

Title	超偏極Xe-129ガス生成装置の開発と超分子形成および吸着現象評価法への応用
Author(s)	福富, 淳子
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48968
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	福 富 淳 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (保健学)
学位記番号	第 21644 号
学位授与年月日	平成 20 年 1 月 17 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 ガス生成装置の開発と超分子形成および吸着現象評価法への応用
論文審査委員	(主査) 教 授 藤原 英明 (副査) 教 授 春名 正光 教 授 村瀬 研也

論 文 内 容 の 要 旨

NMR による高精度な診断のためより高い静磁場強度の装置が臨床応用される中、MR 信号自信を高感度化する手法として「超偏極希ガス」を用いる研究が進められている。研究レベルでは 70% という非常に高い偏極率が報告されているが、実際 *in vivo* 実験などでは数% の偏極率のガスが用いられているのが現状である。より高い偏極率の Xe ガスの実用化と臨床応用を確立するため、安全性、操作性、経済性、効率性などに重点を置き独自に常圧および減圧式超偏極 Xe-129 ガス生成装置を開発しその性能評価を行った。そしてこのシステムを用いて得られた高偏極率の Xe ガスを種々の Xe 研究に適応し、その解析・評価方法の検討を行った。

【実験方法】

I 超偏極装置の開発・改良：ガスの混合・供給部分から偏極セル、測定部分まで連続してすべての工程が大気圧（常圧）下で行える常圧式システムを作成した。

- 1) 常圧およびパッチ式条件下における偏極時の諸特性を測定し、高偏極率が得られる条件を最適化した。: i) 希釈ガス混合特性、ii) 温度特性、iii) レーザ特性、iv) ビルドアップ特性、v) セル特性。
- 2) 偏極圧力を減圧に調節できるシステムに改良し、減圧条件下での性能評価を行った。
- 3) 連続測定、長時間測定に適応させるため、連続フロー式へとシステムを改良し、流速特性、時間特性を測定し条件の最適化を行った。

II 応用実験：上記システムを用いて、

- 1) Xe とカリックスアレンの包接化合物形成の解析

^{129}Xe 化学シフトの濃度および温度依存性の測定と平衡モデルによる解析から、包接化合物形成の特徴を明らかとして。併せて、簡便な作図による評価法を提案した。

- 2) Xe-H の 2D-NMR (HOESY) 測定

超偏極 ^{129}Xe を用いて他核 NOE 実験を行うための HOESY シーケンスを改良し、エチルベンゼンやジエチルフタレートなどのモデル化合物に適用し、高感度化による迅速化を確認した。

3) Xe のゼオライトへの吸着現象の解析

吸着した ^{129}Xe の化学シフト及び信号強度について、温度及び圧力依存性を DR モデルにより解析し、吸着特性評価法を提案した。ここでは熱平衡ガスを用いた。

【結果および考察】

常圧条件下において混合ガス組成： $\text{Xe}5\% + \text{N}_210\% + \text{He}85\%$ で最高偏極率 34.5% が達成された。Xe の含有率が低くなるに従い指数関数的に偏極率が向上すること、複数の不活性ガスを混入させることでさらに向上することが実験結果から明らかとなった。さらに高偏極率が得られる方法として、脱偏極となる衝突を減らす目的で減圧式への改良を試みた結果、偏極率が常圧下と比べ約 2 倍へ向上させることができた。連続フロー特性実験からは、0.15 atm、流速 20~25 ml/min、30 cm セルで偏極率 10% の HP ガスが 30 分以上連続で得られ、非常に安定したシステムであることが証明された。

このシステムを用いて作成した超偏極 ^{129}Xe ガスを用いて、Xe とカリックスアレン (STCAS) の包接化合物形成の解析を行った結果、包接体形成シフト $\Delta\delta = -71$ ppm (高磁場シフト) および平衡定数 $K = 13.6 \pm 0.8/\text{M}$ (25°C) が得られた。さらに、温度依存性データの解析からエンタルピー： $\Delta H = -11.9 \pm 1.9$ kJ/mol とエントロピー： $\Delta S = -1.74 \pm 5.8$ J/K が得られ、これらの結果をシクロデキストリンその他の包接体の既存データと比較し、K の大小、 $\Delta H - T\Delta S$ の補償関係則を考察した。 ΔS の分子論的解釈では、STCAS の空洞は最初水分子を包含し、Xe が入ることによって 1.6~1.3 個の水分子放出することが示唆された。

2D-HOESY 実験では、Xe と H 間の NOE 現象を 2 次元スペクトルで観測することが出来た。全測定時間が約 6 時間で完了したことは飛躍的な時間短縮であるが、用いた試料が高濃度であり、この方法を Xe と蛋白質との相互作用部位の同定などに適用するには、さらなる感度向上が不可欠であった。

細孔微粒子ゼオライトへの吸着現象への適応では、吸着エネルギーと表面積が妥当な値して求められ、通常の吸着実験における超低温~高温、高圧力という条件とは異なり、常温・常圧力付近 (温度 24~80°C、気圧 0.05~1.5 atm) での吸着特性を評価することが出来た。

【まとめ】

本研究により、常圧および減圧における偏極特性が明確となり、これらの諸条件を最適化することで高い偏極率のガスを安定供給できるシステムを構築することが出来た。さらに長時間安定した超偏極 ^{129}Xe ガスを供給可能な連続フロー条件も達成できた。この開発したシステムを以て得られた超偏極 ^{129}Xe ガスを用いて、カリックスアレンの Xe 包接現象の解析および Xe-H 間の他核 NOE 実験の観察を行った。さらに、細孔微粒子ゼオライトの吸着特性測定法のための ^{129}Xe NMR の基本手法を提案した。これらの研究は、従来熱平衡 Xe で行われてきた研究を高感度化、高速化することを可能にし、 ^{129}Xe NMR の医・理工学分野での発展に貢献すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

MRI による高感度・高精度な診断のために、より高い静磁場強度の装置が臨床応用される中で、NMR (核磁器共鳴) 信号自信を高感度化する手法として「超偏極希ガス」や動的核分極などの研究が進められている。超偏極希ガスについては、5-10% 程度の偏極率のガスが実際に in vivo 実験で用いられているが、より高い偏極率の Xe ガスの普及が望まれている。本論文では、超偏極 Xe-129 ガス生成装置を試作・開発し、基本性能の評価を行うと共に、当該装置を利用して、Xe の麻酔作用のような生体作用のメカニズム解明に有効と考えられるホスト・ゲスト相互作用の解析の基本手法の開発の一助とすべく、Xe の包接化合物形成を定量的に測定し解析した。

まず、常圧で作動する超偏極システムを構築し、混合ガス組成・偏極温度・偏極セルサイズ・ビルドアップ特性・その他の実験条件などを、バッチ式およびフロー式のもとで、種々検討した。その結果、不活性ガスで希釈することにより ^{129}Xe の偏極率は 34.5% まで向上することが分かった。しかし、この希釈ガスの分離による高偏極率・高感度

ガスの取得は実用的でないことが分かり、希釈ガスを分離しないままで、なるべく高感度で長時間の安定供給を可能とする装置設計を、使用条件に応じて設定できるシステムを構築した。このシステムは、マウスの自発呼吸下の長時間吸入実験や、下記のホスト-ゲスト相互作用研究に有効であった（偏極率は5-10%）。さらに、減圧下の偏極特性を調べ、0.15気圧のセル圧での偏極が、偏極率を約2倍に向上させることを見出した。

次に、上記開発システムを利用して、Xe とカリックスアレン (STCAS) の包接化合物（超分子）形成の測定と解析を水溶液中で行った。具体的には、 ^{129}Xe 化学シフトの濃度依存性と温度依存性から包接化合物形成の平衡モデルによる解析およびエネルギー側面の解析・考察を行った。その結果、ホスト-ゲスト相互作用により ^{129}Xe 化学シフトが 71 ppm 高磁場シフトする大きな変化を観察できた。この相互作用の熱力学パラメータの分子論的な考察では、STCAS 空洞に Xe が包接される際に 1.3-1.6 個の水が放出されることが予想できた。

最後に、Xe と種々の生体関連物質との相互作用を解析する手段として、超偏極 ^{129}Xe を用いた他核間 NOE（核 Overhauser 効果）実験の一種である二次元 HOESY 実験を試み、 ^{129}Xe - ^1H 間 NOE の観察に成功した。また、Xe の吸着現象の解析に超偏極 ^{129}Xe ガスを応用し高感度化を達成する基礎実験として、 ^{129}Xe NMR による吸着等温線の精密測定と解析の方法を検討し、 ^{129}Xe NMR の有用性を確かめた。

以上の研究は、超偏極 ^{129}Xe ガスの供給システムの開発モデルとなり、当該ガスの MRI/MRS での適応・普及を進めるばかりでなく、Xe と生体関連物質との相互作用の解明に新しい方法論を提供するものであり、医学的研究の発展に寄与するところ大である。よって、博士論文として価値あるものと認める。