

## 研究成果

サブテーマ名：高偏極XeMRIによる多重脳機能計測技術 小テーマ名：3-2-3abcde 健常ボランティアによる臨床基礎データの取得	MR I
<b>サブテマリーダー（所属、役職、氏名）</b> 秋田県立脳血管研究センター 副研究局長 菅野 巖 <b>研究従事者（所属、役職、氏名）</b> a 3-2-1で記載 3-2-1で記載 中村和浩 J.B.kershaw b 秋田脳血管研究センター 放射線医学研究部部長 三浦修一 秋田脳血管研究センター 研究員 茨木正信 c 国立循環器病センター 研究放射線医学部部長 飯田秀博 国立循環器病センター 派遣研究員 圓見純一郎 d 東北大学医学部 助手 田村 元 e 秋田脳血管研究センター 研究員 角 弘諭	
<b>研究の概要、新規性及び目標</b> <b>①研究の概要</b> a. MRI 装置のハードウェアおよび、ソフトウェアを検討し、臨床用MRI装置からの高偏極キセノン信号取得を目指す。最終的には、空間分解能を数 cm 程度とする。臨床患者に適したキセノン吸入装置の最適化をおこなう。b.Xe-129 の生体における体内挙動モデルを確立し、計測データから生理パラメータを導出する。c.臨床機よりスペクトラム分離能の高いヒト用 3T-MRI 装置を用いて Xe-129 特有の機能情報取得を目指す。d.臨床患者の測定結果を解釈しキセノン測定の臨床応用に関する基礎的データを得る。e.臨床医の立場から、臨床患者の測定に責任をもち、その実際の臨床応用例を検討する。 <b>②研究の独自性・新規性</b> 高偏極キセノンヒトに吸入させてそのスペクトラムを測定した例は、アメリカ、ドイツの2例しか報告されていない。他の施設は物理学者が中心になって研究をすすめているため、臨床医からみて有意義な結果を得ることには成功していないが、本研究グループには生理学を熟知した研究者が多く参画しており、臨床応用への絞った効率の良い実験が可能である。高偏極キセノンガスを生体に溶解した際に観察されるスペクトラムからは、ガス相と組織溶解相の2種類の信号が得られることが知られており、ガス相の信号を用いた肺の研究は多数の研究報告例がある。しかしながら、脳における組織溶解相を用いた研究例は世界的にみてその報告例が非常に少ない。高偏極キセノンガスの脳への適用例はその動態計測に基づく血流計測だと考えられており、脳血流の生理メカニズムを熟知した研究者が必要とされる。秋田県立脳血管研究センターはPETを利用した脳血流量計測において世界トップクラスの研究業績を長年にわたって積み上げており、その研究成果を活用した独自性のある研究が可能である。 <b>③研究の目標（フェーズ毎に数値目標等をあげ、具体的に）</b> <b>フェーズ I:</b> 偏極ガスの化学的特性を把握し、臨床応用上の問題点について検討すると共に、臨床現場で利用できるような偏極キセノンの吸入装置を開発する。 <b>フェーズ II:</b> 秋田脳研で臨床利用されている 1.5 T MRI 装置を用いて、ヒトからのスペクトラムを取得し、その動態解析に基づき脳血流量を推測する。また、Xe-129 脳ケミカルシフトイメージングの取得法についてハードウェア、ソフトウェアの両面から検討し、空間分解能を PET,SPECT 並みの分解能(2cm)とする。また、脳卒中や痴呆といった臨床患者へ適用し、偏極キセノン信号測定の優位性を実証する。	
<b>研究の進め方及び進捗状況（目標と対比して）</b> フェーズIにおいては、偏極ガスを生成する際に用いられるルビジウムの含有量評価をおこなった。これは、高濃度のルビジウム蒸気が毒性を有する可能性が示唆されていたためであり、ヒトに高偏極ガスを適用させるための倫理委員会の承認にあたっては必要なプロセスである。ICP(誘導結合高周波プラズマ分光)分析法を用いた測定システムにより、その含有量は無視できる程度に低いものであった。吸入装置は高磁場環境下で利用することを考慮し、非磁性材料であることおよび、その偏極率低下を極力防ぐことを考慮してその構成材を検討した。 フェーズIIにおいては、GE横河メディカルシステムズの協力のもと、臨床装置に適合した測定用コイルおよび測定シーケンスの最適化を進め、ヒト頭部からの高偏極キセノンの測定と空間分解能4cmのケミカルシフトイメージングの取得に成功した。これはヒトに高偏極キセノン吸入させてスペクトラムを測定した例としてアメリカ、ドイツに続く世界3例目の報告である。また、6名の健常ボランティアに対して、炭酸ガス負荷により脳血流量を変化させた状態における高偏極キセノンスペクトラムの取得をおこなった。キセノンの動態モデルを考案し、実験結果に適用することで相対的脳血流量の計測に成功した世界で初めての実験結果である。視覚刺	

激により大脳皮質視覚野の神経活動を賦活させることで増加した脳血流量を偏極キセノンにより検出することにも成功している。これも世界で初めての実験結果であり、ケミカルシフトイメージ法を適用することで空間分解能4cmの画像が得られている。

**主な成果**

**具体的な成果内容：**

偏極ガスに含まれるルビジウム濃度は非常に低く、臨床応用に利用するにあたり問題ないレベルであることがわかった。

偏極ガス吸入装置において酸素混合による偏極率低下を評価し、20%酸素混合ガスの緩和時間1分の評価から口元での混合により対処可能であると判断した。

ヒト頭部からの高偏極キセノンスペクトラムの測定に成功し、ケミカルシフト画像を得た。

6名の健常ボランティアから通常換気および、炭酸ガス負荷状態のスペクトラムを取得することで、脳血流量変化時の偏極キセノンガス信号変化を測定した。そのスペクトラムの動的特性から相対的脳血流量の計測に世界で初めて成功した。

3名の成人ボランティアから偏極キセノンガスを用いたヒト脳賦活測定に成功した。この実験結果は視覚刺激誘発性の血流増加を偏極キセノンCSI画像に基づいて観察した世界で初めての測定例である。

特許件数：2件

論文数：0件

口頭発表件数：7件

**研究成果に関する評価**

**1 国内外における水準との対比**

高偏極ガスのMRI応用は10年前に始まったばかりであり、研究に従事している研究機関の数はそれほど多くないのが現状である。米国ではFDAの認可が厳しく偏極キセノンガスのヒトへの適用が著しく制限されているため、ヒトへの適用例はドイツの研究グループに限られていた。こうした中、我々は極短期間の研究期間で世界トップクラスの研究成果に追いついたといえる。脳血流計測に関する解析結果はここ数ヶ月の成果であり、国際学会での発表にとどまっているが、論文投稿準備中であり、国際学会での反響からして数本の論文がここ1年以内に掲載される見込みである。

**2 実用化に向けた波及効果**

高磁場環境下で利用可能な吸入装置は高偏極キセノンに限らず、MRI中におけるガス吸入装置としてその知識を生かすことが可能である。われわれの実験成果から、灰白質・白質それぞれの脳血流量を1つのスペクトラムから同時計測するといった高偏極キセノン固有の機能画像応用可能性が示唆されている。臨床診断において画期的な測定方法となる可能性があり、脳基礎研究の新しい道具としても利用可能であるといえる。

**残された課題と対応方針について**

脳機能画像を得るための準備が整ったところであり、これから実際の臨床患者へ適用して研究成果を積み上げていく必要がある。薬事法の認可をうけるまでの道のりはながいことが予想されるため、基礎研究に注力し、高偏極キセノンガスを適用した臨床応用の有用性を示していく必要がある。

	J S T負担分 (千円)							地域負担分 (千円)							合計
	H12	H13	H14	H15	H16	H17	小計	H12	H13	H14	H15	H16	H17	小計	
人件費	2,006	989	2,412	2,385	2,554	708	11,054	5,426	14,986	15,200	14,918	17,808	11,943	80,281	91,335
設備費	0	0	0	2,302	0	3,360	5,662	0	0	0	0	0	0	0	5,662
その他研究費 (消耗品費、材料費等)	0	0	200	2,844	200	2,398	5,642	10,500	17,500	24,000	12,000	9,000	9,000	82,000	87,642
旅費	0	0	0	0	550	1,251	1,801	0	0	0	0	0	0	0	1,801
その他	0	0	0	0	68	202	270	0	0	0	0	0	0	0	270
小計	2,006	989	2,612	7,531	3,372	7,919	24,429	15,926	32,486	39,200	26,918	26,808	20,973	162,281	186,710

代表的な設備名と仕様 [既存 (事業開始前) の設備含む]

J S T負担による設備：パーソナルコンピュータ、データ解析コンピュータ

地域負担による設備：モデル解析用ワークステーション

※複数の研究課題に共通した経費については按分する。