

第 83 回関西実験動物研究会

非侵襲的生体内細胞追跡法、MRI による細胞トラッキングと PET による分子イメージング

1. 実験動物の MR 画像 - 生体内移植幹細胞の無侵襲追跡を例にして 犬伏俊郎 (滋賀医科大学 MR 医学総合研究センター)

今日、磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging; MRI) 法は、無侵襲画像診断法として、臨床ではもはや欠かすことができない検査法になっている。一方、これまで化学の研究室で活躍してきた NMR スペクトロスコピー (核磁気共鳴分光) 法は、化学物質の同定にとどまらず、核酸やタンパク質の構造解析から、その機能の究明に活躍し、プロテオーム研究の一翼を担うまでになっている。機能・代謝画像診断法の重要性が叫ばれる昨今、MR 法が持つこの化学的分析能の再認識が始まった。

MR 画像法で病巣を鮮明に浮かび上がらせる造影剤は、MR 画像では白か黒の染料のように振る舞う。信号強度が減少すれば、MR 画像では黒く表示され (主として T_2 -強調画像)、逆に、信号強度が相対的に増強すると MR 画像では白くなる画像コントラストが得られる。このような造影剤の新しい利用法として、細胞を造影剤で標識し、細胞の部位を MR 画像の黑白により判別する方法がある。

これまでの細胞追跡で、蛍光色素や遺伝子標識を用いる方法は、生体内、特に深部組織での観察が難しく、また、核医学的手法は生体への負荷や画像解像度、繰り返しの計測に問題がある。これに対し、MR 画像に現れるコントラストから、体内の標識細胞を無侵襲で追跡ができる MR 画像法は、解像度もさることながら、無侵襲計測のため、何度でも繰り返して計測が可能で、長期にわたる継続的な観測ができるようになる。我々は、簡便で有効な細胞の磁気標識法を開発し、マウスやラット脳内に移植した磁気標識神経幹細胞を、MR 画像法にて無侵襲で長期間追跡することを試みてきた。

細胞標識のために、磁氣的標識剤には MR 造影剤として用いられる超常磁性鉄粒子 (フェリデックスとレゾピスト) を、そして細胞内への導入剤には細胞融合活性を持つセンダイウイルスの膜エンベロープベクター (HVJ-E, GenomOne, 石原産業) を用いた。この方法で調製した磁氣的標識を持つ幹細胞をモデル動物へ移植すれば、経時的に MR にて画像が撮像できる。

培養中のマウス神経幹細胞に MR 標識を導入すると、培地の T_1 -、 T_2 -強調画像における信号強度は非標識細胞のそれに比べ著しく減少した。さらに、この細胞は標識導入後も、元と変わらない増殖性ならびに分化の能力を示した。また、マウス脳へ移植した標識幹細胞 (約 10^4 個程度) は、 T_1 -、 T_2 -強調画像により観察でき、移植直後から 4 週目まで継続して追跡できた。MRI 計測後の脳組織標本では、鉄染色とネスチン染色は良く一致した。このことは、GFP による二重標識にても確認された。

ES 細胞を使った再生医療への期待が高まる中、生体内の移植幹細胞を無侵襲で繰り返し観察できる方法が望まれている。この MR 標識法による生体内幹細胞の無侵襲追跡は、その一法となるかも知れない。今後は、細胞の追跡にとどまらず、移植幹細胞の生体内での機能を MR で評価することを目指したい。また、将来には、外科治療で用いられるナノデバイスや薬物輸送のカプセルなどの生体内追跡への応用も期待される。本講演では、これまでに得られた MR による細胞追跡法の成果をまとめ、今後の応用性についても言及したい。