

論文の内容の要旨

論文題目 炭素-13 磁気共鳴を用いた非侵襲的脳代謝計測法の研究

氏名 渡邊英宏

グルコースは脳の主要なエネルギー源である。このグルコースは脳内に取り込まれた後、神経伝達物質であるグルタミン酸を代表とする各種アミノ酸に代謝される。 ^{13}C 標識グルコースを用いた ^{13}C 磁気共鳴スペクトロスコピー (Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)) では、このグルコースからアミノ酸への代謝変化をとらえることができるため、脳代謝診断の有力なツールとなると期待されており、これまでに様々な ^{13}C MRS パルスシーケンスを用いた脳代謝計測が行われてきた。しかし、これらの従来の方法には一長一短があり、 ^{13}C MRS を用いた非侵襲的脳代謝計測を実現するために必要な高感度化、信号取得部位の限定、すなわち局所化、そして代謝物のピーク分離を全て満足するパルスシーケンスは提案されていなかった。さらに、 ^{13}C MRS の臨床応用には、脳代謝計測専用 MRI 装置ではなく、磁気共鳴診断装置の普及型である全身用 MRI 装置にて実現できるパルスシーケンスが望まれていた。

本論文の目的は、これらの3条件を満たし、かつ全身用 MRI 装置上にて実現可能なパルスシーケンスを提案し、全身用 MRI 装置にて方式の有用性を実証することにある。この目的に対し、全7章から構成される本論文では、3つのパルスシーケンスを提案し、動物実験あるいは人ボランティア試験にてその性能を実証している。

このうちの第1章は本研究に関する序章であり、背景および本論文の内容について言及している。具体的には、 ^{13}C MRS による ^{13}C 標識グルコースを用いた脳アミノ酸代謝計測について説明し、 ^{13}C MRS を用いた非侵襲的脳代謝計測に求められる課題について言及している。

第2章では、溶液系の ^{13}C NMR パルスシーケンスの特徴を ^{13}C 観測法と、 ^{13}C に結合した ^1H を検

出する ^1H 観測法のそれぞれに関して洞察している。このうち、代謝物ピークの良い分離が可能である ^{13}C 化学シフトを本質的に利用できる ^{13}C 観測法では、高感度化でかつ局所励起性能が必要な条件となる。これに対して分極移動法は、 ^1H 分極利用による高感度化、および代謝物間の位置ずれの影響の小さい ^1H での局所化が可能であるため、 ^{13}C 観測法として最適である。一方、高感度でかつ局所励起性能の良い ^1H 観測法では、代謝物ピークの良い分離検出が課題となる。これに対して、2D ^1H - ^{13}C 相関スペクトロスコピー法である HMQC 法と HSQC 法は、 ^{13}C 化学シフトを利用した良いピーク分離が可能である方法である。さらに、脳代謝計測の重要な観測対象であり、 J_{HH} カップリングを有するグルタミン酸等に対して、展開期での ^1H 磁化状態の差より HSQC 法は HMQC 法よりも優れていると言える。従って、HSQC 法が ^1H 観測法として最適な方法であり、HSQC 法が高感度化、局所化、そして代謝物のピーク分離を満足する最適なパルスシーケンスである。

第3章では、 ^{13}C 観測法として最適な分極移動法を局所化応用する際の問題点を指摘し、これを解決するための方法として修正 INEPT 法を提案している。本方法の特徴は、INEPT パルス列の 180° (^1H , ^{13}C) パルスの役割を明確化し、両者を非同期で印加できるように工夫した点にある。すなわち、 180° (^{13}C) パルスを第1番目の ^1H パルスの $1/(4J_{\text{CH}})$ 後、あるいは第3番目の ^1H パルスの $1/(4J_{\text{CH}})$ 前に印加することで INEPT と同様の分極移動が可能となる。この結果、 ^1H のエコー時間 2τ を任意の時間長に設定でき、INEPT パルス列を構成する全ての ^1H パルスを選択励起パルスとして用いることが可能となる。これが提案する局所励起 INEPT 法であり、2T 全身用 MRI 装置を用いたファントム実験にて基本性能を実証した。また、本章では、MRI 装置への組み込みの際に B_0 シフトによる位相回りが分極移動効率の劣化を起こすことを述べ、この位相回りの計測法を提案している。計測した位相回りを局所励起 INEPT シーケンスの RF 位相に組み込むことで、劣化の無い分極移動が可能となる。さらに、本方法を用いて ^{13}C 標識グルコース投与後のサル脳アミノ酸代謝計測を行い、グルタミン酸等の各種アミノ酸への ^{13}C の取り込みが *in vivo* にて検出できることを実証している。

第4章では、HSQC 法を全身用 MRI 装置上で実現する際の問題点を指摘している。従来の HSQC 法の局所励起応用では、全ての物質において効率良く INEPT 分極移動を生起することができず、これを解決すべく修正 INEPT 法を用いた局所励起 HSQC 法を提案した。さらにこの方法ではロバストな方法であるコヒーレンス選択勾配磁場パルスを用いた水信号抑圧を組み込むことが可能であり、この際の注意点について言及している。提案したパルスシーケンスを 2T 全身用 MRI 装置に組み込み、ファントム実験にて基本性能を実証した。さらに、本方法により、 ^{13}C 標識グルコース投与後のサル脳 2D ^1H - ^{13}C HSQC スペクトルを取得し、各種アミノ酸への ^{13}C の取り込みが *in vivo* にて検出できることを実証した。

第5章では、局所励起 HSQC 法と同一のスキャン時間で、空間1軸方向に複数部位からの 2D スペクトル取得が可能なマルチスライス HSQC 法を提案した。これは、展開期後の縦2スピン秩序に対してマルチスライス技術を適用する方法である。このパルスシーケンスを 2T 全身用 MRI 装置に組み込み、ファントム実験にてマルチボクセルスペクトロスコピーが可能であることを実証した。さらに、 ^{13}C 標識グルコース経口投与後の人脳アミノ酸代謝計測を実施し、脳内4ボクセルから 2D ^1H - ^{13}C HSQC スペクトルを取得することができた。さらに、 ^{13}C のグルタミン酸4位への取り込み

を求め、時間変化を画像により求めることができた。この結果は、また、臨床応用が期待できる経口投与法の有用性を示すものである。

第6章では、マルチスライス HSQC 法によってさらに高感度な信号取得を可能とすべく勾配磁場系の強化を行った。この結果、グルタミン酸ファントムを用いた実験により、約 1.5 倍の S/N 向上が期待できることがわかった。また、2D HSQC スペクトル定量化のための複素非線形最小二乗法を用いたカーブフィッティングアルゴリズムを開発し、人脳 2D スペクトルにて有用性を実証した。さらに、 ^{13}C 標識グルコース経口投与後の人脳アミノ酸代謝計測を実施し、時間分解能 20 分で空間分解能 8 ml の脳ボクセルからのグルタミン酸 4 位信号を $\text{S/N} = 1\sim 2$ で取得した。さらに、空間分解能 36 ml の脳ボクセルの 2D $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC スペクトルを取得し、100 分の積算スペクトルにてグルタミン酸 4 位とグルタミン酸 4 位の分離検出が可能であり、さらにグルタミン酸 3 位、アスパラギン酸 3 位のピークを観測することが可能であった。

最後に第7章において、本論文を総括し、結論を簡潔にまとめている。