Institute of SCIENCE TOKYO

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構
生命創成探究センター

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構
分子科学研究所

Press Release

MRI で体内 pH 定量を可能にするナノ粒子造影剤を開発

－がんと正常組織の pH の違いを定量できる造影剤を開発－

【ポイント】

○新規に開発したナノ粒子造影剤により、正常組織とがん組織のわずかな pH の違いを MRI（磁気共鳴画像）で定量可能であることを示した

○造影剤の架橋構造を制御することで、造影剤濃度の影響を打ち消すレシオ画像を実現

○がんの病態や治療過程を正確に評価する新たな診断法への展開に期待

【概要】

東京科学大学（Science Tokyo）総合研究院 化学生命科学研究所の岡田智准教授と中村浩之教授らの研究チームは、自然科学研究機構 生命創成探究センター／分子科学研究所の加藤賢特任助教と加藤晃一教授、大阪大学 大学院工学研究科の菊地和也教授（生命創成探究センター客員教授）と共同で、**MRI**（用語 1）を用いて体内 pH を定量するための新しいナノ粒子造影剤を開発しました。

腫瘍や炎症では細胞外環境が酸性化することが知られており、体内の pH を測定する技術は病態の理解や診断に重要です。MRI は、放射線被ばくがなく体の深部を観察できる画像診断法であり、体内の pH を画像計測する有用な技術となる可能性を秘めています。これまでに、がんなどの病変部位の pH 変化を検出するため、**pH 応答性 MRI 造影剤**（用語 2）が開発されてきました。しかし、MRI の信号強度（明るさ）は、pH だけでなく造影剤濃度にも依存するため、pH を正確に定量することは困難でした。

研究チームは、テトラエチレングリコール鎖で架橋した pH 応答性ハイドロゲルに、ガドリニウム結合シリカナノ粒子を内包したコア-シェルナノ粒子造影剤を開発しました。本造影剤は、細胞外 pH 域である pH 6.0～7.5 において大きな**横緩和時間** T_2（用語 3）応答を引き起こす一方、**縦緩和時間** T_1（用語 4）は pH の影響を受けず、MRI で T_1 と T_2 の**レシオ画像**（用語 5）を取得すると、造影剤の濃度が 0.50～1.50 wt%（重量パーセント）の範囲で pH 6.0、6.5、7.0、7.5 を明瞭に識別することができました。血液を模した緩衝液中においても、この造影剤は pH 6.5 と 7.5 を識別可能であり、生体環境中でも機能することが示唆されました。将来的には、がんの進行や病状を正確に評価する新しい MRI 診断法や、治療過程のモニタリング法などへの応用が大いに期待されます。

本成果は、9 月 23 日付（現地時間）の「*Small*」誌に掲載されました。

配信先：文部科学記者会、科学記者会、本町記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、岡崎市政記者会

●背景

細胞外 pH は、生体組織の代謝状態を反映する重要な指標です。特に、正常組織の pH がおよそ 7.4 であるのに対し、がん組織では 6.5 付近まで低下することがあります［参考文献 1］。そのため、細胞外 pH を可視化・定量できれば、病態の理解や診断、治療効果の評価に役立つと考えられます。放射線を使わずに生体深部を観察できる MRI は、この目的において有用な画像診断法となり得ます。実際に、ガドリニウム錯体などの臨床用 MRI 造影剤を化学的に改良し、pH に応じて周囲に存在する水分子の T_1 および T_2 を短縮することで MRI 信号強度（画像の明るさ）を変化させる pH 応答性 MRI 造影剤が開発されてきました。このような造影剤では、pH が低くなるほど ***T_1* 強調画像**（用語 6）では明るく、***T_2* 強調画像**（用語 7）では暗くなるため、pH が低下した組織を検出できます。しかし、T_1 と T_2 は、pH だけでなく造影剤濃度によっても変化するため、T_1 強調画像と T_2 強調画像から pH を定量することは困難でした。

研究チームは以前、pH に応答し収縮・膨潤するハイドロゲルにガドリニウム結合シリカナノ粒子を内包したコア-シェルナノ粒子造影剤を開発しました［参考文献 2］。この造影剤は、pH の低下に伴い T_2 を短縮し T_2 強調画像の信号強度を大きく低下させる一方、T_1 短縮効果は pH に依らず一定のため、T_1 強調画像の信号強度は pH の影響を受けないという特性を有しています。この特性に基づき、T_1 と T_2 の比を計算したレシオ画像によって、造影剤濃度の影響を打ち消した定量 pH イメージングを実現しました。しかし、正常組織とがん組織のわずかな pH の差を検出するには応答が不十分であり、造影剤濃度が 0.50～1.0 wt%から逸脱すると正確性が大幅に低下するという問題がありました。

●研究成果

今回、研究チームはコア-シェル造影剤のシェルを構成するハイドロゲルの架橋構造に着目しました。従来用いていた架橋剤よりも長く親水性の高いテトラエチレングリコールジメタクリレートでハイドロゲルを架橋することで、細胞外 pH 域である pH 6.0～7.5 において大きな T_2 応答を引き起こす一方、T_1 は pH の影響を受けない造影剤の開発に成功しました（図 1）。実際に、1 テスラの MRI 装置を用いて T_1 と T_2 のレシオ画像を取得すると、造影剤の濃度が 0.50～1.50 wt%の範囲で pH 6.0、6.5、7.0、7.5 を明瞭に識別することができました（図 2）。血清を含む緩衝液中においても、造影剤は pH 6.5 と 7.5 を識別可能であり、生体環境中でも機能することが示唆されました。

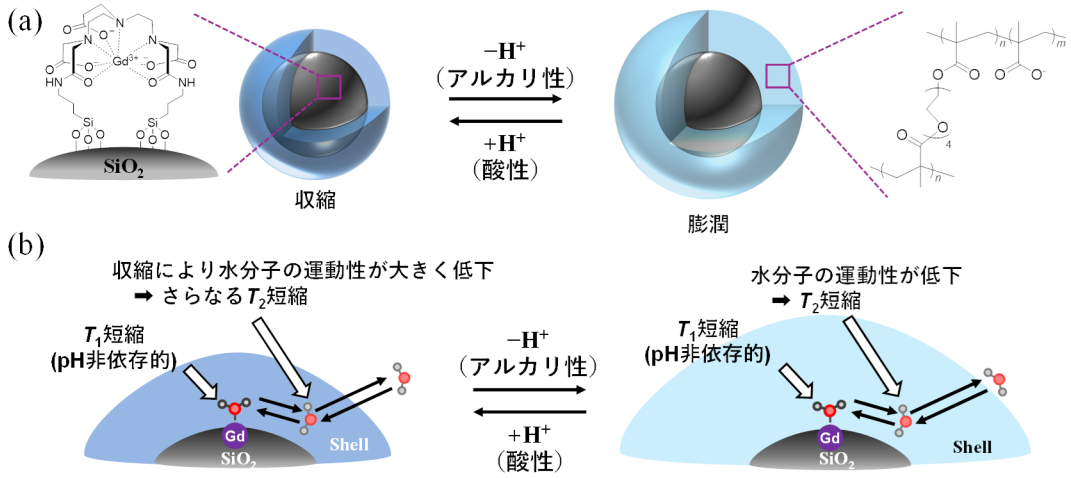

図 1 開発したコア-シェルナノ粒子の (a) 模式図と、(b) 予想される T_1 と T_2 の短縮機構。中のコアはガドリニウム結合シリカで pH の影響を受けず、外側のシェルはテトラエチレングリコールジメタクリレートで架橋したゲルで pH に敏感であることから、2 つの NMR 緩和特性を有する。造影剤として用いると、横緩和時間 T_2 は pH 6.0～7.5 において大きな応答を示し、縦緩和時間 T_1 は pH の影響を受けないため、T_1 と T_2 のレシオ画像によって造影剤濃度をキャンセルした pH 定量ができる。

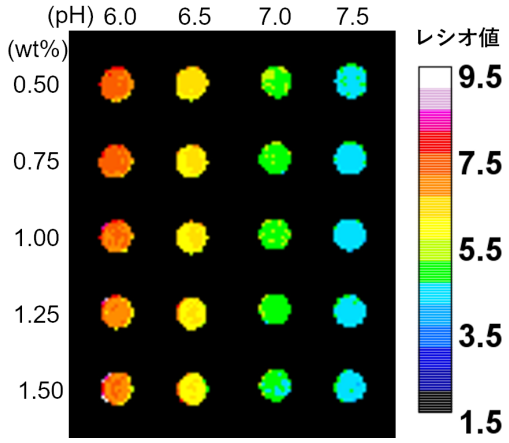

図 2 造影剤濃度の影響を低減した pH 定量レシオ画像

通常の pH 応答性 MRI 造影剤は、T_1 と T_2 のどちらに対しても pH に応答した変化をもたらすため、レシオ画像による pH 定量は困難です。**NMR 緩和理論**（用語 8）から、水分子の運動性が大きく制限されると、T_1 に比べて T_2 が顕著に短縮することが知られています。本造影剤においては、低 pH 環境でハイドロゲルが収縮しゲル内部の水分子の運動性が大きく制限されたため、T_2 のみに影響が生じたことが予想されます（図 1b）。一方、ゲル内部に位置するガドリニウム錯体への水分子のアクセスのしやすさは、収縮の影響をほとんど受けず、T_1 が一定の値を示したと考えられます。

●社会的インパクト

これまでに生体 pH を定量する方法として ^{31}P MR スペクトロスコピー、化学交換飽和移動 MRI、超偏極 MRI などが開発されてきました［参考文献 3］。これらの手法は、撮像時間が長い、低感度である、特殊な装置が必要である、といった問題をはらんでいました。一方、本研究で新たに開発したナノ粒子造影剤は、T_1 と T_2 のレシオを計算するだけで pH 定量が可能という新たな特性を有し、従来法と相互に補完・検証することで、pH 定量法の高度化に寄与すると考えられます。将来的には、がんの進行や病状を正確に評価する新しい MRI 診断法や、治療過程のモニタリング法などへの応用が大いに期待されます。

●今後の展開

今後は、他の pH 定量法との相互検証により、生体内における造影剤の pH 校正を行うことで、生体応用の実現が大きく近づくと予想されます。さらに、担がんモデル動物に造影剤を投与し、がんの種類、進行度、放射線治療、抗がん剤治療などに対する腫瘍内 pH の変化を網羅的に明らかにすることで、がんの病態の理解や新たな診断法の確立へ展開していくことが期待されます。

●付記

本研究は、自然科学研究機構分子科学研究所分子研課題（IMS program JPMXP1225MS5010）、文部科学省共同利用・共同研究システム形成事業～学際領域展開ハブ形成プログラム～（CURE）課題番号 JPMXP1323015488（Spin-L プログラム No. spin24ZN001、spin25YN002）、JST 創発的研究支援事業（FOREST）課題番号 JPMJFR211I の支援を受けて実施されました。

【参考文献】

［1］ Thews, O. et al. *Cancer Metastasis Rev.* **2019**, *38*, 113–129.
［2］ Okada, S. et al. *Adv. Mater.* **2014**, *26*, 2989–2992.
［3］ Hao, G. et al. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 22182–22192.

【用語説明】

（1） **MRI**：Magnetic Resonance Imaging の略。一般的には水分子プロトンの核磁気共鳴緩和過程に基づき生体画像を構成する画像診断法。

（2） **pH 応答性 MRI 造影剤**：臨床で用いられるガドリニウム錯体などの MRI 造影剤を改良し、pH 変化を MRI コントラストとして検出できるようにしたもの。一般的には、pH に応じて NMR 緩和時間を短縮することで、MRI 信号に変化をもたらす。

（3） **横緩和時間 T_2**：励起パルスによって生じた磁化の横成分が、核スピンの位相の分散により約 37%まで減衰するのに要する時間。T_2 が短いほど T_2 強調画像で

は暗く（低信号）なる。

（4） **縦緩和時間 T_1**：励起パルスによって倒された磁化の縦成分が、核スピンが熱平衡状態に戻るのに伴って、平衡磁化の約 63%まで回復するのに要する時間。T_1 が短いほど T_1 強調画像では明るく（高信号）なる。

（5） **レシオ画像**：異なる 2 つのパラメータの比から構成される計算画像。ここでは、T_1 を T_2 で割った画像を意味する。

（6） **T_1 強調画像**：MRI で、T_1 の違いが画像の明るさに強く反映されるように撮像した画像。一般に、T_1 が短いほど明るく表示される。

（7） **T_2 強調画像**：MRI で、T_2 の違いが画像の明るさに強く反映されるように撮像した画像。一般に、T_2 が短いほど暗く表示される。

（8） **NMR 緩和理論**：分子運動による局所磁場の揺らぎと、T_1、T_2 の関係を説明する理論。代表的なものに Bloembergen–Purcell–Pound（BPP）理論がある。

【論文情報】

掲載誌：*Small*
論文タイトル：A Ratiometric MRI Probe with a Tuned Crosslinked Network for Quantitative Imaging of Physiological pH
著者：Ken Kato, Akira Sumiyoshi, Kyoko Katsumata, Hiroyuki Nakamura, Koichi Kato, Kazuya Kikuchi, Satoshi Okada
DOI：10.1002/smll.75796

【研究者プロフィール】

岡田 智（オカダ サトシ） Satoshi Okada
東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所　准教授
研究分野：分子イメージング、生体関連化学

中村 浩之（ナカムラ ヒロユキ） Hiroyuki Nakamura
東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所　教授
研究分野：有機合成化学、創薬化学

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）
東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所　准教授
岡田 智
Email：okada.s.e21a@m.isct.ac.jp

（報道取材申し込み先）
東京科学大学 総務企画部 広報課
取材申し込みページ：https://www.isct.ac.jp/ja/001/media
Email：media_at_adm.isct.ac.jp

自然科学研究機構 生命創成探究センター 研究力強化戦略室（ExCELLS）
Email：press_at_excells.orion.ac.jp

自然科学研究機構 分子科学研究所 研究力強化戦略室
Email：press_at_ims.ac.jp

※_at_を@に変換してください。