

in vivo NMR スペクトロスコープによる脳代謝の研究 新しい生体計測法としての展望

新潟大学脳研究所神経内科学教室（主任：宮武 正教授）

湯 浅 龍 彦

In vivo Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
A New Device for Research in Brain Metabolism

Tatsuhiko YUASA

Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University
(Director: Prof. Tadashi MIYATAKE)

In this paper we have summarized our recent studies on brain metabolism by using new experimental techniques, namely in vivo nuclear magnetic resonance spectroscopy (MRS). We have build NMR probes with surface coil, which radiates rf waves and also gets NMR signals from tissues in situ. The NMR machines we have used are JEOL FX270 NMR spectrometer and JEOL GX270 NMR spectrometer, they have a superconducting magnet with 6.35 tesla of magnetic field strength.

The measurement conditions we have used are as followed: for ^{31}P -MRS observation frequency (OBSFR); 109.14MHz, pulse width (PW); $13\mu\text{sec}$, pulse delayed (PD); 2sec, and FID aquisition times (ACQ); 200times. The conditions for ^{23}Na -MRS OBSFR 71.35MHz, PW $15\mu\text{sec}$, PD 0.1sec, and ACQ 100times, and for ^{13}C -MRS OBSFR is 67.80MHz, PW $15\mu\text{sec}$, PD 1.0sec, ACQ 450times and gated proton decoupling was done.

The post-natal developmental changes of brain phosphorus metabolits were measured by ^{31}P -MRS in rats. The PCr/Pi ratio increased in sigmoid fashion at the time of 2 weeks after birth, and that got plateau at 10 weeks of age. The peakes of phosphomonoesters, highest at birth decreased its intensity during maturation.

In the acute brain ischemia a series of events had ocured. The most dramatic events were failure of brain energetics. We have observed acute failure of energy metabolism in the acute ischemic brain by ^{31}P -MRS. The PCr and ATP of the brain decreased and the Pi peak increased during the brain ischemia induced by bilateral caroted occlusion in the gerbils. Sodium pump function of the brain tissues monitored

Reprint requests to : Tatsuhiko YUASA,
Department of Neurology, Brain Research
Institute, Niigata University, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学脳研究所神経内科学教室
湯浅龍彦

by ^{23}Na -MRS was failed promptly after ischemia insult, and the function of the pump returned to only partially normal level after reperfusion of the circulation. The glucose metabolites, α - and β -anomers of glucose, lactate, and glutamate and glutamine were detected by ^{13}C -MRS. The lactate level increased just after BLCO in the gerbil brain. Monitoring of the BBB function is one of fascinating ability of NMR spectroscopy. We have calculated T_1 relaxation time of the brain tissue by Gd-DTPA enhanced MRI and could find out that hyperpermeability of BBB was continued for a long time after reperfusion of circulation had achieved when the energetics of the brain returned to normal level. In vivo MRS is one of new devices for brain research developing recently in conjunction with widespreading of the methods of MRI.

Key words: NMR spectroscopy, Brain Metabolism.

NMR スペクトロスコピー, 脳代謝.

I. はじめに

核磁気共鳴 nuclear magnetic resonance (NMR) は、1946年 Purcell ら¹⁾と Bloch ら²⁾によって最初に記述された、物理現象である。近年この NMR 現象が臨床医学、基礎医学の分野において新しい貴重な情報をもたらす学問レベルの向上に極めて重大な貢献をしていることは周知の通りである。

著者らは1980年初頭より NMR の生体計測に関する基礎的研究をおこなってきた³⁾⁻¹⁹⁾。われわれは NMR の生体計測に必要なサーフェイスクoil型 NMR プローブの試作から始め、実際に応用にいたる過程を暫時検討してきた。これらの基礎的研究の最終目標はいうまでもなく NMR スペクトロスコピーによるヒトの脳代謝の研究にあるが、本論文では著者らがこの数年間におこなってきた主として動物実験に基づく結果について述べる。

II. 装 置

1. NMR 計測装置 (本体)

生体計測用 NMR スペクトロメーター本体は、当初 JEOL FX270 NMR スペクトロメーターを用いた。その後サーフェイスクoilの実用化に伴って新しく生体計測専用機として JNM-GX270 型機が開発された。これらの NMR スペクトロメーターは、超伝導マグネットを有し、その中心静磁場強度は6.35テスラである。JNM-GX270 型機はボア径 89mm、サーフェイスクoil型の NMR プローブを装着できる動物実験専用機である。

2. サーフェイスクoilの特性の検討³⁾⁴⁾⁵⁾

生体の特定の部位から NMR 信号を得る方法としてサーフェイスクoil法²⁰⁾がある。われわれは、各種のサーフェイスクoilを作成し、JNM-GX270 NMR スペクトロメーターによりそれぞれのサーフェイスクoilの特性を検討した⁵⁾。ここでは、形状のことなる4種類のコoilを作成し、それぞれ信号強度分布をしらべた。その結果、信号強度分布はコoil形状の違いにより異なると共に、いずれのコoilに於いてもコoil外径を外れると急激に信号強度が減少すること、またコoil表面に近い部分では90°パルス幅が短くなっていることがしめされた。これらのことは、ある特定の90°パルス幅を用いればコoil近傍の信号を減少させたり、あるいはコoil表面より離れた部位からの信号を選択的に検知できることを意味するものである。

III. サーフェイスクoil型プローブによる in vivo ^{31}P -NMR の測定条件の設定³⁾⁵⁾

以下の実験は FX270 NMR スペクトロメーターでおこなった。

1. 90°パルス幅とシグナル検知領域

サーフェイスクoilによって生体から検出される ^{31}P -NMR シグナルの発生部位を知るために、以下の実験をおこなった。即ち Fig. 1 に示すように NMR のケミカルシフトの異なる2種類のリン酸化合物、phosphoric acid (PA) と hexamethyl phosphoramide (HMPA) を毛細管につめてサーフェイスクoilの前面に配置した。

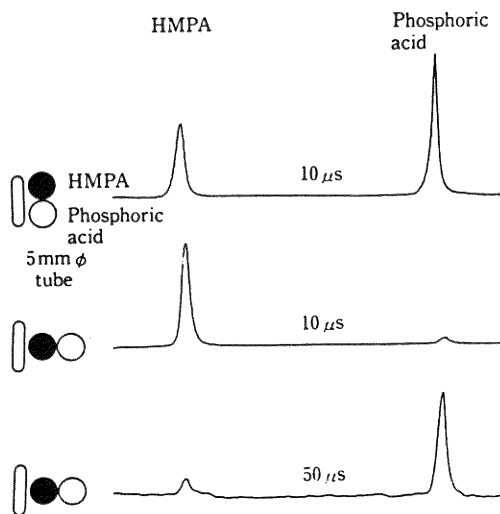


Fig. 1 Signal selectivity in depthwise direction with changes of pulse width. At $10\mu\text{sec}$ pulse width the signal intensity of hexamethyl phosphoramide (HMPA) enhanced and at $50\mu\text{sec}$ of pulse width signal of phosphoric acid was amplified.

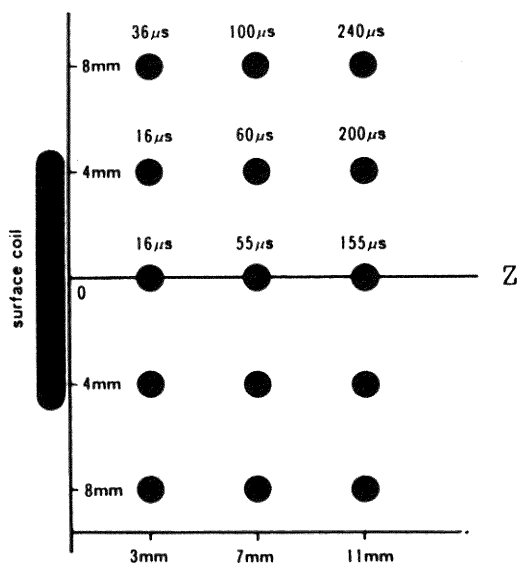


Fig. 2 The map of the 90° pulse width. A test sample tube filled with phosphoric acid was placed in front of the surface coil.

これら2本の管を直列に配し、ここでは 90° パルス幅を $10\mu\text{sec}$ と $50\mu\text{sec}$ に変えてあるが、 $10\mu\text{sec}$ ではコイル表面の近くに配置された化合物のシグナルが選択的に強く検出されているし、 $50\mu\text{sec}$ では逆に遠くの化合物のシグナルが強く検知されることが示されている。

次にサーフェイスコイルの前面にPAを封入した毛細管を置き、その位置を変えながら最も強いシグナルが得られるときの 90° パルス幅を算定しFig. 2に示した。例えば $16\mu\text{sec}$ のパルス幅で最も強いシグナルを発する領域は、サーフェイスコイルの半径に相当する深さで、かつコイルの外径が形づくる面内の部位ということになる。ラットを実験に用いる場合、頭皮から脳表まではおよそ1mmであるので、頭皮からのシグナルの混入を抑え脳実質からのシグナルを得るためには、 90° パルス幅を $20\mu\text{sec}$ とすることとした。

2. 90° パルスの繰り返し時間

90° パルスで一度励起されると ^{31}P の各シグナルはそれぞれ固有の緩和時間（縦緩和時間>横緩和時間）に従って定常状態に復帰する。Fig. 3には 90° パルスの繰り返し時間を様々に変化させた時のラットの脳から得られる ^{31}P -NMRシグナルの強度が示されている。

パルス繰り返し時間をいかに設定するかは各シグナルの主に縦緩和時間を考慮しなければならない。われわれの別の実験では、6.4テスラの磁場強度においては、phosphocreatine (PCr) と inorganic phosphate (Pi) の縦緩和時間 (T_1) はおよそ4 sec, ATPのそれは約2 secであった。しかし、生体の代謝を計測することが目的である場合には、測定時間が長くなりすぎることは1つのメリットを失うことになるので、われわれは 90° パルスの繰り返し時間を実用的見地から2 secに設定することとした。

3. 再現性と定量性

本装置が生体の分光器として有用であるためには得られたデータに再現性と定量性がなければならない。この点に最も障害となるのはサーフェイスコイルと被検体の位置のずれであり、しっかり固定されていれば再現性は良いことが判った。動物実験では被検体である動物をグロブに固定して、同一条件の下で経時的に計測する場合には本法は生体分析器としての能力を発揮できる。

サーフェイスコイル法の定量性については、実際の脳組織では検証出来ないで、ATP水溶液で検討した。 $33\mu\text{mol/ml}$ から $4.1\mu\text{mol/ml}$ のATP溶液の系列をつくり、試験管に入れ、それをサーフェイス法で測定した。その結果はFig. 4に示すように、ほぼ満足のい

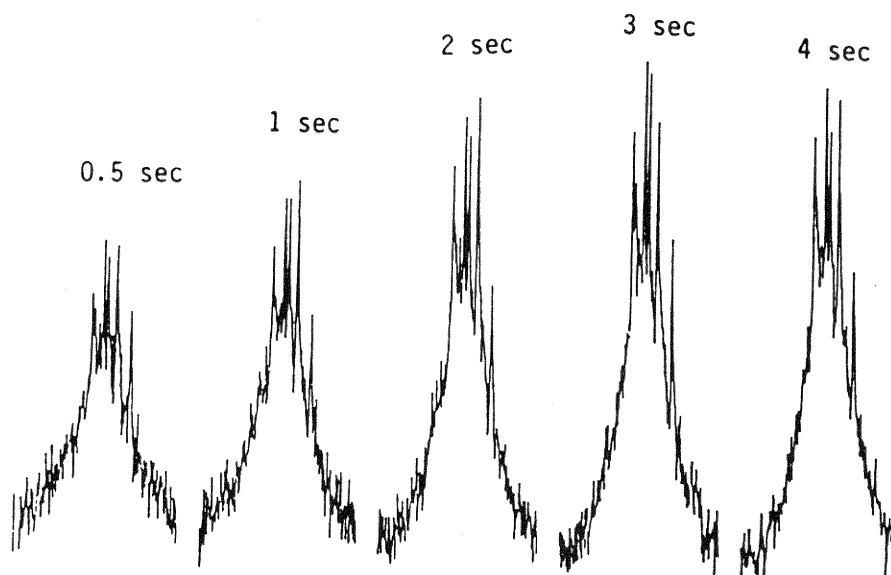


Fig. 3 Variation of ^{31}P -NMR signal intensity with pulse repetition time.

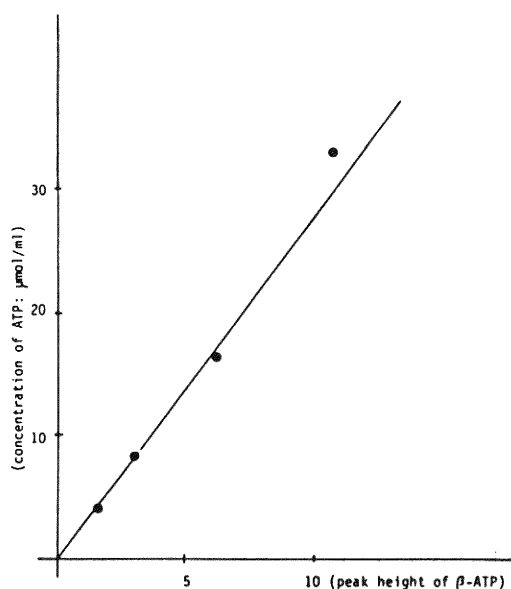


Fig. 4 A standard curve for measurements of ATP concentrations in solutions. By using our surface coil method the concentrations of ATP in solutions can be estimated from the peak height of β -ATP signal of the ^{31}P -NMR spectrum.

く定量性がえられた。

4. ラットの脳の ^{31}P -NMR スペクトラム

われわれが試作したサーフェイコイル型 NMR スペクトロメーターによって得られたラット脳の典型的な ^{31}P -NMR スペクトラムを Fig. 5 に呈示した。概ね 7 本のピークが分離されているが、ピーク 1 は β -ATP、ピーク 2 は主に α -ATP、ピーク 3 は主として γ -ATP、

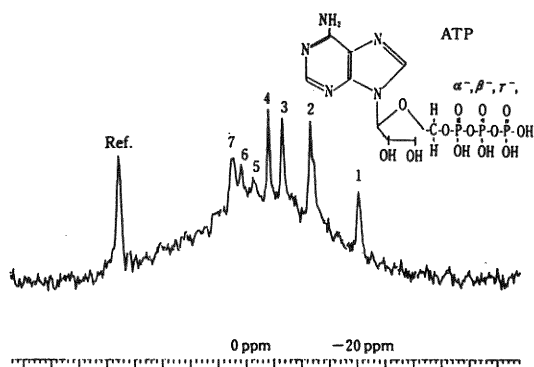


Fig. 5 ^{31}P -NMR spectra of an intact rat brain obtained with a surface coil. Peak assignments are as follows: 1; β -ATP, 2; α -ATP, 3; γ -ATP, 4; phosphocreatine, 5; phosphodiester, 6; inorganic phosphate, 7; phosphomonoesters, and Ref.; external reference of hexamethyl phosphoramide.

ピーク4は PCr の, ピーク5は phosphodiester の, ピーク6は Pi, ピーク7は phosphomonoesters の ^{31}P のシグナルである.

本測定法によるシグナル・ノイズ比を計算すると PCr と $\beta\text{-ATP}$ ではそれぞれ14-17, 8-9であった. このことから逆にノイズの影響を PCr では6-7%, $\beta\text{-ATP}$ では12-13%考慮する必要がある.

IV. 多核種 in vivo NMR のスペクトロコピーの脳代謝研究への応用

著者らは JNM GX-270 NMR スペクトロメーターを

用いて ^{31}P , ^{23}Na , ^1H , ^{13}C など多核種の NMR 計測を種々の脳代謝計測に応用した. ここでは, 脳の発達にともなう脳エネルギー指数の変化と脳虚血にともなう種々の病態について NMR スペクトロスコピーによって得られた結果について述べる.

1. 脳の発育による ^{31}P -MRS の変化¹¹⁾

ウイスター系ラットを用い生後1日から始めて, 6日, 3週, 4週, 9週, 23週と発育経過に従って脳の ^{31}P -NMR 計測をおこなった. ^{31}P 核の共鳴周波数は 109.14 MHz, 90° パルス幅は $13\mu\text{sec}$, パルス繰り返し時間を 2 sec, 積算回数を 200回とした. パルス照射とシグナ

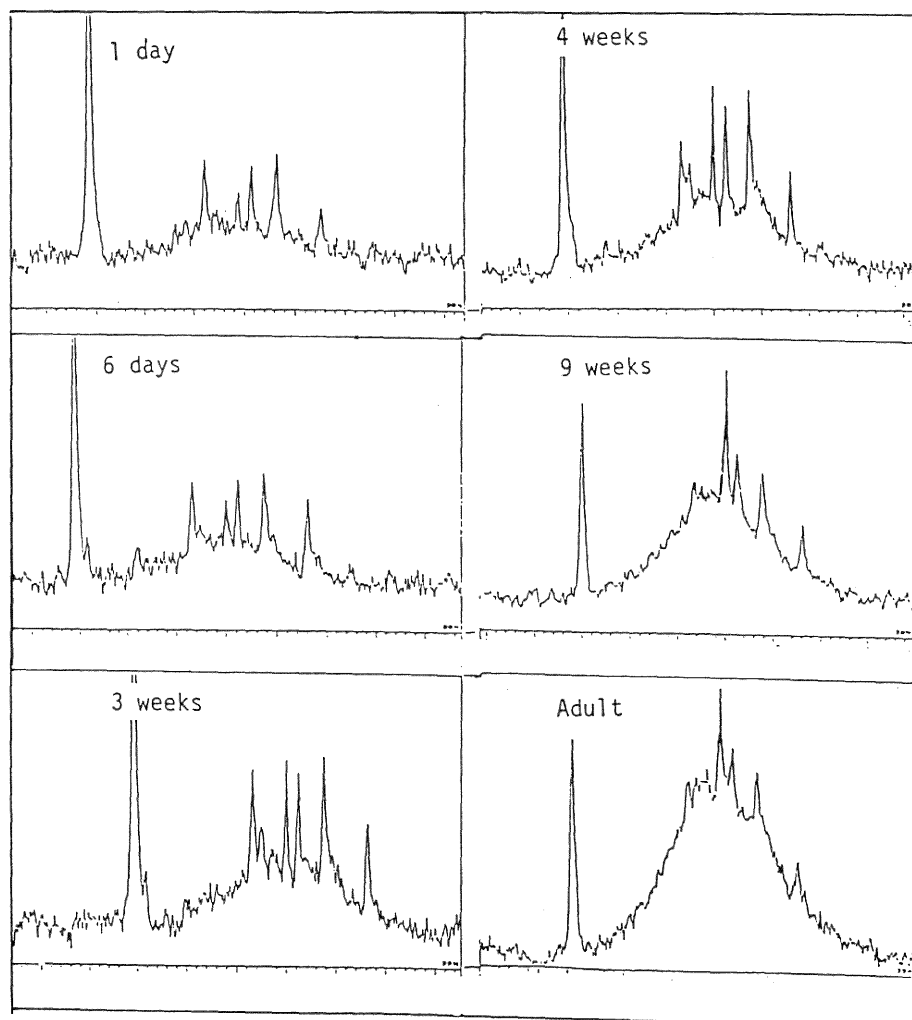


Fig. 6 Post-natal developmental changes of phosphorous compounds in the rat brain measured by in vivo ^{31}P -MRS.

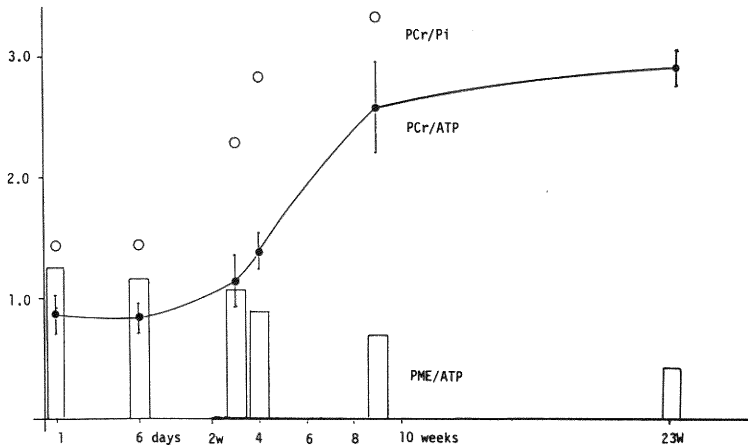


Fig. 7 Post-natal developmental changes of phosphorus compounds in the rat brain. PCr/Pi ratio increased forming a sigmoid curve at 2 weeks after birth. The level of phosphomonoesters (PME) decreased during maturation of the brain.

ル検知にはサーフェイスコイルを用いた。

結果は Fig. 6, 7 に示した。PCr/ATP 比は生後 2 週目より急峻にたちあがり生後 10 週以降定常的となった。生後まもない幼若ラットの脳では phosphomonoesters が多いことが 1 つの特徴である。このピークは発育に従い減少した。

このようにわれわれの結果ではラットの脳では生後 3 週において PCr レベルが急速に増大したが、この時期は脳の構成成分である幾つかの蛋白やミエリン脂質の量や質が変化する時期に一致する。

2. 実験的脳虚血の多核種磁気共鳴スペクトロスコピー¹⁴⁾

実験対象はモンゴリアン砂ネズミである。脳虚血は両側の総頸動脈を結紮 (BLCO) して作成した。磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) は、JNM GX270 スペクトロメーターを用い、¹H, ³¹P, ²³Na, ¹³C など多数の核種について検討した。

a) 脳虚血とエネルギー代謝

急性の脳虚血にともなう脳のエネルギーレベルの変化を ³¹P-MRS で追跡した¹⁰⁾¹⁴⁾。砂ネズミを 35mg/kg のネブタールで麻酔し頭皮上に静置したサーフェイスコイルで NMR シグナルを観測した。³¹P-MRS の観測条件は、観測周波数は 109.14MHz, 90° パルス幅 13 μsec, 繰り返し時間 2 sec, 積算回数 200 回とした。結果は急性虚血により脳内のクレアチンリン酸 (PCr) が

まず低下し、これに対応して無機リン酸が増加した。次いで ATP が減少しはじめ 15 分後には NMR シグナルとしては観察できなくなった。虚血開始 30 分後に血流が再開されると無機リン酸のピークが低下しはじめ、引き続いて PCr が増加してきた (Fig. 8¹⁰⁾)。この時 PCr は再開直後に一過性に著増した。

b) ²³Na-MRS による脳虚血時の Na ポンプ破綻の検出

脳虚血によるエネルギー代謝の破綻に随伴して、細胞の Na ポンプが障害されることが予測されるが、われわれはこれを ²³Na-NMR スペクトロスコピーにて観察することができた。麻酔下の砂ネズミに 5 分間の脳虚血を負荷し、その後ふたたび血流を再開した。²³Na-NMR スペクトロスコピーの観測条件としては、観測周波数 71.35 MHz, パルス幅 15 μsec, 繰り返し時間 0.1 sec, 積算回数 100 回とした。このようにして得られた砂ネズミの脳から検知された ²³Na の経時変化を Fig. 9 にしめた。ここにみられるように NMR sensitive ²³Na のシグナル強度は、虚血開始直後より急速に減少し、血流の再開後徐々に回復した。この現象は、細胞外の sodium が Na ポンプの破綻により細胞内に流入して NMR invisible となったためと考えられた¹⁹⁾。

c) 脳虚血と ¹³C-NMR スペクトロスコピーによる脳内グルコース代謝の検討¹²⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾

脳虚血により脳のエネルギー代謝が破綻するとこれに

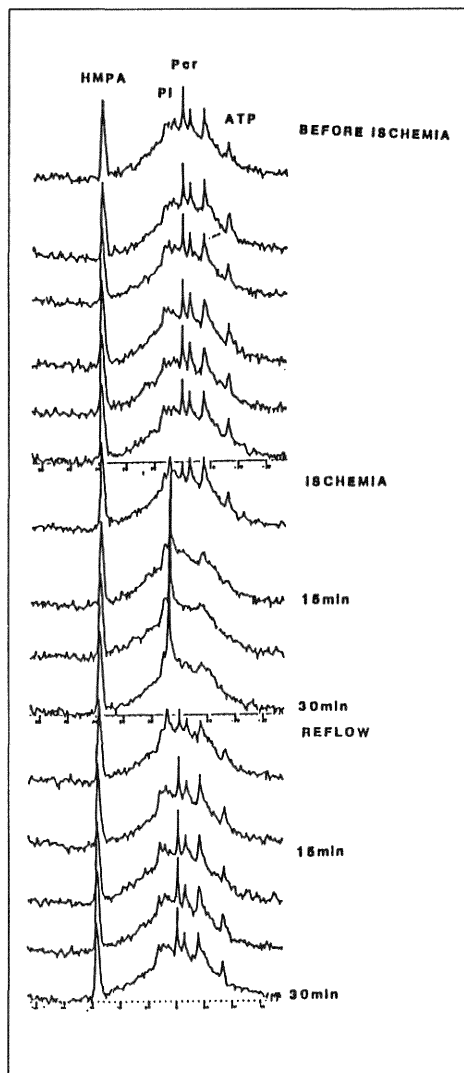


Fig. 8 ^{31}P -MRS changes during and after 30min brain ischemia induced by bilateral carotid occlusion (BICO) in gerbil brain.

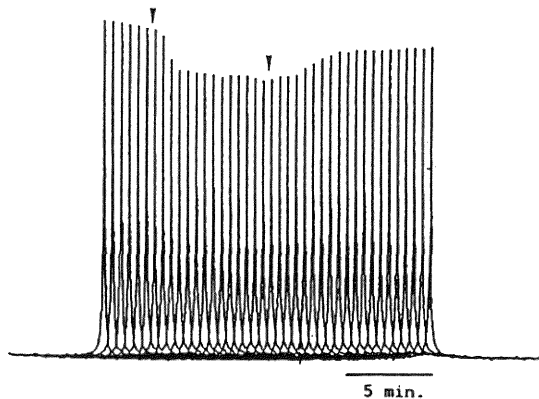


Fig. 9 ^{23}Na -MRS of ischemic gerbil brain: an influx of sodium to cytosol took place 1 min after BICO, and NMR visible sodium returned gradually after reperfusion.

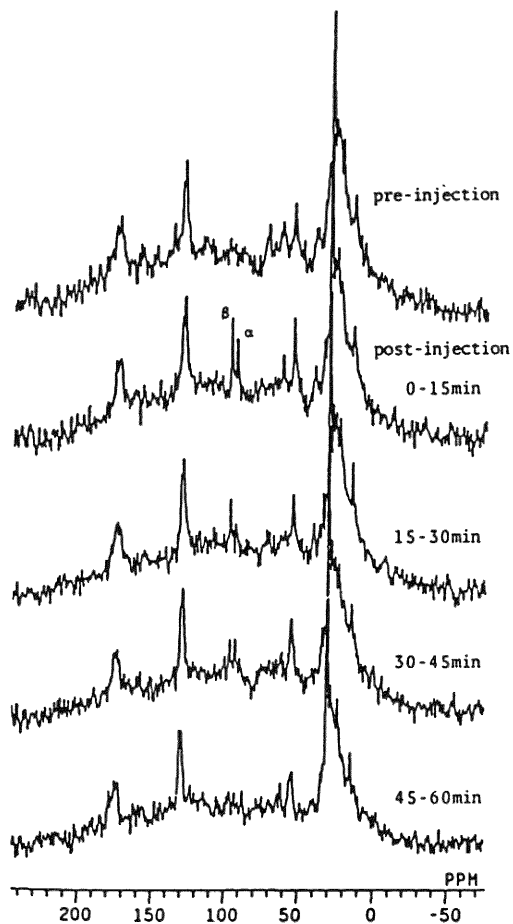


Fig. 10 A sequential changes of ^{13}C -MRS of rat brain after injection of 250 mg/kg of $[1-^{13}\text{C}]$ glucose intravenously. 900 acquisition times of FIDs requested for a spectrum.

連動してグルコース代謝も変化する。これを ^{13}C -NMR スペクトロスコピーを用いて検討した。 ^{13}C -NMR の測定条件は、観測周波数 67.80MHz, パルス幅 15 μsec , 繰り返し時間 1.0sec, 観測周波数域 25,000Hz, 積算回数 450回とした。 ^1H -decoupling は gate decoupling (励起時と FID 積算時のみに decoupling する) でおこなった。

ラット脳の ^{13}C -NMR スペクトロスコピー：ラットの大腿静脈より $[1-^{13}\text{C}]$ グルコースを 250mg/kg を bolus で投与し、15分毎に ^{13}C -MRS を計測した (Fig. 10)。 $[1-^{13}\text{C}]$ グルコース投与後速やかに 93ppm と 97ppm にそれぞれグルコースの α -anomer と β -anomer に帰属するピークがあらわれた。これらのシグナルは時間と共に減少し、投与後45-60分の測定では殆ど検出されなくなった。

砂ネズミ脳虚血モデルにおける $[1-^{13}\text{C}]$ グルコース代謝¹²⁾¹⁷⁾：砂ネズミに BLCO にて前脳虚血を負荷し、30分後に血流を再開した。大腿静脈にカテーテルを留置して、ここから 500mg/kg の $[1-^{13}\text{C}]$ グルコースを bolus に注入した。脳内の $[1-^{13}\text{C}]$ グルコースのシグナルは直ちに増加するが、脳虚血の負荷と共にグルコースのピークは減少し、代わって乳酸のピークが増加した。乳酸は血流の再開とともに再び減少した (Fig. 11)。

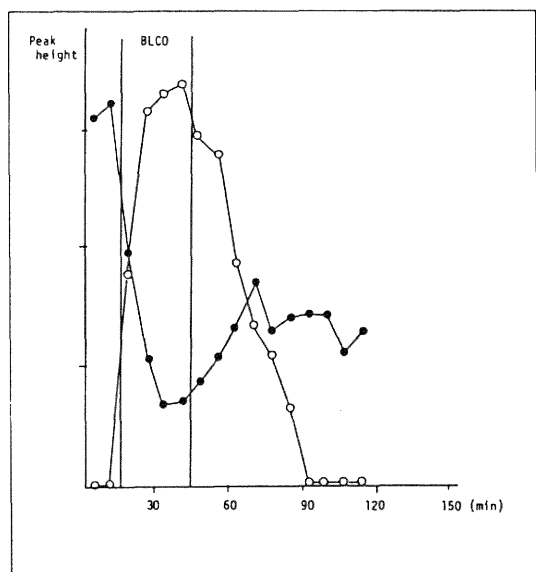


Fig. 11 Time course of the level of $[1-^{13}\text{C}]$ glucose (●) and $[3-^{13}\text{C}]$ lactate (○) in rat brain during 30 min ischemia.

d) 脳虚血と血液脳関門の破綻¹³⁾

脳には血液脳関門 (BBB) が存在し、正常の脳では血液から脳内に向かう物質の透過には一定の選別がおこなわれている。しかし、脳に虚血などの障害が加わると、BBB が破綻する。このような BBB の破綻を一早く検出する方法として NMR はきわめて優れた方法である。この実験には体重60-80 g の砂ネズミを 40/kg のケタミンで麻酔し、BLCO にて45分間の前脳虚血を負荷した。そのような砂ネズミに BLCO 前から Gd-DTPA を大腿静脈より投与し、脳のプロトン縦緩和時間 (T_1) を saturation recovery 画像から計算してもとめた。結果は Fig. 12 に示すように虚血群では血流再開後プロトン縦緩和時間はすみやかに短縮しはじめ、その後6時間にわたり正常と虚血群の差は益々増大した。

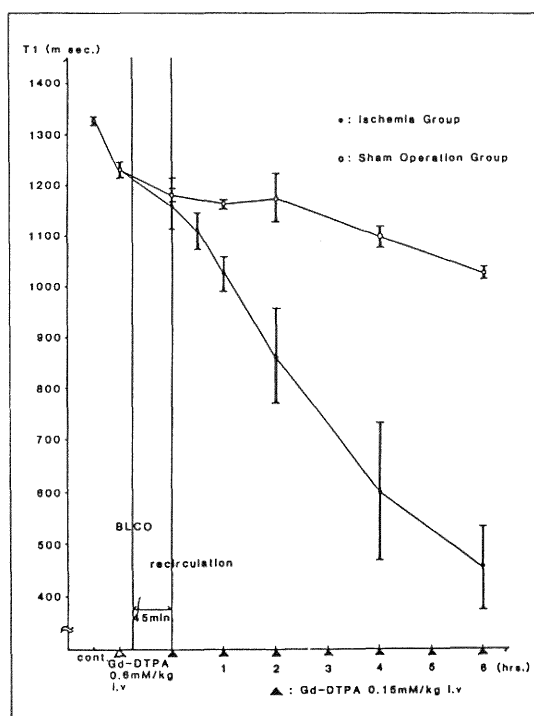


Fig. 12 Changes in T_1 values of ischemic gerbil brain after treatment of Gd-DTPA.

V. 考 案

NMR が最初にその力を発揮したのは、その定性的分析能力を生かした化学分光器としてである。しかし今日では NMR の医学生物学への応用範囲は益々広がって

いる。磁気共鳴画像 (MRI) のもたらす情報は臨床診断に必須の状況となってきたし、われわれが目指す生体分析器としての活用も少しずつ進歩してきている。しかし残念ながら後者の場合は未だ完成の域には達していない。われわれは国産の装置としては初めてサーフェイスコイル型 NMR プローブを開発することから始め、その生体計測への応用を目指し基礎的な検討をおこなってきた。生体分析装置として備えるべき特性として分解能、感度、選択性、再現性、定量性が満足されなければならないが、生体 NMR 分光器は未だそれぞれに種々の問題を含んだ方法である。最も大きな問題は感度の低さと分解能の悪さである。これは in vivo NMR の宿命的な課題でもある。にもかかわらず in vivo NMR が魅力的な分析方法論であることも事実である。in vivo スペクトロスコーピーとしての NMR (MRS) を種々の実験的場面に実際に応用してみると、従来の化学分析法とは異なった優れた能力を有することも判明しつつある。in vivo MRS の最大の利点は、被検体に損傷を加えることなく生体の代謝を経時的に繰り返し検索できることにある。そしておそらく従来の生化学分析では得られなかった同一固体における変化をとらえるには優れた方法といえよう。

生下時において脳は未だ完成されていない。Pettegrew ら²¹⁾ は、ラット脳における高エネルギーリン酸化合物の量が脳の発達にともなって変化することを in vitro MRS でしめた。また Tots と Wray は²²⁾、ラット脳の in vivo ³¹P-MRS を施行した。彼らは PCr が生後27日まで直線的に増加するとしたが、われわれの結果では2-3週を曲点とするシグモイドカーブをなして増

加することがしめされた。発育期の脳では脳のエネルギー代謝が大きく変化する事実は、脳の構造的変革と関連した事象と容易に想像されるが、事実 Baba ら²³⁾ はラットの脳では生後20日ごろから塩基性蛋白が急激に増加し、ミエリン関連糖蛋白も幼若型から成熟型に変換することを報告している。

このことは、ヒトの脳においても生じていることであるが、ヒトの小児、成人、そして障害脳におけるエネルギー指数をわれわれのデータも含め Table 11¹¹⁾ に呈示した。

MRS では ¹H, ³¹P, ²³Na, ¹³C など生体内の種々の核種が計測の対象となる。(ちなみに MRI では実用化されているのは専ら ¹H 核であり、その他の核種は実験的段階にある。) 多核種で MRS を検討することの意義は、検索対象が広がるばかりでなく同一物質を異なった核種で観察できるということの意味する。この論文では脳虚血というひとつの出来事にともなって現れる種々の事象を多核種 MRS で追跡し、生体分析としての新しい方法論を紹介した。

脳虚血とは、脳を還流する血流が途絶えることをいうが、血流が完全に遮断されるとおよそ15分後には ³¹P-MRS で検知できる PCr や ATP など高エネルギーリン酸化合物はほぼ完全に消失する。この時 ²³Na-MRS でモニターすると脳虚血が生じると数分以内に細胞の Na ポンプの機能が障害され、しかも脳内の乳酸は、脳のエネルギー状態の破綻にほぼ平行して上昇してくることが ¹³C-MRS でしめされた。これらの脳エネルギー状態の破綻、細胞 Na ポンプの失調、脳内乳酸値の上昇など脳の虚血にともなう変化は、血流が回復されると再びも

Table 1 Energetics indexes of human brain by ³¹P-MRS.

	Hamilton et al. (1986)		Younkin et al. (1984)	Radda et al. (1986)	Yuasa et al. (1986)
	normal infants		asphyxia infant (n=7)	normal adult frontal (n=8)	normal adult occipital (n=5)
	28 weeks	42 weeks			
PCr/ATP	0.96±0.39	1.82±0.4	0.7±0.4	1.03±0.11	0.72±0.24
PCr/Pi	0.77±0.24	1.09±0.24	1.3±0.7	3.11±1.15	3.02±1.49
PME/ATP	3.15±1.04	2.67±1.04	1.5±0.6	0.7 ±0.14	0.43±0.18
PDE/ATP	2.20±1.14	2.21±1.15	1.6±0.7	2.07±0.36	0.59±0.33
PME/ATP			1.2±0.6		
pHi	6.98±0.34	7.11±0.3	7.1±0.1		

ともどる. ところがここで ^1H -MRS で脳のプロトン緩和時間を測定し, Gd-DTPA をもちいて BBB の透過性をモニターしてみると極めて重大な事実がしめされたのである. それは, たとえ脳のエネルギー状態が回復されたとしても, 一旦障害を被った脳の内部ではさらなる変化が進行しつづけるのである. それが BBB の破綻であり, 脳浮腫の進行という事態なのである. この脳浮腫の進展状況は MRI を駆使すれば視覚的に追跡が可能である.

このように NMR はその性質を理解しうまく用いれば脳の研究に新しい立場と視点を提供するものである. in vivo MRS が更に発展し病態の理解を深め, 治療学の向上に役立つことを期待するものである.

謝 辞

著者はここで多くの共同研究者に感謝の意を表したい. そしてここに示したデータがこれらの研究仲間の努力によって完成されたことを申し述べる.

宮武正教授は終始われわれの NMR 研究を指導し助言下さいました. 大野亨男氏 (新潟大学分析センター), 江口恵二氏, 梅田雅宏氏, 小川秀次郎氏 (以上 JEOL), 藤原直士氏 (新潟大学医学部麻酔科), 五十嵐博中氏 (日本医科大学), 日高和幸氏 (山ノ内製薬), 長嶋勝氏 (長岡中央病院), 桑原武夫氏, 関耕治氏, 宮下光太郎氏, 金子清俊氏, 山室学氏は同じ道を開拓する研究仲間である.

参 考 文 献

- 1) Purcell, E.M., Torrey, H.C. and Pound, R.V.: Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys. Rev.*, **69**: 37~38, 1946.
- 2) Bloch, F., Hanson, W.W. and Packard, M.E.: Nuclear induction, *Phys. Rev.*, **69**: 127, 1946.
- 3) 湯浅龍彦, 宮武 正, 桑原武夫, 梅田雅弘, 江口恵二: ^{31}P 核磁気共鳴法による生きたラットの脳における高エネルギーリン酸化合物 (ATP, クレアチンリン酸) の測定; ハロセン麻酔と低酸素状態の影響. *脳神経*, **35**: 1089~1095, 1983.
- 4) 梅田雅弘, 江口恵二, 小川秀次郎, 湯浅龍彦, 桑原武夫: 部分測定のためのコイル形状とその特性の研究. 第22回 NMR 討論会抄録集, pp. 259~261, 1893 (京都).
- 5) Yuasa, T., Kuwabara, T., Miyatake, T., Umeda, M. and Eguchi, K.: ^{31}P -NMR studies on the energy metabolism of the living rat brain using a surface coil method, *Phys., Chem., Physics and Medical NMR*, **17**: 13~21, 1985.
- 6) 湯浅龍彦, 桑原武夫, 関 耕治, 宮武 正: 神経内科への NMR の応用; 生化学分析法を中心に. 新潟神経内科シンポジウムシリーズ vol. 2, (宮武正編), p. 1~43, 科学評論社, 東京, 1985.
- 7) 湯浅龍彦, 桑原武夫, 関 耕治, 宮武 正: 生体 ^{31}P -NMR 法による脳内 ATP, PCr の計測; マイクロウェーブ照射法との比較. *神経化学*, **24**: 568~570, 1985.
- 8) 湯浅龍彦, 桑原武夫, 大野亨男, 宮武 正: 核磁気共鳴法による骨格筋の発達に関する研究. *NMR 医学*, **2**: 49~54, 1982.
- 9) Kuwabara, T., Yuasa, T. and Miyatake, T.: ^{31}P NMR studies on an animal model of human defective muscle glycolysis, *Muscle & Nerve*, **9**: 138~143, 1986.
- 10) 長嶋 勝, 宮武 正, 湯浅龍彦: 急性虚血脳のエネルギー代謝に及ぼすプロスタサイクリンの効果についての検討. 昭和60年度厚生省循環器病研究報告書, p. 36, 1986.
- 11) 湯浅龍彦, 桑原武夫, 五十嵐博中, 日高和幸, 金子清俊, 宮武 正: 脳の発育による ^{31}P -MRS の変化. 新潟核医学懇話会, **7**: 38~40, 1987.
- 12) 藤原直士, 湯浅龍彦, 羽柴正夫, 五十嵐博中, 下地恒毅, 宮武 正: in vivo ^{13}C NMR スペクトロスコピー; ラット脳内 [$1\text{-}^{13}\text{C}$] glucose の検出. *日磁誌*, **7**: 74~78, 1987.
- 13) Igarashi, H., Yuasa, T., Nagashima, M., Kuwabara, T., Miyatake, T. and Terashi, A.: early changes in BBB permeability following transient ischemia demonstrated by ^1H -MRI, *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, **supple 7**: s17, 1987.
- 14) 湯浅龍彦, 五十嵐博中, 日高和幸, 長嶋 勝, 関耕治, 金子清俊, 宮武正: 実験的脳虚血の MRS. 新潟核医学懇話会, **8**: 1~3, 1988.
- 15) 湯浅龍彦, 桑原武夫, 長嶋 勝, 五十嵐博中, 日高和幸, 宮武 正: NMR 分析による生体内リン化合物の機能動態. *最新医学*, **43**: 684~688, 1988.
- 16) 湯浅龍彦, 五十嵐博中, 藤原直士, 日高和幸, 桑原武夫, 大野亨男, 宮武 正: 脳虚血モデル動物の

- in vivo ^{13}C NMR spectroscopy. 最新医学, **44**: 432~433, 1989.
- 17) 五十嵐博中, 湯浅龍彦, 藤原直士, 赫 彰郎, 宮武 正: In vivo ^{13}C -NMR spectroscopy による脳内グルコース代謝測定; 正常砂ネズミおよび脳虚血モデルへの応用. Brain Nerve, **41**: 171~176, 1989.
- 18) Fujiwara, N., Yuasa, T., Hashiba, M., Igarashi, H., Shimoji, K. and Miyatake, T.: [^{1-13}C] glucose metabolism in the rat brain during hypoxia, NMR in Biomedicine, **2**: 104~111, 1989.
- 19) 桑原武夫, 湯浅龍彦, 大野亨男, 宮武 正: 核磁気共鳴法による骨格筋の研究. 臨床神経, **28**: 1298~1303, 1988.
- 20) Ackerman, J.J.H., Grove, T.H., Wang, G.G., Gaddian, D.G. and Radda, G.K.: Mapping of metabolites in whole animals by ^{31}P NMR using surface coils, Nature, **183**: 167~170, 1980.
- 21) Pettegrew, J.W., Post, J.F.M., Withers, G. and Panchalingam, K.: ^{31}P NMR studies of brain development, Ann. Neurology, **20**: 400~401, 1986.
- 22) Tofts, P. and Wray, S.: Changes in brain phosphorus metabolites during the post-natal development of the rat, J. Physiol., **359**: 417~429, 1985.
- 23) Baba, H., Sato, S., Inuzuka, T. and Miyatake, T.: Developmental changes of myelinassociated glycoprotein in rat brain: study on experimental hyperphenylalanemia, Neurochem Res., **12**: 459~463, 1987.

(平成元年4月7日受付)