

平成 24 年度 博士前期課程学位論文要旨

学位論文題名

高磁場装置を用いた実験腫瘍の ^1H -MRS 定量に関する基礎検討

学位の種類： 修士（放射線学）

人間健康科学研究科 博士前期課程 人間健康科学専攻 放射線科学域

学修番号 11897604

氏名： 江澤 賢治

(指導教員名： 関根 紀夫)

新規抗がん剤開発の前臨床研究において、正確な治療効果判定を行うことは重要である。近年では腫瘍サイズのような形態変化ではなく、機能的な情報を効果判定基準に用いる方法があり、その検査法の一つに ^1H -MRS 測定がある。この方法では、腫瘍内の低分子量代謝物を非侵襲的に観測できる。がん治療では、形態変化の前に代謝が変化するため、 ^1H -MRS 測定で、代謝の変化を高精度に定量することができれば、より早期の治療効果判定が可能となる。そのために、測定誤差の有無と程度を把握し、誤差要因を解消する必要がある。

本研究の目的は、第一に、400 MHz 縦型 NMR 装置を用いて実験腫瘍の過塩素酸抽出物の *in vitro* ^1H -NMR 計測を行う際に、抽出過程における損失を外部標準物質によって補正し、低分子量代謝物の正確な定量値を取得する方法を確立することである。第二に、9.4 T MRI 装置を用いて実験腫瘍に含まれる低分子量代謝物の *in vivo* ^1H -MRS 定量解析を行う際の測定誤差要因を特定し、これらの要因を解消するために必要な基礎的検討を行うことである。

損失補正をした代謝物定量法の確立のために、 ^1H -NMR で単純な形状のピークを形成し、ケミカルシフトが実験腫瘍の主な低分子量代謝物と重ならないような化合物を検索し、それらの標品の ^1H -NMR スペクトルを確認した。腫瘍に含まれる低分子量代謝物である creatine の標品と外部標準物質候補の混合溶液を調製し、過塩素酸処理および ^1H -NMR 計測を行い、同等の回収率を示すか確認した。マウス背側皮下に移植した腫瘍を摘出し、外部標準物質を加えて過塩素酸抽出と ^1H -NMR 計測を行い、損失補正の実現可能性を調べた。

検討した外部標準物質のなかで最適な化合物は、1 ppm 付近に 2 本のシングレットピークを形成する DL-valine-2,3- d_2 であった。Creatine と DL-valine-2,3- d_2 の混合溶液の回収率は、それぞれ $89.7 \pm 3.9\%$ 、 $89.4 \pm 3.9\%$ (平均 \pm SD) となり、同等の回収率であった。腫瘍の過塩素酸抽出では、約 14% の損失があり、外部標準物質によってこの損失を補正した低分子量代謝物の定量値を求めることができた。

In vivo ^1H -MRS 定量の基礎検討では、背側皮下に実験腫瘍を移植した動物モデルを用い、定量誤差となりやすい腫瘍内水分量、腫瘍の水 ^1H の T_2 値および高分子量代謝物と脂質のスペクトルの取得を行った。腫瘍内水分量は、摘出腫瘍の体積と湿重量、乾燥重量から求めた。腫瘍の水 ^1H の T_2 値は、TE を変化させ水抑制のない PRESS 計測を行い、各 TE に対する水 ^1H のピーク下面積をプロットして近似曲線から T_2 値を算出した。高分子量代謝物と脂質のスペクトルの取得では、inversion recovery 法を応用した inversion PRESS を用い、低分子量代謝ピークを抑制した。

腫瘍内水分量は平均 48.16 mol/L で、人の正常脳の白質の約 1.35 倍であった。腫瘍の水 ^1H の T_2 値は平均 36.5 ms で、正常脳の水 ^1H の T_2 値よりも短いと予想された。また、inversion PRESS 測定の結果、0.9–2.8 ppm に高分子量代謝物と脂質の存在を確認した。これらの誤差要因を考慮することにより、測定誤差の少ない、腫瘍内低分子量代謝物の *in vivo* 定量解析が実現すると期待される。