

80. 過分極化キセノンを用いた磁気共鳴映像法の開発 [94外-6]

酒井 邦嘉

東京大学医学部第一生理学教室*

緒言

ヒトの生体における構造と機能を調べる際に、できる限り無侵襲的手法を用いることが望ましい。1992年に報告された機能的磁気共鳴映像法 (fMRI) は、同じMRI装置で脳の構造と機能を無侵襲的にマッピングする技術として、広く研究されるようになった¹⁾。従来のMRIとfMRIは、生体組織中にもっとも豊富にある水素原子 (¹H) から共鳴信号を検出する反面、組織間のコントラストが低いという問題点がある。過分極化キセノン (¹²⁹Xe) を用いる磁気共鳴映像法は、1994年にはじめて報告されたまったく新しい計測技術であり、従来のMRIでは困難な肺の画像化を可能にした²⁾。さらに、キセノンの高い脂質親和性を利用すれば、脂質を多く含む脳組織などの構造と機能を無侵襲的に解析できる可能性がある。

本研究は、肺から取り込まれた過分極化キセノンの信号を、生体組織中においてはじめて同定し、その時間変化を測定したものである³⁾。

方法

非放射性同位体である¹²⁹Xe (26%) は、波長795 nmのレーザー光で励起したRb分子との衝突で核スピンを交換することにより、過分極化される。3気圧のキセノンと少量のRbならびに窒素ガスを封入した円筒形のガラス製容器 (容量25 cm³) を約90°Cで加熱し、これにレーザー光を約30分照射してキセノンを過分極化したのち、急冷によりRb蒸気を凝固させた。液体窒素に浸した別のガラス製容器と連結する弁を開くことにより、過分極化キセノンを固体の状態から抽出することができる。これを再び室温に戻してキセノンを昇華させたのち

*留学先: Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School

使用直前にガラス製注射器へ移し替えた。

実験は、ketamine (24 mg/kg) と xylazine (6 mg/kg) で麻酔したラット (400~500 g) を用いた。ラットの気管にテフロン製のカテーテル (14 ゲージ) を挿入し、胸部の回りに検出コイルを装着した。このカテーテル内に挿入したさらに外径の小さなカテーテル (24 ゲージ) を介し、注射器内の過分極化キセノンを4~5秒の間隔 (1回約10 cm³) で投与した。ラットは、14ゲージ・カテーテルの一端を通して自然に呼吸することができ、余分なキセノンガスは肺に負担を与えることなくコイルの外に拡散する。ラットはキセノンの投与後も呼吸困難を示さず、開放系を使用した換気方法は適切であった。これらの実験における動物の使用は、Harvard大学医学部の組織委員会により承認され、NIHのガイドラインに準拠している。

4.7TのMRI装置 (Bruker Instruments) を使用して55.35 MHzの共鳴周波数における¹²⁹Xeのスペクトルを観察した。低フリップ角の高周波パルス (パルス幅100 μS) を1~3秒間隔で与えて、誘起される共鳴信号を取得した。それぞれのスペクトル・ピークの信号強度に対し、各パルスにより引き起こされる脱分極量を補正したのちに、最小二乗法により最適な単一指数関数をあてはめて、過分極化キセノンの信号の減衰時間を計算した。

結果

われわれは、過分極化キセノンの共鳴信号をラットの呼吸循環系から検出することに成功した。図1は、過分極化キセノンの信号スペクトルであり、肺胞内のキセノンガスによる0 ppmのピークと、生体組織に取り込まれた¹²⁹Xeが原因と考えられる、191 ppm (peak A)、199 ppm (peak B)、213 ppm (peak C) の3つの異なるピークが観察された。これら3つの化学シフトの値は独立した4回の実験で共通であった。図2は、過分極化

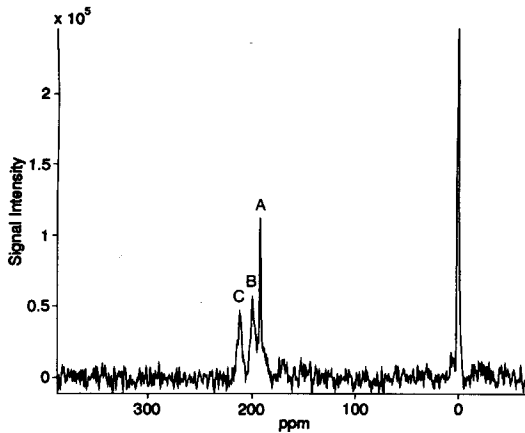


図1. ラットの呼吸循環系における過分極化キセノン (^{129}Xe) のスペクトル。

肺胞内のキセノンガスによるもっとも大きな共鳴ピーク (0 ppm) を指標として、191 ppm, 199 ppm, 213 ppm の位置に3つのピーク (peak A, B, C) が検出された。これらは生体組織中に取り込まれた過分極化キセノンに由来すると考えられる。peak A の基部に幅の広いピークを伴っていることが観察される。

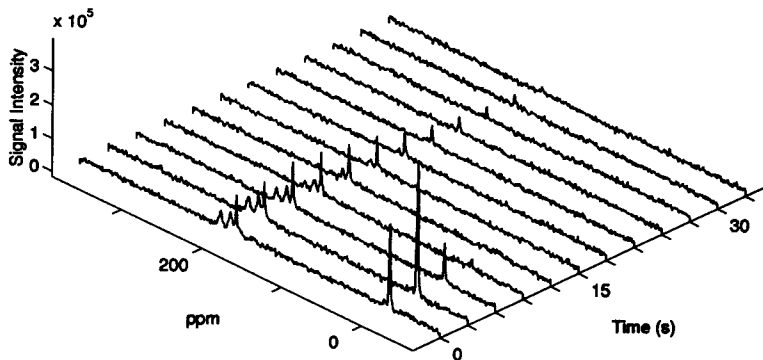


図2. 生体内における過分極化キセノン・スペクトルの時間変化。

各スペクトルは、最後にキセノンを投与した時刻から、3秒間隔で取得したものであり、高周波パルスによって引き起こされる脱分極量を補正する前のデータである。フーリエ変換後に同一の位相補正を行った。Peak A がもっとも長い信号の減衰時間を示している。

キセノン・スペクトルの時間変化を示したものであり、キセノンの信号が生体内において減衰していく過程が観察される。これらのデータは、最後にキセノンを投与した時刻から、3秒間隔で取得した。肺内ガスのピークと peak B, peak C では、3秒以内に最大となるが、peak A は遅れて6秒後に最大となる。組織からの信号の減衰時間 (T_1^*) は、スピンの縦緩和時間 (T_1) だけではなく、キセノンの血液・組織循環による流出過程を反映している。Peak A, peak B, peak C の T_1^* は、それぞれ 49.6 ± 13.8 , 26.0 ± 2.8 , 11.4 ± 2.2 秒であった。

さらに、キセノンの生体組織への流入過程を調べるため、最初のキセノンの投与の直前から1秒間隔でデータを取得した。肺内ガスのピークは、キセノンの投与に対応した時間的振動を示した。Peak C は1~2秒遅れて、これと同様の振動を示したが、peak B は信号の漸増を示し、peak A は peak B よりも緩やかな漸増を示した。

これらの結果は、肺内ガスと peak C がキセノンの交換過程に対応し、peak B と peak A はキセノンの蓄積過程を反映することを示唆している。

考察

生体組織中のキセノンに由来すると考えられる3つのピークの信号源について考察する。

以前の試験管内の実験において、血漿および脂肪中の ^{129}Xe の化学シフトは、peak A の 191 ppm に近く、赤血球の化学シフトは peak C の 213 ppm に近いことが知られている。生体組織への流入過程を調べた実験の結果を合わせると、peak A は血漿および脂肪組織に蓄積したキセノンに対応し、peak C はガス交換を行う赤血球中のキセノンに対応すると考えられる。毛細血管中の赤血球は、薄い肺胞上皮細胞を介して肺胞内のガスと接しており、キセノンは赤血球中にあるヘモグロビンとの親

和性が高いので、速やかに赤血球に取り込まれることになる。そして赤血球中のキセノンは、徐々に血漿および脂肪組織へ拡散するであろう。また peak B が peak C とほぼ同時に現れることから、peak B は肺胞上皮細胞を含む肺の組織に蓄積したキセノンに対応するものと考えられる。

組織中における過分極化キセノンの信号の減衰時間は、肺から脳組織に到達する時間に比べて十分に長いので、近い将来、新しい脳のイメージングが可能であると期待される。

本研究に対する上原記念生命科学財団の援助に感謝の意を表したい。また、東京大学医学部第一生理学教室：宮下保司教授と、共同実験者である Harvard 大学医学部：Mitchell Albert 先生には多大な援助をいただいた。

心から御礼を申し上げたい。

文 献

- 1) 酒井邦嘉：エコーブレナ法 MRI による脳機能マッピング。医学のあゆみ, **175**:189-194, 1995.
- 2) ALBERT, M. S., CATES, G. D., DRIEHUYS, B., HAPPER, W., SAAM, B., SPRINGER, C. S. JR. & WISHNIA, A.: Biological magnetic resonance imaging using laser-polarized ^{129}Xe . *Nature*, **370**:199-201, 1994.
- 3) SAKAI, K., BILEK, A. M., OTEIZA, E., WALSWORTH, R. L., BALAMORE, D., JOLESZ, F. A. & ALBERT, M. S.: Temporal dynamics of hyperpolarized ^{129}Xe resonances in living rats. *J. Magn. Reson. Ser. B*, **111**:300-304, 1996.