



PRESS RELEASE (2023/11/22)

最重要 MRI プローブであるピルビン酸の光を用いた高核偏極化に成功

～¹³C-MRI による癌診断応用への重要な一歩～

ポイント

- ① 光励起三重項電子スピンを用いた動的核偏極法による NMR の高感度化は、これまで最も重要な MRI 癌プローブであるピルビン酸に適用できなかった。
- ② 超分子相互作用を利用することによって疎水性の偏極源分子と親水性のピルビン酸の相溶性を向上させ、高感度化されたピルビン酸 ¹³C-NMR を観測することに成功した。
- ③ 高核偏極化したピルビン酸を用いた高感度 ¹³C-MRI 癌診断への応用に繋がると期待される。

概要

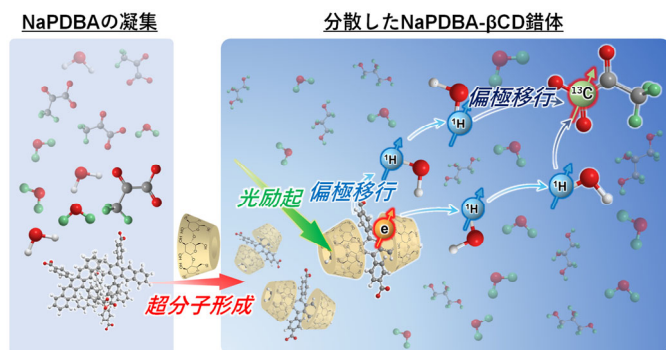
核磁気共鳴分光法 (NMR)^{*1} や磁気共鳴イメージング (MRI)^{*2} は今日の化学・医療分野では必要不可欠な分光法です。しかし、その感度は非常に低く、特に MRI では観測対象が体内に多量に存在する水分子に限られています。NMR や MRI を高感度化する手法として、電子スピンの高偏極状態を核スピンへと移行する動的核偏極法 (DNP)^{*3} があります。電子スピンとして特に光励起三重項電子スピンを用いた triplet-DNP は穏和な条件で DNP を実行できることから、低コストで高感度 MRI を実現できる技術として注目されています。

今回、九州大学大学院工学研究院の濱地智之大学院生、楊井伸浩准教授、北里大学未来工学部の渡辺豪教授、理化学研究所開拓研究本部及び仁科加速器科学研究センターの立石健一郎研究員、上坂友洋主任研究員らの研究グループは、医療応用に向けて最も重要な MRI 癌プローブであるピルビン酸の ¹³C 核スピンを triplet-DNP によって高偏極化することに初めて成功しました。

これまで triplet-DNP に用いられてきた偏極源分子は疎水的なペンタセンに限られており、応用上重要な生体分子プローブである親水的なピルビン酸とは相溶性が悪く、ピルビン酸の高核偏極化は困難でした。研究グループは、水溶性ペンタセン誘導体とシクロデキストリンとの超分子相互作用を利用することで偏極源の分散性を改善し、ピルビン酸の ¹³C 核スピンへの偏極移行を実現しました。

今回の成果により、応用上最も重要な生体分子プローブであるピルビン酸を triplet-DNP によって高核偏極化することが可能になり、低コストで高感度な ¹³C-MRI 癌診断に繋がると期待されます。

本研究成果は、日本時間 2023 年 11 月 21 日 (火) に英国 Royal Society of Chemistry の国際学術誌「Chemical Science」にオンライン掲載されました。



(参考図) 偏極源-シクロデキストリン超分子錯体からピルビン酸への偏極移行の様子

楊井准教授からひとこと：主に量子物理分野で開発されてきた光励起三重項を用いた動的核偏極法ですが、最も重要な癌プローブであるピルビン酸に適用できませんでした。そこで化学的な手法を適用することでこの問題を解決し、我々が掲げる「量子と生命を化学で繋ぐ」というコンセプトを実証出来ました。今後は実用化に向けた偏極率の向上に取り組んで参ります。

【研究の背景】

核磁気共鳴分光法（NMR）は非破壊・非侵襲な分析手法ですが、その感度は非常に低いことが知られています。そのため、磁気共鳴イメージング（MRI）では生体内に多量に存在する水分子しか観測できません。NMR や MRI の感度が低いのは、磁場中における α スピンと β スピンの占有数差（スピン偏極率）が低いためです。

NMR や MRI の感度を向上させる手法の一つとして動的核偏極（DNP）があります。DNP は電子スピンの高い偏極率を核スピンへ移行することで高感度 NMR/MRI を実現しますが、高磁場・極低温を必要とします。一方で、電子スピンとして特に光励起三重項電子スピンを利用した triplet-DNP は穏和な条件下で DNP を実行できるため、低コストで高感度 NMR/MRI を実現できると期待されています（図1）。

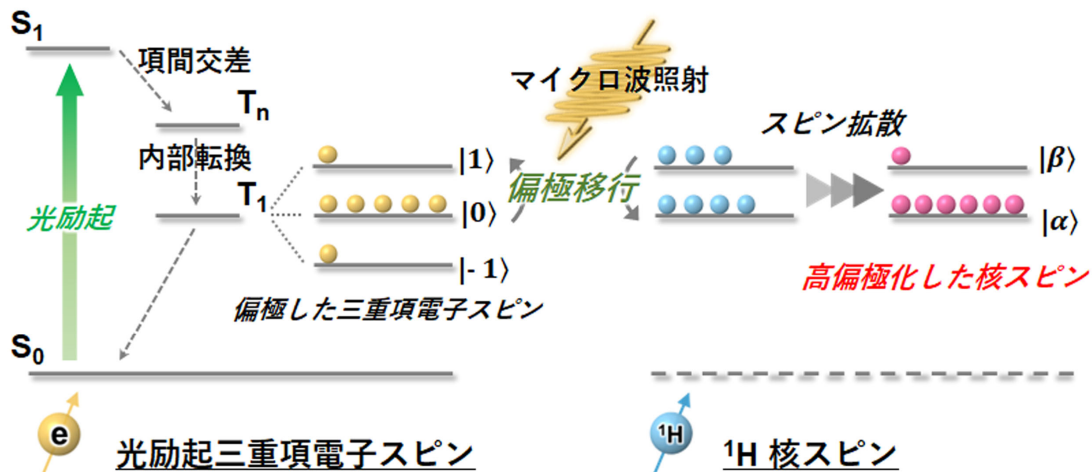


図1 光励起三重項電子スピンを用いた動的核偏極（triplet-DNP）の模式図。偏極源を光励起した後、偏極した三重項電子スピンの生成される。偏極状態はマイクロ波を照射することによって核スピンへと移行される。核スピンの偏極状態はスピン拡散によって固体全体へ伝播する。この過程を繰り返すことで高偏極化した核スピンの得られる。

しかし、これまでの triplet-DNP における偏極源分子は主に疎水的なペンタセンが用いられ、偏極移行可能なターゲット分子はペンタセンを分散することができる疎水性分子に限られていました。高感度 MRI への応用に向けて重要なピルビン酸といった親水性の生体分子プローブとペンタセンは相溶性が悪く、生体分子プローブの核スピンの高偏極化することは困難でした。

【研究の内容と成果】

今回の研究では、水溶性ペントセン誘導体 (NaPDBA) と β -シクロデキストリン (β CD) の超分子形成を利用することで、高濃度の $[1-^{13}\text{C}, d_3]$ ピルビン酸ナトリウム ($[1-^{13}\text{C}, d_3]\text{NaPyr}$) が溶解した水系ガラスマトリックス (DNP juice) 中でも偏極源を分散させることに成功し、triplet-DNP による $[1-^{13}\text{C}, d_3]\text{NaPyr}$ の ^{13}C 核スピンを高偏極化することに成功しました。

Triples-DNP によって核スピンを偏極するためには、光励起三重項電子スピンの偏極寿命が十分に長いことが必要です。マトリックス中で偏極源分子が凝集すると、ランダムに配向した偏極源分子間で三重項電子スピンのホッピングすることでその偏極寿命が短くなってしまいます。そのため、DNP juice 中で極性の高い NaPyr が高濃度に存在する場合、NaPDBA は凝集し、三重項電子スピンの偏極を使うことができません (図 2A)。

そこで、本共同研究グループは NaPDBA と β CD の超分子形成を利用することで、高濃度に NaPyr が溶解した DNP juice 中で偏極源 NaPDBA を分散させることに成功しました。その結果、NaPDBA は十分に長い寿命を有する三重項電子スピンの偏極を生成し (図 2A)、triplet-DNP と交差分極によって $[1-^{13}\text{C}, d_3]\text{NaPyr}$ の ^{13}C -NMR を高感度化することに成功しました (図 2B)。

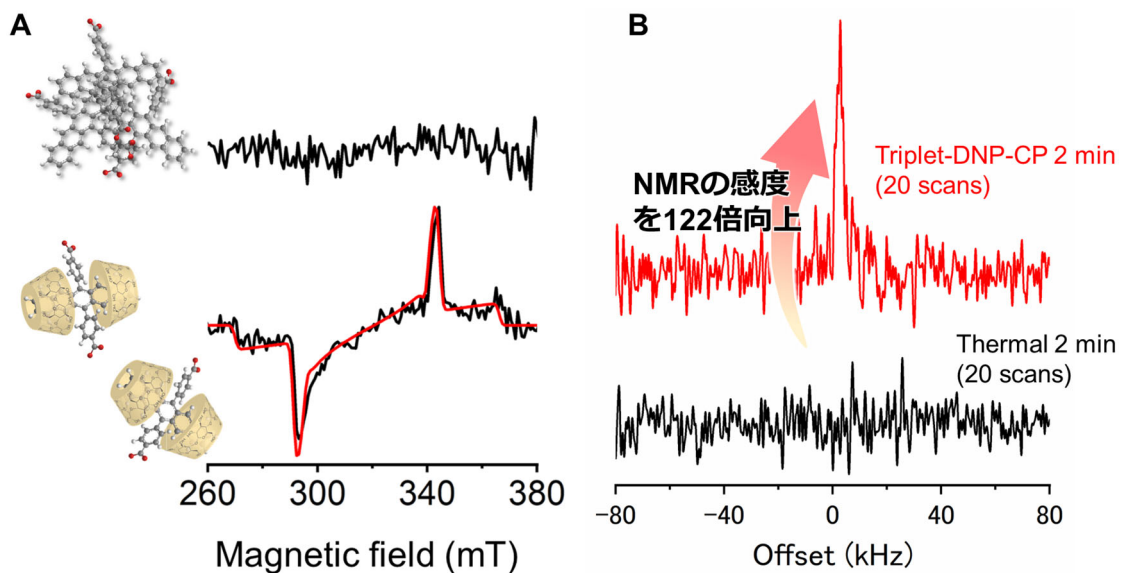


図 2A. NaPDBA の光励起三重項電子スピンの偏極に基づく ESR スペクトル。高濃度の NaPyr を含む DNP juice ガラス中において NaPDBA は凝集し、ESR シグナルは非常に弱い (上段)。 β CD と超分子錯体を形成すると NaPDBA- β CD 錯体は分散し、ESR シグナルが得られた。B. $[1-^{13}\text{C}, d_3]\text{NaPyr}$ の ^{13}C -NMR スペクトル。赤線は triplet-DNP と交差分極によって ^{13}C 核スピンを偏極した後に得られた ^{13}C -NMR スペクトル。黒線は熱平衡状態の ^{13}C -NMR スペクトル。

【今後の展開】

Triples-DNP によって応用上最も重要な生体分子プローブであるピルビン酸を高偏極化することが可能になり、高感度 MRI 癌診断を低コストで医療機関へと提供することに繋がると期待されます。また、超分子形成によって分子間の相溶性を改善する戦略はピルビン酸以外の生体分子プローブへも適用でき、様々なプローブ分子を用いた高感度 MRI 医療診断が可能になると期待されます。

【用語解説】

(※1) 核磁気共鳴分光法 (NMR)

核スピンは静磁場中とのゼーマン相互作用により、磁場の向きと同じあるいは逆向きの2状態に分裂します (α スピン、 β スピン)。2状態のエネルギー差に対応する周波数のラジオ波を照射することで核スピンの共鳴現象が起こります。核スピンの共鳴エネルギーは、分子構造や分子のおかれている環境によって変化するため、NMR 測定から分子構造や分子のダイナミクスを解析することが可能です。

(※2) 磁気共鳴イメージング (MRI)

MRI は NMR の原理を利用したイメージング手法であり、生体内部を非破壊・非侵襲で撮像することが可能です。 ^1H 核スピンの緩和時間は体内組織や器官によって異なるため、信号強度の違いからコントラストを表示し、組織の状態を診断することができます。

(※3) 動的核偏極法 (Dynamic Nuclear Polarization :DNP)

電子スピンは高磁場・極低温において 100%に近いスピン偏極率を有します。動的核偏極法では、電子スピンにマイクロ波を照射することで核スピンへと偏極状態を移行します (図 3)。その結果、核スピンの偏極率が向上し、高感度化した NMR や MRI が得られます。

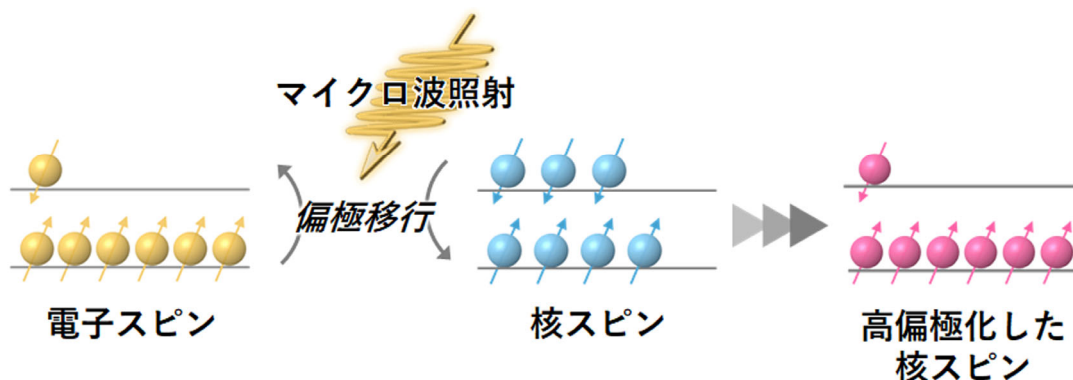


図 3. 動的核偏極法(DNP)の模式図。マイクロ波照射によって電子スピンの高偏極状態を核スピンへと移行し、高偏極化した核スピンの得られる。

【謝辞】

本研究の一部は、JST さきがけ「量子技術を適用した生命科学基盤の創出」領域 (JPMJPR18GB)、JST 創発的研究支援事業 (JPMJFR201Y)、日本学術振興会科学研究費 (JP20H02713, JP22K19051, JP21J13049, JP22J21293)、新日本先進医療研究財団、理研-九大科学技術ハブ共同研究プログラム、科技ハブ産連本部 (RCSTI) からの支援により行われました。

【論文情報】

掲載誌：Chemical Science

タイトル：Triplet Dynamic Nuclear Polarization of Pyruvate via Supramolecular Chemistry

(超分子化学によるピルビン酸の triplet-DNP)

著者名：濱地智之・西村亘生・坂本啓太・川嶋優介・河野宏徳・佐藤俊輔・渡辺豪・立石健一郎・上坂友洋・楊井伸浩

DOI : 10.1039/D3SC04123A

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院工学研究院 応用化学部門 准教授 楊井 伸浩（ヤナイ ノブヒロ）

TEL：092-802-2836

Mail：yanai@mail.cstm.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

北里研究所 総務部広報課

TEL：03-5791-6422 FAX：03-3444-2530

Mail：kohoh@kitasato-u.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

TEL：050-3495-0247

Mail：ex-press@ml.riken.jp