

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	藤原 秀元
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第764号
学位授与の日付	平成29年9月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	3-FDG を用いた ^{19}F MRI Adiabatic Fast Spin Echo 法の開発とアルツハイマー病遺伝子改変マウスの脳糖代謝測定への応用.
論文審査委員	主査 教授 五十嵐 博中 副査 教授 池内 健 副査 教授 藤井 幸彦

博士論文の要旨

【背景と目的】生体組織の糖代謝測定法として、 ^{18}F 2-FDG (2-fluoro-2-deoxy-D-glucose) を用いた Positron Emission Tomography (PET) が確立されている。一方、磁気共鳴イメージング (MRI) は放射線を用いず、非侵襲的に生体の形態・機能を見ることが出来る優れた画像法である。今回、糖代謝イメージングを目的として、3-FDG (3-fluoro-3-deoxy-D-glucose) を用いた ^{19}F MRI を開発、正常マウスとアルツハイマー病遺伝子改変マウスに応用した。

【方法】実験は 7T 実験用磁気共鳴装置を使用し、 ^{19}F 3-FDG ファントムを用いて、パルスシーケンスの作成・調整を行った。この測定法を用い、3-FDG を C57BL/6 正常マウスに経静脈的投与し、 ^{19}F MRI の測定をおこなった。得られた raw data は Matlab 上で自作のプログラムを用いて処理し、イメージ処理を最適化した。ついで、7ヶ月齢雄のアルツハイマー病遺伝子改変マウス (5XFAD) と正常マウス (C57BL/6) (各 $n=5$) に対して ^{19}F 3-FDG MRI を施行、 β 3-FDG を目的分子としたイメージングの関心領域の解析を行い、大脳皮質、基底核、嗅脳の対小脳比を算出し比較検討を行った。さらに両マウス (各 $n=5$) に対して ^{19}F 3-FDG MR spectroscopic imaging (MRSI) にて、3-FDG およびその代謝物 (3-FD sorbitol) を同時測定し、3-FDG の代謝経路としてのポリオール経路の酵素 (Aldose reductase) 活性を比較した。

【結果】バンド幅 420Hz の Gaussian pulse による β 3-FDG の選択的励起、hyperbolic secant pulse によるスライス選択、echo signal の保持のため BIR4 adiabatic pulse による multi echo 採取をおこなう adiabatic fast spin echo 法を開発した。Gaussian kernel を k-space に乗じ zero filling を行ったのちに離散フーリエ変換を行うことでイメージを最適化した。5XFAD マウスと正常マウスとの ^{19}F 3-FDG MRI における対小脳比の相対信号の比較では、5XFAD マウスの大脳皮質で正常マウスよりも有意に高値であった。 ^{19}F 3-FDG MRSI では、Aldose reductase 活性を示す Sorbitol index に 5XFAD マウスと正常マウス間で有意差は認めなかった。

【考察】 ^{19}F は ^1H に次いで高い測定感度を得られる。また通常は生体には含まれないため、バックグラウンドに妨害されず測定が可能である。2-FDG はヘキソキナーゼ親和性が高いため、PET に比較して比較的多量のトレーサーが必要となる MRI においては、その毒性が問題となる可能性がある。これに対し、3-FDG は、

ヘキソキナーゼ親和性が2-FDGよりも低く、毒性はほとんどみられず、また aldose reductase の基質となり、ポリオール経路へと流入する性質をもつ。ポリオール経路は、主に脳、水晶体、精巣において存在し、細胞内でグルコースが相対的に過剰な病態で活性化される可能性が示唆されている。今回用いた 5XFAD, 7ヶ月齢はアルツハイマー病(AD)モデルマウスとしては比較的病初期と考えられる。生後 6~12ヶ月の ADモデルマウスに対する 2-FDG PET 研究では、脳糖代謝の上昇が報告されており、アミロイドプラーク周囲のグリオシスや炎症がその原因である可能性がある。さらに、AD 病初期においては、GABA 作動性抑制性介在ニューロンの障害などにより神経過活動がみられるとの報告も多く、神経過活動による ATP の需要増加が糖摂取率上昇、解糖系亢進の一因である可能性がある。

【結論】 3-FDG を用いた ^{19}F MRI adiabatic fast spin echo 法を脳糖代謝イメージングとしてマウス脳に応用した。 ^{19}F 3-FDG MRI で、7ヶ月齢の 5XFAD マウス的大脑皮質では、相対的に β 3-FDG の取り込みが上昇していることが示された。この時、 ^{19}F 3-FDG MRSI ではポリオール経路の亢進は認められなかった。以上より β 3-FDG の取り込み上昇は、解糖系の亢進を示唆している可能性が考えられた。

審査結果の要旨

脳における放射性同位元素を用いる必要のない糖代謝イメージングを目的として、3-FDG (3-fluoro-3-deoxy-D-glucose)を用いた ^{19}F MRI を開発、正常マウスとアルツハイマー病遺伝子改変マウスに応用した論文である。

筆者はまず ^{19}F -3-FDG1 イメージングに特化した MRI 取得のパルスシーケンスの作成および画像化の手法の確立を行い、ついで、7ヶ月齢雄のアルツハイマー病遺伝子改変マウス (5XFAD) と正常マウス (C57BL/6) (各 n=5) に対して ^{19}F 3-FDG MRI を施行、 β 3-FDG を目的分子としたイメージングの関心領域の解析を行い、大腦皮質、基底核、嗅脳の小脳比を算出し比較検討を行った。さらに両マウス(各 n=5) に対して ^{19}F 3-FDG MR spectroscopic imaging (MRSI) にて、3-FDG およびその代謝物(3-FD sorbitol)を同時測定し、3-FDG の代謝経路としてのポリオール経路の酵素(Aldose reductase)活性を比較した。

その結果 5XFAD マウスと正常マウスとの ^{19}F 3-FDG MRI における小脳比の相対信号の比較では、5XFAD マウス的大脑皮質で正常マウスよりも有意に高値であった。 ^{19}F 3-FDG MRSI では、Aldose reductase 活性を示す Sorbitol index に 5XFAD マウスと正常マウス間で有意差は認めなかった。

これらの結果はポジトロン CT などの高コストかつ放射性同位元素を用いずに脳、さらには全身の糖代謝マップを MRI にて取得できる可能性を切り開いた物であり、博士課程論文として妥当であると判断した。