Osaka University Knowledge Archive

Title	超偏極Xe-129磁気共鳴法によるマウス肺機能計測法の開発研究
Author(s)	楢﨑, 美智子
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47361
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【２】

氏　　名	楢　崎　美智子（ならざき みちこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（保健学）
学　位　記　番　号	第　２０７２８　号
学位授与年月日	平成 18 年 11 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科保健学専攻
学　位　論　文　名	**超偏極 Xe-129 磁気共鳴法によるマウス肺機能計測法の開発研究**
論文審査委員	（主査） 教　授　藤原　英明 （副査） 教　授　村瀬　研也　　教　授　上甲　　剛

論　文　内　容　の　要　旨

超偏極希ガスの生体画像が報告されてから十数年になるが、臨床診断へ応用するには、小動物を対象とした適用実験における知見が蓄積される必要がある。本研究では、自作の超偏極 ^{129}Xe ガス生成装置を用いて高磁場 NMR 装置（9.4T）にてマウスについて ^{129}Xe の体内動態の測定と解析を行い、新規手法を開発しつつ機能診断プローブとしての可能性や、臨床応用の可能性を探ることとした。

Xe ガスは同様に超偏極技術に用いられる He ガスと異なり生体親和性が高く、また ^{129}Xe 化学シフトは分布の帯域が広いことが知られている。そこでマウス胸部から得られる信号の確認と特性評価を摘出臓器や、*In vivo* にて緩和試薬投与を含めた実験を通じ行った。また ^{129}Xe 画像を得るにあたり、測定法およびパラメータの検討を行った。さらに、肺機能診断につながる測定法として、^{129}Xe MRS 測定と解析を行った。

［方法］

自作フロータイプ偏極装置にて作成した超偏極 ^{129}Xe ガスの偏極率は 3-5％であった。*in vivo* 実験では麻酔後マウスにマスクを装着し、超偏極ガスと酸素を供給し、^{129}Xe MRS/MRI 測定を行った。また ^{129}Xe 実験データを補足する目的で SF_6 ガス吸入実験を行い、^{19}F MRS/MRI 測定を行った。In vitro 実験では摘出臓器を NMR チューブに入れ、超偏極 ^{129}Xe ガスを吹き込みつつ、NMR 測定を行った。測定はすべて 9.4T 縦型マグネットを備えた Varian 社製 Unity INOVA で行った。

［結果と考察］

0 ppm 付近の肺胞内ガス信号の他に、生体に溶解した信号として観察される 192、196、200 ppm 付近の信号のうち、196 ppm の信号が肺組織に溶解した ^{129}Xe の信号であり、マウスではラットなど他の動物と異なり、分離するとされている血漿と赤血球に溶解した ^{129}Xe が早い交換のため分離せず融合して 200 ppm 付近に１本のピークとなって現れると考えられることを示した。

また基本的な MRI 画像測定法であるグラジエントエコー法によって血中に溶解し脳まで移送された ^{129}Xe 溶解相信号を選択的に画像化し、^{129}Xe 脳画像を取得することが出来た。さらに、胸部での ^{129}Xe ガス相、溶解相磁化の画像化にも成功し、^{129}Xe 画像による肺における換気、および血流や肺胞から組織への拡散のマッピングの可能性を示

した。

次に肺に焦点をあて、自発呼吸下（非侵襲的条件下）での肺機能評価法の確立に向けて、マウスにて ^{129}XeMRS の測定を行い、^{129}Xe の取り込み（wash-in）と洗い出し（washout）曲線について検討した。^{129}Xe の洗い出しは指数関数で表され、取り込み曲線よりも洗い出し曲線の方が定量的解析に耐え得る実験データを与えることを見出し、その曲線の傾斜を Kety モデルに沿った方法により解析した。

自発呼吸下キセノンの洗い出し曲線は３つの因子、測定用 RF パルス角（θ）、換気量（R_F/V_A）、肺空洞内の ^{129}Xe の見かけの緩和時間（T_1^*）によって表される。洗い出し時間 t に対し、n 回目の励起時に観測される信号強度（S_n）は次式で表される。

$$\ln(S_n)=[\{\ln(\cos\theta)/TR-(R_F/V_A)+(1/T_1)+(\lambda\dot{Q}/V_A)\}]t+\ln(S_1)=[\{\ln(\cos\theta)/TR-(R_F/V_A)+(1/T_1^*)]t+\ln(S_1) \quad [1]$$

式中の TR、R_F、V_A、T_1、λ、$\dot{Q}$ はそれぞれ繰り返し時間、１秒間換気量、安静吸気位、肺胞内の正味の ^{29}Xe ガス緩和時間、キセノンガス/血液分配係数、肺胞毛細管血流量を示す。

θ、2θ と異なる２つのパルス角にて洗い出し曲線を測定し、その差を比較することによって θ を算出し（Dual flip angle 法）、$\ln(\cos\theta)/TR$ の項を求めた。また緩和時間が短く生体親和性も低い SF_6 ガスを用い、その洗い出し曲線を熱平衡磁化の ^{19}F を通じて測定することにより換気に関する項 R_F/V_A を決定した。以上の測定によって見かけの緩和時間 T_1^* を分離決定する方法を開発し、ここで得られた T_1^* は約 20 秒であった。

^{129}Xe ガスと SF_6 ガスを用いてそれぞれ呼吸数をモニタする測定を行い、呼吸数は両側定共に２回/秒程度であるとの結果で一致したが、得られた信号の振幅に差が見られた。振幅の差が T_1 と $\dot{Q}$ の影響によると考え、T_1 と $\dot{Q}$ を含む T_1^* から、さらにこの２項を分離決定するための肺換気モデルを提案した。ある個体で T_1 は約 30 秒、$\lambda\dot{Q}/V_A$ は 0.016 sec^{-1} という結果が得られ、その有効性を確認すると共に、問題点を考察した。^{129}Xe の T_1 は酸素分圧や空洞のサイズによって変化することが知られており、T_1 の決定は肺における ^{129}Xe の物理的性質の情報が得られることに加え、肺や脳における ^{129}Xe の動態解析、画像化条件最適化にとっても重要であり、有用な情報が得られた。また、肺の生理機能に関するパラメータを定量的に算出できることを示し、肺機能評価法としての可能性を示した。

［結語］

以上の研究から、超偏極 ^{129}Xe MRS/MRI は、非侵襲条件化での病態の進行過程の観察や、同一動物での長期にわたる薬効評価や治癒過程の観察を可能とするものであり、磁気共鳴による非侵襲生体機能計測に有用となることが示された。

論文審査の結果の要旨

超偏極希ガスの生体画像が報告されてから十数年になるが、臨床診断に応用するには、小動物を対象とした適用実験における知見が蓄積される必要がある。本論文は、自作の超偏極 Xe ガス生成装置を用いて高磁場 NMR 装置（9.4T）にてマウスについて ^{129}Xe の体内動態の測定と解析を行い、新規手法を開発しつつ機能診断プローブとしての可能性や、臨床応用の可能性を探ったものである。

Xe ガスは同様に超偏極技術に用いられる He ガスと異なり生体親和性が高く、また化学シフトの広がりが大きい。^{129}Xe MRS 実験を行い、マウス胸部ではガス相に加え、肺組織や血液由来と考えられる３本の信号が検出されることを確認した。また血中に溶解し脳まで移送された ^{129}Xe 溶解相信号を対象とした ^{129}Xe 脳画像と、胸部における ^{129}Xe ガス相および溶解相の画像を得ることに成功し、脳機能研究への有用性や、肺における換気、血流や肺胞から組織への拡散のマッピングの可能性を示すことが出来た。

次に肺に焦点をあて、自発呼吸下（非侵襲的条件下）での肺機能評価法の確立に向けて、マウスにて ^{129}XeMRS の測定を行い、^{129}Xe の取り込み（wash-in）と洗い出し（washout）曲線について検討した。取り込み曲線よりも洗い出し曲線の方が定量的解析に耐え得る実験データを与えることを見出し、その曲線の傾斜を Kety モデルに沿った方法により解析した。自発呼吸下キセノンの洗い出し曲線は３つの因子、即ち、測定用 RF パルス角（θ）、換気量（R_F/V_A）、

肺空洞内の ^{129}Xe の見かけの緩和時間（T_1^*）によって表され、最終的には、TR、R_F、V_A、T_1、λ、$\dot{Q}$ などをパラメーターとして含む、ここで、各記号の意味は、それぞれ、繰り返し時間、１秒間換気量、安静吸気位、肺胞内の正味の ^{29}Xe ガス緩和時間、キセノンガス/血液分配係数、肺胞毛細管血流量である。

そこで、Dual flip angle 法によって θ を、また緩和時間が短く生体親和性も低い SF_6 ガスを利用して熱平衡磁化の ^{19}F を測定することにより換気に関する項 R_F/V_A を決定し、T_1^* を分離決定する方法を開発した。さらに T_1 と $\dot{Q}$ を含む T_1^* から、この２項を分離決定するための肺換気モデルを提案し、その有効性を確認すると共に、問題点を考察した。^{129}Xe の T_1 は酸素分圧や空洞のサイズによって変化することが知られており、T_1 の決定は肺における ^{129}Xe の物理的性質の情報が得られることに加え、肺や脳における ^{129}Xe の動態解析、画像化条件最適化にとっても重要であり、有用な情報が得られたと認められる。

以上の研究は、超偏極 ^{129}Xe MRS/MRI の測定と解析から、非侵襲条件化での病態過程の観察や、同一動物での長期にわたる薬効評価が可能であることを実験的に実証したものであり、医学的研究の発展に寄与するところ大である。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。