



Title	SCC VII移植マウスの放射線照射による <sup>31</sup> P-MRスペクトルの変化
Author(s)	堀, 浩; 伊藤, 要子; 相原, 真理子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(7), p. 847-855
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/16527">https://hdl.handle.net/11094/16527</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## SCC VII移植マウスの放射線照射による $^{31}\text{P}$ -MR スペクトルの変化

愛知医科大学放射線医学教室

堀 浩 伊藤 要子 相原真理子  
綾川 良雄 宮田 伸樹

(平成4年7月20日受付)

(平成4年11月11日最終原稿受付)

### Changes in $^{31}\text{P}$ -MR spectroscopy in Murine Experimental Tumor (SCC VII) after Irradiation

Hiroshi Hori, Youko Itoh, Mariko Aihara,  
Yoshio Ayakawa and Nobuki Miyata

Department of Radiology, Aichi Medical University

---

Research Code No. : 401

---

Key words :  $^{31}\text{P}$ -MRS, SCC VII tumor, PCr/Pi, Radiation

---

Changes in the phosphate metabolism of transplanted squamous cell carcinoma VII (SCC VII) tumor were studied after irradiation using in vivo  $^{31}\text{P}$ -magnetic resonance spectroscopy (MRS). The results were as follows. 1) Phosphocreatine (PCr),  $\gamma$ , $\alpha$ - and  $\beta$ -ATP, inorganic phosphate (Pi), phosphomonoester (PME) and phosphodiester (PDE) were detected in  $^{31}\text{P}$ -MR spectroscopy of SCC VII solid tumor. 2)  $^{31}\text{P}$ -MRS parameters, including PCr,  $\beta$ -ATP, PCr/Pi,  $\beta$ -ATP,  $\beta$ -ATP/Pi and pH, increased after irradiation, then decreased with tumor regrowth. 3) Pi, PME and PDE decreased transiently after irradiation, and thereafter increased gradually. 4) PCr/Pi showed the most remarkable increase ( $p < 0.05$ ) of all parameters following irradiation. Therefore, it may be employed as a therapeutic index in radiation therapy. Because PCr / Pi decreased again after irradiation prior to regrowth of tumor, it may be used to predict tumor regrowth.

From these results, it was suggested that  $^{31}\text{P}$ -MRS was useful for monitoring the effects of radiation therapy, and regrowth after irradiation.

#### 緒 言

放射線、温熱、化学療法など、癌に対する治療モダリティーの進歩により、腫瘍治療効果を早期に予測することが切望されている。

近年磁気共鳴断層装置 (MRI) の性能向上に伴い、臨床用 MRI 装置による MR spectroscopy

(MRS) が可能となっており、臨床の場におけるスペクトル解析のためには動物実験による基礎データの再考が重要である。すでに我々は腫瘍の増殖過程に伴う  $^{31}\text{P}$  及び  $^1\text{H}$ -MRS の変化を報告した<sup>1),2)</sup>。そして特に、 $^{31}\text{P}$ -MRS は生体組織のエネルギー代謝、細胞膜を形成するリン脂質の代謝及

び細胞内 pH など重要な情報を、生体組織に非侵襲的かつ経時的に得ることが可能であり<sup>3),4)</sup>、腫瘍のモニタリングには最適<sup>5)</sup>であると思われた。

そこで本研究では、臨床用高磁場 MRI/MRS 装置での MRS による腫瘍の放射線治療効果判定に対する基礎実験として、担癌マウスを使用して腫瘍の放射線照射前後の<sup>31</sup>P-MR スペクトルを解析することにより、放射線治療効果の指標となるパラメーターを検討した。

### 対象及び実験方法

#### 1. 担癌動物の作成と腫瘍容積の測定<sup>6)</sup>

6 過齢の雌マウス(C3 H/He)に SCC VII (squamous cell carcinoma VII)  $10^6$  cells を下肢皮下に移植した。腫瘍容積は、腫瘍の 3 方向の径、長径(A)、短径(B)、厚さ(C)をノギスにて経時的に測定し  $A \times B \times C \times \pi / 6$  の式から算出した。

#### 2. <sup>31</sup>P-MR スペクトル測定法

使用した MR スペクトロメーターは、日本電子社製 GSX 400 (静磁場強度 9.4 T) である。RF 検出器(発信受信共用)には 11 mm 径サーフェスコイル(日本電子社製マルチサーフェスピープループ; NM-C 40 TSP, <sup>31</sup>P 分解能; 半値幅  $\leq 60$  Hz, <sup>31</sup>P 感度;  $\geq 25$ )を使用し、90°RF パルスに対する FID 信号からスペクトルを求めた。

コイル自体の Q 値は約 100 (筋を乗せた場合は約 50) であり、チューニングは方向性結合器により SWR が最低となるように合わせ、シミングについてはプロトン測定により水のピークが最もシャープに観察されるように調節した。

本装置の測定パラメーターは、パルス繰り返し時間 2 秒 (Acquisition time; 0.136 秒, Pulse delay time; 1.846 秒), サンプリングポイント; 4096, 発信 RF の帯域; 161.8339  $\pm$  0.0075 MHz, パルス幅 (PW 1)  $10 \mu$  sec で積算は 180 回とし、1 匹のマウスの測定は約 6 分であった。

なお、パルス幅とサーフェスコイルからの深さについては既に検討し報告した<sup>1)</sup>。その結果、PW 1 が  $10 \mu$  sec では、サーフェスコイルからの最大感度領域の深さが 2 mm であることが確認されている。

サーフェスコイルの中心に腫瘍の中心部を合わせコイルの真上に腫瘍を乗せテープで固定して測定した。マウスの麻酔は、ネンブタールの腹腔内投与 (50 mg/kg, Body Weight) により施行し、腫瘍移植 2 日から 26 日後まで経時的に腫瘍部の<sup>31</sup>P-MR スペクトルを測定した。

#### 3. カーブフィッティングによる<sup>31</sup>P-MR スペクトルの分離解析

GSX 400 により測定されたスペクトルのデータ

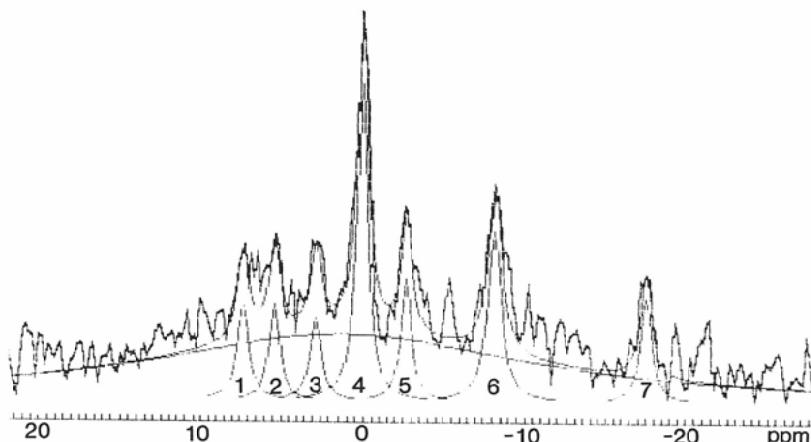


Fig. 1 Typical pattern of <sup>31</sup>P-MRS analysed by curve-fitting method  
1; PME (phosphomonoester), 2; Pi(inorganic phosphate), 3; PDE (phosphodiester),  
4; PCr (phosphocreatine), 5;  $\gamma$ -ATP, 6;  $\alpha$ -ATP, 7;  $\beta$ -ATP

タをファイル変換プログラム（日本電子）にてフーリエ変換後、波形分離シミュレーションプログラム（日本電子）によりスペクトルを解析しピーク面積を求めた。サーフェスコイルに内蔵されたリンの標準物質 HMPA (Hexamethyl phosphoroamide) を 100 として表示した。検討したパラメーターは、クレアチニン酸 (PCr), 無機リン (Pi),  $\beta$ -ATP, フオスフォモノエステル (PME), フオスフォジエステル (PDE), PCr/Pi,  $\beta$ -ATP/Pi である。Fig. 1 に照射 10 日後（移植 16 日後）の腫瘍部の $^{31}\text{P}$ -MR スペクトルにおけるカーブフィッティングの 1 例を示した。

又、pH については PCr を基準とした Pi の化学シフト ( $\delta$  ppm) から Radda らの方法<sup>7)</sup> ( $\text{pH} = 6.75 + \log (\delta - 3.27) / (5.69 - \delta)$ ) に従って算出した。

#### 4. 担癌動物の放射線照射法

伊藤らの方法<sup>8)</sup>に従い、移植 6 日後に放射線照射を実施した。マウスを腹臥位に置き、下肢に移植した腫瘍局所にのみ照射されるよう鉛ブロックにて照射野を調節した。照射は無麻酔下で、

$^{60}\text{Co}\gamma$  線を 15 Gy, 1 回照射とした。

今回照射した線量の 15 Gy については、この線量が基礎的実験で有意な増殖の抑制を認め、かつその後の再増殖も観察可能な線量<sup>9,10)</sup>であることから採用した。

照射装置は、 $^{60}\text{Co}$  遠隔照射装置（島津製作所）を使用し上方からの固定一門とした。照射条件は、SSD : 80 cm, out put : 0.474 Gy/min であった。

なお、コントロール群、照射群ともに 8 匹のマウスを使用し、t-検定により有意差を検定した。

## 結 果

### 1. 放射線照射による腫瘍容積の変化

移植 6 日後  $^{60}\text{Co}\gamma$  線照射の SCC VII 腫瘍（照射群）は、Fig. 2 で明らかなく無処置のコントロール群に比し有意に腫瘍の増殖が抑制された（コントロール群では移植 17 日以降死亡）。腫瘍の急激な増大はコントロール群では移植 10 日頃からであるのに対し、照射群では移植 18 日後（照射 12 日後）頃からであった。照射群では腫瘍

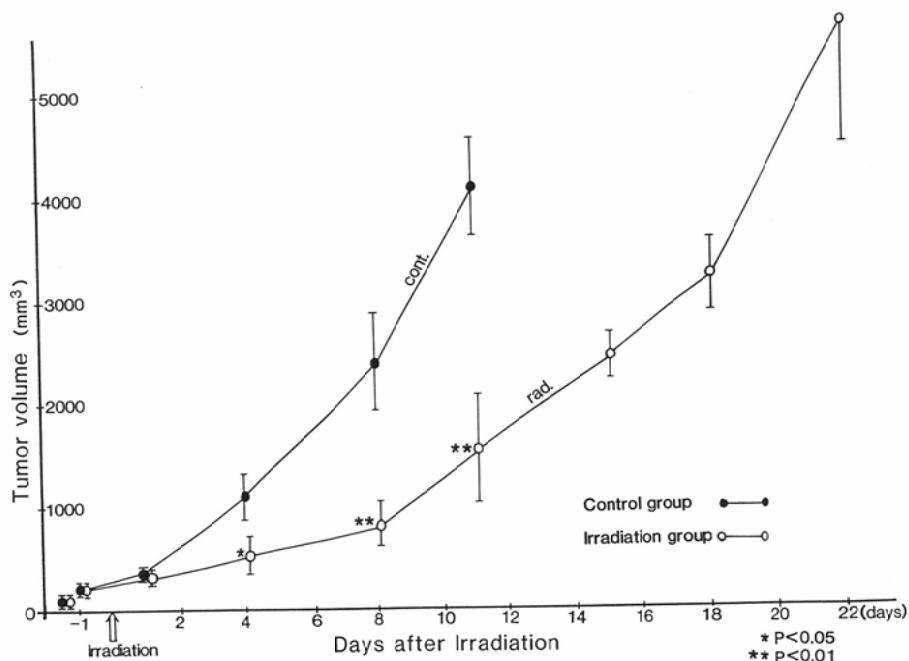


Fig. 2 Growth curve of SCCVII tumor after irradiation

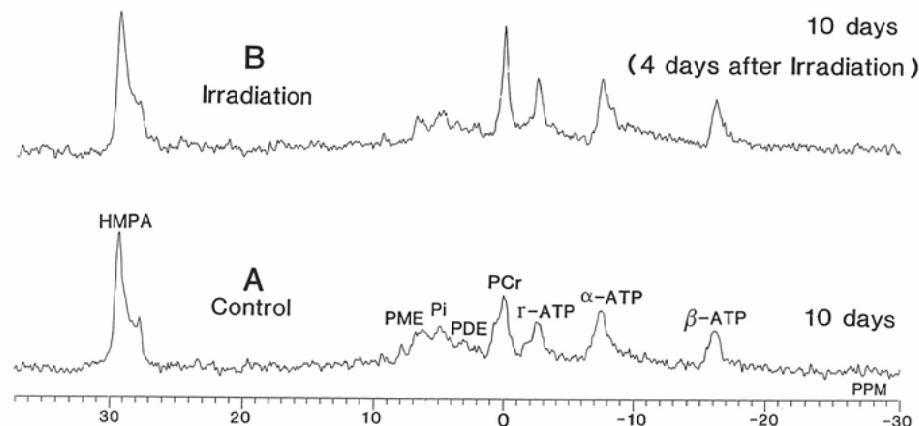


Fig. 3 Typical patterns in <sup>31</sup>P-MR Spectra of SCC VII tumor on 10 days after transplantation (4 days after irradiation)

A : 10 days after transplantation (Control group)

B : 10 days after transplantation (Irradiation group ; 4 days after irradiation)

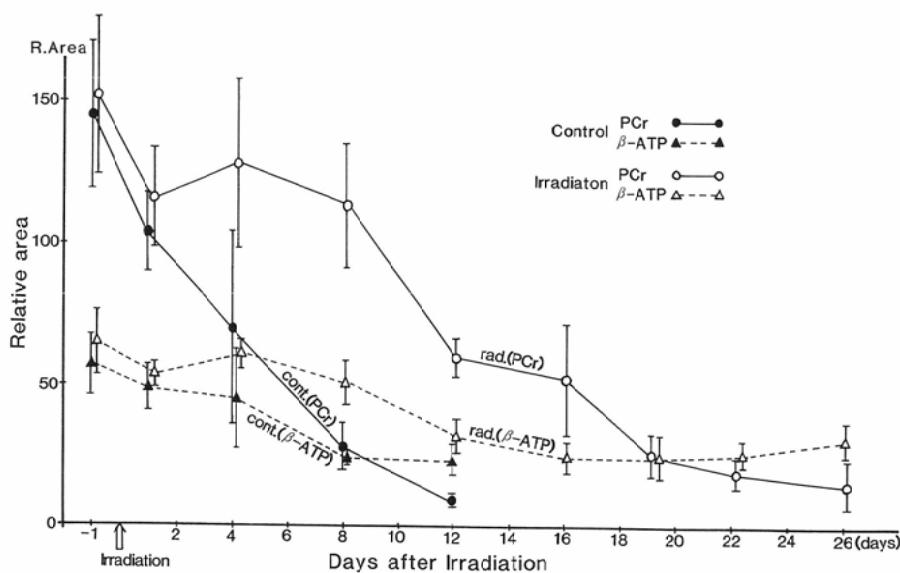


Fig. 4 Changes in PCr and  $\beta$ -ATP of SCC VII tumor after irradiation

の大きさが2000 mm<sup>3</sup>に至るまでの増殖から求めたGrowth delayは7日であった(Fig. 2の増殖曲線から求めた)。

## 2. 放射線照射による<sup>31</sup>P-MRスペクトルの変化

Fig. 3に移植10日後のコントロール群と同時期の照射群(照射4日後に相当)の<sup>31</sup>P-MRスペクトルの1例を示す。

照射群(Fig. 3(B))ではコントロール群(Fig. 3(A))に比して明らかにPCrピークは増加して

おり、ATPピークもやや高かった。また、PME, Pi, PDEのピークについては、移植10日後のコントロール群では、はっきりとしたピークで確認されたが、照射群では若干低下していた。

Fig. 4は、コントロール群及び照射群のPCr,  $\beta$ -ATPの経時的変動を示している。PCrは、コントロール群では急激な減少を認めた。しかし照射群では、照射日まで減少していたPCrは、照射4日後いったん増加し、再び急激に減少した。

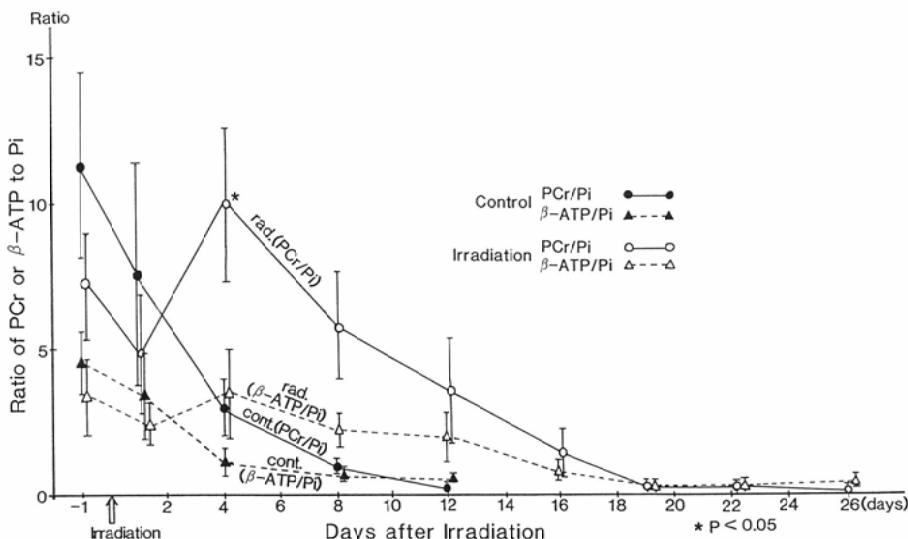
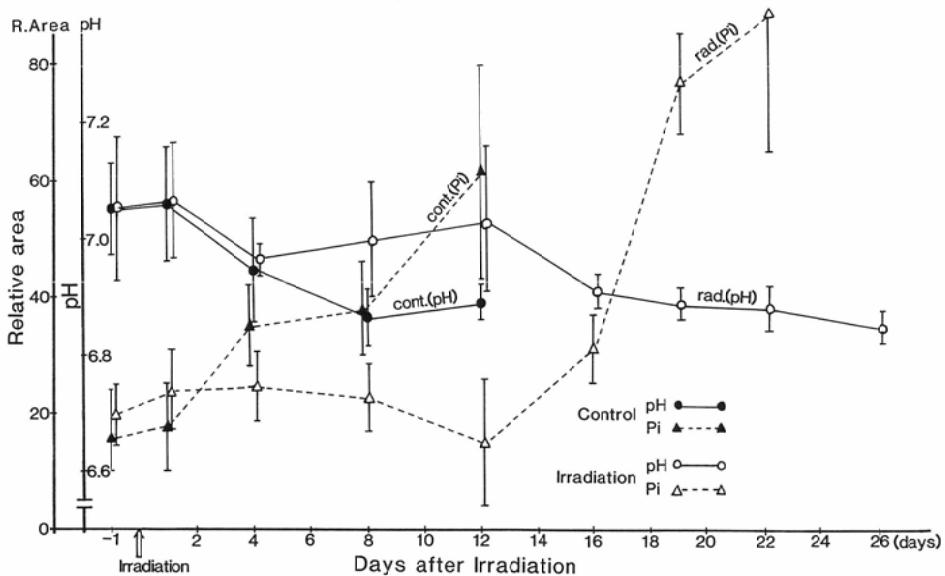
Fig. 5 Changes in PCr/Pi and  $\beta$ -ATP/Pi of SCC VII tumor after irradiation

Fig. 6 Changes in pH and Pi of SCC VII tumor after irradiation

$\beta$ -ATP もほぼ同様なパターンを示したが、その変化は小さく、PCr ほど著明ではなかった。

Piに対するPCrの比PCr/Pi及び $\beta$ -ATPの比 $\beta$ -ATP/Piの照射による変動をFig. 5に示す。

特にPCr/Piに関しては、コントロール群では急激に減少を示したが、照射群では照射1日後(4.9±2.1)に対し照射4日後(10.1±2.9)と有意( $p<0.05$ )に増加した後、再び急速に減少し

た。この変化は、Fig. 2の照射8~12日後に認める腫瘍の急激な再増殖に先立って起こる変化であった。 $\beta$ -ATP/Piも同様の変化を示したが、その変化は非常に軽度であり有意ではなかった。

腫瘍内pHは照射4日後から軽度上昇し、腫瘍内の酸性化はいったん停止するものの、再び照射16日後より低下を示した。Piはコントロール群では、増殖とともに急激に増加するが、照射群では照射後やや低下するものの12日後まで比較的

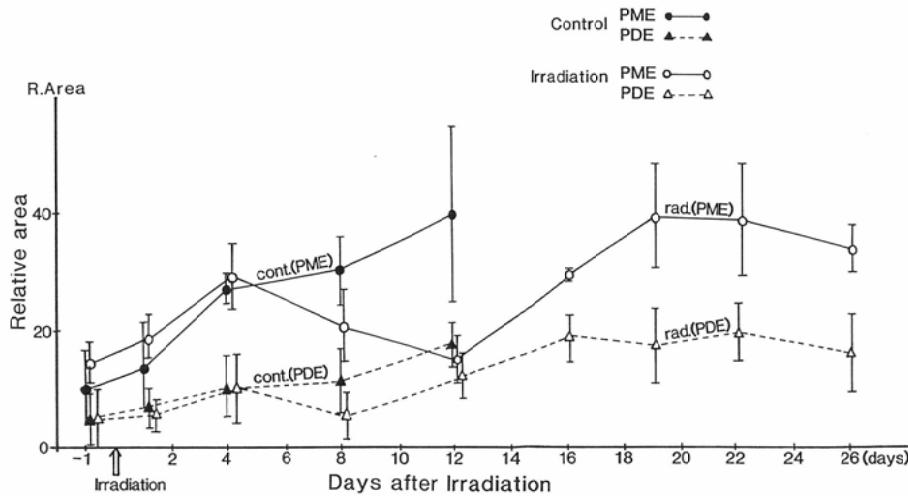


Fig. 7 Changes in PME and PDE of SCC VII tumor after irradiation

一定の値を保持し、腫瘍の最も増殖率の高い時期（照射12日以降）と一致して急激に増加した（Fig. 6）。

PME, PDEの照射による変動をFig. 7に示す。コントロール群では、PME, PDE共に増殖に従い増加しているのに対し、照射群では増加していたPME, PDEは照射4日後より12日後まで低下した後、再び増加した。PMEの変動はPDEより長期にわたって認められ、その変化もPDEより顕著であった。

### 考 察

<sup>31</sup>P-MRSは、生体組織のエネルギー代謝、リン脂質代謝、細胞内pHを同時に、しかも生体を非破壊的、非侵襲的に測定可能である<sup>3),4)</sup>。

特に、腫瘍の旺盛な増殖は高エネルギー代謝に、腫瘍組織内の壞死過程はpHに、腫瘍細胞膜のリン脂質はリン脂質代謝に反映することから、本研究の目的である腫瘍の増殖及び放射線照射による病巣部の代謝研究に<sup>31</sup>P-MRSは非常に適していると思われる。

腫瘍に対する<sup>31</sup>P-MRSの応用もいくつかの報告がみられる<sup>11),12)</sup>。我々も担癌マウスを使用した実験にて腫瘍の増殖と<sup>31</sup>P-MRSから求めたPCr/Piの減少がよい相関を示し、またPMEが移植後早期に出現することから、腫瘍の存否判定

に有効であると報告した<sup>1)</sup>。

今回の実験におけるSCC VII腫瘍の放射線照射による<sup>31</sup>P-MRスペクトル変化としては、増殖に伴い増加していたPi, PME, PDEは、照射によりいったん減少し、再び増加を示した。また増殖に伴い減少していたPCr, PCr/Pi, β-ATR, β-ATP/Pi, pHは照射によりいったん増加し、再び減少を示した。このうちPCr/Piは、照射1日後( $4.9 \pm 2.1$ )に対し4日後( $10.1 \pm 2.9$ )有意( $p < 0.05$ )に上昇し、はっきりとした変化であった。

腫瘍は、その増殖過程において急激なエネルギー消費により、高エネルギー物質であるPCr, ATPを著しく消費し、最終代謝産物であるPiへと変化していく( $\text{PCr} + \text{ADP} \rightarrow \text{Creatine} + \text{ATP}$ ,  $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{Pi} + 30.5 \text{ KJ/mol}$ )。放射線を照射することにより、腫瘍細胞は破壊され、高エネルギー代謝が抑制され、腫瘍内の血流量も亢進する。また、残存した細胞は血管から近くになることにより、多くのエネルギー源及びO<sub>2</sub>の供給が可能となり、結果として高エネルギーリン酸化合物(PCr, ATP)が再上昇するものと考えられる。よって本実験結果より得られた放射線照射後に認められたPCr/Piの有意な増加などの<sup>31</sup>P-MRスペクトルでの変化から治療効果の判定、再増殖の時期などの情報が得られる。

Piについては、放射線照射後若干低下するものの12日後まで比較的一定であったのは、エネルギー代謝最終産物として蓄積されたPiが、代謝されにくく、腫瘍内に長期残存しているためと考えられる。このPiは、照射12日以降急激に再上昇しており、腫瘍の再増殖の時期と一致していた。

腫瘍の増殖に伴って細胞膜のリン脂質代謝も亢進し、PME、PDEが<sup>31</sup>P-MRスペクトルにて検出できる。このPMEは、主としてリン脂質の前駆体であるphosphorylcholine、phosphorylethanolamine、またPDEはリン脂質の異化作用による生成物であるglycerophosphorylcoline、glycerophosphorylethanolamineであるとされている<sup>13)</sup>。照射後のPME、PDEの変化については、照射による腫瘍細胞の破壊による細胞膜のリン脂質代謝の変動を示したものと思われる。即ち、照射による腫瘍の増殖抑制によりPME、PDEが照射後低下したと考えられる。

腫瘍の増殖によりPiは、高磁場方向へ移動し、PCrとの化学シフトから求めた腫瘍内pHは酸性化を示した。これは腫瘍内血管性の変化による低酸素化及び壞死過程によるものと考えられている。放射線照射によりpHはいったんわずかに上昇しているが、その変化は有意ではなかった。測定スペクトルは腫瘍辺縁が中心となるが本実験腫瘍では、顕微鏡的には壞死は中心部に限局せず散在していた<sup>11)</sup>。

担癌動物での放射線照射による<sup>31</sup>P-MRスペクトルの変化についていくつか報告がある。

Evanochkoら<sup>14)</sup>は16/C carcinomaを用いた検討にて、14Gyの照射によりPCrが15分後消失し9時間後再び出現し、28、40時間後上昇するとしており、この変化は腫瘍細胞の再酸素化によるものと考えられている。照射後ATPの上昇、Piの増加もみられ、我々の報告とよく一致している。

RIF-1腫瘍を用いた検討では、照射後Piが減少しており、我々の結果(Piは照射後変動が小さい)と異なっていた<sup>15)</sup>。

また照射線量に関しては、RIF-1腫瘍を使用し

たTozerらは<sup>16)</sup>、5、10、20Gy1回照射ではPCr/Pi、NTP/Piの上昇、pHの上昇が照射2日後まで認められたが、2Gyでは変化しなかったと報告している。照射線量に関しては、用いる腫瘍の放射線感受性によりその抗腫瘍効果は大きく異なり、本実験に使用したSCC VII腫瘍についても、照射線量を変えた検討が必要と思われる。SijensらはNU-82乳癌を用いた検討で、10Gyの放射線照射8時間後、NTP/Piが軽度上昇し50時間後まで減少し、また20Gy照射ではNTP/Piは上昇することなく減少しているとし、pHの変動はみられなかったと報告している<sup>17)</sup>。これらの放射線照射後の<sup>31</sup>P-MRスペクトル変化の違いは、腫瘍組織内の低酸素細胞や壞死巣の割合、ひいては放射線感受性の差異によるものと思われる。しかし、これらの報告を総合してみると高エネルギー物質、リン脂質、pHの変動時期、変動量など実験条件によって異なるが、得られるスペクトルの種類は同じであり、それらの基本的代謝変化(増殖により高エネルギーリン酸化合物が減少する)は共通していた。

ヒトにおける放射線照射後の<sup>31</sup>P-MRSの報告は、Ngらが最初である<sup>18)</sup>。この中で、非ホジキンリンパ腫が総照射線量6Gyの放射線照射3日目よりPCr上昇、PDE減少、pH上昇がみられ、PDEが放射線治療に対する最も感受性の高いパラメーターであるとしている。本実験においてもPDEは照射後減少しているが、その変化は軽微であり有意差は得られず、放射線治療効果の指標とはなりにくい。

従来より担癌動物による放射線照射の治療効果の判定は、腫瘍の増殖曲線から求める増殖遅延、TCD<sub>50</sub>などが用いられてきたが<sup>6),8),15)</sup>、腫瘍の<sup>31</sup>P-MRスペクトルからも、パラメーターを選択すれば照射効果の評価は可能である。MRSによる放射線照射の治療効果の指標としては、PCrの増加<sup>18)</sup>、Piの減少、Pi/NTP、Pi/PCrの減少<sup>17)</sup>、NTP/Piの上昇<sup>19)</sup>が報告されている。本実験においては、PCr/Piを最も優れた放射線治療効果指標として結論した。即ち増殖と共に低下していたPCr/Piは、照射4日後にいったん有意

な上昇を認める。その変化は、PCr,  $\beta$ -ATP,  $\beta$ -ATP/Pi, PME, PDE と比較してはっきりとした観察しやすい変化であり、放射線治療効果の指標となり得ると思われた。この PCr/Pi はその後急速に減少するが、この変化は照射 8~12 日後に認める腫瘍の再増殖に先立って起こり、照射後の腫瘍の再増殖の指標ともなる可能性が示唆された。

本実験における PCr ピークは、腫瘍径がコイルより小さい増殖初期などにおいては、周囲組織(筋)からの信号の混入を考慮すべきと考える。しかし、照射後の PCr が腫瘍の増大にもかかわらず増加する現象は、周囲組織の影響以上に腫瘍自体の照射による変化を反映していると考える。

腫瘍に対する放射線治療以外の各種治療効果を<sup>31</sup>P-MR スペクトルの変化から評価する報告も数多く認められる<sup>20),21)</sup>。特に Naruse ら<sup>20)</sup>のラットグリオーマを使用した温熱療法の検討では、照射 30 分以内にて NTP, Pi が低下し、3 時間後は Pi ピークのみとなり組織学的変化より早期に治療効果判定が可能であると報告し<sup>31</sup>P-MRS の有用性が示唆される。

このように<sup>31</sup>P-MRS は、腫瘍の増殖過程の評価、放射線治療効果判定、さらには化学療法、温熱療法の効果判定が、生体に非侵襲的に利用でき、繰り返し測定できることから非常に有用性の高い測定法と考えられる。

臨床的には、既に MRI と共に MRS も可能な装置が開発されており、<sup>31</sup>P のみならず<sup>1</sup>H, <sup>23</sup>Na, <sup>19</sup>F などの MRS での生化学、機能情報を得ることにより MRI での形態学的情報と併せて、癌のより総合的な診断、治療効果判定の評価が可能であり MRS の有用性は非常に大きいものと考える。

## 結 語

SCC VII腫瘍移植マウスを用いて、<sup>60</sup>Coy 線 15 Gy 照射後の腫瘍局所の代謝変化を<sup>31</sup>P-MRS を利用して経時的に測定した。その結果下記の如き結果を得た。

### 1. SCC VII 固型腫瘍の<sup>31</sup>P-MRS において、PCr

(クレアチニンリン酸),  $\gamma$ -,  $\alpha$ -,  $\beta$ -ATP, Pi (無機リン), PME (フォスフォモノエステル), PDE (フォスフォジエステル) のピークが認められた。

2. 増殖に伴い低下していた PCr, PCr/Pi,  $\beta$ -ATP,  $\beta$ -ATP/Pi, pH は、照射によりいったん上昇し、再び低下を示した。

3. 増殖に伴い上昇していた Pi, PME, PDE は照射によりいったん低下し、再び上昇を示した。

4. 特に PCr/Pi の照射後の上昇は、有意 ( $p < 0.05$ ) であり、他のパラメーターと比較して変化が著明であることから、放射線治療効果の指標に有用と考えた。更に、その後の PCr/Pi の低下は、照射後の腫瘍の再増殖の指標となる可能性が示された。

以上の結果より、<sup>31</sup>P-MRS は放射線治療効果及びその後の再増殖の判定を生体に非侵襲的に測定可能であり、その高い有用性が確認された。

本論文の要旨の一部は、第 103 回、108 回日本医学放射線学会中部地方会、第 16 回、19 回日本磁気共鳴学会、第 50 回日本医学放射線学会総会にて報告した。

なお、本研究の一部は、平成 2 年度愛知医科大学特定研究及び平成 2 年度日本私学振興財団学術研究振興資金の助成を受けて実施されたものである。

## 文 献

- 1) 堀浩, 伊藤要子, 相原真理子ほか: 担癌動物の腫瘍増殖に伴う<sup>31</sup>P-MRS の変化. 愛知医大誌, 19: 231-238, 1991
- 2) 伊藤要子, 堀浩, 神取祥和ほか: 正常および担癌動物における尿<sup>1</sup>H-MRS の検討. 愛知医大誌, 19: 223-230, 1991
- 3) Ackerman JJH, Grove TH, Wong GG, et al: Mapping metabolite in whole animals by <sup>31</sup>P NMR using surface coil. Nature 283: 167-170, 1980
- 4) Gardian DG, Radda G, Ross B, et al: Examination of myopathy by phosphorous nuclear magnetic resonance. Lancet 2: 774-775, 1981
- 5) Ng TC: <sup>31</sup>P-NMR spectroscopy of in vivo tumor. J. Mag. Res., 49: 271-286, 1982
- 6) 伊藤要子, 宮田伸樹: 均等分割照射および 1 回照射による Perfluorochemical emulsion の放射線増感効果. 日癌治誌, 25: 781-787, 1990

- 7) Radda GK, Steely PJ : Recent studies on cellular metabolism by nuclear magnetic resonance. *Annu Rev Physiol* 41: 749-769, 1979
- 8) 伊藤要子, 宮田伸樹, 山田芳彰 : ヌードマウス可移植性ヒト腎細胞癌に対する放射線照射の効果. 日医放生物部会誌, 50: 435-437, 1990
- 9) 伊藤要子, 加藤高美, 堀浩, ほか : 種々の移植腫瘍に対する酸素効果及び Perfluorochemical emulsion の放射線増感効果. 日医放生物部会誌, 3: 58-61, 1990
- 10) 伊藤要子 : 10種類の移植腫瘍に対する酸素効果及び Perfluorochemical emulsion の放射線増感効果の検討. 日癌治誌, 28: in press, 1992
- 11) Irving MG, Simpson SJ, Field J, et al: Use of high-resolution <sup>31</sup>P-labeled topical magnetic resonance spectroscopy to monitor *in vivo* tumor metabolism in rats. *Cancer Res*, 45: 481-486, 1985
- 12) Adams D, Denard GL, Denard ST, et al: <sup>31</sup>P surface coil-NMR analysis of metabolic status in KHJJ tumors. *Magn. Reson. Med.*, 2: 419-427, 1985
- 13) Daly PF, Lyon RC, Faustino PJ, et al: Phospholipid metabolism in cancer cells monitored by <sup>31</sup>P NMR spectroscopy. *J Biol Chem* 231: 14875-14878, 1987
- 14) Evanochko WT, Ng TC, Lilly MB, et al: *In vivo* <sup>31</sup>P NMR study of the metabolism of murine mammary 16/C adenocarcinoma and its response to chemotherapy, X-radiation and hyperthermia. *Proc Natl Acad Sci* 80: 334-338, 1983
- 15) Evanochko WT, Ng TC, Glickson JD, et al: Application of *in vivo* NMR spectroscopy to cancer. *Magn Reson Med* 1: 508-534, 1984
- 16) Tozer GM, Bhujwalla ZM, Griffiths JR, et al: Phosphorus-<sup>31</sup>magnetic resonance spectroscopy and blood perfusion of the RIF-1 tumor following X-irradiation. *Int. J Radiation Oncology Biol Phys* 16: 155-164, 1989
- 17) Sijens PE, Bovee WMM, J, Seijken D, et al: *In vivo* <sup>31</sup>P-nuclear magnetic resonance of a murine mammary tumor to different dose of  $\gamma$ -radiation. *Cancer Res* 46: 1427-1432, 1986
- 18) Ng TC, Vijayakumar S, Majors AW, et al: Response of a non-Hodgkin lymphoma to <sup>60</sup>Co therapy monitored by <sup>31</sup>P MRS *in situ*. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 13: 1545-1551, 1987
- 19) Steen RG, Tamargo RJ, McGovern KA, et al: *In vivo* <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance spectroscopy of subcutaneous 9 L gliosarcoma: Effects of tumor growth and treatment with 1, 3-Bis (2-chlorethyl)-1-nitrosourea on tumor bioenergetics and histology. *Cancer Res* 48: 676-681, 1988
- 20) Naruse S, Higuchi T, Horikawa Y, et al: Radiofrequency hyperthermia with successive monitoring of its effects on tumors using NMR spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci* 83: 8343-8347, 1986
- 21) Koutcher JA, Alfieri AA, Kornblith AB, et al: Changes in radiation sensitization induced by fluosol-DA as measured by <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Cancer Res* 50: 7252-7256, 1990