生体イオン応答性 MRI プローブの開発と分子レベル脳神経イメージングへの応用

(科学大生命理工[1]・東北大加齢研[2]・量研[3]・科学大化生研[4]) ○中西　明李[1]・領家梨恵[2]・住吉　晃[3]・川島　隆太[2]・中村　浩之[1,4]・岡田　智[1,4]

Development of physiological ion-responsive MRI probes and application to molecular brain neuroimaging ([1]*School of Life Science and Technology, Institute of Science Tokyo*, [2]*Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University*, [3]*National Institutes for Quantum Science and Technology*, [4]*Laboratory for Chemistry and Life Science, Institute of Science Tokyo*) ○Akari Nakanishi,[1] Rie Ryoke,[2] Akira Sumiyoshi,[3] Ryuta Kawashima,[2] Hiroyuki Nakamura,[1,4] Satoshi Okada[1,4]

Functional magnetic resonance imaging is a noninvasive neuroimaging technique with high spatiotemporal resolution, although it visualizes changes in cerebral blood flow and does not detect actual neural activity. We herein developed MRI probes for calcium ions and chloride ions, which are directly related to neural activities. The MRI probes consist of ion-responsive liposomes encapsulating gadolinium contrast agents. The probes were evaluated by fluorescence assay, NMR longitudinal relaxation time (T_1) measurements, cellular experiments, and rat brain MRI, demonstrating that the probes possessed a reasonable affinity to detect these ion dynamics during neurotransmission by using NMR/MRI-based T_1 measurement.
Keywords : Liposome; MRI probe; Neural activity; Calcium ion; Chloride ion

Functional MRI（fMRI）は非侵襲性で時空間分解能の高い脳神経イメージング法であるが、脳血流量の変化を可視化しているにすぎず、実際の神経活動を検出しているわけではない。そこで我々は、神経活動に直接的に関わるカルシウムイオンおよびクロライドイオンに応答する MRI プローブをデザイン・開発した。本プローブは、イオン応答性リポソームにガドリニウム錯体を内包させたものである。イオノフォアがイオン濃度に応じ、プロトン勾配をリポソーム内外に形成することで、内包したガドリニウム錯体が NMR 縦緩和時間（T_1）変化を引き起こす。蛍光測定、NMR 縦緩和時間（T_1）測定、細胞実験、ラット脳 MRI 測定によって各種機能を評価した結果、各種イオン濃度に応答しリポソーム内 pH と T_1 短縮能である r_1 が変化することがわかった（図）。以上よりプローブが、神経伝達時における細胞外イオン濃度を検出する上で十分な親和性を有することがわかった。

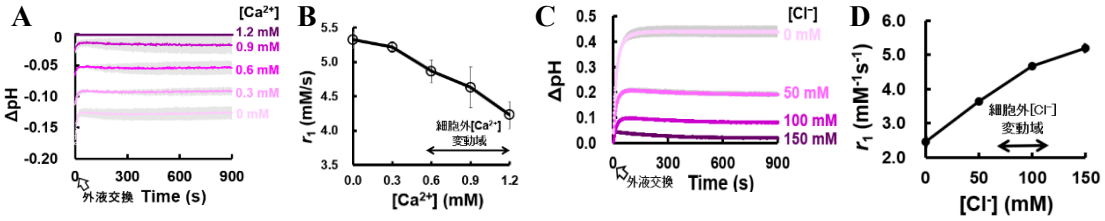

図. (A) リポソームプローブ外液の Ca^{2+}濃度を変化させた際のリポソーム内 pH 変化。(B) Ca^{2+}濃度に対するプローブの r_1。(C) リポソームプローブ外液の Cl^-濃度を変化させた際のリポソーム内 pH 変化。(D) Cl^-濃度に対するプローブの r_1。

© The Chemical Society of Japan