



Title	実験的脳腫瘍モデルにおける脳代謝物の定量解析
Author(s)	
Citation	令和4（2022）年度学部学生による自主研究奨励事業 研究成果報告書．2023
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/90979
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

令和4年度大阪大学未来基金「学部学生による自主研究奨励事業」研究成果報告書

ふりがな 氏 名	あかまつ りょうこ 赤松 遼子	学部 学科	医学部保健学科	学年	3 年
ふりがな 共 同 研究者氏名		学部 学科		学年	年
					年
					年
アドバイザー教員 氏名	齋藤 茂芳	所属	医学系研究科保健学専攻 医用物理工学講座		
研究課題名	実験的脳腫瘍モデルにおける脳代謝物の定量解析				
研究成果の概要	研究目的、研究計画、研究方法、研究経過、研究成果等について記述すること。必要に応じて用紙を追加してもよい。（先行する研究を引用する場合は、「阪大生のためのアカデミックライティング入門」に従い、盗作剽窃にならないように引用部分を明示し文末に参考文献リストをつけること。）				

I. 背景

近年、¹H-MRS の測定において、水や脂肪の信号抑制技術やシミングの精度向上、超高磁場 MRI の導入により MRS の有用性が再認識されている。そして、ヒトを対象にした MRS に関する研究も増えてきている。特に、脳腫瘍において質的診断や再発と放射線壊死と鑑別診断などの応用例が報告されており、古くから Cho や NAA+NAAG は脳腫瘍診断において有用な診断マーカーであると示されている[1]。Cho の代謝量は高悪性度の腫瘍が低悪性度の腫瘍に比べて多くなるといわれており、Cho は腫瘍評価の感度と特異度の大きいマーカーであるとともに、MRS の画質やスペクトルの質がコリンの代謝物の比率に影響を与え、腫瘍のグレーディングにも大きく影響を与えると考えられている[2]。一方で、NAA+NAAG は腫瘍細胞で代謝量が低下すると結論付けられている。[3]先行研究では、7T-MRI で行った場合に 3T-MRI よりも、SNR が低い条件下や Gln や NAA+NAAG などの結合代謝物に対して十分に再現性が保証されると報告されており[4]、代謝物の測定はクレアチニン比を用いた評価や、LC モデルでの mM 単位での定量評価が行われている。また、ラットとヒトでスペクトルがほとんど変わらないという報告もされているが[5]、ラットを用いた MRS の再現性評価に関する研究はあまり報告されていない。

II. 目的

本研究では正常ラットと脳腫瘍モデルラットを用いて、正常脳代謝物および脳腫瘍内代謝物測定における測定値の再現性評価を 7T-MRI を用いて実施した。

III. 方法

[使用機器・動物]

7T-MRI (Bruker 社製) を使用し、対象は 7 週齢の正常 Wistar ラット 15 匹、脳腫瘍モデルは 7 週齢の Wistar ラット 6 匹にラットグリオーマ C6 細胞を脳に移植し作成した。腫瘍移植後 10 日目に MRI および MRS 撮影を行った。撮影中はイソフルラン 2% 麻酔下で温水による体温維持を行った。

【撮影条件】

PRESS sequence を用い、TR を 2500ms、TE を 20ms に設定した。FOV は視床に設定した。(40 mm×40 mm×40 mm)シミングには Mapshim を使用した。1 回の撮影時間 10 min 50 s の測定を 3 回連続して実施した。

【解析方法】

測定後、LCModel を用いて Cho+PCh, NAA+NAAG, Glu+Gln を Cr 比および mM 単位での代謝物の算出し、統計学的に比較をおこなった。再現性の評価に関しては 1 回目と 2 回目の測定、1 回目と 3 回目の測定、2 回目と 3 回目の測定結果をそれぞれ平均値と標準偏差、Bland-Altman plot 評価を行った。統計解析には Prism 9 を用いた。

IV. 結果.

正常ラットの Cho+PCh では、高い相関を得ることが出来た。その一方で、腫瘍ラットでは相関は得ることが出来なかった。腫瘍ラットでは、正常ラットと比べて Bland-Altman plot の 95%信頼区間は大きい傾向にあった。また、代謝量も腫瘍ラットの方が大きい傾向にあった。

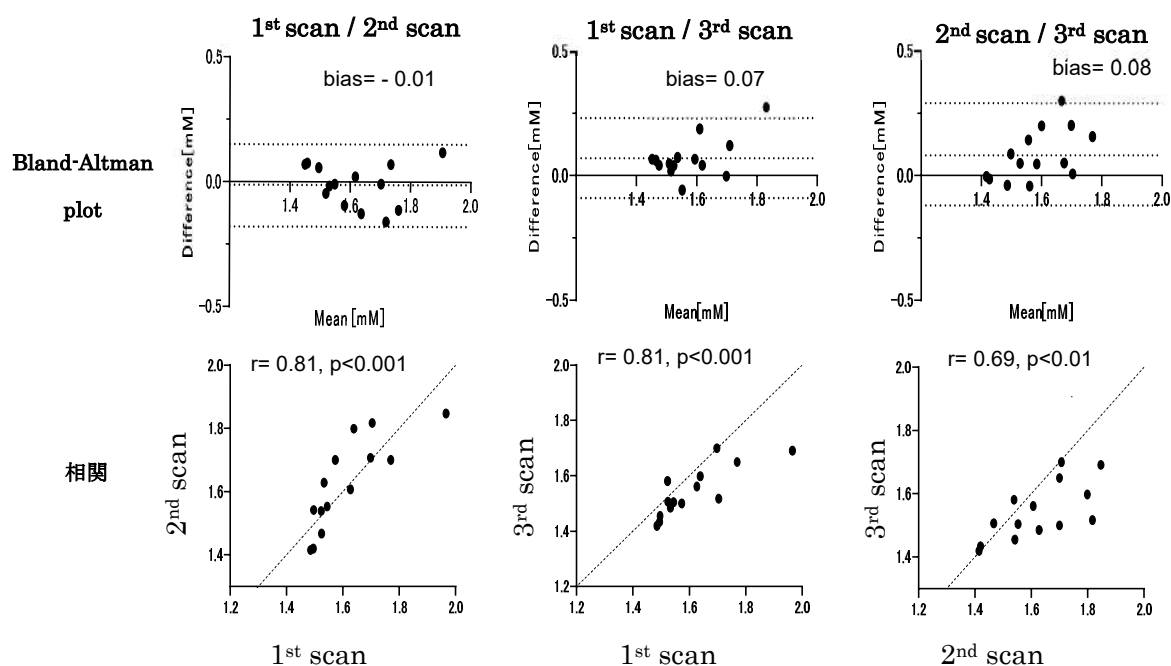


図 1 正常ラットにおける Cho+PCh 解析結果

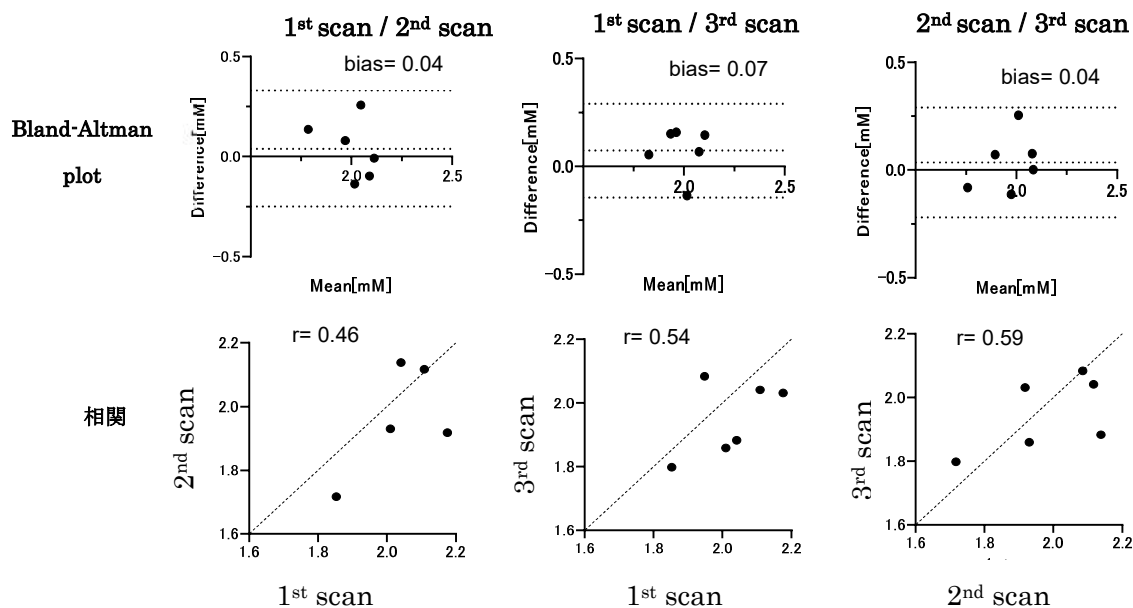


図 2 腫瘍ラットにおける Cho+PCh 測定結果

NAA+NAAG の測定結果では、腫瘍ラットの方で高い相関を得ることができた。正常ラットにおける Bland-Altman plot のバイアスは 0 に近くなった。腫瘍ラットで代謝量も小さくなり、Bland-Altman plot のバイアスは大きかった。

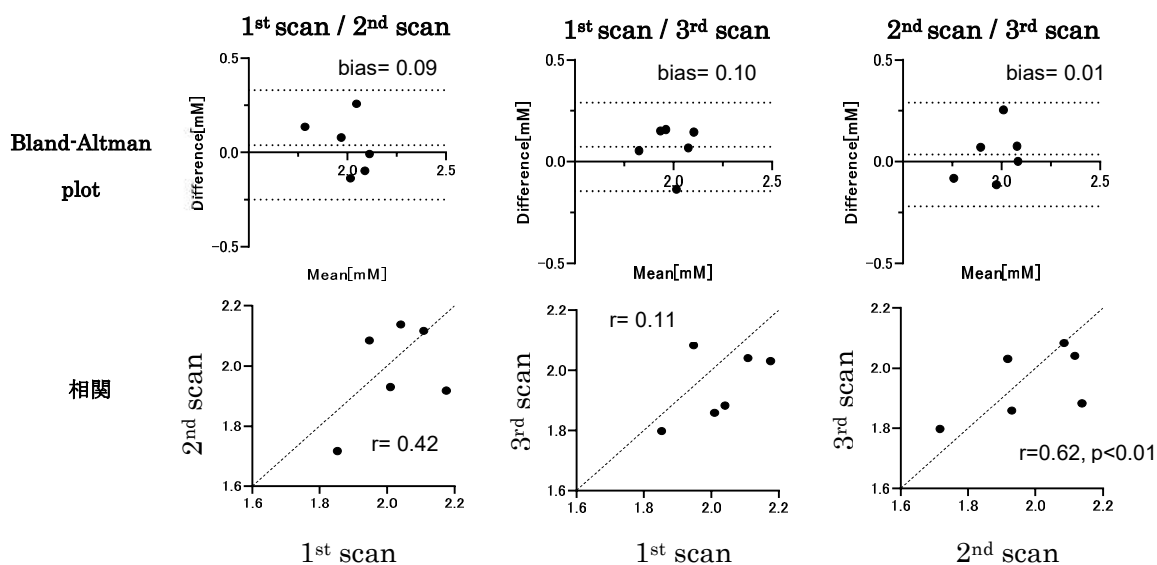


図 3 正常ラットにおける NAA+NAAG 解析結果

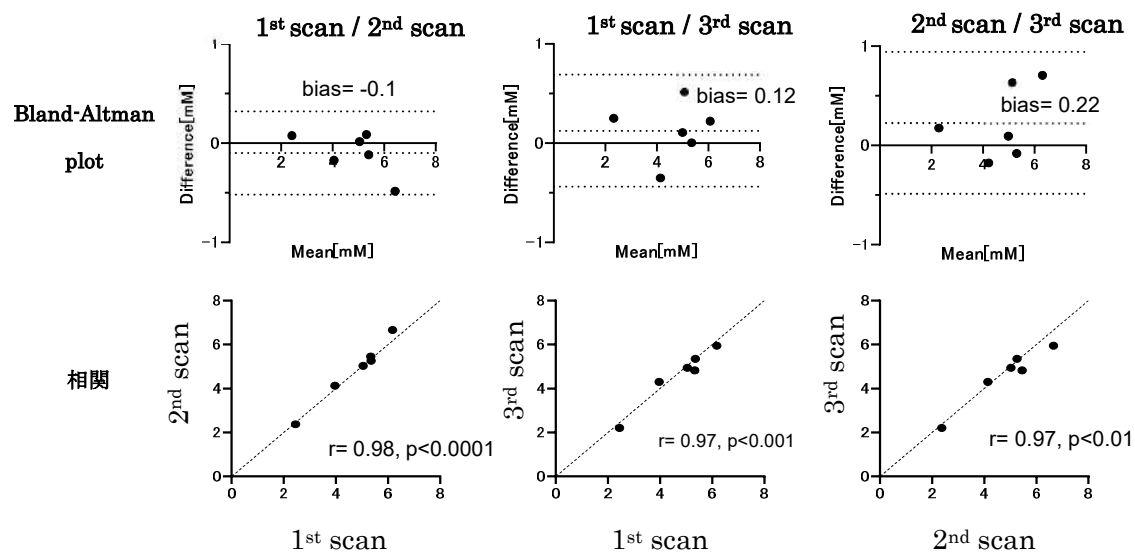


図 4 正常ラットにおける NAA+NAAG 解析結果

Gln+Glu は正常ラット、腫瘍ラットの両方相関は見られなかった。また、どちらの場合も値はばらついていた

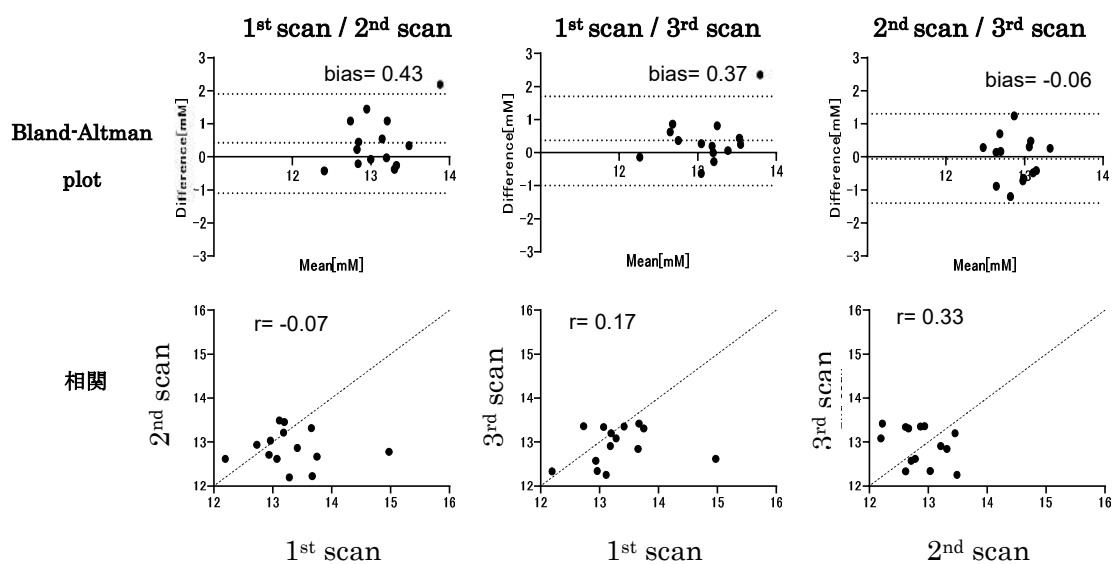


図 5 正常ラットにおける Glu+Gln 解析結果

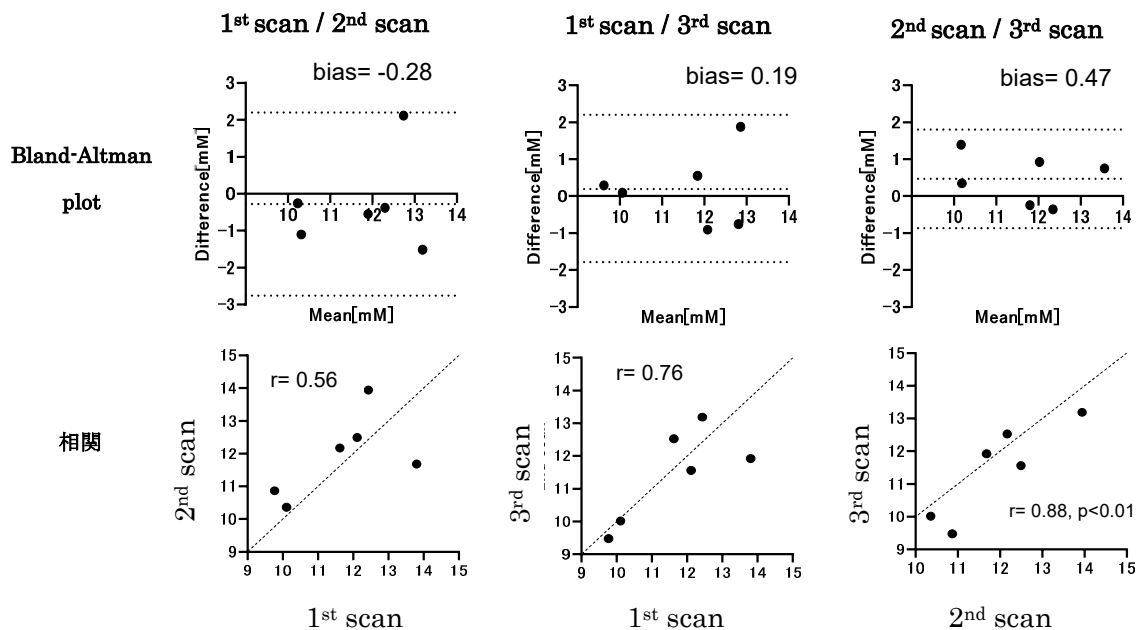


図 6 腫瘍ラットにおける Glu+Gln 解析結果

V. 考察

先行研究によるとこの Cho は古くから、腫瘍細胞で代謝量が多くなる腫瘍の増殖マーカーとして報告されていたため、今回はそれを裏付けるものとなった。正常ラットのコリンは高い再現性を示したことに比べ、腫瘍内のコリンは相関が低いことが分かった。個体数を増やし、今後腫瘍内コリンの再現性を検証する必要がある。一方で、NAA+NAAG では腫瘍細胞で高い再現性を示した。また、腫瘍ラットの方が正常ラットと比べて定量値は低かった。しかし、NAA と NAAG には再現性において差があるという報告もされており[4]、本研究は NAA と NAAG を一緒に測定したため、今後は NAA と NAAG と分けて評価する必要がある。

VI. 結語

MRS による脳代謝物測定では、測定値の変動は代謝物ごとに傾向があることが示唆され、Cho+PCh は正常ラット脳、NAA+NAAG は脳腫瘍において高い再現性を有することが分かった。

参考文献

- [1] C. REMY, M. VON KIENLIN, S. LOTITO, A. FRANCOIS, A. L. BENABID, AND M. DECORPST. In Vivo ¹H NMR Spectroscopy of an Intracerebral Glioma in the Rat. MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE 9.1989:395-40 1
- [2] Tahir M Shakir, Liang Fengli, Guo Chenguang, Niu Chen¹, Ming Zhang¹ and Ma Shaohui¹. ¹H-MR spectroscopy in grading of cerebral glioma: A new view point, MRS image quality assessment. Acta Radiologica Open. 2021;11(2) 1-8
- [3] Wang-Sheng Chen, Lan Hong, Fei Wang¹ and Jian-Jun Li. Investigation of dacomitinib on reducing cell necrosis and enhancing cell apoptosis in C6 glioma rat model by MRI. Bioscience

Reports. 2019;39

[4] Melissa Terpstra, Ian Cheong, Tianmeng Lyu, Dinesh K. Deelchand, Uzay E. Emir, Petr Bednarik, Lynn E. Eberly, and Gulin Oz. Test-Retest Reproducibility of Neurochemical Profiles with Short-Echo, Single-Voxel MR Spectroscopy at 3T and 7T. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2016;76:1083–1091

[5] Egerton Alice. The potential of ^1H -MRS in CNS drug development. *Psychopharmacology*. 2021;238:1241–1254