

特集 量子生命科学による精神神経疾患のメカニズム解明に向けた挑戦

3. 量子計測技術としての動的核偏極法と超高感度代謝イメージング

高草木洋一*

抄録：すべての生命現象は分子代謝によって司られている。この分子代謝を直接観測することができれば、未知の生命現象の解明や、疾患の診断・治療法などの開発へとつながることが期待される。本稿では、現代科学や医療において必要不可欠とされる核磁気共鳴法 (NMR/MRI) について量子計測技術としての観点から概説し、現在までの発展の歴史について触れる。また、核磁気共鳴法の最大の弱点である「感度の低さ」を克服し、生体内代謝反応の直接観測が可能な技術として近年注目されている動的核偏極法 (DNP) とその応用について紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 35 (3) : 114-119, 2024

Key words : magnetic resonance (MR), dynamic nuclear polarization (DNP), hyperpolarized MRI, metabolism, hypersensitive metabolic imaging, ^{13}C

1. 核磁気共鳴法

核磁気共鳴法 (nuclear magnetic resonance : NMR), 核磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging : MRI) は、生命科学研究や材料開発, 医用画像診断において今や必要不可欠な技術である。19 世紀の終わりに、磁場環境下における核スピンのエネルギー準位分裂 (ゼーマン効果) が発見されたのを皮切りに、1938 年の核磁気モーメントの測定, 1946 年の NMR の開発^{4, 15)}, 1973 年の MRI の提唱¹⁰⁾ と、20 世紀の核磁気共鳴技術の開発は進んだ (表 1)。一方、1953 年にオーバーハウザーによって提唱された磁氣的相互作用による自由電子から原子核へのスピン偏極 [動的核偏極法 (dynamic nuclear polarization : DNP)]¹⁴⁾ は、ただちにその実験的証明がなされ⁵⁾, のちの NMR における各種テクニックの開発や理論研究, 高感度化手法の開発やその発展に大きなインパクトを与えることになる。

原子核は陽子と中性子から構成されており、その数の違いによってスピン量子数が異なる。図 1 の

表 1 核磁気共鳴の発見と開発の歴史

	1896 年	ゼーマン効果の発見
	1924 年	原子核スピンの予言
	1938 年	核磁気モーメントの正確な測定の成功
	1946 年	凝縮系における NMR 現象の成功
70 年前	1953 年	動的核偏極 (DNP, オーバーハウザー効果) の予測
50 年前	1973 年	MRI の提案
	1975 年	フーリエ変換法を用いた MRI を提案
	1981 年	初の臨床用 MRI (英国 Aberdeen)
	1991 年	fMRI の開発 (小川誠二先生)
30 年前	1993 年	固体 DNP の成功
20 年前	2003 年	溶解 DNP (注射剤製造法) の登場
	2006 年	溶解 DNP による ^{13}C ピルビン酸代謝イメージング
10 年前	2013 年	^{13}C ピルビン酸代謝イメージングのヒト臨床試験の報告
	2023 年	QST/量子生命科学研究所 超高感度 MRI/NMR 研究開発の本格稼働

元素周期表にてハイライトされているのは、スピン

Dynamic nuclear polarization and hypersensitive metabolic imaging as a quantum measurement technology

1) 量子科学技術研究開発機構 (〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川 4-9-1 量子生命科学研究所 2 階) Yoichi Takakusagi : National Institutes for Quantum Science and Technology. Institute for Quantum Life Science. 2nd floor, 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba-city, Chiba 263-8555, Japan

2) 千葉大学大学院融合理工学部先進理化学専攻量子生命科学コース (〒265-8522 千葉県千葉市稲毛区弥生町 1-33) Yoichi Takakusagi : Chiba University, Graduate School of Science, Department of Quantum Life Science. 1-33 Yayoi-cho, Inage-ku, Chiba-city, Chiba 265-8522, Japan

【高草木洋一 E-mail : takakusagi.yoichi@qst.go.jp】

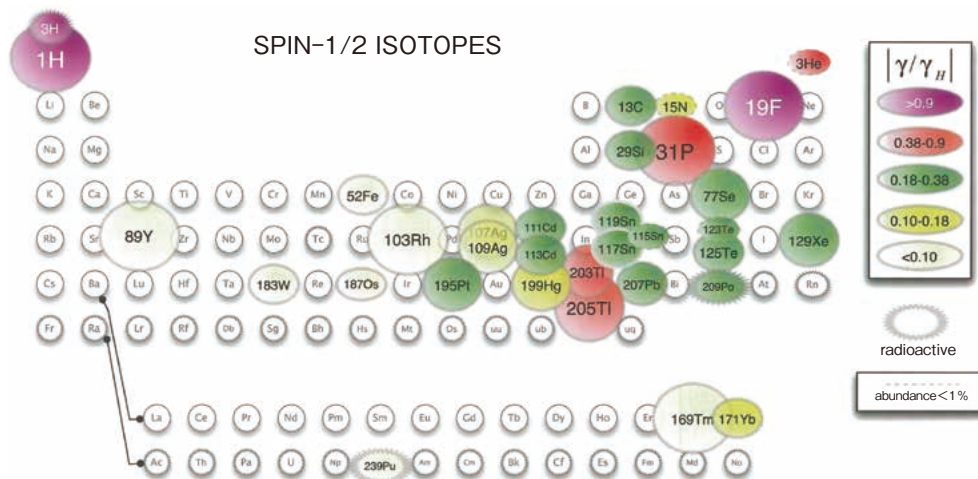


図1 核磁気共鳴にて観測可能なスピン量子数2分の1の核種と核磁気回転比 (γ)
(Levitt HM : spin dynamics : basics of nuclear magnetic resonance. 2008¹²⁾ より引用)

量子数2分の1の核種であり、磁場環境下においては、ゼーマン効果により2つのエネルギー準位に分裂する¹²⁾。このなかでもっとも磁気回転比 (γ) が大きい、つまり感度が高いのが生体の水 (H_2O) や脂質を構成する水素核 (^1H) である。磁場環境下においてラジオ波 (radio frequency : RF) パルスを観測対象に照射し、共鳴吸収によって生じるスピンの量子現象を共振器コイルより微弱電流として受信・増幅後、これにフーリエ変換などの処理を加えることによって最終的にスペクトルや画像を取得している。一方、疾患マーカーとしても有用な生体成分 (糖、脂質、タンパク質、核酸、酵素など) を構成する炭素 (^{13}C) や窒素 (^{14}N)、酸素 (^{16}O) などは、そもそも核磁気共鳴では観測できず、観測可能な同位体についてはその核磁気回転比や天然存在比が小さい (^{13}C : 1.1%, ^{15}N : 0.4%, ^{17}O : 0.038%)。よって、従来の方法においてこれらの他核種からの信号を直接観測して実用するのはほぼ困難とされており、観測可能な同位体で標識することや、信号の積算のような時間のかかる計測が必要とされていた。

2. DNP の登場

この根本的な弱点である「感度の低さ」を克服する手段の一つがDNPである。DNPでは、電子スピンと核スピンの磁気的な相互作用を利用した量子操作によって一時的に核スピンのNMR信号を増大させ、その高感度化信号を足がかりとした磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy : MRS) やMRIを可能とする画期的な技術である¹⁾。1993年に固体サンプルの動的核

偏極磁気共鳴法 (DNP-NMR) が初めて報告されて以来³⁾、2003年には核磁気共鳴の21世紀最初の大発明ともいわれている溶解DNP法 (dissolution-DNP) が登場した²⁾。非晶質性溶媒中で混合したラジカル化合物と標識低分子化合物との固体サンプルへマイクロ波を照射して超偏極状態とし、これをほぼ維持したまま、溶液状態のサンプル (注射剤) として瞬時に取得することが可能となった。このようにして得られた分子を生体内へ速やかに投与することで、その体内動態や分子代謝をMR画像上へと描出可能にする超高感度代謝イメージングが実現した。本法の原理や技術的な詳細については、多くの原著論文や参考書、総説などを参考にされたい^{9, 16, 18, 19)}。

3. 超高感度代謝イメージングにおける分子プローブの開発

FDG-PETは、今やがんや脳疾患などにおいて必要不可欠な画像診断技術である。糖エネルギー代謝の頂点に君臨するグルコースの誘導体を放射性核種 (^{18}F) で標識してトレーサーとし、分裂の活発ながん細胞においてその取り込みが促進されることや、リン酸化を受けて細胞内に滞留されることを利用してがんを検出する。一方DNPにおいては、炭素の同位体である ^{13}C 標識が代謝イメージング用の核種として利用されている。 ^{13}C の磁気回転比は比較的大きいが (^1H の4分の1)、それを取り巻く分子内環境によって高感度化信号の持続時間が大きく変わる。高感度化寿命は、時定数である縦緩和時間 T_1 (信号が $1/e$ にまで減衰する時間) と関連することから

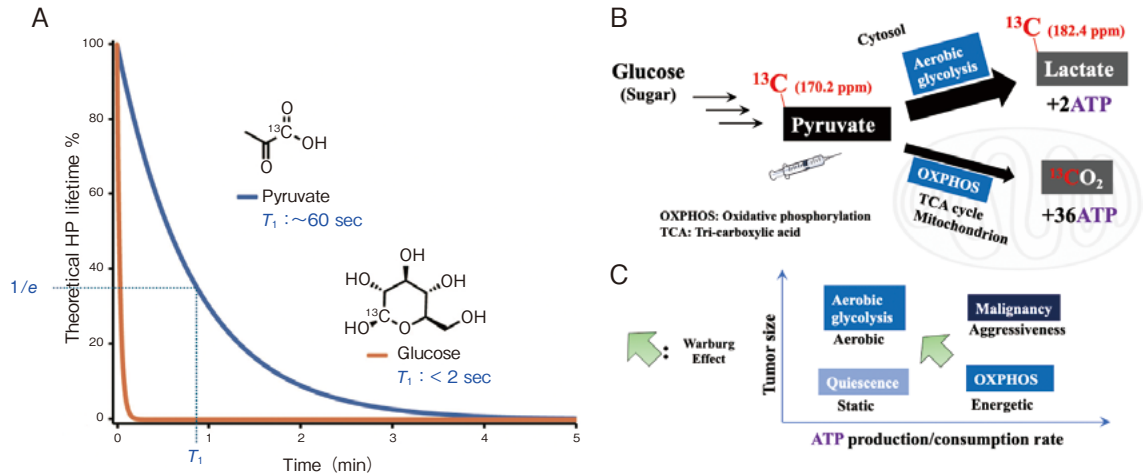


図2 グルコースおよびピルビン酸の標識 ¹³C 核の縦緩和時間 (T₁) と代謝反応

A: 緩和時間のシミュレーション (Kondo Y, et al: *Angew Chem Int Ed Engl*, 60 (27): 14779-14799. 2021⁸⁾ より引用, 一部改変)。B: 糖エネルギー代謝と ATP の産生。ピルビン酸を分岐とした酸化的リン酸化 (ミトコンドリア) と解糖系における乳酸の生成 (細胞質)。(Takakusagi Y: *JPS Conf Proc*, 37: 021301. 2022¹⁷⁾ より引用)

これを指標として示されるが、グルコース分子を構成する 6 つの炭素の T₁ はわずか数秒と短いため、DNP によって高感度化させた信号をそのまま生体内での追跡に利用するのは困難とされている (図 2A)。代わりに、糖エネルギー代謝の中間体の一つとして知られるピルビン酸が代謝イメージング用の分子プローブとしてもっとも応用開発が進んでいる⁶⁾。ピルビン酸の 1 位のカルボニル炭素の T₁ は 3T の磁場環境下ではおよそ 50 秒と長いため、これを ¹³C 核で置換した [1-¹³C] 標識ピルビン酸が利用される⁸⁾。

また、ピルビン酸は極低温磁場下の DNP に必要となる物理化学的性質に加え、いくつかの生物医学的有用性を併せ持っている。通常、ピルビン酸は糖エネルギー代謝の中間体としてミトコンドリアへと取り込まれ、エネルギー通貨である 36 当量ものアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) を産生し、生命活動に利用する。一方、がんにおいては、細胞質において非効率的な ATP 産生と共に乳酸を生成する方向に代謝が傾いている (Warburg 効果) (図 2B, C)¹⁷⁾。この乳酸の生成度は、がんの悪性化や治療応答と相関することから、悪性度診断や早期治療効果判定に応用可能であることが示されている。

このように、ピルビン酸は DNP の技術的および生物医学的な両側面から開発意義を併せもった分子であり、今や超高感度代謝イメージングのゴールドスタンダードとしてその頂点に君臨している。

4. 超高感度代謝イメージングの応用例

図 3 に、脳転移した黒色腫を対象に実施された、超偏極 - [1-¹³C] ピルビン酸から乳酸への代謝反応を足がかりとする first-in-human 試験の結果を示す¹³⁾。ピルビン酸やその代謝物である乳酸の信号は、T₁, T₂ 強調画像のほか、造影ダイナミック灌流画像, CT, FDG-PET (代謝イメージングの 31 日前に撮影) などの画像上で検出された信号部位とよく一致しており、核磁気共鳴法が得意とする定量性も生理学的特性を引き出すうえでその威力を発揮している (脳の基準値よりも 2.8 倍高い乳酸の信号)。また、MRI 画像では患部の出血などにより ¹H 画像のコントラストが影響される (血中ヘモグロビンの鉄イオンによる T₂ 短縮効果により、当該部分の信号が黒くなる) が、標識他核種の高感度化信号を追跡しているため、そのようなバックグラウンドの制約を受けないということも診断上の利点として活かされる。このように、ダイナミックな代謝反応を指標に、生育が活発なグリオーマにおける画像診断マーカーとしての応用性が示された。また、上述のように脳内では定常的に乳酸が生成され、疾患発症や病態への関与だけではなく脳の基礎エネルギー代謝にも重要な役割を担っていることがわかりつつある。転移がんや脳幹グリオーマ以外にも、認知症やほかの脳精神神経疾患、健常脳を対象とした代謝イメージングの応用開発が進められており、報告例も増加の一途を辿っている¹¹⁾。

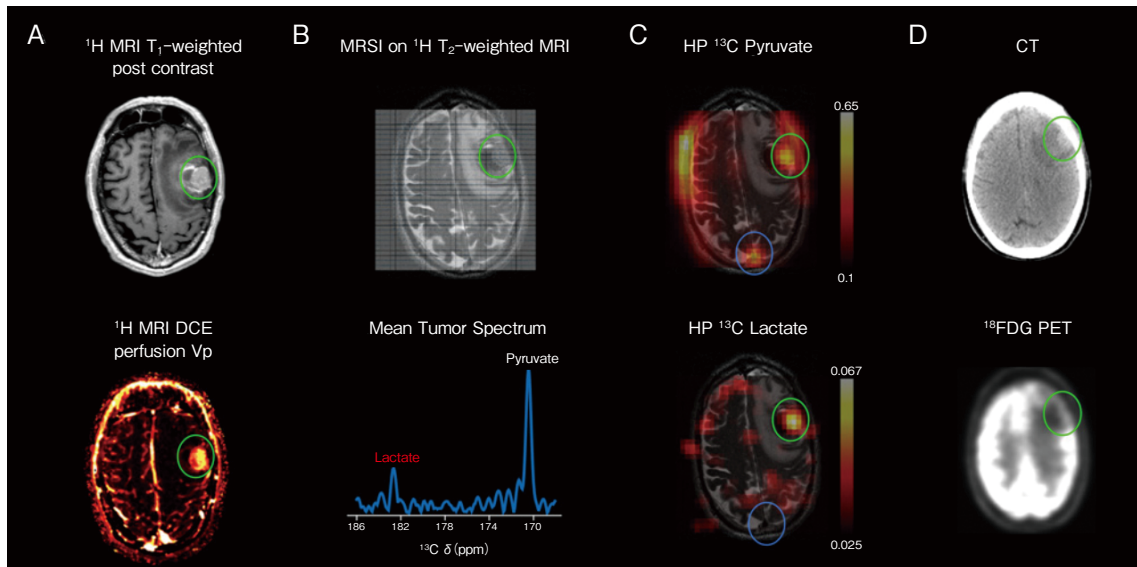


図3 脳転移黒色腫のMRIおよびPET/CT画像の比較

A: T₁強調画像および造影ダイナミック灌流画像。B: T₂強調¹H MRSIおよび腫瘍のピルビン酸および乳酸の平均スペクトル。C: HP ¹³C ピルビン酸マップおよび¹³C 乳酸マップ。D: CT画像および¹⁸F-FDG-PET画像。(Keshari K, et al: Cancer Res, 78 (14): 3755-3760. 2018¹³⁾より引用)

5. 超高感度代謝イメージングの現状と可能性、展望

この代謝イメージングの応用能力を最大化させるため、ピルビン酸以外の低分子化合物を利用した代謝分子プローブの応用開発が進められている^{7, 8)}。原理的に、本法では不可逆的に減衰していく高感度化信号を2~3秒ごとの単回スキャンにより数十秒にわたって取得し、代謝信号を経時的に収集・可視化していることから、糖エネルギー代謝や高活性な酵素反応、pH測定など、比較的早い化学反応が観測可能な対象とされている。一方で、もしも診断技術として実用化することができれば、画像取得までの時間を大幅に短縮した高速診断法が開発されたことになる。特に、MRIは放射線を利用したほかの画像技術とは異なり、生体内分子の核スピンの検出原理として利用するため、化学シフト値 δ (ppm)の変化として複数の分子構造や代謝反応を同一のスペクトル上や一度の撮像回で同時に検出し、多成分の代謝解析や多次元代謝イメージの取得が可能である²⁰⁾。これらの性質は、核磁気共鳴法のみが有する次世代技術開発のための特筆すべき点であり、ほかの計測法や実験技術のみでは困難とされた新たな知見の導出や、短時間でのオール・イン・ワン診断法として、将来の生命科学研究や医用技術開発に新たな可能性をもたらさう。超高感度NMR/MRIは、DNP装置における電子スピンと核スピンの操作による高感度化と、核磁気共鳴装置での生体内量子現

象の検出、およびこれらの組み合わせによって実現する量子計測技術であり、未来サイエンスや未来医療の開拓をめざして、応用開発はその真っ只中にある。

おわりに

わが国では、臨床用のDNP装置の導入実績はゼロであり、臨床での応用へはまだ長い道のりである。ほかの画像診断モダリティとの組み合わせや、臨床における適用例となりうる疾患の選定、代謝人間ドックのような予防医学的観点からの利用など、次世代医用技術として溢れんばかりの可能性が垣間見える。DNPの研究には工学から物理、化学、生物、医学、そして量子分野など多岐の分野にわたる知識・概念が必要とされるため、さまざまな分野で活躍している若手研究者や医療従事者からの参画と、実用化へ向けた応用開発の進展を期待したい。

開示すべきCOIは存在しない。

文献

- 1) Abragam A and Goldman M (1978) Principles of dynamic nuclear-polarisation. Rep Prog Phys, 41: 395.
- 2) Ardenkjaer-Larsen JH, Fridlund B, Gram A, et al (2003) Increase in signal-to-noise ratio of > 10,000 times in liquid-state NMR. Proc Natl Acad Sci USA, 100 (18): 10158-10163.

- 3) Becerra LR, Gerfen GJ, Temkin RJ, et al (1993) Dynamic nuclear polarization with a cyclotron resonance maser at 5 T. *Phys Rev Lett*, 71 (21) : 3561-3564.
- 4) Bloch F, Hansen WW and Packard M (1946) The nuclear induction experiment. *Phys Rev*, 70 : 474-485.
- 5) Carver TR and Slichter CP (1953) Polarization of nuclear spins in metals. *Phys Rev*, 92 : 212.
- 6) Golman K, in 't Zandt R and Thaning M (2006) Real-time metabolic imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103 (30) : 11270-11275.
- 7) Keshari KR and Wilson DM (2014) Chemistry and biochemistry of ^{13}C hyperpolarized magnetic resonance using dynamic nuclear polarization. *Chem Soc Rev*, 43 (5) : 1627-1659.
- 8) Kondo Y, Nonaka H, Takakusagi Y, et al (2021) Design of nuclear magnetic resonance molecular probes for hyperpolarized bioimaging. *Angew Chem Int Ed Engl*, 60 (27) : 14779-14799.
- 9) Larson PEZ (2021) Hyperpolarized carbon-13 magnetic resonance imaging and spectroscopy (Vol. 3). Academic Press, Massachusetts
- 10) Lauterbur PC (1973) Image formation by induced local interactions : examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242 (5394) : 190-191.
- 11) Le Page LM, Guglielmetti C, Taglang C, et al (2020) Imaging brain metabolism using hyperpolarized ^{13}C magnetic resonance spectroscopy. *Trends Neurosci*, 43 (5) : 343-354.
- 12) Levitt MH (2008) Spin dynamics : basics of nuclear magnetic resonance, second edition. Wiley, New Jersey
- 13) Miloushev VZ, Granlund KL, Boltyanskiy R, et al (2018) Metabolic imaging of the human brain with hyperpolarized ^{13}C pyruvate demonstrates ^{13}C lactate production in brain tumor patients. *Cancer Res*, 78 (14) : 3755-3760.
- 14) Overhauser AW (1953) Polarization of nuclei in metals. *Phys Rev*, 92 (2) : 411.
- 15) Purcell EM, Torrey HC and Pound RV (1946) Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev*, 69 : 37.
- 16) 高草木洋一 (2020) 超偏極一核磁気共鳴代謝イメージングと生命科学・医療への応用展開. *Optronics*, 8 : 79-83.
- 17) Takakusagi Y (2022) Design and development of the molecular probes for application of the hyperpolarized-NMR/MRI. *JPS Conf Proc*, 37 : 021301.
- 18) 高草木洋一 (2023) 超高感度代謝イメージングを実現する動的核偏極法. *日本神経回路学会誌*, 30 (4) : 179-188.
- 19) Takakusagi Y, Kobayashi R, Saito K, et al (2023) EPR and related magnetic resonance imaging techniques in cancer research. *Metabolites*, 13 (1) : 69.
- 20) Wilson DM, Keshari KR, Larson PEZ, et al (2010) Multi-compound polarization by DNP allows simultaneous assessment of multiple enzymatic activities in vivo. *J Magn Reson*, 205 (1) : 141-147.

■ ABSTRACT

Dynamic nuclear polarization and hypersensitive metabolic imaging as a quantum measurement technology

Yoichi Takakusagi^{1,2)}

1) *National Institutes for Quantum Science and Technology, Institute for Quantum Life Science*

2) *Chiba University, Graduate School of Science, Department of Quantum Life Science*

Without exception, all life phenomena are controlled by molecular metabolism. If we can directly observe this molecular metabolism, it is expected that it will lead to the elucidation of unknown biological phenomena and the diagnosis and treatment of diseases. This article provides an overview of nuclear magnetic resonance (NMR/MRI), which is essential for modern science and medical research, from the perspective of a quantum measurement technology, and will touch on the history of the technological development. In addition, dynamic nuclear polarization (DNP), which has been attracting attention in recent years as a technology that overcomes the “low sensitivity”, the biggest weakness of nuclear magnetic resonance, will be introduced with their application.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (3) : 114-119, 2024)
