

課題番号 6

興奮性神経活動を特異的に可視化する K⁺応答性 MRI プローブの開発

[1] 組織

代表者：岡田 智
(東京工業大学科学技術創成研究院)
対応者：領家 梨恵
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：中村 浩之
(東京工業大学科学技術創成研究院)
齋木 翔太
(東京工業大学生命理工学院)
三浦 悠椰
(東京工業大学生命理工学院)

研究費：物件費 10 万円

[2] 研究経過

核磁気共鳴イメージング (MRI) は、NMR 現象に基づき生体断層画像を撮影する手法である。MRI の撮像法の1つとして、血流動態に基づいて脳の神経活動領域を検出する functional MRI (fMRI) が存在する。しかし、血流動態は、脈動や麻酔などによって大きな影響を受けるため、より高感度かつ直接的に脳神経活動を MRI で観察する手法の開発が望まれている。そこで、神経活動を観察するための指標として、神経細胞の脱分極に関わるカリウムイオン (K⁺) に着目し、K⁺応答性 MRI プローブの開発を目的として研究を行った。

プローブデザインとして、MRI 造影剤であるガドリニウム錯体とポリエーテル系抗生物質を内包したリポソームを設計・開発した。蛍光測定および ¹H-NMR 縦緩和時間 (T₁) の結果、プローブが K⁺ 濃度に応じ、T₁ 変化を引き起こした。また、生体内で予想される数十 mM の K⁺ 濃度範囲で T₁ が変化することがわかった (図)。

続いて、東北大学加齢医学研究所・川島隆太教授所有の 7 T MRI を用いて、*in vivo* における機能評価を行った。プローブ脳内投与に係る手術は、同研究室の領家梨恵助教が担当した。ラット脳にプローブを投与した後、投与部位を化学刺激しながら MRI

を撮像した。その結果、プローブの拡散範囲にて化学的神経刺激に応答した MRI のシグナル変化を観測した一方で、K⁺に応答しないネガティブコントロールプローブではシグナル変化を観測しなかった (図)。以上から、プローブが脳内で K⁺に応答した信号変化をもたらすことが示唆された。上述の動物実験は加齢医学研究所において、合計 9 回行われた。

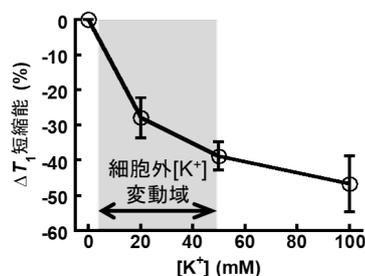


図. K⁺濃度に対するプローブの T₁短縮能。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。
まず第1に、ガドリニウム錯体とポリエーテル系抗生物質を内包したリポソーム型の K⁺応答性 MRI プローブを開発した。NMR 緩和時間測定の結果から、生体内 K⁺の検出に適した親和性をプローブが有していることがわかった。

第2に、開発したプローブがラット脳内で K⁺に応答した MRI 信号変化を引き起こすことが示唆された。K⁺は神経細胞の脱分極に関わるため、神経活動に特異的かつ高感度な fMRI の確立につながる結果である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、学外研究者との交流が飛躍的に活性化し、JST 創発的研究支援事業の一環として大きく発展している。各地において本研究に関する招待講演がなされ、界隈の分野に大きな波及効果を及ぼしており、今後のさらなる発展が期待される。

[4] 成果資料

学会発表および招待講演

(1) Development of MRI probes for imaging of excitatory neural activity and activity history、○ Satoshi Okada, Shota Saiki, Rie Ryoke, Akira Sumiyoshi, Akari Nakanishi, Ryuta Kawashima, Hiroyuki Nakamura, MRI Symposium Osaka, Oral presentation (Osaka, Japan), January 29th, 2024.

(2) Development of K^+ -responsive MRI probes for excitatory functional imaging、○ Satoshi Okada, Shota Saiki, Rie Ryoke, Akira Sumiyoshi, Akari Nakanishi, Ryuta Kawashima, Hiroyuki Nakamura, The 11th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, Poster (Osaka, Japan), January 26-27th, 2024.

(3) 磁性プローブが切り拓く分子レベルの fMRI、○岡田智、文部科学省 学際領域展開ハブ形成プログラム『スピン生命フロンティア』キックオフ会議、招待講演 (分子科学研究所 岡崎コンファレンスセンター、愛知) 2024年1月18日

(4) MRI プローブによる分子レベルの脳機能イメージング、○岡田智、第 32 回日本バイオイメー징学会学術集会、招待講演 (北海道大学学術交流会館、北海道) 2023年11月4日

(5) 脳神経活動履歴を可視化する MRI プローブの開発、○三浦悠椰、福地守、中村浩之、岡田智、第 13 回 CSJ 化学フェスタ、ポスター発表 (タワーホール船堀、東京) 2023年10月19日

(6) 興奮性神経活動および活動履歴を可視化する MRI プローブの開発、○岡田智、齋木翔太、三浦悠椰、領家梨恵、住吉晃、川島隆太、中村浩之、第 17 回バイオ関連化学シンポジウム、口頭発表 (東京理科大、千葉) 2023年9月8日