

平成 22 年 5 月 18 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008 ～ 2009

課題番号：20790893

研究課題名 (和文) ^{17}O MRS/MRI によるマウス腫瘍酸素代謝速度計測研究課題名 (英文) The ^{17}O MRS/MRI for the tumor oxygen consumption rate in mice

研究代表者

檜崎 美智子 (NARAZAKI MICHIKO)

京都大学・大学院情報学研究科・特定研究員 (科学技術振興)

研究者番号：10467459

研究成果の概要 (和文) : ^{17}O 酸素ガス吸入後代謝されて生じる ^{17}O 水が NMR 観測可能であることを利用し、 ^{17}O MRI/MRS を用いて腫瘍における酸素代謝消費を観測する方法の開発を行った。担がんマウスに ^{17}O 濃縮酸素ガスを数分吸入させることによって ^{17}O 画像強度の上昇が認められ、 ^{17}O 画像にて代謝的に発生した ^{17}O 水を捉えることができた。また、既報の生理的な酸素代謝速度から見積もった ^{17}O 水生成量と ^{17}O MRS/MRI 上の信号強度変化が一致することを確認し、この手法が腫瘍における酸素代謝速度計測法として有用であることを示した。

研究成果の概要 (英文) : The tumor oxygen consumption rate in tumor-bearing mice using ^{17}O MRS/MRI was investigated based on the metabolically generated ^{17}O -water from $^{17}\text{O}_2$ gas. ^{17}O images were acquired before and after the inhalation of ^{17}O enriched oxygen gas. The increment in the ^{17}O image intensity due to the metabolically generated H_2^{17}O from $^{17}\text{O}_2$ was converted to the quantity of produced H_2^{17}O , which was in good agreement with physiological data in literature. We confirmed this method promising as a tool for monitoring the oxygen consumption rate in tumor.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：核磁気共鳴画像 (MRI)、多核種、酸素代謝

1. 研究開始当初の背景

(1) ^{17}O 核は核スピン (5/2) を有するが、 ^{17}O 酸素ガスは常磁性体であり NMR 測定対象とはならず、生体内で代謝され水 (H_2^{17}O) となり初めて NMR 測定可能となる。この特性を利用し、

以前から酸素代謝速度測定への利用が望まれていたが、一般的な MRI 測定対象核である ^1H の相対感度を 1 とすると、 ^{17}O 核は 1.1×10^{-5} と非常に感度が低いこと、さらに ^{17}O 核の緩和時間は非常に短いことから、生体内におけ

る ^{17}O NMR 信号の高感度測定、特に画像化は困難であった。そのため ^{17}O 核が ^1H 核の磁気緩和へ影響を及ぼすことを利用し、 ^1H の T_2 , T_1 緩和時間強調画像といった ^1H 核にて間接的に ^{17}O 検出する測定が行われていた。しかし近年 MRI 装置や測定法の進歩により、 ^{17}O 核直接の観測および画像化が可能となってきた。

(2) 腫瘍における酸素化状態は治療効果や予後に大きな影響を与えることが知られている。酸素化状態は酸素の供給と消費のバランスによって決定されるが、生体内における局所の酸素代謝速度計測法としては放射線核種である ^{15}O 酸素を用いるポジトロン断層法 (PET) 法が一般的である。PET は高感度であるが、検査時に放射線被曝があることや、 ^{15}O 核の半減期が 2 分と短いためトレーサー製造のためのサイクロトロンが必要であるなど、汎用的手法とは言い難い。近年 MRI は高磁場装置の開発が進んでおり、特に多核種の高感度測定が期待できる。そこで安定同位体である ^{17}O 濃縮ガスを用いた MRI による酸素代謝速度計測法の確立を試みる。これによって今後利用拡大が見込まれる高磁場 MRI 装置の意義についても示すことが出来ると思われる。

2. 研究の目的

(1) MRI による非侵襲的な腫瘍の酸素代謝速度計測法の確立に向け、臨床用 MRI 装置でも実現可能な MRI 測定法を対象に、高感度 ^{17}O 核 MRI 測定法としての比較検討を行う。

(2) 定量的な酸素代謝量の計測を目的とし、測定法の評価検証を行う。

3. 研究の方法

(1) 生体内の ^{17}O 水検出に向け、測定法の検討を行う。緩和時間が短い ^{17}O 核の検出に有用と考えられ近年実用化されている投影再構成法をはじめとし、各 MRI 測定法にて水ファントムやマウスの画像化を行い、それぞれの信号/雑音比 (S/N) から比較検討を行った。さらに、定量化に向け、 ^{17}O 水含量と画像信号強度の関係について調べた。 ^{17}O MRS/MRI 測定については Doty 社製 $1\text{H}/^{17}\text{O}$ RF コイルを、BRUKER 社製 7T 動物用 MRI 装置に設置して行った。MRI 操作は BRUKER Paravision 4.0 または 5.0 ソフトにて行った。

(2) ^{17}O MRI による血流評価の基礎検討として、 ^{17}O 濃縮水を尾静脈より投与し、画像を経時的に測定し ^{17}O 水の体内への分布について観測した。さらに血流変化を検出できるか否かを

検証するため、血流量増加の効果が知られている 5% 二酸化炭素ガスを含む酸素ガス (Carbogen ガス) をマウスに吸入させた後に ^{17}O 水を投与し、空気あるいは酸素吸入時と比べ、体内分布に影響があるか調べた。

(3) 酸素消費速度計測に向け、生体内で代謝的に生産された ^{17}O 水を検出できるか、健常あるいは担がんマウスに ^{17}O 濃縮ガスを吸入させ、吸入後の ^{17}O 画像における信号強度の変化を追跡した。生成量の確認を行うため、画像測定直後にマウスの腫瘍や脳を摘出し、 ^{17}O NMR 測定を行った。これらの ^{17}O 画像やスペクトル測定の結果から、生成した水の量を推定した。さらに既報の生理的な酸素代謝速度を利用し、見積もられた推定値の妥当性を検証した。

4. 研究成果

(1) 短い T_2 緩和時間をもつ測定対象の画像化に有効と考えられる測定法のうち、Fast imaging with steady State (FISP) 法が Gradient Echo (GRE) 法、Fast Spin Echo (FSE) 法、Ultra short TE (UTE) 法に比べ、S/N および描出能の点から生体内の水の画像化法として最適であることがわかった。(図 1) FISP 法による画像測定または ^{17}O NMR 測定において、 ^{17}O 水量に対して信号強度は直線的に増加することが確認された。さらに生体内の水を想定し、造影剤を用いて ^{17}O の横緩和時間 (T_2) を短縮させたファントムに対しても同様に信号強度と ^{17}O 水量は直線的な関係を示すことを確認した。よって、これらの実験から、本法で用いた ^{17}O MRS/MRI の信号強度と ^{17}O 水量に関する検量線が得られ、これを用いて体内の信号強度変化を追跡することによって生成された ^{17}O 水の濃度が推定できる可能性が示唆された。

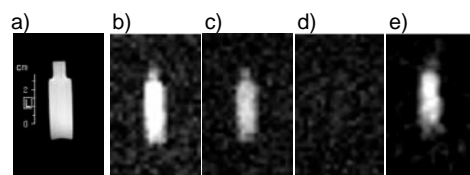


図 1 水ファントムの ^{17}O 画像
a) ^1H 形態画像、b) ^{17}O FISP、c) ^{17}O GRE、d) ^{17}O FSE、e) ^{17}O UTE 法
b) -e) の画像は同一測定時間条件下で得た。

(2) マウスへ 5% の ^{17}O 濃縮水を投与し、FISP 法にて 5 秒毎に画像測定を行ったところ、投与部位の尾静脈から心臓、さらに全身へ分布する様子を追跡することが出来た。 ^{17}O 濃縮水投与後の各組織における信号強度変化は血流を反映すると考えられる。そこで血流の変

化が捉えられるか、さらにマウスへ供給するガスを空気から Carbogen、あるいは空気から酸素へ切り替えた後 ^{17}O 水を投与して画像測定を行い、組織内の信号強度変化をモニタした。肝臓における ^{17}O 画像信号強度変化は、空気から酸素切り替え時に比べ Carbogen ガスに切り替えた場合において 1.2 倍程度高い信号強度上昇が見られた。血流の変化を捉える方法として ^{17}O 水による血流評価の可能性が示唆された。

(3) 0.7%の $^{17}\text{O}_2$ 濃縮ガスをマウスに自発呼吸にて 90 分吸入させ、 ^{17}O MRS/MRI を測定したところ、約 1.2 倍の信号強度上昇が認められた。生体内の水分量を勘案し、約 1.2 倍の信号強度上昇は約 0.1mmol の ^{17}O 水の生成によるものと考えられる。既報のマウスの酸素消費速度から算出すると 0.1mmol の ^{17}O 水生成には約 90 分かかると予測され、本実験結果と一致した。

またさらに濃縮度の高い ^{17}O ガスを 2 分吸入させたところ、脳および腫瘍において 1.2 倍～1.3 倍の信号強度が認められた (図 2)。研究成果(1)にて述べた ^{17}O MRS/MRI と ^{17}O 水量の検量線を用いて、吸入前後の ^{17}O 水の濃度を推定し、各組織における生成量を算出した。その結果、本研究で観測された ^{17}O 水の増加量は ^{15}O PET などの他手法や ^{17}O MRI 法によって報告された脳や腫瘍における酸素消費速度値から推測される ^{17}O 水生成量の範囲内にあり、本手法により生理的な酸素消費現象が画像化、さらに定量化できることが示唆された。

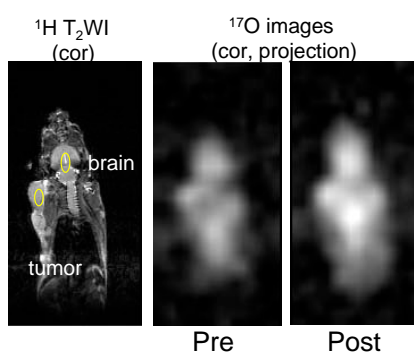


図 2 担がんマウスにおける ^{17}O 画像。 ^1H T_2 強調画像によるマウス形態参照画像および 50%濃縮 ^{17}O 酸素ガス吸入前 (中央)、2 分間吸入後 (右) の ^{17}O 画像。

本研究では、 ^{17}O MRS/MRI によって腫瘍内における酸素代謝現象を捉えることが出来ることを示した。本 MRI 測定法は以前行われていた ^1H を介した ^{17}O 検出法に比べ感度もよく、汎用されている測定法を用いたもので他施

設でも利用が可能である。国外では脳や心臓における酸素代謝測定法として研究が進められているが、正常組織に比べ酸素代謝速度が低いと報告されている腫瘍においても本法が可能であることを示したことから、さらに広い範囲で応用されることが期待される。今後酸素代謝速度算出に向けては、血流による影響など詳細なモデル解析が必要と思われる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

① Michiko Narazaki : The ^{17}O imaging for regional oxygen consumption rate in tumor bearing mice at 7T. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB. 2010年5月4日, Stockholm International Fairs (Stockholm, Sweden)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
 発明者 :
 権利者 :
 種類 :
 番号 :
 出願年月日 :
 国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
 発明者 :
 権利者 :
 種類 :
 番号 :
 取得年月日 :
 国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

檜崎 美智子 (NARAZAKI MICHIKO)

京都大学・大学院情報学研究科・特定研究員(科学技術振興)
研究者番号：10467459

(2)研究分担者 なし
()

研究者番号：

(3)連携研究者 なし
()

研究者番号：