

Title	Xe-129NMRを用いた生体計測およびナノ素材解析に関する基礎的研究
Author(s)	河田, 陽子
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49017
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	かわ 河 た 田 よう 陽 こ 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (保健学)
学 位 記 番 号	第 2 1 6 4 3 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	Xe-129 NMR を用いた生体計測およびナノ素材解析に関する基礎的研究
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

Xe は生体内組織に溶解し易い性質を持ち麻酔などの生体効果を有するほか、ゼオライト等のナノ素材表面への親和性が高く吸着現象として古くから知られている。このような Xe を直接観察できる Xe-129 NMR は超偏極技術の発展により様々な計測方法への応用が期待されている。超偏極技術は、光ポンピング法などを利用して磁気共鳴感度を飛躍的に向上できる画期的方法であり、これにより高感度化された He-3 や Xe-129 NMR の利用は医療始め科学の諸分野に与えるインパクトは大きい。超偏極研究においては、既に超偏極装置・技術の開発、医用画像への応用研究、緩和時間データの利用に関する研究などが行われているが、装置・技術の開発が実用的な段階に達し、医学や理工学への応用を念頭に置いた基礎的検討が幅広く求められる段階にさしかかっている。

本研究においては、Xe-129 NMR 信号強度および化学シフトの温度あるいは圧力依存性を用いて、生体計測およびナノ素材解析に関する実験と考察を行った。また、マウス脳において Xe の取り込み-洗い出し動態を計測することにより、脳組織における縦緩和時間 (T1i) をより精密に決定する方法を検討した。

1. 生体組織等に溶解した Xe-129 NMR 化学シフトを利用した温度計測および T1 評価—温度依存性および時系列変化の検討—

Xe-129 は生体内組織への溶解性が非常に高く、溶解 Xe-129 NMR パラメータの温度依存性は非侵襲的な生体内温度計測への利用が期待される。この基礎的データとして、水、赤血球、エマルジョン等に溶解した Xe-129 NMR 化学シフトの温度依存性につき検討をおこなった。

その結果、赤血球やエマルジョンに溶解した Xe-129 NMR の化学シフトは温度に対して直線的な相関を示す一方、これまで温度依存性がないといわれていた水に溶解した Xe-129 NMR の化学シフトは、温度に対して極大値を示す放物線を描くことが確認できた。このような基礎的データは今後の Xe-129 NMR を用いた生体内温度計測において十分考慮されねばならない。

生体への適用としては、試作した超偏極 Xe-129 ガスを定常的に供給できる連続フロー型超偏極希ガス生成装置を用いて、マウス脳の MRI 画像、及び MRS 取得を行うことにより、緩和時間等生理機能診断に有用なパラメータの評価ができた。

2. ナノ素材解析のための Xe-129 NMR 法の開発と応用—圧力依存性の検討—

最近のナノ材料開発の研究の進展から、ナノ素材解析法として新規で簡便な方法の出現が期待される。Xe-129 NMR による吸着実験は、ゼオライト等を対象に取り組みがなされて来ており、最近の超偏極技術の発展をナノ素材解析の高感度化に利用できる可能性が期待できる状況になってきた。本研究では、熱平衡ガスを用いて、吸着 Xe-129 の NMR 信号強度及び化学シフトの圧力依存性（等温線）とその温度依存性を測定し解析する基本的な方法について考察した。基本としたモデルは、ゼオライトの空洞が Xe と同程度の直径で細長くシリンダーであることから、Volume filling モデルである Dubinin-Radushkevich (DR) 法であり、また、等温線の形から適用性が予想される Langmuir モデルについても考察を行った。まず、NMR 信号強度を適切に校正して求める実験方法を開発し、得られる吸着等温線の解析から、基本吸着パラメータが首尾よく求められることを示した。

次に、化学シフトの吸着等温線の解析から、基本吸着パラメータを求めたところ、信号強度の吸着等温線から求めた吸着エネルギーに関するパラメータは整合性を示したが、飽和吸着時の圧力 (P_{eq}) には大きな乖離が認められた。これは、化学シフトの等温線が圧力の高い領域でも、ピーク面積（信号強度）のように、飽和型とならないことによるものであり、圧力の高い領域での吸着状態での Xe-Xe 間の相互作用が、この乖離の原因であると考察した。

そこで、Xe-129 NMR 信号強度と化学シフトの双方を含めた吸着等温線の DR 解析方法につき検討し、化学シフト δ を飽和吸着量に対する吸着量の比 (w/w_0) とで virial 展開し、 w/w_0 に対する virial 係数である G_1 を、圧力 P の virial 展開により補正した(1)式が解析に有効であることを確かめた。

$$\delta_{obs} = \delta_s + G_1(1 + J_1P + J_2P^2)w/w_0 \quad (1)$$

吸着等温線の Langmuir モデルによる解析では、等温線の温度依存性から求めた吸着エンタルピー (ΔH) は、DR 解析から求められる等量吸着熱 (q_{st}) と近い値を示す場合と、そうでない場合があり、両者の直接的な比較は困難と判断された。

本研究では、従来法に比べて低い圧力範囲における ZSM-5 などのゼオライトへの Xe 吸着の検討において、吸着 NMR 信号強度・化学シフトの温度・圧力依存性の検討結果から、吸着エンタルピー、吸着係数、吸着容積・表面積などの重要な吸着パラメータの見積もりが可能であることが明らかとなった。今回は、より精密な信号強度分析のために熱平衡 Xe を用いて測定を行ったが、将来的な超偏極 Xe の利用に役立つ知見が得られたと考える。

3. 結論

以上の研究から、Xe-129 NMR の生体計測への応用における非侵襲温度測定では、化学シフトの温度特性を精密に解析した上での適用が必要なが分かり、ナノ素材解析への応用では、従来看過されていた信号強度の精密解析をもとに、化学シフトなどの NMR パラメータの特性を十分に明らかとすることにより、超偏極技術のような最新技術の適用が広がると期待できる。

論文審査の結果の要旨

Xe-129 NMR（核磁気共鳴）は、最近の超偏極技術の発展により、医療や医用工学に貢献できる磁気共鳴手法として注目されている。本論文は、Xe-129 NMR がこれらの分野で発展・展開するための新規手法の開発を行うことを目的としたものである。その際、Xe の NMR パラメータである化学シフトや緩和時間が、温度や圧力あるいは周囲の媒質の状態を鋭敏に反映して変化することに注目している。

まず、Xe-129 NMR 化学シフトが非侵襲生体温度計測に優位に適応できるかどうかを検討するため、水、赤血球、血漿、エマルジョン等に溶解した Xe-129 NMR 化学シフトの温度依存性の測定を行った。その結果、従来の水プロトンの化学シフトの温度依存性と比べて 1 桁大きな温度依存性を観察することにより、Xe-129 NMR の有用性を確認した。ここでは、多核種内部基準法を提案し、正確な化学シフト測定を行った。その他、酸素分圧の影響を考慮すれば、赤血球に溶解した Xe-129 の化学シフトが血中温度の予測に有用な指標となることを示すと共に、従来は温度依存性が無いと言われていた水（あるいは血漿）中の Xe-129 化学シフトが放物線状の温度変化を示すことを見出した。脳

組織温度の計測については、灰白質への適用性を考察した。

次に、肺吸入後脳に達した Xe-129 信号の時系列変化（取込み－洗出し曲線）の測定と解析を、超偏極 Xe-129 を用いてマウスについて行った。最近の文献データでは、脳組織中の Xe-129 の縦緩和時間 (T_1) が 3.6～26 秒と値が様でないところを、精密な測定と解析を行うことにより、 $T_1=14.1\pm 1.6$ 秒と決定することが出来た。このような正確な T_1 評価は、ダイナミック測定による脳血流の評価を可能とするものである。

最後に、Xe の細孔微粒子表面への吸着能を利用したナノ素材解析法を検討した。従来の NMR 法では、信号強度の定量的な解析が看過されていたので、これを正確に評価する実験系を開発し、化学シフトと同時に計測することにより、吸着特性を解析する全体のシステムを構築した。この方法を、ZSM-5 や A5 などの環境対策や酸素 PSA に幅広く利用されるゼオライト系微粒子に適用し、従来法により得られた値と整合性ある結果を得ると共に、一部データに乖離のある点についてはその原因を考察することにより、ここで開発したシステムの有用性を確かめた。

以上の研究は、Xe-129 NMR が、生体計測および医療や環境に関わるナノ素材解析に有用な特性を有することを示すものであり、医学や医用工学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。