



Title	MRIを用いた化学交換飽和移動イメージング法の応用と病態モデルへの適用
Author(s)	澤谷, 令香
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101863
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名(澤谷令香)	
論文題名	MRIを用いた化学交換飽和移動イメージング法の応用と病態モデルへの適用

論文内容の要旨

【背景】 磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)を用いた化学交換飽和移動(chemical exchange saturation transfer : CEST)イメージングは、低濃度の内因性代謝物を間接的に評価することが可能な非侵襲的分子イメージング技術である。アミドプロトン(APT)-CESTイメージングは可動性タンパクおよびペプチドの検出が可能であり、脳腫瘍のグレード診断や治療効果判定、放射線壞死との鑑別に使用されている。脳内出血(intracerebral hemorrhage : ICH)もまた豊富な可動性タンパクおよびペプチドが存在するため、APT-CESTがICHの有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆されている。しかし、従来のCESTイメージングはスピルオーバー効果、MT効果およびT1緩和などによりCEST信号の特異性が低下するという問題点がある。これらの影響を補正するために、逆Zスペクトル解析という新しい解析法が提案されており、CEST信号の特異性の向上が期待されている。本研究では超高磁場7T-MRIを用いて定量的磁化率マッピング(quantitative susceptibility mapping: QSM)およびAPT-CESTイメージングを実施し、ICHモデルの継時的評価を行った。また、シスプラチニン誘発精巣機能障害モデルマウスに対してCr-CESTイメージングを実施し、逆Zスペクトル解析を適用することでその有用性を検討した。

【実験1】右脳半球にコラゲナーゼを注入したICHモデルマウスを作製し、術後0日目、3日目、7日にT2強調画像、QSMおよびAPT-CESTイメージングを実施した。T2強調画像ではヘモグロビンの分解に伴う信号変化が確認され、急性期、亜急性期、慢性期に対応する特徴的な画像所見が明確に示された。QSMでは急性期に最も高い磁化率を示し、慢性期にはベルリンブルー染色による組織学的所見と一致する鉄沈着が観察された。APT-CESTでは急性期に高いMTR値を示し、その後低下する傾向が示された。これにより、急性期ICHでは可動性タンパクおよびペプチドが豊富であることが明らかになり、APT-CESTがICHの急性期診断に有用である可能性が示された。

【実験2】シスプラチニンを腹腔内投与し、シスプラチニンの低用量群と高用量群に分けた精巣機能障害モデルマウスを作成した。投与後18日目にCr-CESTイメージングを実施し、精巣内のクレアチン(Cr)からの信号変化を評価した。組織学的評価でシスプラチニン投与モデルの精巣機能障害が確認され、Cr-CESTイメージングにおいても精巣内Cr信号の低下が示された。Cr信号の低下はシスプラチニンの投与量に依存しており、低用量群と高用量群で明確な差が観察された。さらに、逆Zスペクトル解析を適用することでCEST信号の特異性が向上し、従来の解析方法と比較して画像コントラストが改善された。

【結論】APT-CESTイメージングはICHの早期診断における信頼性の高い非侵襲的バイオマーカーとなる可能性がある。Cr-CESTイメージングは精巣機能の評価に有用であり、シスプラチニン投与による用量依存的な精巣機能障害を非侵襲的に評価可能であることが示された。さらに、逆Zスペクトル解析を適用することで、従来のCESTイメージングの問題点であったCEST信号特異性の低下が改善され、より信頼性の高い解析が可能となることが示唆された。本研究の結果は、MRIを用いたCESTイメージング法の応用と複数の病態モデルへの適用によりその有用性示すことができ、今後の臨床応用を見据え、有用な知見を提供するものである。

論文審査の結果の要旨及び担当者

	氏名(澤谷令香)	
	(職)	氏名
論文審査担当者	主査 教授	近江 雅人
	副査 教授	鎌田 佳宏
	副査 教授	高橋 豊
	副査 准教授	齋藤 茂芳

論文審査の結果の要旨

磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)を用いた化学交換飽和移動(chemical exchange saturation transfer: CEST)イメージングは、低濃度の内因性代謝物を間接的に評価することが可能な非侵襲的分子イメージング技術である。アミドプロトン(APT)-CESTイメージングは可動性タンパクおよびペプチドの検出が可能であり、脳腫瘍のグレード診断や治療効果判定、放射線壞死との鑑別に使用されている。脳内出血(intracerebral hemorrhage: ICH)もまた豊富な可動性タンパクおよびペプチドが存在するため、APT-CESTがICHの有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆されている。しかし、従来のCESTイメージングはスピルオーバー効果、MT効果およびT1緩和などによりCEST信号の特異性が低下するという問題点がある。これらの影響を補正するために、逆Zスペクトル解析という新しい解析法が提案されており、CEST信号の特異性の向上が期待されている。本研究では超高磁場7T-MRIを用いて定量的磁化率マッピング(quantitative susceptibility mapping: QSM)およびAPT-CESTイメージングを実施し、ICHモデルの継時的評価を行った。また、シスプラチニン誘発精巣機能障害モデルマウスに対してCr-CESTイメージングを実施し、逆Zスペクトル解析を適用することでその有用性を検討した。

ICHモデルの評価では、T2強調画像でヘモグロビンの分解に伴う信号変化が確認され、急性期、亜急性期、慢性期に対応する特徴的な画像所見が明確に示された。QSMでは急性期の磁化率の上昇と慢性期における鉄沈着の経時的変化を明確に捉えることができ、ベルリンブルー染色による組織学的所見と一致する鉄沈着が観察された。APT-CESTイメージングでは急性期に高いMTR値を示した後、低下する傾向が示され、急性期ICHで可動性タンパクおよびペプチドが豊富であることが明らかになった。これにより、APT-CESTおよびQSMがICHの早期診断および経時的評価において有用なバイオマーカーとなる可能性が示された。

シスプラチニン投与による精巣機能障害モデルの評価では、組織学的評価で精巣機能障害が確認され、Cr-CESTイメージングにおいてもシスプラチニン投与量に応じたクレアチニン信号の低下が確認された。Cr-CESTイメージングでシスプラチニンによる用量依存的な精巣機能障害の非侵襲的評価が可能であることが示唆された。さらに、逆Zスペクトル解析を適用することで、従来のCESTイメージングの課題であったスピルオーバー効果やMT効果、T1緩和の影響を低減し、CEST信号の特異性向上を実現した。

本研究の成果は、ICHの診断におけるAPT-CESTイメージングおよびQSMの有用性、ならびにCr-CESTイメージングによる精巣機能評価と逆Zスペクトル解析の有用性に関して重要な知見を提供している。逆Zスペクトル解析により解析精度が向上したことにより、これまで測定が困難であった低濃度代謝物の評価がより正確に行える可能性が示唆され、診断の精度向上と臨床応用の拡大が期待される。これらの知見は、将来の臨床応用を見据えた基盤を構築する上で、極めて重要な役割を果たすと考えられる。

以上の研究成果は、独創性と先進性を兼ね備え、MRIを用いた非侵襲的分子イメージングの発展に寄与するものである。本研究の内容は博士(保健学)の学位授与に値するものである。