OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	19F-MR imagingによる腫瘍の画像化-フッ素化合物パーフルオロケミカルの腫瘍造影剤としての検討-
Author(s)	伊藤, 要子; 神取, 祥和; 高橋, 昌哉 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1995, 55(5), p. 345-347
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20668
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

研究速報

^{19}F-MR imagingによる腫瘍の画像化
—フッ素化合物パーフルオロケミカルの腫瘍造影剤としての検討—

伊藤　要子[1)]　神取　祥和[1)]　高橋　昌哉[2)]　フリッツ　ツィーロード[2)]　宮田　伸樹[1)]

1）愛知医科大学・放射線医学教室　2）日本シェーリング・研究部

^{19}F-MR Imaging of Transplanted Tumor : Perfluorochemicals as a Fluorine Tumor Imaging Agent

Youko Hishikawa Itoh[1)], Yoshikazu Kandori[1)], Masaya Takahashi[2)], B. Fritz-Zieroth[2)] and Nobuki Miyata[1)]

Purpose: The purpose of our study was to detect tumor selectively using ^{19}F-magnetic resonance imaging (MRI) and to assess Fluosol-DA, a perfluorochemical emulsion, as a tumor imaging agent for ^{19}F-MRI. Materials and methods: SCC Ⅶ cells were transplanted in the right leg of mice. After 6 days, Fluosol-DA was administrated intravenously (40 ml/kg). ^{19}F-MR imaging was performed on a Bruker CSI Omega 2 at 4.7 Tesla using a homemade volume coil. Results: In vitro, the concentration and ^{19}F signal intensity of FDA showed a very high correlation (r = 0.9997). Detection on MRI was possible at a concentration of 2 %. In vivo, images of ^{19}F in SCC Ⅶ tumors were achieved in animals 2 days after the administration of FDA. Conclusion: Our study confirms the feasibility of ^{19}F-MR in vivo imaging of tumors using the fluorine compound FDA.

Research code No. : 209.2

Key words : *^{19}F-MR imaging, Perfluorochemicals, Tumor imaging*

Received May 26, 1994 ; revision accepted Dec. 14, 1994

1）Department of Radiology, Aichi Medical University／2）Research Division of Nihon Schering K. K.

緒　言

パーフルオロケミカルエマルジョン（Perfluoro-chemical emulsion）は当初，その高い酸素溶解性から人工血液として注目された[1),2)]．我々は，パーフルオロケミカルエマルジョンの1つであるフルオゾールDA（以下FDAとする）の優れた酸素運搬能を利用して，放射線抵抗性の低酸素細胞に酸素を供給し，FDAの優れた放射線増感効果を報告した[3),4)]．

一方，パーフルオロケミカルは分子内に多数のフッ素原子を含有するフッ素化合物でもある．そこでFDAのフッ素化合物としての特性および腫瘍組織内への局在性[5),6)]を利用して，腫瘍に対するフッ素造影剤としての有用性を担癌動物で検討した結果，MRIによる腫瘍内に集積した^{19}Fの描出に成功したので報告する．

実験材料および実験方法

1．担癌動物の作成

C3H/Heマウス（6週齢，雌）の右下肢の皮下にSCC Ⅶ腫瘍細胞10^6を移植した．移植6日後，FDA（パーフルオロケミカルを20％含有乳剤）を尾静脈より40ml/Kg投与し，その2日後（移植8日後）にMRIを用いて^{19}Fの分布を撮影した．腫瘍容積は845mm^{3}であった．

2．^{19}F-MRI測定法および測定条件

MRIによる^{19}Fの撮影には，CSI Omega 2，4.7テスラ（ブルッカー社製）を使用した．測定は自家製のボリュウム（バードケージ型）コイル（内径5cm）を使用し，GRASS法で測定した．

In vitro実験では，FDA原液（20％パーフルオロケミカル），3倍希釈液（6.7％），10倍希釈液（2％），30倍希釈液（0.67％），100倍希釈液（0.2％），300倍希釈液（0.067％），純水（0％）の各々を2.5mlのデイスポーザブル注射筒に2ml入れ，繰り返し時間（TR）；500msec，エコー時間（TE）；4.3msecの条件で測定し

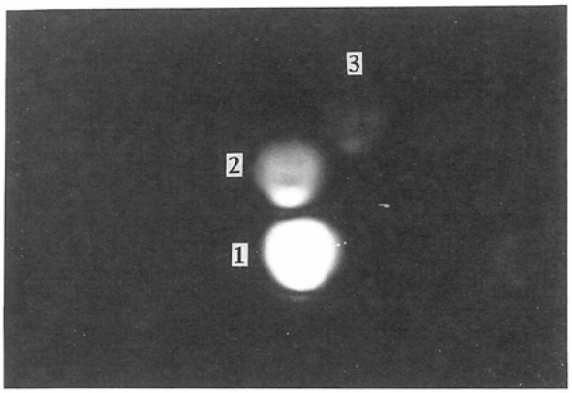

Fig. 1 ^{19}F-MR Imaging of FDA (Perfluorochemical emulsion)
^{19}F-MR Imaging of FDA was shown. The following pulse sequence were employed : TR/TE = 500/4.3msec.
1 : 20 % of perfluorochemicals, 2 : 6.7 %, 3 : 2 %.

た.

In vivo 実験では，FDA を投与した担癌マウスをコイル内に腹臥位に固定し，腫瘍の横にファントムの FDA（2.5ml 注射筒に入れたもの）を置いた．測定条件は，TR；200msec，TE；4msec，撮影領域（FOV）；100×100mm，画像表示マトリックス；256×256，スライス厚；20mm である．

実験結果

1．パーフルオロケミカルの MRI による^{19}F の画像化

パーフルオロケミカル濃度，20 %，6.7 %，2 %，0.67 %，0.2 %，0.067 %となるよう希釈した FDA の MRI による 19 F の描出を Fig. 1 に示した．20 %では非常に強い信号が得られ，希釈に伴いその信号強度は低下した．肉眼的には 2 %濃度までは容易に検出可能であったが，検量線からは 0.67 %まで検出可能であった．また，そのときの信号強度を arbitrary unit(AU)でとり，パーフルオロケミカル濃度との相関を求め，Fig. 2 に示した．r =0.9997と非常に高い相関が得られ，MRI によりパーフルオロケミカルの濃度に伴った^{19}F の信号強度が得られることが示された．

2．パーフルオロケミカルを投与した腫瘍の MRI による^{19}F の画像化

Fig. 3 にはマウス下肢に移植した SCC Ⅶ腫瘍内に集積したパーフルオロケミカルの，MRI による^{19}F の描出を示した．左の矢印で示した高信号の物質は移植腫瘍の横に基準として設置した 20 %パーフルオロケミカル(FDA)の像である．その右側には，矢印で示されたごとく不均一に描出された SCC Ⅶ腫瘍の像が認められた．右側矢印で示した横断像では，SCC Ⅶ腫瘍のほかには何も造影されず，腫瘍部位のみが描出された．すなわち，反対側の正常下肢ではパーフルオロケミカルがほとんど取り込まれないため，まったく造影が認められなかった．

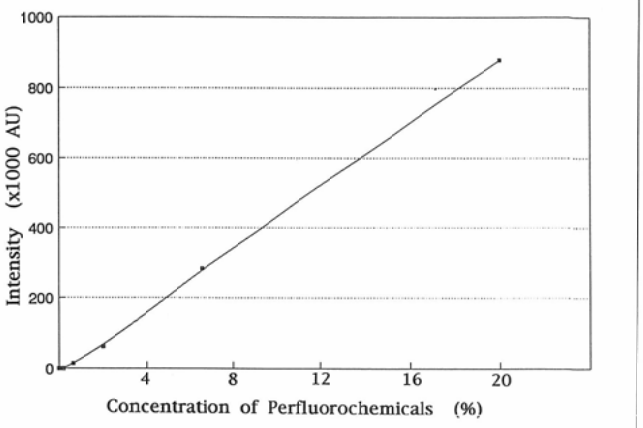

Fig. 2 Interrelation of concentration of perfluorochmicals and signal intensity of ^{19}F-MRI
Interrelation coefficient between concentration of perfluorochemicals and signal intensity of ^{19}F-MRI was obtained.
y = 4451x-14034.8 r = 0.9997 p = 0

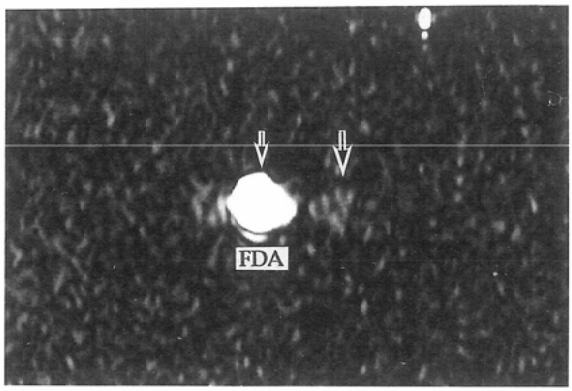

Fig. 3 ^{19}F-MRI of transplanted tumor in leg of mouse
Axial tumor imaging was shown. The following experimental conditions were employed: TR/TE = 200/4msec, FOV = 100×100mm, Matrix = 256×256, Slice = 20mm.

考　察

すでに，我々はパーフルオロケミカルの酸素効果による優れた放射線増感効果を示し，放射線治療におけるその有効性を報告した[3),4)]．これは，パーフルオロケミカルが高い酸素溶解能を有するのみならず，赤血球の 1 /60～1 /100 と非常に小さな微粒子であり，赤血球が到達不可能な，血管から離れた腫瘍組織内低酸素細胞にまで酸素の供給が可能であること，また腫瘍細胞自体への取込みは少ないものの，腫瘍組織内マクロファージへ多数取り込まれるという特性による．

また，我々は X 線不透過性の Br を分子内に含有するパーフルオロケミカルである PFOB（パーフルオロオクチルブロマイド）を用いて，X 線撮影，CT 撮影による腫瘍の描出に成功し，すでに報告した[5),6)]．このとき観察した

腫瘍組織の電顕像より，腫瘍組織内マクロファージ中に多数のPFOBエマルジョンが取り込まれていることを確認している．本実験においても同様な機序で，MRIにより腫瘍組織内マクロファージに取り込まれたパーフルオロケミカルのフッ素の集積により腫瘍の画像化が可能であったと思われる．反対側の正常下肢はまったく造影されていないことから，正常組織は造影されない，比較的腫瘍に特異的な造影であることが示された．パーフルオロケミカルは網内系にも取り込まれることより，肝・脾に集積した^{19}Fの造影も得られた．腫瘍組織内へのパーフルオロケミカルの取込みは，ガスクロマトグラフィーによる分析では投与2～4日後最大となりその後減少した[7]．さらに，経時的なMRIによる^{19}Fの腫瘍造影を検討中である．

パーフルオロケミカルの投与量とMRIによる^{19}Fの描出については，本実験の40ml/Kgは最大投与量であるので，コイルおよび撮影法・条件を改良しさらに感度をあげるべく検討中である（新しく作成したコイルでは，1/2投与量で十分腫瘍造影が可能であった．コイルの改良はMRIでの^{19}Fの造影能向上に大きく貢献する）．また，我々は，^{19}F-MR Spectroscopy（MRS）を用いてFDAの担癌マウスでの代謝も検討している．フッ素化合物の^{19}F-MRSによる薬物代謝の報告[7]は近年増加しているものの，MRIによるフッ素造影剤の検討についてはほとんど報告がない．特に，フッ素の腫瘍造影剤として腫瘍の選択的造影に成功した報告はない．

フッ素は，生体内にはほとんど存在しないことより，腫瘍・各臓器に特異的に集積する造影剤の研究により目的臓器のみの描出が可能となり，臨床的にも多くの画像情報が得られるものと期待される．

ま と め

フッ素化合物パーフルオロケミカルを担癌動物に投与し，MRIを用いて腫瘍局所に集積した19Fの描出を自家製ボリュウムコイルを使用して検討した結果，下記の結論を得た．

1．パーフルオロケミカルの濃度の低下に伴いMRIによる^{19}Fの信号強度は低下し，肉眼的には2％濃度まで検出可能であった．また，濃度と信号強度とは非常に高い相関を示した（r = 0.9997）．

2．担癌マウスにパーフルオロケミカルを投与し2日後，MRIにて腫瘍部位に集積した^{19}Fを描出した結果，ほぼ腫瘍の大きさに腫瘍が描出され，反対側の健常下肢は描出されなかった．

以上の結果より，^{19}F-MRIによりパーフルオロケミカルはその濃度に伴う^{19}Fの信号強度で画像化されることおよび担癌動物の腫瘍を選択的に描出できることが結論された．

文　献

1) 光野孝雄，大柳治正：人工臓器の臨床応用－人工血液研究の現状と臨床応用への期待－治療　60：811-819, 1978
2) Schnoy, N, Pfannkuch, F & Beisbarth, H: Fluorocarbone als Erithrozytenersatz. Anaesthesis 28: 503-510, 1979
3) 伊藤要子，綾川良雄，宮田伸樹：Perfluorochemical emulsionの投与時期と放射線増感効果　日本医放会誌　48：1032-1039, 1988
4) 伊藤要子：10種の移植腫瘍に対する酸素効果およびPerfluorochemical emulsionの放射線増感効果の検討　日癌治　27：2056-2063, 1992
5) 伊藤要子，村田勝人，宮田伸樹：Perfluoroctylbromide (FOB) emulsionを用いた腫瘍，肝，脾のX線撮影によるimaging　愛知医大誌　12：540-552, 1984
6) 伊藤要子，村田勝人，綾川良雄，宮田伸樹：Ehrlich腫瘍マウスにおけるPerfluoroctylbromide (PFOB)の体内分布とその濃度推移　愛知医大誌　15：733-742, 1987
7) M-Martino, MC, Martino, R: Magnetic resonance spectroscopy: a powerful tool for drug metabolism studies. Biochimie 74: 785-800, 1992