

審査の結果の要旨

氏名 古田 寿宏

本研究は MRI 用造影剤である超常磁性酸化鉄製剤 (SPIO) を用い、その肝からの洗い出し過程、すなわち MRI において SPIO 投与によって一旦低下した肝信号の回復過程に着目し、クッパー細胞の障害によって肝信号の回復が遅延するかどうかを調べるため、ラットに塩化ガドリニウムを投与、あるいはラット肝に X 線を照射するモデルを用い、MRI の画像解析と組織学的検索を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. <塩化ガドリニウム投与モデル 1>あらかじめ塩化ガドリニウムを投与したラットでは、MRI 上、SPIO 投与により一旦低下した肝信号の回復が正常と比べて遅延し、SPIO 投与 1 週間後から 4 週間後の肝の相対信号値 (肝/筋肉信号強度比) は、正常と比べ、塩化ガドリニウムの用量依存性に低値を示した。組織学的検索において、SPIO 投与 4 週間後に摘出した肝ではクッパー細胞内や肝細胞内に鉄沈着が見られ、塩化ガドリニウムの用量依存性に鉄沈着数が増加した。
2. <塩化ガドリニウム投与モデル 2>SPIO の投与後に塩化ガドリニウムを投与したラットでも、MRI 上、SPIO 投与により一旦低下した肝信号の回復が正常と比べて遅延した。
3. 塩化ガドリニウム投与モデル 1 および 2 において、肝の相対信号値とクッパー細胞内の鉄沈着数、肝の相対信号値と肝細胞内の鉄沈着数との間にそれぞれ相関を認められた。肝の相対信号値におよぼす鉄沈着一個あたりの影響はクッパー細胞内のものの方が大きく、クッパー細胞内の鉄沈着が、肝の相対信号値を大きく変化させる原因であると推定された。塩化ガドリニウム自体が肝信号におよぼす影響は小さく、したがって、肝信号回復遅延の原因は、SPIO に由来する鉄の、クッパー細胞からの排出遅延であると推定された。
4. <放射線照射モデル>SPIO の投与後に肝への X 線照射を行うと、照射域において、MRI 上、SPIO 投与により一旦低下した肝信号の回復が非照射域と比べて遅延した。組織学的検索において、SPIO 投与 7 日後に摘出した肝ではクッパー細胞内のみ鉄沈着が見られ、その数は非照射域よりも照射域で多い傾向を示し、照射域における肝信号回復遅延の原因は、SPIO に由来する鉄の、クッパー細胞からの排出遅延であると推

定された。この方法を発展させれば、**SPIO** の単回投与によりクッパー細胞をラベル後、肝癌周囲の非癌部肝実質における鉄の洗い出し速度を **MRI** によりモニターすることで、肝癌に対して十分な照射範囲が得られたかを放射線治療開始後の早期に判定できる可能性があると考えられた。

SPIO 投与後の **MRI** における肝信号の回復過程に着目した研究は少ない。本研究により、塩化ガドリニウム投与あるいは肝への **X** 線照射が行われると **SPIO** 投与後の肝信号回復が遅延することが明らかとなった。また、肝信号回復遅延の原因は **SPIO** に由来する鉄の、クッパー細胞からの排出遅延であると推定された。放射線照射モデルでは、照射数日後の **MRI** によって鉄が残った照射部位と残らない非照射部位を区別できたので、この方法を使って、肝癌と周辺の肝組織に計画通り照射されているか判れば、肝癌の放射線治療計画の最適化に貢献できる可能性があり、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。