

組織特異性 MRI 用造影剤の基礎知識

吉川 宏起, 井上 優介, 吉川 健啓

東京大学医科学研究所放射線科

はじめに

磁気共鳴映像法 (magnetic resonance imaging ; MRI) で用いられる造影剤には細胞外液分布の非特異性造影剤と特定の組織に分布する組織特異性造影剤がある. 本稿では血液プール造影剤を含む代表的な特異性造影剤 (表) を理解する上での基礎的知識を概説する.

超常磁性酸化鉄製剤

超常磁性の性質を示す酸化鉄コロイド粒子を主成分とする製剤で, 基本的構造は酸化鉄粒子 (酸化第一鉄と酸化第二鉄の混合物の結晶) から成る core をデキストランやカルボキシデキストランで被包した形状を呈している. 一般に平均粒子径が 50 nm より大きい酸化鉄コロイド粒子を SPIO (superparamagnetic iron oxide) と呼び, 30 nm より小さいものを USPIO

表. 代表的な組織特異性 MR 造影剤

造影剤	種類	一般名	略称	商品名
細網内皮系製剤	SPIO 製剤	ferumoxides	AMI-25	Feridex
		ferucarbotran	SHU-555A	Resovist
	USPIO 製剤	ferumoxtran	AMI-227, AMI-7227	Sinereum
		feruglose	NC100150	Clariscan
Gd 製剤	—	Gadofluorine 8	—	
肝胆道系造影剤	Gd 製剤	gadobenate dimeglumine	Gd - BOPTA	MultiHance
		gadoxetate disodium	Gd-EOB-DTPA	Eovist
		—	Gd-DTPA-DeA (GN1140)	—
Mn 製剤	mangofodipir trisodium	Mn-DPDP	Teslascan	
血液プール造影剤	USPIO 製剤	ferumoxtran	AMI-227, AMI-7227	Sinereum
		feruglose	NC100150	Clariscan
	Gd 製剤	—	MS-325	AngioMARK
		—	Gadomer 17	—

キーワード MR imaging, tissue-specific contrast agents

(ultra-small superparamagnetic iron oxide) と呼んでいる。

1) 細網内皮系分布；Kupffer 細胞分布

超常磁性酸化鉄コロイド粒子は血中で抗体や補体などと結合して細網内皮系に認識され、能動的に取り込まれるようになる。肝の Kupffer 細胞や内皮細胞に取り込まれやすい粒子径は 30～1000 nm (1 μm) である。これは肝の毛細管内皮細胞の基底膜に非連続性がある、その間隔が約 100～1000 nm であることによって¹⁾。ちなみに 1000 nm 以上では脾臓の細網内皮系に取り込まれやすくなる。細網内皮系に取り込まれた酸化鉄コロイド粒子は代謝されて体内鉄代謝系へと移行していく。

2) 細網内皮系分布；主としてリンパ節分布

平均粒子径が 30 nm 以下の USPIO 製剤では肝の Kupffer 細胞による取り込みが少ないため、血中半減期が 84～200 分と長く、リンパ節や骨髄の細網内皮系（貪食細胞あるいは機能組織球）に相対的に多く取り込まれる²⁾。静脈内投与における USPIO のリンパ節への集積の機序は二つ推定されていて、一つは毛細血管の内膜（内皮細胞間隙 5～100 nm）³⁾を通過して間質腔にゆっくりと血管外漏出し、その後間質のリンパ管を介して急速にリンパ節のマクロファージに取り込まれる経路と^{4),5)}、もう一つは腸間膜リンパ節への相対的取り込み量が多いことから、直接血管を介してリンパ節へ取り込まれる経路も考えられている⁶⁾。転移腫瘍周囲の正常リンパ組織では造影剤の血管外溢出が増加することで、転移巣の描出が困難となることがある⁵⁾。

USPIO 製剤が集積するリンパ節以外の細網内皮系として骨髄、動脈硬化斑⁷⁾、血栓⁸⁾、脳⁹⁾などにおける応用が検討されている。血栓への集積は内皮が生じる 7 日目までに集積し、血液と血栓間の USPIO 製剤の濃度勾配によるとされている。動脈硬化斑への集積は単球

を中心とする貪食作用によるもので、活動性硬化斑の映像化が可能である。脳では多発性硬化症や外傷、炎症性病変への応用が期待されているが、集積機序は二つの経路が推定されていて、一つは透過性の亢進によって血管内皮細胞を通過して間質腔へ放出された造影剤がマクロファージに貪食される経路で、もう一つは血液中であらかじめ単球/マクロファージに取り込まれた造影剤が脳の病変部へ達する経路である⁹⁾。

3) 血液プール製剤

USPIO 製剤は強い T₁ 短縮効果と長い血中半減期から血液プール製剤としての有用性が高い。血中半減期は主として肝の Kupffer 細胞による取り込みの速度と相関していて、取り込みの速い SPIO では血中半減期は短く、取り込みの遅い USPIO では血中半減期は長い。ちなみに AMI25 と AMI227 の血中半減期はそれぞれ 8 分（第 1 相）¹⁰⁾と 84～200 分¹¹⁾である。製剤の表面のコーティングをしたり、表面電荷を中性にして、貪食細胞への取り込みを遅らせて、血中滞在時間を延長させる工夫がなされている¹²⁾。

胆道系分布ガドリニウム (Gd) 系製剤

肝胆道系造影剤の集積機序としては、肝細胞への取り込みと細胞内に取り込まれた造影剤の毛細胆管への輸送、胆汁中への排泄の三つの過程を経ている。

1) 肝細胞への取り込み

肝胆道系分布 Gd 系製剤はキレート剤のベンゼン環に脂溶性の基を付けることで水溶性である薬剤に脂溶性を加えている。この水溶性と脂溶性の両極性を備える造影剤は細胞膜透過性が高まり、肝細胞に取り込まれやすくなる。両剤における血液中から肝細胞内への移行は受動的で、濃度勾配による受動拡散によるとされてい

2002 年 10 月 7 日受理

別刷請求先 〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 東京大学医科学研究所放射線科 吉川宏起

る。この過程での輸送蛋白についての詳細は不明であるが、Gd-EOB-DTPA では OATP1 (organic transporting polypeptide 1) の関与が疑われていて¹³⁾、この OATP1 は Gd-BOPTA には関与していないことが報告されている¹⁴⁾。さらに強い脂溶性をもたせた造影剤では、この血液中から肝細胞内への移行が ATP 依存の能動的輸送によっていることが報告されている¹⁵⁾。しかしこの輸送過程の変化には脂溶性の強弱だけでなく、分子上の電荷分布の関与も推測されている¹⁵⁾。

2) 毛細胆管への輸送

肝細胞内に集積した Gd-BOPTA と Gd-EOB-DTPA が毛細胆管へ輸送される過程は ATP 依存の能動的輸送によっていて、輸送蛋白である cMOAT (canalicular membrane organic anion transporting polypeptide) 系 (cMOAT/mrp2) の関与が考えられている¹⁶⁾。

3) 胆汁中への排泄

造影剤の胆汁中への排泄は胆汁/血漿の濃度勾配比が 1 未満の場合には受動過程を介し、10 以上では ATP 依存の能動的輸送の関与が必要である。またこの過程では分子量が 300 以下と 1000 以上では排泄されにくいことが報告されているが¹⁷⁾、多くの X 線検査を含めた肝・胆道系造影剤ではこの範囲内の分子量を示している。

胆道系分布マンガン (Mn) 系製剤

1) 肝への集積

Mn-DPDP は常磁性イオンである Mn を補酵素 pyridoxal-5'-phosphate (ビタミン B6 の触媒活性形) の二つの連結形を示す DPDP でキレートし、肝細胞の膜輸送系に識別されるように意図された肝・胆道系特異性造影剤である¹⁸⁾。肝細胞内で代謝を受けない Gd-BOPTA と Gd-EOB-DTPA などとは異なり、Mn-DPDP はアルカリフォスファターゼによる血中あるいは肝細胞内での急速な脱リン酸化作用を

受け、胆汁中へ排泄される¹⁹⁾。また遊離 Mn の一部は肝の金属排泄機能によって胆汁中に排泄され、外れた DPDP は即座に尿中へ排泄される²⁰⁾。

2) 肝以外への集積

Mn-DPDP は肝以外の正常組織 (脾、腎皮質、心筋、消化管粘膜、副腎) や肝転移を含めた内分泌腫瘍などにも増強効果が認められる^{21)~24)}。この機序には Mn とキレート剤である DPDP との結合が弱いために生じる血中遊離 Mn の存在が強く疑われている²⁵⁾。すなわち Mn-DPDP の使用によって増強効果を示す組織は血行性並びに代謝活性が高く、細胞内にミトコンドリアが豊富であること²⁶⁾、Mn が代謝活性の高い酵素系に必要な 1 成分であり、細胞内のミトコンドリア内に存在することが血中遊離 Mn の存在を裏付けている²⁷⁾。Mn イオンはタリウム (Tl) イオンと同様に Ca チャンネルを介して正常心筋細胞内へ能動的に取り込まれ、数時間心筋細胞内に残存するため心筋のバイアビリティの評価への応用が期待されている²⁸⁾。

ガドリニウム (Gd) 系血液プール製剤

1) 血管内で一過性にアルブミンと結合する造影剤

代表的な造影剤として MS-325 が挙げられる²⁹⁾。MS-325 は 80~96% が血中のアルブミンと結合することで血中に比較的長く滞在し、アルブミンと結合が外れると代謝されることなく腎から排泄される造影剤で、Gd-DTPA と比較するとアルブミンとの結合した状態で 6~10 倍の T₁ 短縮作用が報告されている³⁰⁾。

2) 高分子製剤

高分子製剤として Gadomer 17 (Gd-DTPA-cascade polymer)³¹⁾ や CMD (carboxymethyl-dextran)-A2-Gd-DOTA³²⁾、Albumin-(Gd-DTPA)n³³⁾、poly(L-lysine)-Gd-DTPA³⁴⁾、 dendroliamer 型 Gd 製剤などが挙げられる³⁵⁾。24 個

のガドリニウムを含む Gadomer 17 は分子量が約 17000 Da（見かけの分子量は 30000～35000 Da）であり、腎から排泄される血液プール製剤で、Gd-DTPA の約 4 倍の T_1 短縮作用を示す。小林らによると分子量が 57991Da までは腎糸球体から濾過され、これより大きな分子量では腎からの排泄が減少し、肝細胞内集積が上昇するとされている³⁵⁾。

細網内皮系分布陽性造影剤

この範疇の造影剤は主として組織内に局所注入して所属リンパ管およびリンパ節の造影を T_1 強調像で評価する目的で開発されている。現在までに主として Gadofluorine 8 と Gd-DTPA-PGM (polyglucose-associated macro-complex), Gd-carrying liposome の 3 種類の造影剤が臨床応用への検討が開始されている。

Gadofluorine 8 は、Gd イオンが perfluorochemicals と結合するマクロ環構造を呈し、脂溶性を有する水溶性の Gd 製剤で、分子量は 1180 ある。液体の中では平均径約 3.9 nm のミセルを形成する³⁶⁾。前述の USPIO では皮下注後 12～24 時間で最大の造影が見られるのに対し³⁷⁾、Gadofluorine 8 では短時間に造影検査が行える点に特徴を有している。

Gd-DTPA-PGM (polyglucose-associated macrocomplex) は PGM を Gd-DTPA でラベルした製剤で、血管内投与あるいは組織内投与によるリンパ系の造影を目的としている。PGM はデキストランと poly-L-lysine の重合体で、poly-L-lysine はラットへの血管内投与で投与量の 63% がリンパ節に集積する性質を有している³⁸⁾。

Gd-carrying liposome は Gadobutrol をリポゾームで包んだ平均径約 180 nm の造影剤で、組織内投与によるリンパ系の造影を目的としている³⁹⁾。

pH 感応型製剤

pH 感応型製剤としてポリイオンコンプレックス (polyion complex; PIC) Gd 製剤やリポゾーム Gd 製剤などが挙げられる。前者はイオンの電荷バランスと PIC の腫脹の程度で R1 が変化する造影剤で、pH が 7.2 から 5 に低下することで、R1 が 4 から 11 に上昇する⁴⁰⁾。後者は pH の低下によってリポゾームの立体構造が反転六角形から層状構造に変化し、内部にとらえていた Gd 製剤を遊離させることで緩和能を R1 にして最大 6～7 倍上昇させている⁴¹⁾。

腫瘍（壊死）集積製剤

ポルフィリン誘導体 Gd 製剤である Texaphyrin (Gd-Tex) は選択的に腫瘍内に集積する能力を有している。いったん腫瘍内に取り込まれた製剤は有酸素状態あるいは無酸素状態でも電離放射線照射によって水和電子を取り込み水酸ラジカルの濃度を上昇させる作用を有し、腫瘍選択的放射線増感剤としての機能を有している⁴²⁾。

Gadophrin-2 (necrosis-avid contrast agents; NACAs) はポルフィリン環と DTPA の結合したキレート剤に囲まれた Gd 製剤で、血漿アルブミンと結合して血管外から組織間質そして腫瘍内に時間をかけて集積し、特に壊死の周囲に強く集積する⁴³⁾。

温度測定製剤

MR スペクトロスコーピーによる非侵襲的温度測定製剤である Praseodymium (Pr) [MOE-DO3A] complex が報告されている。-O-CH₃ 基と水ピークとの化学シフト差が温度による変動 (約 0.12 ppm/°C) することを利用して温度測定を行っている。水の信号を内部標準として利用できることから精度の高い温度測定が可能で

ある⁴⁴⁾。

受容体映像法に用いられる造影剤

正常肝細胞のアシアロ糖蛋白受容体 (asialoglycoprotein (ASG) receptor) 撮像を MRI で行うための実験レベルの造影剤として arabinogalactane (AG)-coated USPIO がある⁴⁵⁾。肝細胞のガラクトースの摂取作用を利用する造影剤で、現在検討されている製剤 (AMI-HS) の平均粒子径は 37 nm で、従来は体内鉄代謝系へ移行すると考えられていたが、投与 5 分後には既に Kupffer 細胞に取り込まれていて、その後、類洞へ放出された造影剤が肝細胞に能動的に取り込まれ、少なくとも 30 分後には毛細胆管内に排泄され始めていると報告されている⁴⁶⁾。

コレシストキニン (cholecystokinin ; CCK) でラベルされた酸化鉄の単結晶 MION (monocrystalline iron oxide) を使用してコレシストキニン (CCK) 受容体を撮像し、正常膵組織の機能の評価を行うことを目的としている。この製剤の血中半減期は約 20 分、膵組織での半減期は 3 週間である⁴⁷⁾。

トランスフェリンと MION の結合製剤で腫瘍細胞のトランスフェリン受容体の映像化が報告されている⁴⁸⁾。

遺伝子発現に用いられる造影剤

不透明な生体における遺伝子発現を MRI で映像化するための Gd 製剤 (EgadMe) は、Gd 親和性の高いキレート部と製剤から水分子の接近をブロックする galactopyranose 残基から成っている。β-galactosidase によって galactopyranose 残基が製剤から分離することで製剤に水分子が自由に接近できるようになり造影剤としての機能を発揮する。ジュズカケハゼの β-galactosidase を発現する細胞を造影することに成功している⁴⁹⁾。

血管内皮細胞に特異的な分子マーカーである α_vβ₃-integrin を標的とする造影剤である α_vβ₃-tageted nanoparticle (径 400~700 nm) は、一つの抗体と複数の Gd³⁺ イオンを有する perfluorocarbon から成っている。兎の角膜マイクロポケットモデルの血管新生の映像化が報告されている⁵⁰⁾。

組織特異性造影剤の造影機序

1) T₁短縮製剤

T₁短縮製剤としては主として 2 種類の常磁性金属イオンである Gd³⁺ と Mn²⁺ を特殊なキレート剤と結合させた構造を示す製剤が開発されていて、ともに双極子-双極子相互作用とスピン交換相互作用によるプロトンの T₁緩和時間短縮作用を示す。

肝胆道系造影剤である Gd-BOPTA と Gd-EOB-DTPA は血中蛋白と約 8~10%の弱い非可逆結合をするため、回転相関時間 (rotational correlation times) を短縮することで、血中での T₁緩和能が高くなっていて、蛋白結合を示さない細胞外液分布造影剤に比して 1.5~1.6 倍とされている⁵¹⁾。血液プール造影剤である MS-325 はさらに血中蛋白との結合能が高く、血中での T₁緩和能は細胞外液分布造影剤と比較して約 6~10 倍である²⁹⁾。

Mn-DPDP の臨床投与量は 5 μmol/kg と非常に少ないが、肝実質における良好な造影効果が得られている。これは遊離 Mn (5つの不對電子を有し、7つの不對電子を有するガドリニウムに次ぐ磁性を示す常磁性イオン) の高い T₁緩和能と、肝細胞内で Mn が高分子蛋白と結合することでさらに T₁緩和能が上昇していることが理由として考えられる。また USPIO 製剤は高い T₁緩和能 (R1 = 20~24 mM⁻¹/s⁻¹) を有することから、USPIO が凝結塊を呈さない血中では高い T₁短縮効果を示す⁵²⁾。

2) T₂・T₂*短縮製剤

SPIO 製剤は静磁場の中で強磁性体として作

用するため、局所に微小磁場を作り、これが磁場の不均一性をもたらし、造影剤が分布する組織、器官周囲のプロトンの T_2 あるいは T_2^* 緩和時間の強い短縮効果がある。しかし SPIO 製剤は同時に強い T_1 緩和能を有しているため、その造影効果は T_2 緩和能 (R_2)/ T_1 緩和能 (R_1) (T_1/T_2) の比によって異なることに注意しなければならない。SPIO 製剤では R_2 が $70 \sim 100 \text{ mM}^{-1}/\text{s}^{-1}$ と R_1 ($15 \sim 25 \text{ mM}^{-1}/\text{s}^{-1}$) より 3~5 倍と高いため、 R_2/R_1 が 3~5 となり T_2 短縮効果が強くなる。さらに集積した SPIO 粒子が Kupffer 細胞のライソゾーム内で凝結塊を形成するため、強い T_2^* 短縮効果を示す⁵³⁾。一方、USPIO 製剤では R_2 ($35 \sim 53 \text{ mM}^{-1}/\text{s}^{-1}$)/ R_1 ($20 \sim 24 \text{ mM}^{-1}/\text{s}^{-1}$) 比が 1.6~1.7 と低いため、 T_1 短縮効果が強い。ちなみに T_1 造影剤である細胞外液分布 Gd 製剤では R_2 ($5.18 \text{ mM}^{-1}/\text{s}^{-1}$)/ R_1 ($4.08 \text{ mM}^{-1}/\text{s}^{-1}$) 比が約 1.1 と低い。

文 献

- Schuhmann-Giampieri G: Liver contrast media for magnetic resonance imaging. Interrelations between pharmacokinetics and imaging. *Invest Radiol* 1993; 28: 753-761
- Weissleder R, Elizondo G, Wittenberg J, Rabito CA, Bengele HH, Josephson L: Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging. *Radiology* 1990; 175: 489-493
- Renkin EM: Multiple pathways of capillary permeability. *Circ Res* 1977; 41: 735-743
- Weissleder R, Heautot JF, Schaffer BK, Nossiff N, Papisov MI, Bogdanov A Jr, Brady TJ: MR lymphography: study of a high-efficiency lymphotropic agent. *Radiology* 1994; 191: 225-230
- Wagner S, Pfeifferer D, Ebert W, Kresse M, Taupitz M, Hamm B, Lawaczek R, Semmler W, Wolf KJ: Intravenous MR lymphography with superparamagnetic iron oxide particles; experimental studies in rats and rabbits. *Eur Radiol* 1995; 5: 640-646
- Bloom W, Fawcett DW. Blood and lymph vascular system. In: Bloom W, Fawcett D, eds. *A Textbook of Histology*. Philadelphia, USA: Saunders, 1968; 386-420
- Ruehm SG, Corot C, Vogt P, Kolb S, Debatin JF: Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001; 103: 415-422
- Schmitz SA, Winterhalter S, Schiffler S, Gust R, Wagner S, Kresse M, Coupland SE, Semmler W, Wolf KJ: USPIO-enhanced direct MR imaging of thrombus: preclinical evaluation in rabbits. *Radiology* 2001; 221: 237-243
- Dousset V, Ballarino L, Delalande C, Coussemacq M, Canioni P, Petry KG, Caille JM: Comparison of ultrasmall particles of iron oxide (USPIO)-enhanced T_2 -weighted, conventional T_2 -weighted, and gadolinium-enhanced T_1 -weighted MR images in rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 223-227
- Josephson L, Lewis J, Jacobs P, Hahn PF, Stark DD: The effects of iron oxides on proton relaxivity. *Magn Reson Imaging* 1988; 6: 647-653
- McLachlan SJ, Morris MR, Lucas MA, Fisco RA, Eakins MN, Fowler DR, Scheetz RB, Olukotun AY: Phase I clinical evaluation of a new iron oxide MR contrast agent. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4: 301-307
- Weissleder R, Bogdanov A, Neuwelt E, Papisov M. Long-circulating iron oxides for MR imaging. In: Torchilin V, et al. eds. *Advanced Drug Delivery Reviews*. CRC Press, 1995; 321-334
- van Montfoort JE, Stieger B, Meijer DK, Weinmann HJ, Meier PJ, Fattinger KE: Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent gadoxetate by the organic anion transporting polypeptide Oatp1. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 153-157
- de Haen C, La Ferla R, Maggioni F: Gadobenate dimeglumine 0.5 M solution for injection (MultiHance) as contrast agent for magnetic resonance imaging of the liver: mechanistic studies

- in animals. *J Comput Assist Tomogr* 1999 ; 23 (suppl 1) : S169-179
- 15) Pascolo L, Cupelli F, Anelli PL, Lorusso V, Visigalli M, Uggeri F, Tiribelli C : Molecular mechanisms for the hepatic uptake of magnetic resonance imaging contrast agents. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 21 ; 257 : 746-752
 - 16) Clement O, Muhler A, Vexler V, Berthezene Y, Brasch RC : Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA, a new liver-specific magnetic resonance contrast agent. Kinetic and enhancement patterns in normal and cholestatic rats. *Invest Radiol* 1992 ; 27 : 612-619
 - 17) Klaassen CD, Watkins JB : Mechanisms of bile formation, hepatic uptake, and biliary excretion. *Pharmacol Rev* 1984 ; 36 : 1-67, 76-83
 - 18) Elizondo G, Fretz CJ, Stark DD, Rocklage SM, Quay SC, Worah D, Tsang YM, Chen MC, Ferrucci JT : Preclinical evaluation of Mn-DPDP : new paramagnetic hepatobiliary contrast agent for MR imaging. *Radiology* 1991 ; 178 : 73-78
 - 19) Rocklage SM, Quay SC, Worah D. Manganese (dipyridoxyl diphosphonate) : a paramagnetic contrast agent for hepatobiliary and blood brain barrier defect imaging. Presented at the 2nd European Congress on NMR in Medicine and Biology, Berline, 1988 ; 23-26
 - 20) Wang C, Gordon PB, Hustvedt SO, Grant D, Sterud AT, Martinsen I, Ahlstrom H, Hemmingsson A : MR imaging properties and pharmacokinetics of MnDPDP in healthy volunteers. *Acta Radiol* 1997 ; 38(4 Pt 2) : 665-676
 - 21) Mitchell DG, Outwater EK, Matteucci T, Rubin DL, Chezmar JL, Saini S : Adrenal gland enhancement at MR imaging with Mn-DPDP. *Radiology* 1995 ; 194 : 783-787
 - 22) Gehl HB, Vorwerk D, Klose KC, Gunther RW : Pancreatic enhancement after low-dose infusion of Mn-DPDP. *Radiology* 1991 ; 180 : 337-339
 - 23) Nelson RC, Chezmar JL, Thompson GH, Webber JB, Garrison MH, Spencer HB, Dillehay DL : Magnetic resonance imaging after arterial portography with manganese dipyridoxal diphosphate. *Invest Radiol* 1993 ; 28 : 335-340
 - 24) Wang C, Ahlstrom H, Eriksson B, Lonnemark M, McGill S, Hemmingsson A : Uptake of mangafodipir trisodium in liver metastases from endocrine tumors. *J Magn Reson Imaging* 1998 ; 8 : 682-686
 - 25) Marchal G, Ni Y, Zhang X, Yu J, Lodemann KP, Baert AL : Mn-DPDP enhanced MRI in experimental bile duct obstruction. *J Comput Assist Tomogr* 1993 ; 17 : 290-296
 - 26) Tipton IH, Cook MJ : Trace elements in human tissue. II. Adult subjects from the United States. *Health Phys* 1963 ; 9 : 103-145
 - 27) Maynard LS, Cotzias GC : The partition of manganese among organs and intracellular organelles of the rat. *J Biol Chem* 1955 ; 214 : 489-495
 - 28) Bremerich J, Saeed M, Arheden H, Higgins CB, Wendland MF : Normal and infarcted myocardium : differentiation with cellular uptake of manganese at MR imaging in a rat model. *Radiology* 2000 ; 216 : 524-530
 - 29) Lauffer RB, Parmelee DJ, Ouellet HS, et al. : MS-325 : a small-molecule vascular imaging agent for magnetic resonance imaging. *Acad Radiol* 1996 ; 3 (suppl 2) : S356-358
 - 30) Lauffer RB, Parmelee DJ, Dunham SU, Ouellet HS, Dolan RP, Witte S, McMurry TJ, Walovitch RC : MS-325 : albumin-targeted contrast agent for MR angiography. *Radiology* 1998 ; 207 : 529-538
 - 31) Dong Q, Hurst DR, Weinmann HJ, Chenevert TL, Londy FJ, Prince MR : Magnetic resonance angiography with gadomer-17. An animal study original investigation. *Invest Radiol* 1998 ; 33 : 699-708
 - 32) Canet EP, Casali C, Desenfant A, An MY, Corot C, Obadia JF, Revel D, Janier MF : Kinetic characterization of CMD-A2-Gd-DOTA as an intravascular contrast agent for myocardial perfusion measurement with MRI. *Magn Reson Med* 2000 ; 43 : 403-409
 - 33) Roberts HC, Saeed M, Roberts TP, Muhler A, Shames DM, Mann JS, Stiskal M, Demsar F, Brasch RC : Comparison of albumin-(Gd-DTPA) 30 and Gd-DTPA-24-cascade-polymer for measurements of normal and abnormal microvascular permeability. *J Magn Reson Imaging* 1997 ; 7 : 331-338

- 34) Bock JC, Kaufmann F, Felix R : Comparison of gadolinium-DTPA and macromolecular gadolinium-DTPA-polylysine for contrast-enhanced pulmonary time-of-flight magnetic resonance angiography. *Invest Radiol* 1996 ; 31 : 652-657
- 35) Kobayashi H, Kawamoto S, Saga T, Sato N, Hiraga A, Konishi J, Togashi K, Brechbiel MW : Micro-MR angiography of normal and intratumoral vessels in mice using dedicated intravascular MR contrast agents with high generation of polyamidoamine dendrimer core : reference to pharmacokinetic properties of dendrimer-based MR contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 2001 ; 14 : 705-713
- 36) Misselwitz B, Platzek J, Raduchel B, Oellinger JJ, Weinmann HJ : Gadofluorine 8 : initial experience with a new contrast medium for interstitial MR lymphography. *MAGMA* 1999 ; 8 : 190-195
- 37) Vassallo P, Matei C, Heston WD, McLachlan SJ, Koutcher JA, Castellino RA : Characterization of reactive versus tumor-bearing lymph nodes with interstitial magnetic resonance lymphography in an animal model. *Invest Radiol* 1995 ; 30 : 706-711
- 38) Harika L, Weissleder R, Poss K, Papisov MI : Macromolecular intravenous contrast agent for MR lymphography : characterization and efficacy studies. *Radiology* 1996 ; 198 : 365-370
- 39) Misselwitz B, Sachse A : Interstitial MR lymphography using Gd-carrying liposomes. *Acta Radiol Suppl* 1997 ; 412 : 51-55
- 40) Mikawa M, Miwa N, Brautigam M, Akaike T, Maruyama A : Gd(3+)-loaded polyion complex for pH depiction with magnetic resonance imaging. *J Biomed Mater Res* 2000 ; 49 : 390-395
- 41) Lokling KE, Fossheim SL, Skurtveit R, Bjornerud A, Klaveness J : pH-sensitive paramagnetic liposomes as MRI contrast agents : *in vitro* feasibility studies. *Magn Reson Imaging* 2001 ; 19 : 731-738
- 42) Viala J, Vanel D, Meingan P, Lartigau E, Carde P, Renschler M : Phases IB and II multidose trial of gadolinium texaphyrin, a radiation sensitizer detectable at MR imaging : preliminary results in brain metastases. *Radiology* 1999 ; 212 : 755-759
- 43) Ni Y, Adzamlı K, Miao Y, Cresens E, Yu J, Periasamy MP, Adams MD, Marchal G : MRI contrast enhancement of necrosis by MP-2269 and gadophrin-2 in a rat model of liver infarction. *Invest Radiol* 2001 ; 36 : 97-103
- 44) Hentschel M, Dreher W, Wust P, Roll S, Leibfritz D, Felix R : Fast spectroscopic imaging for non-invasive thermometry using the Pr [MOE-DO3A] complex. *Phys Med Biol* 1999 ; 44 : 2397-2408
- 45) Reimer P, Weissleder R, Lee AS, Buettner S, Wittenberg J, Brady TJ : Asialoglycoprotein receptor function liver disease ; evaluation with MR imaging. *Radiology* 1991 ; 178 : 769-774
- 46) Dupas B, Berreur M, Rohanizadeh R, Bonnemain B, Meflah K, Pradal G : Electron microscopy study of intrahepatic ultrasmall superparamagnetic iron oxide kinetics in the rat. Relation with magnetic resonance imaging. *Biol Cell* 1999 ; 91 : 195-208
- 47) Reimer P, Weissleder R, Shen T, Knoefel WT, Brady TJ : Pancreatic receptors ; initial feasibility studies with a targeted contrast agent for MR imaging. *Radiology* 1994 ; 193 : 527-531
- 48) Moore A, Josephson L, Bhorade RM, Basilion JP, Weissleder R : Human transferrin receptor gene as a marker gene for MR imaging. *Radiology* 2001 ; 221 : 244-250
- 49) Louie AY, Huber MM, Ahrens ET, Rothbacher U, Moats R, Jacobs RE, Fraser SE, Meade TJ : *In vivo* visualization of gene expression using magnetic resonance imaging. *Nat Biotechnol* 2000 ; 18 : 321-325
- 50) Anderson SA, Rader RK, Westlin WF, Null C, Jackson D, Lanza GM, Wickline SA, Kotyk JJ : Magnetic resonance contrast enhancement of neovasculature with alpha (v) beta (3)-targeted nanoparticles. *Magn Reson Med* 2000 ; 44 : 433-439
- 51) Cavagna F, Tirone P, Felder E, de Haen C : Hepatobiliary contrast agents for MRI. In : Ferucci JT, Stark DD, ed. *Liver Imaging ; current trends and new techniques*. Boston, MA : Andover Medical Publishers, Inc, 1991 ; 384-393

- 52) Hilfiker PR, Zimmermann-Paul GG, Schmidt M, Klotz HP, Kacel GM, Debatin JF : Intestinal and peritoneal bleeding : detection with an intravascular contrast agent and fast three-dimensional MR imaging—preliminary experience from an experimental study. *Radiology* 1998 ; 209 : 769–774
- 53) Tanimoto A, Oshio K, Suematsu M, Pouliquen D, Stark DD : Relaxation effects of clustered particles. *J Magn Reson Imaging* 2001 ; 14 : 72–77

Tissue-specific MR Contrast Agents : Fundamental Knowledge

Kohki YOSHIKAWA, Yusuke INOUE, Takehiro YOSHIKAWA

*Department of Radiology, Institute of Medical Science, University of Tokyo
4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639*

The main categorical contrast agents used in MR imaging are non-specific extracellular agents and tissue-specific agents. In this article, we have reviewed the basic knowledge needed for understanding various tissue-specific MR contrast agents. The agents reviewed are superparamagnetic iron oxide nanoparticles, hepatobiliary gadolinium (Gd)- and manganese (Mn)-based agents, blood-pool agents, necrosis-avid agents, tumor selective radiation sensitizers, pH-sensitive agents, and agents used for visualizing receptors or gene expressions. The mechanisms for accumulation in specific tissues and methods of enhancement for the targeting tissues are described.