

Title	超偏極希ガスの生成とMRI/MRSによるマウス肺機能評価への応用
Author(s)	今井, 宏彦
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49031">https://hdl.handle.net/11094/49031</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	いま い ひろ ひこ 今 井 宏 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (保健学)
学位記番号	第 21887 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 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	超偏極希ガスの生成と MRI/MRS によるマウス肺機能評価への応用
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

#### 1. はじめに

希ガス原子である  $^3\text{He}$ 、 $^{129}\text{Xe}$  は、光ポンピング法によって NMR における信号強度を 4～5 桁程度向上させることができる。これらは超偏極希ガスと呼ばれ、気体原子自体を直接、高感度に磁気検出できるという大きな特徴をもつ。この特徴から、超偏極希ガスは肺 MRI/MRS への適用によって、肺の形態学的構造や機能に関する情報を高感度に得ることができる技術として注目され、新しい肺機能診断法の開発が期待されている。

#### 2. 超偏極希ガス生成装置の開発

超偏極希ガスを用いる研究では、生成装置の性能が応用実験の効率や精度を左右し、高性能の生成装置の開発が重要となる。本研究では、 $^3\text{He}$ 、 $^{129}\text{Xe}$  双方について、簡便な超偏極希ガス生成装置を開発した。

##### 2. 1 超偏極 $^3\text{He}$ 生成装置の開発

Rb 原子の光ポンピングによる  $^3\text{He}$  の偏極は、一般的に、高圧下 (3-10 気圧) で長い偏極時間 (約 8 時間) が必要であり、操作上の注意と時間を要する。本研究では、偏極時間の短縮化と偏極率の向上を図るため、高効率に  $^3\text{He}$  を偏極できるとされる、Rb と K の混合蒸気を用いたハイブリッド法を採用した。また、安全面と操作性を考慮し、大気圧下で偏極することとした。偏極条件の最適化により、90 分で偏極させる安全かつ簡便な装置を完成した。

##### 2. 2 超偏極 $^{129}\text{Xe}$ 生成装置の開発

超偏極  $^{129}\text{Xe}$  は主に高圧下 (2-10 気圧) で生成される。0.1 気圧の低圧で高い偏極率が得られるという報告があるが、応用研究を目指した連続生成装置としては検討されていない。そこで本研究では、低圧で動作する連続フロー型の超偏極  $^{129}\text{Xe}$  生成装置の開発を目的とし、大気圧以下での詳細な偏極条件を調べた。本研究から、0.15 気圧で最大偏極率が得られ、大気圧での偏極率の約 2 倍に増大することが示された。また、本装置はこの高い偏極率の超偏極  $^{129}\text{Xe}$  を長時間連続的に生成できる。

#### 3. 超偏極希ガス MRI/MRS を用いた自発呼吸下における肺機能評価

小動物を対象とした自発呼吸下での肺機能や形態評価は、非侵襲的であり、同一個体を用いた長期にわたる反復実験を可能とするため、病態解明や薬物治療効果などの評価に有用である。しかし、従来の超偏極希ガスを用いた生体の MRI/MRS 実験では、このような非侵襲条件下での検討はほとんどなされていないので、以下の実験と考察を行った。

### 3. 1 超偏極 $^3\text{He}$ を用いたマウス肺画像取得と $^3\text{He}$ $T_1$ 評価

超偏極  $^3\text{He}$  ガスを自発呼吸でマウスに吸入させ、肺内  $^3\text{He}$  の画像化を試みた。マウス肺の形態を示す  $^3\text{He}$  画像の取得に成功し、肺の構造様式を確認できた。次に、肺内酸素分圧の評価に利用できる  $^3\text{He}$  の縦緩和時間  $T_1$  の測定を試みた。超偏極  $^3\text{He}$  の洗い出し曲線は単一指数減衰曲線で表わされ、その速度定数は、呼吸項、 $T_1$  項、RF 照射に関する項の3つの項からなる。呼吸項と  $T_1$  項の分離・決定のため、新規手法として  $\text{SF}_6$  の  $^{19}\text{F}$  MRS を併用した。 $\text{SF}_6$  の洗い出し曲線が呼吸項のみの関数であることを利用し、 $^3\text{He}$  の  $T_1$  を得ることができた。

超偏極  $^{129}\text{Xe}$  を用いて、同様にマウス機能評価を行った。 $\text{Xe}$  の場合は、血流に溶解して体内に取り込まれるため、 $\text{He}$  に比べて解析は複雑であった。簡単なベンチレーションのモデルから、肺胞内  $T_1$  の評価が可能なことを示した。

### 3. 2 超偏極 $^{129}\text{Xe}$ を用いた肺病態診断法の開発

肺から取得した  $^{129}\text{Xe}$  のスペクトルは、ガス相と溶解相に大きく分裂し、各相の動態を区別して追跡できるため、得られる情報量が多い。両相の  $^{129}\text{Xe}$  MRS による取り込み、洗い出し動態を観測し解析した。ここでは、ガス相と溶解相間の  $\text{Xe}$  移行速度定数の積である新規パラメーター  $k_1k_2$  が導出できることに注目し、本パラメーターの病態診断への有用性を検討した。肺癌モデルマウス (B16BL6 メラノーマ細胞投与) と健常マウスを用いた比較実験を行った結果から、腫瘍発生による肺特性の変化を反映して  $k_1k_2$  値、および肺溶解相洗い出しに関する速度定数  $D$  が両者とも有意に増大することが示された。これらの変化を血管新生や溶解相中の  $T_1$  の予想される変化から考察した。

## 4. まとめ

簡便な超偏極希ガス生成装置を開発し、これを用いた自発呼吸下におけるマウス肺機能評価法の開発に関する研究を行った。超偏極希ガス MRI/MRS は、新しい肺機能診断のモダリティとして十分期待できることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

超偏極希ガス MRI/MRS は肺や脳の最新機能診断技術として注目されているが、その研究の発展と展開のためには、実験的に適した当該希ガス生成装置の開発から診断に有効な指標や実験手法の開発まで、幅広い取り組みが求められる現状にある。本論文は  $^3\text{He}$  および  $^{129}\text{Xe}$  について、このような研究を行い、医用物理工学から診断医学の発展に貢献することを目的としたものである。

まず、 $^3\text{He}$  偏極装置の試作を行い、常圧で簡単にマウス等の動物実験に利用できる装置を完成させた。その上で、自発呼吸下のマウス肺画像取得に成功するとともに、MRS による洗出し実験を行い、自発呼吸下での肺機能評価の方法を検討した。その結果、通常の熱平衡ガスとして  $\text{SF}_6$  の実験を併用することにより、肺胞内の  $^3\text{He}$  の緩和時間  $T_1$  が評価でき、肺胞内酸素分圧の評価などに有用なデータが得られることを示した。

$^{129}\text{Xe}$  について、低圧でのフロー型の偏極実験を、天然存在比 (26.4%) や 80% 同位体濃縮  $^{129}\text{Xe}$  ガスを用いて検討し、0.15 気圧での偏極実験の優位性を示し、長時間の安定性も確保した。これは低濃度  $\text{Xe}$  ガス実験や自発呼吸下の MRI/MRS 実験に有効な方法と考えられた。

次に、 $\text{Xe}$  が生体親和性があり肺吸入後組織に溶解した  $^{129}\text{Xe}$  信号を観察できることを利用した肺機能評価法の検討を行った。即ち、 $^{129}\text{Xe}$  のガス信号や組織溶解信号を別々に飽和させた選択飽和実験を MRS 実験に導入し、得られる洗い出し曲線の解析法を考察することにより、肺機能に関係する新規パラメータとして、 $k_1k_2$  (ガス相と溶解相間の  $\text{Xe}$  の移行速度定数の積) および  $M$  (溶解相の洗い出し速度定数) が得られることを示し、実際に実験を行うことにより、これらパラメータの決定を行った。健常マウスと肺がんモデル (B16BL6 メラノーマ細胞投与) マウスについて、これらのパラメータを実験的に求め比較し、有意の差を確認することにより、ここで提案した新規パラメータの有効性を確認した。この実験は、超偏極  $^{129}\text{Xe}$  を用いた肺機能評価法として最近提唱された XTC 実験をさらに精密化した実験として価値があり、また医薬品開発においても、自発呼吸下と言う完全非侵襲条件下の実験方法として新規性があり、同一個体での経時観察を通して病態解明や薬効評価を可能とする点で重要である。

以上の研究は、超偏極  $^3\text{He}$  および  $^{129}\text{Xe}$  ガスの簡便な供給システムの開発モデルとなり、これらのガスを用いた肺機能評価に新しい方法論を提供するものであり、臨床診断ばかりでなく医薬品開発にも支援ツールを提供することとなり、医用物理工学や医学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。