

# 1. MRIによる細胞トラッキングの現状

青木伊知男 国立研究開発法人 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター

生体内 (*in vivo*) で細胞の分布や動きを観察したいというニーズは、数多くの研究分野に存在する。例えば、移植細胞を標識して、その動態や生着あるいは分化を追跡したい、免疫細胞など生体内の特定の細胞の挙動を観察したい、特定の疾患病態や回復過程において重要な役割を果たす細胞群の動きや機能を評価したいなど、これまで死後あるいは侵襲的な手法でなければ得られなかった細胞レベルの情報非侵襲的に観察することは、多くの研究を加速し、また、診断精度の向上に寄与すると考えられる。

生体内での細胞追跡は、動物実験においては green fluorescent protein (GFP) や red fluorescent protein (RFP) などの蛍光色素を発現させた細胞、ルシフェリン・ルシフェラーゼなどによる発光反応、あるいは量子ドットなどのナノ粒子を細胞に取り込ませることで、光学顕微鏡または生体光イメージングを用いて実施され、基礎～前臨床研究を中心に幅広く利用されている。しかし、光学顕微鏡では、多光子顕微鏡を使用しても表層から1～2mm程度の観察が限界であり、また、皮膚を除去する必要があるため一定の侵襲性を持つ。近赤外光を利用した光イメージング、とりわけ「第2の窓」と言われる1000nm以上の波長帯を利用した手法は、マウスの体幹では十分な深達性を得られ有望であるが、散乱線による空間分解能の減少や断層画像としての精度低下が生じるなどの解決すべき課題が残る。

MRIは、非侵襲的に断層画像が取得できる手法であり、高い空間分解能と良好

な軟部組織のコントラストが得られる。臨床装置が全国で6000台前後稼働し、臨床応用において幅広い市場性を有し、また、研究装置としては高い空間分解能が得られる高磁場MRIの性能が年々向上している。2015年現在、16.4T装置を用いて、マウスの脳で平面内空間分解能20 $\mu$ mの*in vivo*撮像の実施例が報告されており、その解像度は「細胞レベル」に達しつつある。

生体で利用できる細胞標識の手法を分類すると、静脈などから血中に投与して生体内で特定の細胞を標識する方法と、培養細胞または細胞を取り出して生体外で標識して生体に戻す方法とがある。生体内で標識する手法は、貪食性細胞を中心に多数報告されている。臨床での使用が認可されているカルボキシデキストランで被覆された粒径60 $\mu$ m程度の酸化鉄微粒子〔例えば、ferucarbotran (リゾビスト)、superparamagnetic iron oxide : SPIO〕、あるいは、より小さな粒径を持つultra-small SPIO (以下、USPIO) や monocrySTALLINE iron oxide nanoparticles (以下、MION) などを使用した細胞標識とその追跡が、動物実験を中心に報告され、また、一部では臨床研究が行われている。

生体外で標識する方法もまた、近年の遺伝子導入技術の進展もあり、非貪食性細胞に対して少ない侵襲で実施可能となってきた。ガドリニウム (以下、Gd) やマンガ (以下、Mn) などの陽性造影剤、酸化鉄微粒子などの陰性造影剤を導入する方法、さらに、後述の化学シフトあるいは

化学交換飽和移動 (chemical exchange saturation transfer : CEST) を利用した手法などがある。加えて、 $^{19}\text{F}$  など別の核種を観察する方法も報告されている。本稿では、基礎～前臨床レベルにおけるMRIによる細胞標識とその追跡について概説したい。

## 造影剤の投与による生体内での細胞標識

特定の細胞を標識してその動態や動きを追跡する際、理想的には、体外から標識剤を投与することで、生体内にある特定の細胞集団に対して特異的に標識ができればすばらしい (標的化とも言える)。現時点では、主に貪食能や特殊な代謝経路を持つ細胞種に限定され、また、その特異性は高くない。しかし、マクロファージや単球のように、炎症や免疫あるいは再生など多くの疾患に関与する細胞の動態を追跡できるため、これまで数多くの研究が報告されている。

臨床においても使用される実施例としては、SPIOを静脈投与した後、肝臓におけるKupffer細胞を含む細網内皮系に捕食され、貪食細胞が標識されるという手法である<sup>1)</sup>。この手法は、肝硬変などの細網内皮系の変性を検出でき<sup>2)</sup>、また、Kupffer細胞の過活動により貪食が亢進するという報告もある<sup>3)</sup>。

正常の肝細胞に対する標識は、臨床で使用されている造影剤で可能である。Gd-EOB-DTPA (EOB・プリモビスト、バイエル薬品社製) は、ビリルビン代謝