

綜

説

脳代謝・薬剤動態解析ツールとしての MR

五十嵐 博 中

新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター

Magnetic Resonance as a Tool for in Vivo Measurement of Metabolic Dynamics in Brain

Hironaka IGARASHI

*Center for Integrated Human Brain Science
Brain Research Institute University of Niigata*

Abstract

Magnetic Resonance (MR) has a huge potential as a clinical diagnostic tool that has yet to be developed. As the development of these MR tools progresses, the leading applications should include the non-invasive monitoring of metabolic- and pharmaco-dynamics within living tissue.

In this paper, I introduce two experimental applications demonstrating these types of in vivo MR applications. One is the in vivo monitoring of water environmental changes over anti-edema drug administration in focal ischemic cerebral edema. The other is the magnetic resonance spectroscopy (MRS) monitoring of in vivo pharmaco-dynamics of the polyol pathway in diabetic rats. Based on the directness and non-invasive nature of in vivo MR measurements, we can expect these methods will be widely adopted for clinical use in the near future.

Key words: Magnetic Resonance, Brain, Metabolism, Pharmacodynamics

緒 言

現在、脳の画像診断に用いられているモダリティの画像取得のメカニズムとして、X線は被写体を透過したX線量でコントラストが決定され、

Positron Emission Tomography (PET), Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) などの放射性同位元素 (RI) を用いた診断法では被写体に投与された放射性物質など、外から与えた働きを体に変化させたものをそのまま拾う、あ

Reprint requests to: Hironaka IGARASHI
Center for Integrated Human Brain Science
Brain Research Institute
University of Niigata
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8585 Japan

別刷請求先：〒951-8585 新潟市旭町通り1-757
新潟大学脳研究所附属統合脳機能研究センター
五十嵐博中

る意味ではシンプルなメカニズムである。これに対して、磁気共鳴 (Magnetic Resonance: MR) は高周波により静磁場中に置かれた被測定物、すなわち今回の研究の場合は生体を構成している原子に働きかけ、新たな原子の動きを生じ、それを信号として拾う。即ち外からの刺激を与え、それにより生じた生体からの信号を拾うことになり、二段構えの過程になる。このため、画像を得るメカニズムは複雑となるが、外からの刺激の仕方を工夫すればターゲットとなる原子の様々な性質や動きを捉えることが可能となる。現在、臨床・研究において脳に用いられている MR 測定法は大きく、形態学的なもの、脳機能を見るもの、脳代謝を見るもの、測定可能な物質を投与して tracer study を行うものの4つに分けられる。本綜説ではこれらの MR 測定法が、脳代謝動態・薬物効果の測定にどのように応用できるかを自験例を元に概説する。

MRI を用いた脳内水動態の測定：

Multi Parametric MRI による glycerol の 虚血性脳浮腫に対する効果のモニタリング

1. 背景および目的

現在、臨床で最も汎用されている MR 測定法、即ち Magnetic Resonance Imaging (MRI) は組織における水のプロトン原子の状態により画像にコントラストを付ける手法である。この時測定時の測定条件を変え、複数の画像を得、これらの画像間で計算を行うことで、水の様々な状態に特化した parameter の mapping が可能である (multi parametric MRI)。即ち multi parametric MRI により組織内の水の状態の変化を局所的に観察することが出来る。本研究では、著明な脳浮腫が見られる虚血性脳血管障害モデルラットに、抗脳浮腫薬として汎用される glycerol を投与し、その前後で multi parametric MRI を撮影することにより、Glycerol の抗脳浮腫効果の局所による差異を検討した。Glycerol は脳浮腫による頭蓋内圧亢進を改善させ、そのメカニズムは Glycerol により高浸透圧となった血液により脳組織の水が血管内に移動

することにあると考えられているが、虚血性脳浮腫の場合、その効果の首座が脳血流が保たれている正常脳組織にあるのか、脳浮腫は著明なものの、脳血流も著明に低下し、薬剤が到達し難い状態にある虚血組織にあるのかは明らかではない¹⁾。

2. 方法

雄 Wister Rat (300-320g) に suture model²⁾ による中大脳動脈領域への2時間虚血を負荷し、局所脳虚血を作成、虚血性脳浮腫が著明となる虚血作成24時間後に glycerol 1g/kg を2時間で経静脈的に投与した。この時投与前後で multi parametric MRI 撮影を施行、以下の map を glycerol 投与前後で作成し、空間的に各パラメーターの変化を検討した。

- 1) T1 時間：脳含水量を反映³⁾
- 2) T2 時間：主に自由水の割合を反映²⁾
- 3) magnetization transfer ratio (MTR)：結合水の割合を反映)
- 4) T1 ρ 時間：自由水と結合水との交換量を反映⁵⁾
- 5) ADC：水の微視的な動きを反映⁶⁾
- 6) 局所脳血流量 (rCBF)

3. 結果

全測定領域において、glycerol 投与後に T1 は短縮し、MTR は増加した。一方、T2 は虚血領域のみで有意に短縮した。rCBF は正常領域で有意に増加したが、梗塞領域では変化が見られなかった。T1 ρ および ADC は glycerol 投与前後で変化が見られなかった (表1)。

4. 考察

glycerol は正常脳および梗塞領域に渡り、脳含水量を低下させる効果が見られたが、その効果は浸透圧効果により自由水を脳組織より血管内に移動させることによるものであると考えられた。また、虚血性脳浮腫の領域では自由水が増加しているために、その効果が著明になると考えられた。

表 1 Glycerol 投与前後における MRI parameter の変化

	非虚血部	虚血中心部	虚血周辺部
1. T1時間 : 脳含水量を反映	↓	↓	↓
2. T2時間 : 主に自由水の割合を反映	~	↓	↓
3. magnetization transfer ratio (MTR) : 結合水の割合を反映	↑	↑	↑
4. T1ρ 時間 : 自由水と結合水との交換量を反映	~	~	~
5. trace ADC : 水の微視的な動きを反映	~	~	~
6. 脳血流量 (rCBF)	↑	~	~

**¹⁹F 化合物を用いたトレーサー解析：
糖尿病ラットにおける脳内 polyol 経路
forward flux の亢進**

1. 背景および目的

この項では薬剤を投与し、その脳内動態を MR を用いて追跡する手法を示す。MR では 1 H 以外にも ³¹P, ¹⁹F, ¹⁵N, ¹³C などのスピンの奇数/2 である核種を有した化合物のスペクトル (magnetic resonance spectroscopy: MRS), あるいは分布イメージ (magnetic resonance spectroscopic imaging: MRSI) の測定が可能である。特に ¹⁹F や安定同位体である ¹³C や ¹⁵N は通常の生体では background が低いために、これらの原子を含んだ化合物を生体に投与することで、代謝動態の追跡が可能である。本研究では糖尿病ラットに 3-fluoro-3-deoxy-D-glucose (3-FDG) を投与し、polyol 代謝経路の亢進を検証した研究を提示する⁷⁾。糖尿病性 neuropathy の原因として、微小血管障害および血糖の持続的上昇による polyol 代謝亢進の結果としての sorbitol 蓄積の 2 つのメカニズムが考えられているが、後者は通常 PET

による腫瘍の検索に汎用されている 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (2FDG) に比較して hexokinase 親和性の低い 3FDG を生体に投与し 3-fluoro-3-deoxy-D-sorbitol (3FDSL) および 3-fluoro-3-deoxy-D-fructose (3FDF) への代謝を MR で追跡することにより測定可能である。

2. 方法

雄 Wistar Rat に streptozotocin (STZ) を投与し、糖尿病ラットを作成、14 日後に 3FDG を 500mg 経静脈投与し、投与後 15 分毎に magnetic resonance spectroscopy (MRS) を施行し脳における 3FDG, 3FDSL, 3FDF のスペクトル定量を行い、3 つの化合物の濃度変化を測定、その結果より three compartment model を用いた解析を行い、各々の代謝物間の反応定数を算出した。対象として正常 wistar rat に同様の測定を行い、比較を行った。

3. 結果

糖尿病ラットにおいては Polyol 代謝の forward

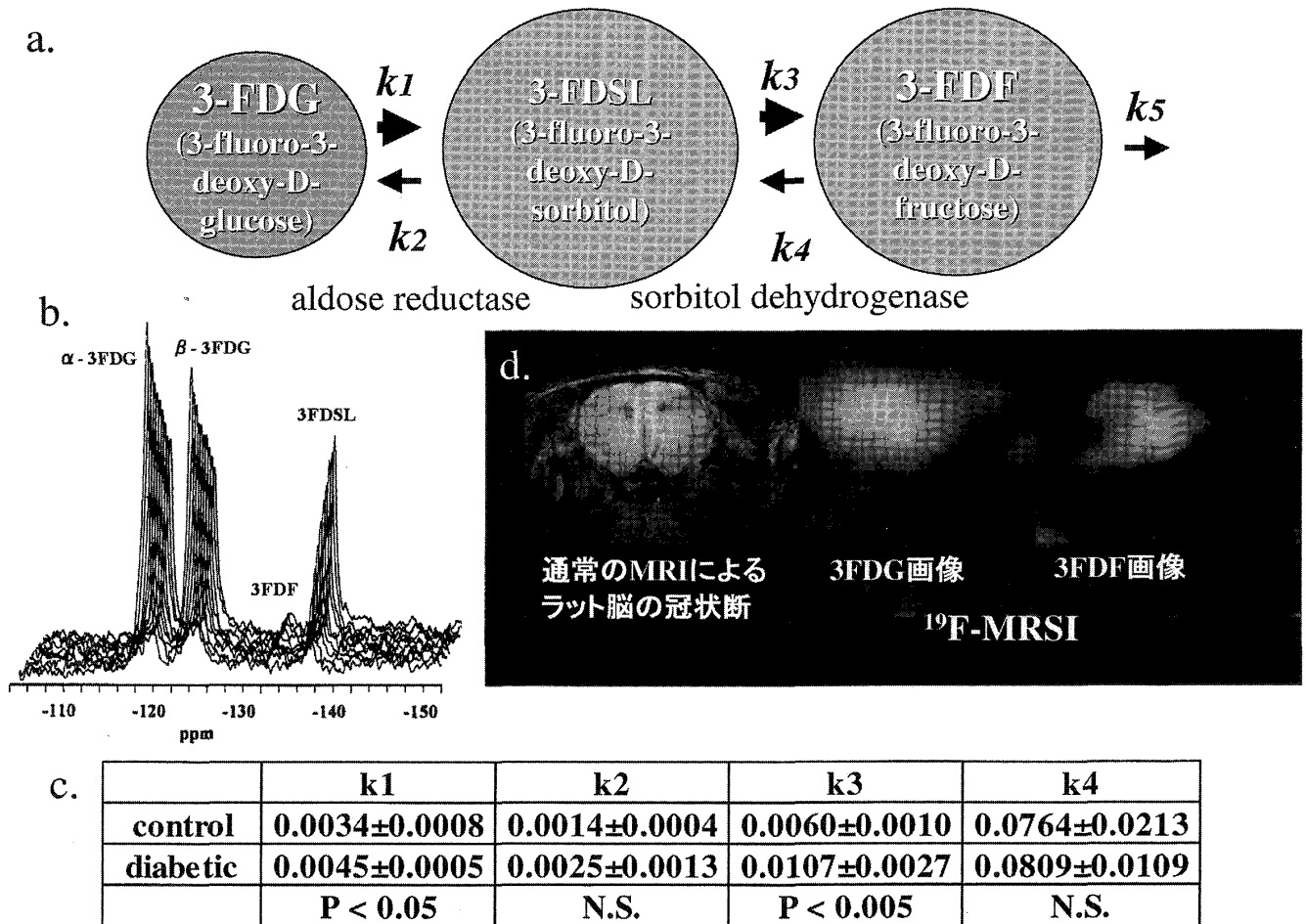


図1

DG投与時に polyol 経路の three compartment model (a.) を設定し、3-FDG を投与されたラット脳より観測された ^{19}F -MRS スペクトルの経時変化 (b.) をこの model にあてはめることにより aldose reductase および sorbitol dehydrogenase の forward and reverse flux を算出可能である。糖尿病ラットでは forward flux の上昇、即ち sorbitol および fructose 産生増加へ代謝が傾いていることがわかる。また、他の MRS 同様、MRSI として各代謝物分布の mapping (d.) も可能である。

flux が aldose reductase および sorbitol dehydrogenase の両者で上昇した。しかし reverse flux は正常 rat に比較し差異を認めなかった。

4. 考察

糖尿病ラットにおける polyol 代謝 forward flux の亢進を MR を用いることにより生体で追跡し得た。

結 語

MR を用いた代謝・薬剤動態解析は、現時点ではまだ臨床応用が殆どなされていない分野であるが、今後高磁場 MR の普及、コイル等の改良による高感度化、トレーサー薬剤の開発等が進めば非常に応用範囲の広い測定法であると考えられる。今後、臨床応用を主眼においた基礎的な検討がなされていくことを期待してこの項を終えたい。

参考文献

- 1) Tsubokawa T, Katayama Y and Ishii S: Fructose added glycerol (Glyceol) for therapy of intracranial pressure: analysis of the side effect of long-term administration in a multi-institutional trial. *Neurol Res* 11: 249 - 252, 1989.
 - 2) 小泉仁一, 吉田洋二, 中沢卓二, 大根田玄寿: 虚血性脳浮腫の実験的研究: 第1報 ラットを用いた虚血再開可能な脳梗塞モデル. *脳卒中* 8: 1 - 8, 1986.
 - 3) Lin W, Venkatesan R, Gurleyik K, He YY, Powers WJ and Hsu CY: An absolute measurement of brain water content using magnetic resonance imaging in two focal cerebral ischemic rat models. *J Cereb Blood Flow Metab* 20: 37 - 44, 2000.
 - 4) Mehta RC, Pike GB, Haros SP and Enzmann DR: Central nervous system tumor, infection, and infarction: detection with gadolinium-enhanced magnetization transfer MR imaging. *Radiology* 195: 41 - 46, 1995.
 - 5) Kettunen M: A Study of Magnetic Resonance Imaging Contrast Generation and Pathophysiology in Acute Cerebral Ischaemia. PhD. Thesis A.I. Virtanen Institute, Kuopio University. ISBN 951 - 781 - 961 - 967, 2002.
 - 6) Le Bihan: Molecular diffusion and nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Quart* 7: 1 - 30, 1991.
 - 7) Kwee IL, Igarashi H and Nakada T: Aldose reductase and sorbitol dehydrogenase activities in diabetic brain: in vivo kinetic studies using ^{19}F 3 - FDG NMR in rats. *NeuroReport* 7: 726, 1996.
-