# 磁気共鳴画像化法による生体内酸化ストレス評価とその活用研究

藤井　博匡［札幌医科大学・医療人育成センター／教授］
佐藤　　準［札幌医科大学／特任助教］
石井　美樹［ハーバ株式会社／品質管理担当］

## 背景・目的

近年、酸化ストレスが様々な疾病の原因になっていることが報告されている。酸化ストレス下では体内抗酸化能が低下しており、“低下した抗酸化能”を高い抗酸化力を持った食品・食材を活用し効率的に制御できれば健康増進・維持に役立てることが可能となり、高騰し続ける医療費を抑えるための重要な対処法となりうる。本課題では、実験動物の体内抗酸化状態を動物が生きたままで画像評価できる“酸化ストレス画像化法”を確立する。そして本手法を活用して、健康増進の一助となる高い抗酸化能を持った食品の評価・探索研究に発展させる計画である。

## 内容・方法

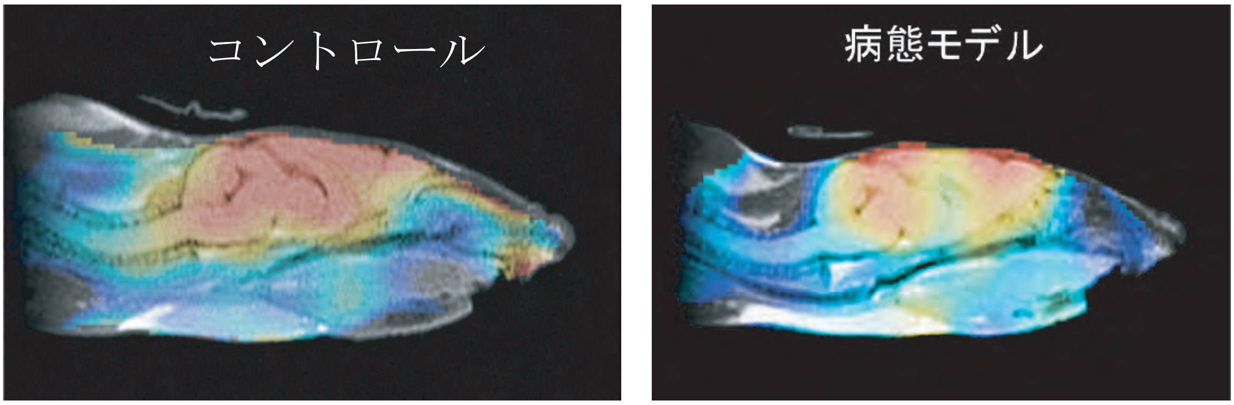
・磁気共鳴手法を用いた酸化ストレス画像評価システムの開発：　本手法では、酸化ストレス感受性ニトロキシドプローベを造影剤として体内の酸化ストレス指標を画像として表示し、抗酸化能研究に活用する。レドックス感受性プローブの存在する位置情報をMRIから求め、レドックス状態をEPRイメージング法により求め、実験動物の各部位における酸化ストレスの度合いを画像としてマッピングする。以上のプロセスを迅速・効率的に進めるため、①磁気共鳴イメージングシステムを開発するとともに、②高感度に酸化ストレスを捉えるニトロキシドプローブ造影剤を新たに開発する。以上の、①および②の道具を準備し、実験動物マウスを用いて定量的な酸化ストレス評価を行う計画である。予定する動物実験について：①健常のコントロールマウスを用いた研究　②病態モデル動物を用いた検討：　脳炎症モデルマウスを作製し、マウス体内での酸化ストレス度合いを比較検討する。

## 結果・成果

非侵襲的に酸化ストレス状態を視覚化する事が出来る“EPRイメージングシステム”を確立することが出来た。本システムは、実験動物のマウスの頭部の解剖画像をMRIにより撮像し、EPRイメージング手法から求めた酸化ストレス指標となるレドックスマップを解剖画像上に重ね合わせることで、ハイブリッドな医療情報を提供できるシステムを仕上げることが可能となった。

(1) 開発したEPRイメージングシステムについて：
EPRイメージング手法により酸化ストレス感受性イメージング剤であるニトロキシド造影剤の三次元分布画像を高速に撮像するシステムを完成させた。目標であった128×128×128点での三次元画像を20秒以内（最速で16秒程度）で撮像する事が出来ている。今回、高速な撮像を実施するために高速な磁場掃引法を利用した。現在、スペクトルの歪みを最小限に抑えるため撮像時間を若干長めに設定しているが、今後ハードウエアを高機能にすることで更なる撮像時間の短縮が期待できる。

(2) 新たな酸化ストレス感受性プローブの開発について
ニトロキシド酸化ストレス感受性プローブは、本来EPR信号を持っているが還元反応を受けることでEPR信号を失う。この酸化還元速度の速さを体内の各部位で測定することにより酸化ストレス指標である還元速度定数のマッピングをすることが可能となった。本研究では、脳組織内に移行し、酸化ストレス度合いを敏感にセンシングするニトロキシドプローブを合成した。基本となる化合物は、プロピオン酸系の非ステロイド系消炎鎮痛剤であるイブプロフェンである。もともとカルボン酸基を持つことから水溶性であるが、ニトロキシド化合物とのエステル化反応により両親媒性が高まり、脳内移行性を持つようになった。非エステル化化合物では脳外に、エステル化後、プローブ




Co-registered image of Redox map from EPR imaging and anatomical map from MRI（Left： from control mouse head, Right： from Epilepsy model mouse）

は脳内へ移行する性質を確認した。

(3) 病態モデル動物を用いた検討： 脳炎症モデルマウスとしてペンチレンテトラゾール(PTZ)投与による「てんかんモデルマウス」を作製し、マウス脳内での酸化ストレス度合いを解析した。結果を以下に示した。左がコントロールマウス、右がPTZ投与マウスの結果である。MRIで得た解剖画像上にEPRイメージング法で得たレドックスマップを重ね合わせている。小脳での酸化ストレス度合いに差が見られないのに対し、海馬領域で酸化ストレス度合いが著しく異なっていることが分かる。今後は以上の結果を踏まえ、海馬領域の詳細な解析を実施する計画である。

## 今後の展望

本研究課題の実施により、EPRイメージング法を用いた非侵襲的酸化ストレス画像評価システムが完成し、動物個体(マウス)の脳における三次元レドックス評価が可能となった。本手法を利用することにより、①作製した病態モデル動物の経時的酸化ストレス状態の画像観察(長期的なモニタリング)、②抗酸化状態を緩和する薬剤の薬効評価、③抗酸化能を高める食品・食材の探索研究、などの研究を展開することが可能となった。今後は、本研究で得られたノウハウを道内企業と協力して更に発展させ、本研究開発成果を用いる実証事業を目指したいと考えている。