伊藤 良平 氏、札幌医科大学の藤井 博匡 教授らが共同で行いました。

本研究成果は、英国王立化学協会の学術誌「Chemical Communications(ケミカル・コミュニケーションズ)」に受理され、オンライン版で公開されました。

論文発表の概要

研究論文名 : Simultaneous molecular imaging based on electron paramagnetic resonance of ^{14}N - and ^{15}N -labelled nitroxyl radicals (^{14}N 及び ^{15}N でラベル化されたニトロキシルラジカルの電子常磁性共鳴同時分子イメージング)

著者 : 氏名 (所属) アンナ パウラック(北海道大学), 伊藤 良平(北海道大学), 藤井 博匡(札幌医科大学), 平田 拓(北海道大学)

公表雑誌 : Chemical Communications(ケミカル・コミュニケーションズ)

公表日 : 英国時間 2011 年 1 月 27 日

研究成果の概要

(背景)

病気のメカニズムに関わる分子や薬の分子等を標的として画像化する分子イメージング技術の開発が活発に行われています。例えば、放射線を出す分子や蛍光を発するたんぱく質を利用して、特定の分子が体のどこにあるかを非侵襲的に画像化することができます。いずれも、標的とされる分子に画像として検出される目印をつけることにより、分子イメージングを実現しています。

体や細胞の中にある複数の標的分子が同時に画像化できれば、これまで解明されてこなかった分子(例えば薬物)の動態や生体との関連を明らかにできるのではないかと期待されています。

(研究手法)

フリーラジカル分子(用語解説1)を目印として標的分子を検出する画像化を想定して、目印となるニトロキシラジカル分子(用語解説2)を電子常磁性共鳴現象(電子スピン共鳴現象)(用語解説3)を用いて非侵襲的に画像化する方法を用いました。

ニトロキシラジカル分子に含まれる窒素の中性子の数が異なる同位体は、電子常磁性共鳴現象による電磁波のエネルギー吸収特性(スペクトル)が異なります【図1】。中性子の数が1つ異なるだけで化学的特性がほとんど同じニトロキシラジカル分子を目印に用いれば、2種類の目印の違いによる差は生じません。

今回、標的分子に付ける目印(同位体ニトロキシラジカル分子)を電子常磁性共鳴イメージング装置で同時に測定し、別々に画像化する仕組みを開発しました。

画像化には、磁場中にある試料に電磁波を連続して照射し、特定の磁場で生じるエネルギー吸収を測定する電子常磁性共鳴イメージング法を用いました。また、測定されたデータから2つの同位体分子に由来するエネルギー吸収の信号を分離し、別々に画像化しました。

測定されたデータでは当初、目印となる同位体フリーラジカルに由来するエネルギー吸収の信号は一部重なり合っており、そのままでは画像化できませんが、飛び飛びの磁場で同様なエネルギー吸収が生じる超微細構造(用語解説4)の特徴を利用して、2種類の同位体フリーラジカル分子からの信号を分離する手法を新たに開発しました。

(研究成果)

一度の測定で、2種類の同位体フリーラジカル分子の画像が得られました。これまでは通常1種類のフリーラジカル分子のみしか画像化できなかったため、2種類のフリーラジカル分子を画像化するためには同じ実験を繰り返していました。しかし今回開発した技術により、一度に2種類の目印となる分子を画像化することに成功しました【図2】。

また、体の中で寿命が異なる2種類のニトロキシラジカル分子をマウスに投与し、それぞれの分子の分布を時間経過とともに非侵襲的に追うことができました【図3】。

この画像化技術を用いれば、2つの標的となる分子に特性の差がない同位体ニトロキシラジカルを目印に付けることにより、同時に体の中での動態を画像化することが可能になります【図4】。

(今後への期待)

今回の実験では、目印となる同位体フリーラジカル分子のみを画像化しましたが、標的となる2つの分子(例えば薬の分子)に目印を付けて、動物の体の中でどのように吸収、拡散、消失するかを同時に画像化す

る研究を進めます。3年以内に薬の分子に目印を付けて画像化する実証試験を行う予定です。

なお本開発は、独立行政法人科学技術振興機構(JST)産学イノベーション加速事業【先端計測分析技術・機器開発】要素技術プログラムの開発課題「高速電子常磁性共鳴イメージング法の開発」(チームリーダー: 平田 拓)の一環として行われました。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院情報科学研究科・教授 平田 拓（ひらた ひろし）

TEL: 011-706-6762 FAX: 011-706-6762 E-mail: hhirata@ist.hokudai.ac.jp

ホームページ: <http://www.bme.ist.hokudai.ac.jp/BPE/index-j.html>

<用語解説>

(1) フリーラジカル分子

ペアになっていない電子(不対電子)を有している分子のことで、本実験ではニトロキシルラジカルを使用しました。不対電子に由来するスピンを電子スピンと呼びます。

(2) ニトロキシルラジカル分子

酸素に由来する不対電子を持つ、比較的安定なフリーラジカル分子です。還元されると不対電子を失い電子常磁性共鳴現象が消えます。そのため、ニトロキシルラジカル分子は、酸化還元状態の測定に用いられることがあります。不対電子に近接する窒素(^{14}N)の核スピンの影響により、3本の吸収スペクトルが観測されます。

(3) 電子常磁性共鳴現象(電子スピン共鳴現象)

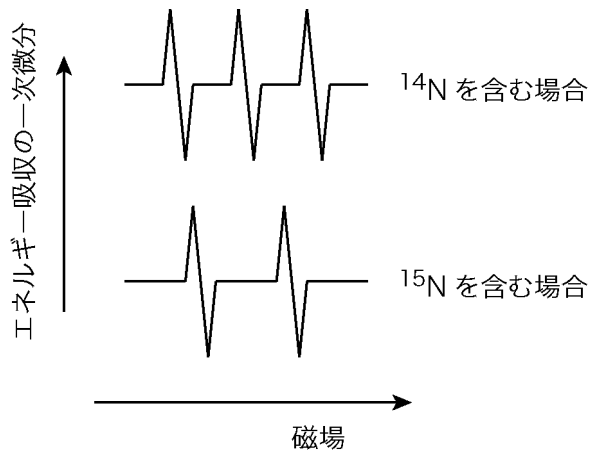
磁場(磁束の向きが上下方向であるとする)が印加されると電子スピンの向きは、上向きと下向きに分かれます(ゼーマン分裂)。その電子スピンのエネルギー準位の差に等しいエネルギーを持つ電磁波が照射されると、安定な準位にある電子スピンのエネルギーを吸収し高いエネルギー準位に遷移します。また、高いエネルギー準位にある電子スピンのエネルギー(電磁波)を放出し、安定な準位に戻ります。この磁気共鳴の現象が電子常磁性共鳴 Electron Paramagnetic Resonance(電子スピン共鳴 Electron Spin Resonance とも呼ばれる)です。

(4) 超微細構造

電子スピンが近くの核スピンの影響を受け、ゼーマン分裂により生じたエネルギー準位が更に分裂することです。

<参考図>

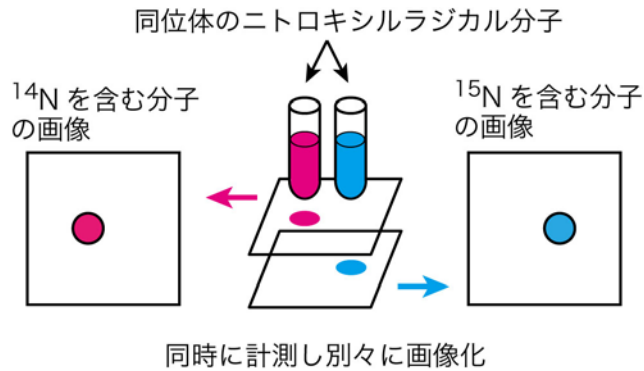
【図1】



ニトロキシラジカルの電子常磁性共鳴スペクトルの模式図

エネルギー吸収を一次微分した信号が磁場の関数として観測されます。 ^{14}N (窒素)が含まれるニトロキシラジカルは、窒素の核スピンの影響を受け、3カ所でエネルギー吸収が生じます。一方、同位体である ^{15}N を含むニトロキシラジカルは核スピンの量子数が異なるため、2カ所でエネルギー吸収が生じます。

【図2】



同位体ニトロキシラジカルの同時イメージングの概念図

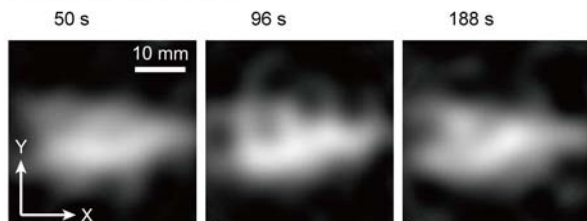
2種類の同位体ニトロキシラジカルが混合されていても、エネルギー吸収の特性の違いから別々に画像化できます。

【図3】

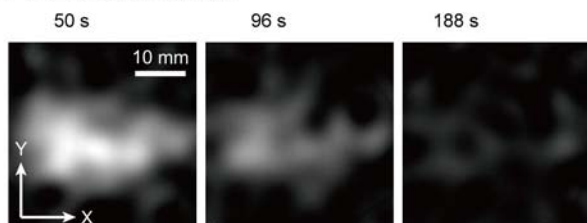
マウスの頭部のスライス画像（横顔の断面に相当）



^{14}N を含む分子の画像



^{15}N を含む分子の画像



^{14}N と ^{15}N を含むニトロキシラジカルのマウス体内動態の画像

^{15}N を含む短寿命のニトロキシラジカルと、 ^{14}N を含む寿命が比較的長いニトロキシラジカルを尾静脈から投与し、マウス頭部（鼻から首までの範囲）で測定しました。体内で寿命が短いニトロキシラジカル（下の画像）は、投与後 188 秒でほぼ消滅しています。画像の右側がマウスの鼻側、画像の下側がマウスの腹側に相当する向きで撮像されています。

【図4】



薬物動態画像化のイメージ図

同時イメージングの技術を用いれば、標的となる2種類の薬の分子に目印となる同位体ニトロキシラジカルを付け、2つの標的分子の体内動態を同時に画像化できるようになります。