

平成29年4月21日

再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点
平成28年度共同研究報告書

京都大学ウイルス・再生医科学研究所長 殿

研究代表者（申請者）

所属：量子科学技術研究開発機構

放射線医学総合研究所

分子イメージング診断治療研究部

職名：チームリーダー

氏名：青木 伊知男

下記のとおり共同研究課題の実施結果について報告します。

記

1. 研究課題：再生現象を顕微鏡レベルで可視化する超高解像度磁気共鳴イメージング技術の開発
2. ウイルス・再生医科学研究所共同研究者：田畑 泰彦
3. 研究期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

4. 研究経過及び研究成果：

組織再生誘導を効率的に行うためには、再生過程を顕微鏡レベルの解像度で三次元的に可視化する技術の開発が必要である。本研究では、高感度高周波コイルを用いた高磁場磁気共鳴画像装置（MRI）による超高解像度MRI技術と再生研のもつ組織工学材料・ナノプローブ作製技術を融合、骨再生過程、とりわけ血管新生を詳細に可視化する技術を開発するものである。

超高解像度磁気共鳴イメージング（マイクロMRI）は、通常MRIに次の3つの技術を加える事で達成した。高い磁場強度（1テスラ装置に比較して約7倍の信号雑音比（SNR））、低温により熱ノイズを抑える冷却高周波コイル（通常のコイルに比較して約3倍のSNR）、さらに血管滞留型の高分子造影剤（撮像時間の短縮、積算回数の増加により2～3倍程度のSNR増大、および血管外への漏出が少ないことによる血管内外のコントラスト増大）。

In vivo での実証実験は、次のように実施した。骨形成因子 (BMP) -2 または対照となる生理食塩水を含浸したゼラチンハイドロゲルを S1c:ddY マウス背部皮下へ埋入し、異所性の骨形成を誘導した。骨形成誘導後、マイクロ MRI を用いて経時的に微小血管の撮像を行った。MRI 撮像は、7 T 前臨床装置 (Bruker Biospin, Avance-III) および 2ch フェイズドアレイ冷却コイルを用いて、血管造影剤法 (MR angiograph, 3D FLASH) にて、直後、7、14、21 日後に撮像し、その後、組織を摘出した

結果：50 μm 等方性空間分解能による血管造影マイクロ MRI のシステムが構築され、異所性骨再生モデルに適用可能となった。また、ゼラチンハイドロゲルによる BMP-2 徐放化モデルと、PBS 対照モデルを比較したところ、BMP-2 では移植後 7 日後に、ゲルに接触する血管が複数観察された。BMP-2 では移植後 14 日後に、非常に細く高密度な血管群 (またはゆっくりと流れる貯留水) が、広い領域で観察された。

本手法は、再生過程における血管新生の経時変化を in vivo で非侵襲的に観察する手法として有用と考えられた。今後は、初期に誘導される血管密度あるいは血流が骨形成に与える影響について、組織学的評価も含めて検討していく予定である。

5. 研究成果の公表

【発表論文】

1. Wells JA, Thomas DL, Saga T, Kershaw J, Aoki I. MRI of cerebral microvascular flow patterns: A multi-direction diffusion-weighted ASL approach. J Cereb Blood Flow Metab. 2016 Jul 26. pii: 0271678X16660985. PubMed PMID: 27461904. (マイクロ MRI の開発段階における成果)

【学会発表】

1. 青木伊知男、高磁場 MRI による細胞標識とマイクロイメージングを用いた炎症再生評価、第 37 回日本炎症・再生医学会、平成 28 年 6 月 16~17 日、京都
2. 青木伊知男、高磁場 MRI と機能性造影剤による小動物 in vivo イメージング、第 63 回日本実験動物学会総会・ミニシンポジウム「実験動物 in Vivo イメージング技術の展開」、ミューザ川崎、2016.5.20
3. Ichio Aoki, Functional and Theranostic Contrast Agent, Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine, JSMRM-KSMRM joint symposium、大宮ソニックシティ、2016.9.10
4. Ichio Aoki, Functional and Theranostic Contrast Agents for MRI, The 18th Northeastern Asian Symposium on Molecular Imaging-based Precision Medicine (A3 Molecular Imaging symposium), JSPS-NSFC-NRF, Eastern Cloud Hotel, Hangzhou, China. 2016.11.12
5. Ichio Aoki, Approach to Multiscale Imaging using Micro-MRI and Functional Contrast Agents. International Symposium on Multimodal Medical Engineering (MME), Chiba University, 2017.3.3

【特許出願】

1. 「放射線等を用いた生理活性物質の活性制御方法、及び生理活性物質包含放射線等刺激応答性ゲル」特願 2016-092524、村山周平、青木伊知男、城潤一郎、佐賀恒夫、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構、日本、特願 2016-092524

【共同研究課題が発展したプロジェクト等】

1. 文科省科学研究費・基盤 A、5 年間。ウイルス再生医科学研究所・田畑教授と共に「機能性ナノ・マンガン造影剤開発による「マンガン染色-MRI 病理解析法」の創成」という題名で応募し採択された。