

平成 21 年 4 月 17 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19791381

研究課題名（和文）拡散強調係数(ADC)を決定する細胞組織学的因子の同定

研究課題名（英文）in vitro ADC

研究代表者

榮田 智 (EIDA SATO)

長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：80325662

研究成果の概要： 拡散強調 MR イメージングは非侵襲的に組織内の自由水プロトンのブラウン運動をイメージングする手法であり、拡散強調 MR イメージングにて得られるみかけの拡散係数(ADC 値)は水分子の動き易さにより決定される。本研究では、培養腫瘍細胞を用いて、組織学的因子および細胞学的因子について検討し、細胞組織学的レベルにおける ADC 値に関する因子を解明を行った。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19 年度	2400000	0	2400000
20 年度	900000	270000	1170000
年度			
年度			
年度			
総計	3300000	270000	3570000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：拡散強調係数、細胞組織学的因子、MRI

## 1. 研究開始当初の背景

拡散強調 MR イメージングは、中枢神経領域では T2 強調画像よりも早期に脳虚血による組織障害を検出することができ、現在、超急性期～急性期虚血性血管障害の診断において必須な検査法となっている。拡散強調 MR イメージングは非侵襲的に組織内の自由水プロトンのブラウン運動をイメージングする手法であり、拡散強調 MR イメージングにて得られるみかけの拡散係数(ADC 値)は水分子の動き易さにより決定される。病変間の ADC の違いは、組織レベルでは、病変内部の細胞密度、細胞外マトリックスの割合、粘稠

度、出血、腫瘍細胞周囲の血管(微小循環)、necrosis、結合組織の存在などが関与するとされている。一方、細胞レベルでは、核と細胞質の割合、細胞性浮腫との関係、あるいは温度などにより ADC 値は影響を受けると考えられているが、今だにその十分な証拠を得るまでには至っていない。

## 2. 研究の目的

本研究の最終目的は ADC 値を決定する細胞組織学的因子の同定である。この目的のため培養腫瘍細胞を用い、細胞学的因子として a) 核・細胞質比、b) 細胞の大きさ、c) 細

胞密度が異なるグループに分け、それぞれのADC値を測定し検討を行う。加えて d) 上皮性あるいは間葉性など発生の異なる細胞、e) 分化度の異なる細胞についてもADC値を測定し、これらの要因がADCに及ぼす影響を解析する。さらに、組織学的因子として f) 温度や g) 粘稠度についても検討を行う。これらのデータを統合し、検討することにより、細胞組織学的レベルにおけるADC値に関する因子を解明する。

### 3. 研究の方法

#### 【使用する細胞】

CV-1、HeLa S3、HeLa、HL-60、U937

#### 【検討する因子】

- (1) cell density ; 遠心速度を変化させ、異なる細胞密度を実現。
- (2) cell size ; 大きさの異なる細胞(CV-1、HeLa S3、HL-60)を使用。
- (3) 核細胞質比 ; 異なる細胞の核細胞質比を比較。
- (4) intracellular contents ; 緩衝液や脂質の細胞内への取り込みによる影響。
- (5) cell apoptosis ; 薬剤 (camptothecine、staurosporine) による細胞死。
- (6) cell necrosis ; 放射線による細胞死。
- (7) 粘稠度 ; コラーゲンの割合を変化させて用いる。
- (8) 温度変化 ; ヒートブロックを用い、温度変化 (25°C、30°C、37°C、39°C、42°C、45°C) させる。

#### 【in vitro 拡散強調 MR イメージングシステム】

病変の微小循環、necrosisによるADC値への影響を除外した非常に微細な腫瘍細胞の拡散強調 MR イメージングを行うため、細胞 MR イメージング用の保持装置を考案した (Fig. 1)。この装置では水を満たした容器の中央に遠心した細胞を入れたチューブを保持させる。この装置を用いたイメージングにて、周囲磁場の均一性を向上させることができ、高い signal intensity ratio の微細な検出が可能となる。また繰り返し同一条件下

でのイメージングも可能である。

遠心した細胞を入れたチューブ      細胞MRイメージング用保持装置

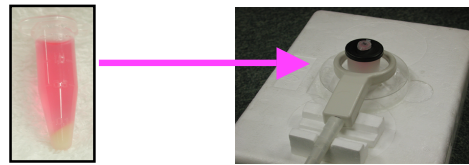
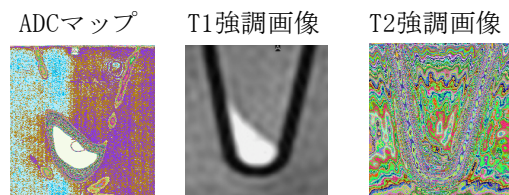


Fig. 1

MR 装置は当室に設置された MR 装置 (Gyrosan Intera 1.5T Master, Philips Medical Systems)を用いる。MR 撮像にあたっては、高解像度撮像可能な 23mmMR マイクロスコピーコイルを使用する。遠心した細胞を入れたチューブを細胞 MR イメージング用の保持装置に設置し撮像、ADC 値を測定する。この In vitro 拡散強調 MR イメージングシステムによる予備的検討で得られた画像を示す (Fig. 2)。

#### ADC測定

FOV ; 40mm , スライス厚 ; 2mm , gap ; 0.2mm



ADCマップ	T1強調画像	T2強調画像
TR 594 msec	TR 100 msec	TR 553 msec
TE 121 msec	TE 19 msec	TE 90 msec
NSA 20	NSA 10	NSA 12
Time 1 : 24	Time 1 : 57	Time 1 : 08

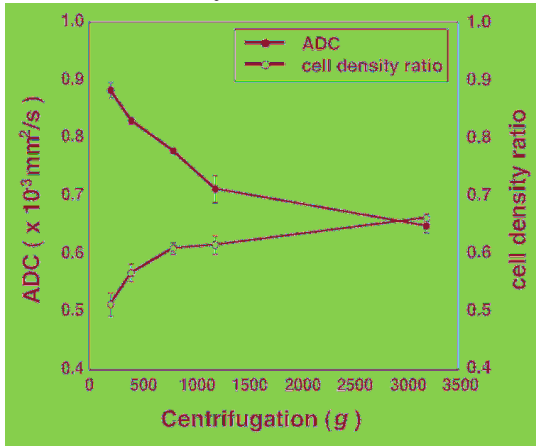
Fig. 2

### 4. 研究成果

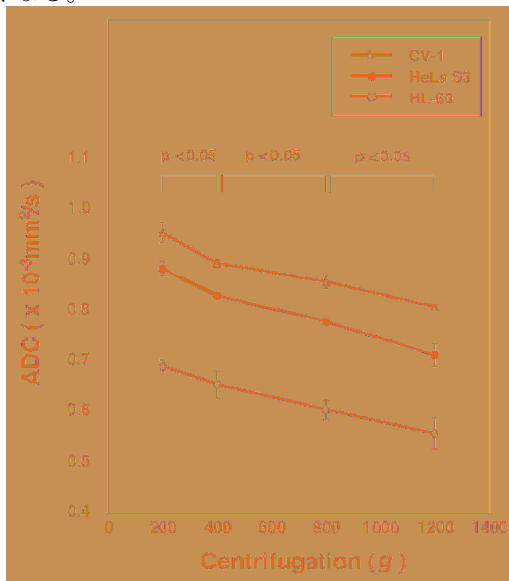
検討因子とした、(1) ~ (8) の因子はADCを決定している重要な要因だと結論づけた。現在、得られた結果をもとに論文執筆中である。

前述したようにADC値を決定する細胞組織学的要因については、今だに明確な答えが得られていない。腫瘍細胞の違いがADCに与える影響、細胞レベルでADC値に関与する要因を明らかにしていくことは、さらなる早期での微小病変の検出や的確な鑑別診断に寄与するものと考えられる。

(1) cell density ;細胞密度が大きいほど、ADC は小さくなる。

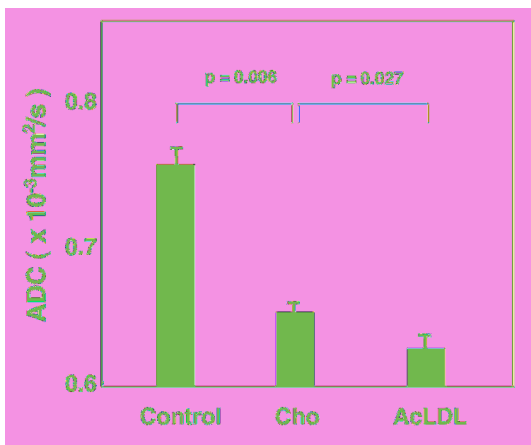


(2) cell size ; 大きな細胞ほど ADC は大きくなる。

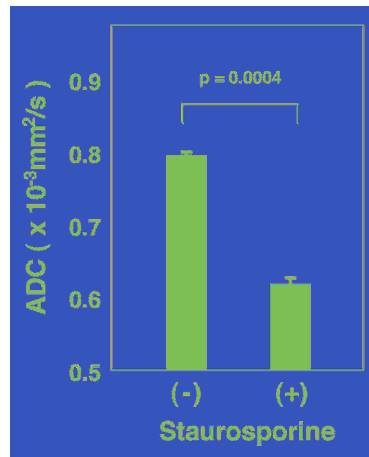


(3) 核細胞質比 ; 核細胞質比が大きくなると、ADC は小さくなる。

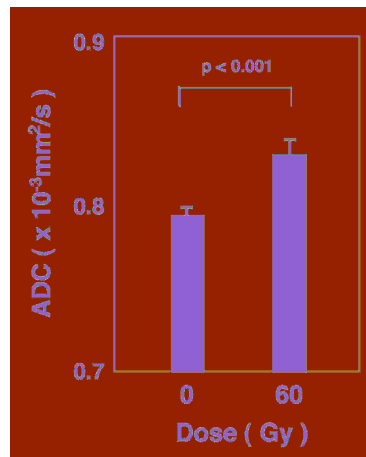
(4) intracellular contents ; 緩衝液や脂質の細胞内への取り込みにより、ADC は小さくなる。



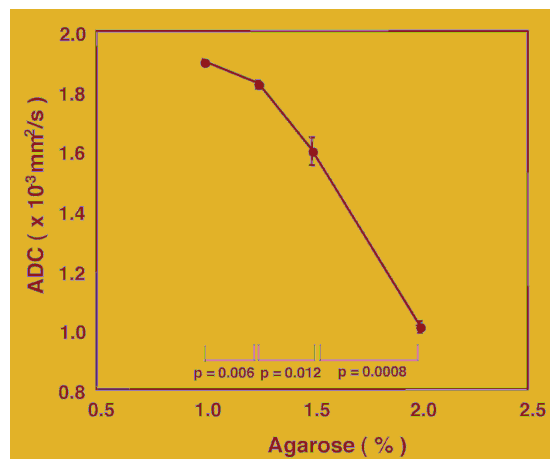
(5) cell apoptosis ; 薬剤 (camptothecine, staurosporine) による細胞死の数が増加すると、ADC は小さくなる。



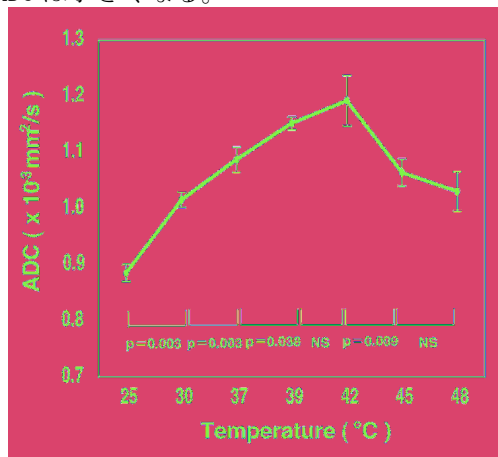
(6) cell necrosis ; 放射線による細胞死の数が増加すると、ADC は大きくなる。



(7) 粘稠度 ; 粘稠度が大きいほど、ADC は小さくなる。



(8) 温度変化； 42℃までは温度上昇とともにADCも大きくなる。しかし、45℃以上ではADCは小さくなる。



[その他]

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 件)

[学会発表] (計 1 件)

榮田 智、ADCを左右する因子について、  
日本歯科放射線学会総会、2008. 5. 17、名古屋

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

○取得状況 (計 件)

### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

榮田 智 (EIDA SATO)

長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：80325662

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者