

## 審査の結果の要旨

論文提出者氏名 渡邊英宏

脳の主要なエネルギー源である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。 $^{13}\text{C}$  標識グルコースを用いた  $^{13}\text{C}$  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いる。しかし、 $^{13}\text{C}$  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方法は提案されていなかった。さらに、 $^{13}\text{C}$  MRS の臨床応用には、脳代謝計測専用磁気共鳴イメージング (Magnetic Resonance Imaging (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。

本論文は、「炭素-13 磁気共鳴を用いた非侵襲的脳代謝計測法の研究」と題し、上記3条件を満足し、かつ全身用 MRI 装置上にて実現可能である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おり、以下の7章から構成されている。

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。

第2章では、 $^{13}\text{C}$  NMR パルスシーケンスの特徴を  $^{13}\text{C}$  観測法と、 $^{13}\text{C}$  に結合した  $^1\text{H}$  を検出する  $^1\text{H}$  観測法のそれぞれに関して洞察している。このうち、 $^{13}\text{C}$  観測法では  $^1\text{H}$  分極を利用できる点で分極移動法が最適であるということを明らかにしている。さらに、原理的に最も高感度である  $^1\text{H}$  観測法では、HSQC 法 (Heteronuclear Single Quantum Coherence) が最適であり、従って脳代謝計測法として最適であることを明らかにしている。

第3章では、分極移動法の局所化を可能とする局所励起 INEPT 法 (Insensitive Nucleus Enhancement by Polarization Transfer) を提案している。本方法の特徴は、INEPT パルス列のうちの  $180^\circ$  ( $^{13}\text{C}$ ) パルスを第1番目の  $^1\text{H}$  パルスの  $1/(4J_{\text{CH}})$  後、あるいは第3番目の  $^1\text{H}$  パルスの  $1/(4J_{\text{CH}})$  前に印加する修正 INEPT 法にある。ここで、 $J_{\text{CH}}$  は  $^{13}\text{C}$  と  $^1\text{H}$  の異核種スピン-スピン結合定数である。この結果、 $^1\text{H}$  のエコー時間を任意の時間長に設定でき、全ての  $^1\text{H}$  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。また、静磁場  $B_0$  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。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本方法の性能を実証している。さらに、本方法を用

いて  $^{13}\text{C}$  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  $^{13}\text{C}$  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装置で実現する際の課題を指摘し、修正INEPT法の利用によりこれを解決できることを明らかにしている。ファントム実験にてこの局所励起HSQC法の基本性能を実証している。さらに、本方法により、 $^{13}\text{C}$  標識グルコース投与後のサル脳2次元(2D)  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQCスペクトルを取得し、各種アミノ酸への  $^{13}\text{C}$  の取り込みが *in vivo* にて  $^1\text{H}$  感度で検出できることを実証している。

第5章では、逆分極移動後の縦2スピン秩序を利用したマルチスライスHSQC方を提案し、ファントム実験により局所励起HSQC法と同一のスキャン時間で複数部位からの2Dスペクトル取得が可能であることを明らかにしている。さらに、 $^{13}\text{C}$  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15分で37mlの脳内4ボクセルから2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQCスペクトルを取得し、グルタミン酸への代謝変化の画像化に成功している。

第6章では、勾配磁場系の強化により、約1.5倍感度が向上することをファントム実験より明らかにしている。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ている。さらに、勾配磁場系を強化したシステムを用いて  $^{13}\text{C}$  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8mlの脳ボクセルからのグルタミン酸検出に成功している。

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。

以上、本論文では、 $^{13}\text{C}$  MRSを全身用MRI装置で実現する上で最適な局所励起INEPT法、局所励起HSQC法およびマルチスライスHSQC法を提案、開発している。さらに、マルチスライスHSQC法を2T全身用装置に組み込み、 $^{13}\text{C}$  標識グルコース経口投与後の人脳内グルタミン酸検出に成功している。この結果、これまでの  $^{13}\text{C}$  MRSパルスシーケンスの課題であった  $^1\text{H}$  感度で代謝物分離能に優れかつ局所化が可能という特徴を有する上記方法の有用性を、全身用MRI装置にて実証できた。この成果の磁気共鳴技術発展への貢献は多大であり、すなわち物理工学に対して寄与するところが大きい。

よって本論文は博士(工学)の学位請求論文として合格と認められる。