

放射線照射による実験腫瘍の³¹P-MRSの変化： 特に腫瘍組織酸素分圧との関連について

合田文則¹， 高島 均¹， 田邊正忠¹， 田中 聰²

¹香川医科大学放射線医学教室

²香川医科大学第一外科学教室

緒 言

腫瘍は成長と共に腫瘍組織の低酸素化・解糖系優位の代謝経路への移行が起こる。しかし腫瘍細胞では盛んに細胞分裂が行われている。これは腫瘍細胞の嫌気性解糖能力が高いためである。一方腫瘍細胞はTCA回路の酵素やそれに関連した呼吸鎖の電子伝達系も完全に揃っており好気性代謝も行える能力がある。放射線照射により腫瘍縮小が起こる以前にこれらの生化学的代謝過程に変化が生じると予想され、これを非侵襲的に観察することは腫瘍の放射線治療を考える上で重要で、これらに関連したリン代謝が測定できる *in-vivo* ³¹P-MRS は非常に有用な手段である。

³¹P-MRS の情報が放射線治療効果の有用な先行指標となるかについての多くの報告^{1)~7),17)}がみられるが、放射線照射前後の高エネルギーリン酸代謝と腫瘍組織酸素分圧の関連について腫瘍に直接、酸素電極を刺入して測定した腫瘍組織酸素分圧を測定し検討した報告は未だない。また照射直後より短時間のリン代謝の変動に着目した報告も少なく評価も一定していない。

私共は腫瘍の発育に伴う³¹P-MRSの変化と

pH、腫瘍組織酸素分圧の関連、測定条件などに関して検討し既に報告⁸⁾した。今回、好気性代謝と嫌気性代謝の両方が行われている移植後10日目のMM 16移植腫瘍に40 Gyの照射を行い、放射線照射前後の³¹P-MRSを経時的に測定し、放射線照射後の³¹P-MRSの変化と腫瘍組織酸素分圧及び³¹P-MRSの変化と病理組織学所見の関連について検討した。

実験材料及び方法

1) 実験動物

動物はクラレより入手した6週令のC 3 H マウス (メス 体重30~50 g) を用いた。

2) 実験腫瘍

murine mammary 16 adenocarcinoma ascites cells, を用いC 3 H マウスの大腿部皮下に 1.0×10^6 個を移植し固形腫瘍(以下MM 16腫瘍)として実験に使用した。

3) 放射線装置および方法

X線(4 MV linear accelerator : Toshiba Corporation)を用い移植後10日目のC 3 H マウスをペントバルビタール麻酔下(ネンプタール50 mg/kg)にて四肢を固定し腫瘍部に1回全量40 Gyの放射線照射を行った。

キーワード ³¹P-MRS, tumor tissue oxygen tension, neoplasma, radiation therapy

4) ³¹P-MRS 測定装置

BEM-250/80 NMR system 2 T (Otsuka Electronics, LTD.) にて C3H マウスをペントバルビタール麻酔下で径 2cm のサーフェスコイルを用いて測定した。pH は無機リン (Pi) の化学シフト (δ) より求めた。測定条件は³¹P-MRS 共鳴周波数 34.5 MHz 観測帯域 3000 Hz サンプルポイント数 2048 パルス幅 0.025 ms 繰り返し時間 (TR) 5.0 s 積算回数 (AVE) 200 回にて測定した。

5) 組織酸素分圧計

使用装置は POG-202b (Unique Medical Co., LTD.) で電極はクラークタイプ UOE 307 a を用いた⁹⁾。測定方法及び原理の詳細は既に報告したので省略した⁸⁾。

方 法

実験腫瘍の腫瘍径と³¹P-MRS 及び腫瘍組織酸素分圧は移植後 21 日まで測定した。移植後 10 日目に無作為に 2 つの群に分け、A 群 (N=14) は腫瘍部に 1 回全量 40 Gy の放射線照射を行い³¹P-MRS 及び腫瘍組織酸素分圧を照射前及び直後から経時的に測定した。B 群 (N=12) は対照群 (非照射群) とした。

A 群は照射後 10 日目に腫瘍縮小率が 50% 以上か未滿かにより A 群をさらに 2 つの群に分け 50% 以上を A-1 群 (N=8), 50% 未滿を A-2 群 (N=6) とした。

³¹P-MRS の検討項目は 1) PME/Total, 2) Pi/Total, 3) PDE/Total, 4) PCr/Total, 5) ATP/Total, 6) PCr/Pi, 7) PCr/ATP, 8) PME/ATP, 9) PDE/ATP, 10) PME/PDE, 11) PME/Pi, 12) PDE/Pi, 13) Pi/ATP, 14) Pi/(PCr+ATP) の 14 パラメーター及び pH とした。データの解析は照射の各項目におよぼす影響をみるために A 群 (照射群) と B 群 (非照射群) の 2 群比較を T 検定により

行いさらに A 群での照射の効果を経時的に評価するために 1 標本 repeated measurements の分散分析を 1) 照射前, 直後, 1 時間後, 3 時間後, 6 時間後と 2) 照射前, 1 日後, 2 日後, 3 日後, 5 日後, 10 日後に分けて行った。また治療効果判定は、A-1 群 (治療効果群) と A-2 群 (治療非効果群) の 2 群比較を T 検定にて行った。なお Total (Total content) はすべてのピーク面積の総和とし ATP は β-ATP のピークを用いた。

病理組織標本は照射前, 照射 6 時間後, 1 日後, 5 日後にヘマトキシリン・エオジン染色法にて作製した。

結 果

³¹P-MRS の変化

Fig. 1 に放射線照射後の代表的な³¹P-MRS のスペクトルの変化を示した。放射線照射 6 時間後をピークとする一過性の Pi の上昇, PCr の低下がみられ, 24 時間後回復し, その後 PME, PDE, Pi は低下, PCr, ATP は上昇する傾向

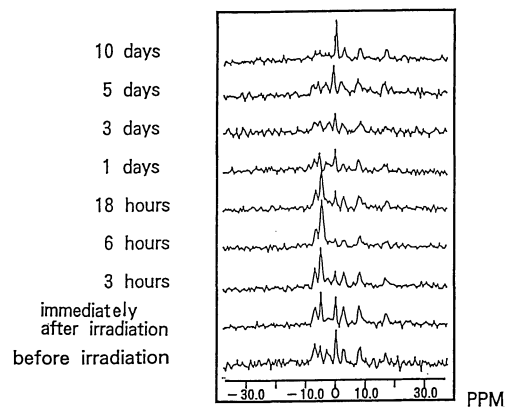


Fig. 1. The changes on ³¹P-spectra of MM16 tumors after irradiation

を認めた (Fig. 2).

治療効果では A 群すべてに発育遅延などなんらかの治療効果を認めた。検討した項目では A 群と B 群を比較したところ、照射 5 日後及び 10 日後にて PCr/Total, ATP/Total, PCr/Pi, PDE/Pi, pH は A 群に高値, PME/Total, Pi/Total, PDE/Total, PME/ATP, PDE/ATP, Pi/ATP, Pi/ (PCr+ATP) は A 群に低値で両群間に統計的有意差がみられた ($P < 0.01$).

A 群の 1 標本分散分析による照射効果の経時的評価では、照射 6 時間後に PME/Total, Pi/Total, PME/PDE, PME/ATP, Pi/ATP, Pi/ (PCr+ATP) の上昇を認め PDE/Total, PCr/Total, ATP/Total, PCr/Pi, pH の低下を認めた。24 時間以後の変化では Pi/Total, Pi/ATP, Pi/ (ATP+PCr) は減少し PCr/Pi は有意に上昇した (すべて $P < 0.01$).

A-1 群と A-2 群の主なパラメーターの経時変化を Table 1 に示した。照射前及び照射直後

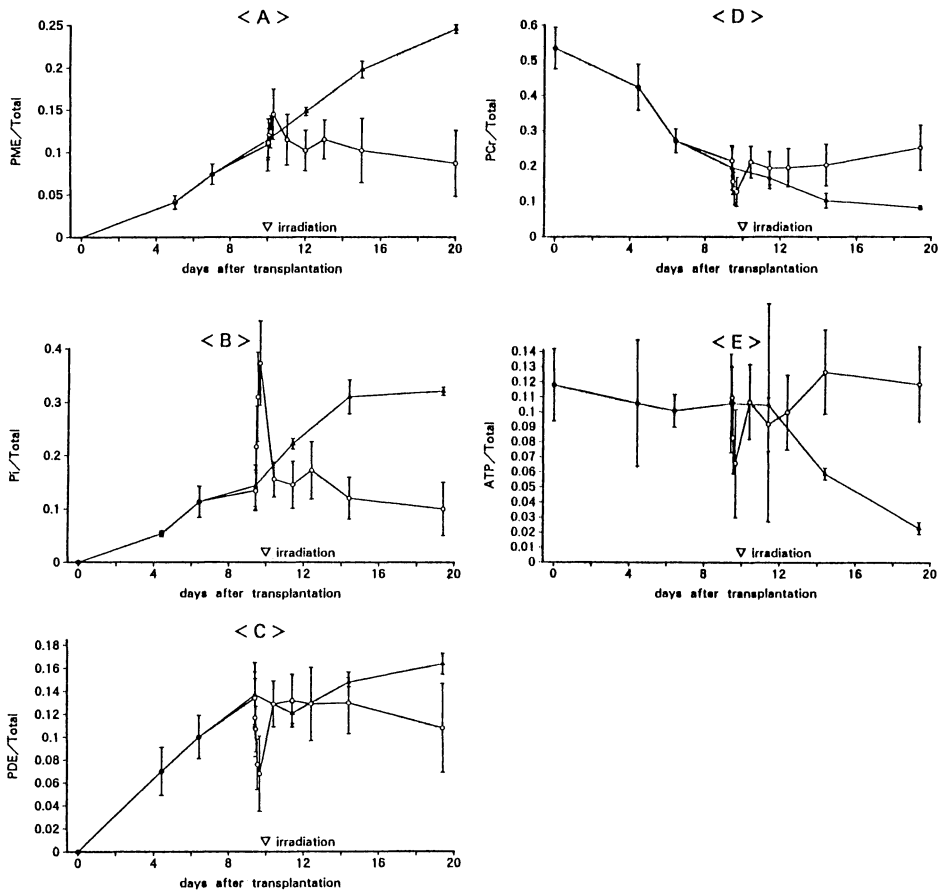


Fig. 2. The changes of metabolite ratios, PME/Total (A), Pi/Total (B), PDE/Total (C), PCr/Total (D), ATP/Total (E) of MM16 tumors transplanted C3H mice show means \pm SD. Open circles show irradiation group, and closed circles show control group.

Table 1. The change of metabolite ratios on MM16 tumors after irradiation

A-1 vs A-2 *P<0.05 **P<0.01

A-1 群	PME/Total	Pi/Total	PDE/Total	PCr/Total	ATP/Total	PCr/Pi	PME/PDE
前	0.109 ± 0.037	0.135 ± 0.024	0.131 ± 0.017	0.227 ± 0.031	0.093 ± 0.021	1.749 ± 0.465	0.854 ± 0.318
直後	0.109 ± 0.019	0.128 ± 0.043	0.104 ± 0.035	0.232 ± 0.036	0.114 ± 0.031	2.076 ± 0.826	1.154 ± 0.388
6時間	0.151 ± 0.033	0.498 ± 0.141 ^{##}	0.045 ± 0.022 ^{##}	0.082 ± 0.038 ^{##}	0.040 ± 0.028 ^{##}	0.191 ± 0.099 ^{##}	3.092 ± 1.132 ^{##}
1日	0.094 ± 0.015 ^{##}	0.149 ± 0.038	0.129 ± 0.015	0.237 ± 0.053 ^{##}	0.110 ± 0.033	1.799 ± 0.855	0.735 ± 0.109 ^{##}
3日	0.102 ± 0.021 ^{##}	0.156 ± 0.052	0.124 ± 0.035	0.239 ± 0.044 ^{##}	0.092 ± 0.030	1.848 ± 1.114	0.970 ± 0.611
5日	0.078 ± 0.032 ^{##}	0.099 ± 0.038 ^{##}	0.114 ± 0.020 ^{##}	0.242 ± 0.070 ^{##}	0.133 ± 0.034	3.049 ± 1.790 ^{##}	0.714 ± 0.351
10日	0.054 ± 0.017 ^{##}	0.069 ± 0.029 ^{##}	0.080 ± 0.029 ^{##}	0.327 ± 0.072 ^{##}	0.129 ± 0.030	5.803 ± 3.124 ^{##}	0.783 ± 0.327

A-2 群	PME/Total	Pi/Total	PDE/Total	PCr/Total	ATP/Total	PCr/Pi	PME/PDE
前	0.110 ± 0.010	0.134 ± 0.055	0.137 ± 0.031	0.198 ± 0.042	0.122 ± 0.041	1.684 ± 0.673	0.832 ± 0.194
直後	0.114 ± 0.015	0.142 ± 0.018	0.132 ± 0.024	0.195 ± 0.031	0.114 ± 0.013	1.407 ± 0.332	0.881 ± 0.143
6時間	0.137 ± 0.025	0.223 ± 0.075	0.095 ± 0.022	0.179 ± 0.036	0.095 ± 0.020	0.922 ± 0.379	1.611 ± 0.786
1日	0.140 ± 0.026	0.165 ± 0.024	0.129 ± 0.025	0.179 ± 0.014	0.103 ± 0.010	1.114 ± 0.230	1.103 ± 0.156
3日	0.130 ± 0.016	0.192 ± 0.051	0.135 ± 0.027	0.143 ± 0.041	0.110 ± 0.013	0.863 ± 0.452	1.002 ± 0.258
5日	0.131 ± 0.023	0.147 ± 0.021	0.150 ± 0.019	0.158 ± 0.029	0.119 ± 0.018	1.098 ± 0.268	0.877 ± 0.131
10日	0.125 ± 0.014	0.138 ± 0.045	0.140 ± 0.020	0.165 ± 0.027	0.107 ± 0.011	1.400 ± 0.703	0.916 ± 0.184

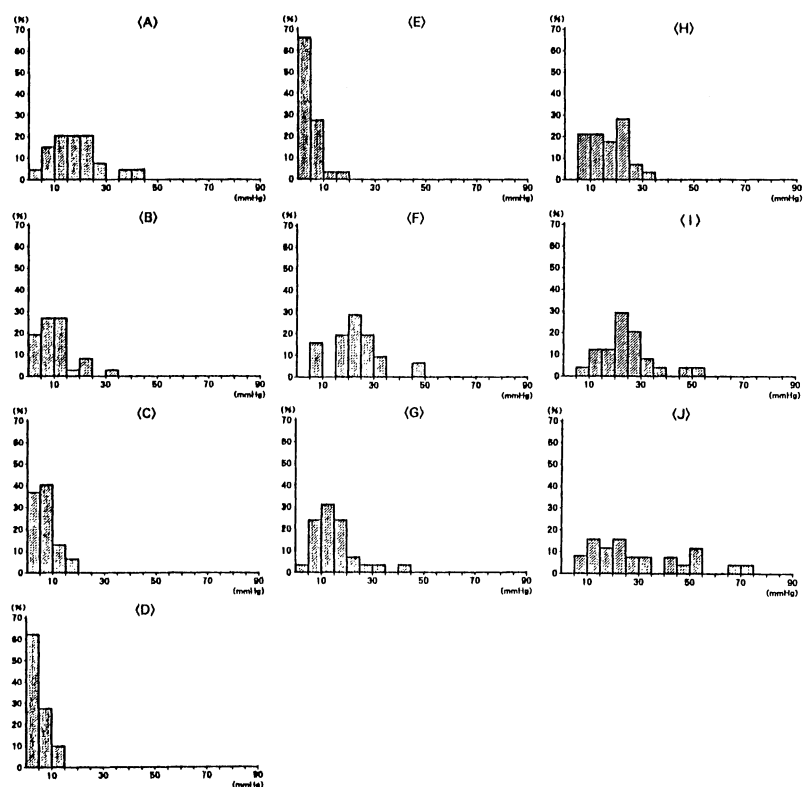


Fig. 3. Frequency distributions of measured tumor pO₂ values before irradiation (A), immediately after irradiation (B), 1 hour (C), 3 hours (D), 6 hours (E), 1 day (F), 2 days (G), 3 days (H), 5 days (I), 10 days (J).

では両者に有意な差はなかったが、照射6時間後にてPi/Total, PME/PDEは、A-1群で有意に高値でありPCr/Total, PDE/Total, ATP/Total, PCr/Pi, pHは有意に低値であった。照射24時間後ではPME/TotalはA-1群で低値, PCr/Totalは有意に高値であった。5日以後A-1群はPME/Total, Pi/Total, PDE/Totalは低値, PCr/Total, PCr/Piは有意に高値であった。

腫瘍組織酸素分圧の変化

腫瘍組織酸素分圧は照射前は3 mmHgから42 mmHgのばらつきがあり中央値は18 mmHgであった。照射直後より低下し照射後3時間から6時間においてほぼ5 mmHg以下となったが24時間にて中央値は10 mmHg以上まで回復しその後上昇した (Fig. 3)。

³¹P-MRS と腫瘍組織酸素分圧

放射線照射後のPCr/Piの変化は、腫瘍組織酸素分圧の変化と相似して推移した (Fig. 4)。腫瘍組織酸素分圧及びPCr/Piの変化は、共に照射後3時間から6時間において低下し、24時間にて照射前値まで回復しその後上昇した。

病理組織学的変化 (Fig.5-a, b, c, d)

照射前の腫瘍組織は viable cancer cells が皮下より筋肉組織内部にかけて expansive に増殖していた。腫瘍の中心部には壊死巣を認めた。照射6時間後では照射前と比較して大きな変化を認めなかった。照射1日後にても腫瘍組織の壊死部分の広さは照射前の腫瘍組織とほとんど差を認めなかった。しかし腫瘍細胞は細胞質及び核の空胞変性を示すものが多くなり少数であるが多核巨核細胞の出現が認められた。照射5日後では腫瘍組織の中心部は広範囲に変性壊死に陥り、その周囲に残存した腫瘍細胞の大部分は多核巨細胞に変化し、細胞質の著明な空胞変性を示した。また核破片を貪食する組織球の出現や多形核白血球の浸出がみられた。照射前のような規則的で充実性増殖を示す腫瘍細胞は、まったく認められなかった。

浮腫は全経過を通して周囲組織に、ほとんど認めなかった。

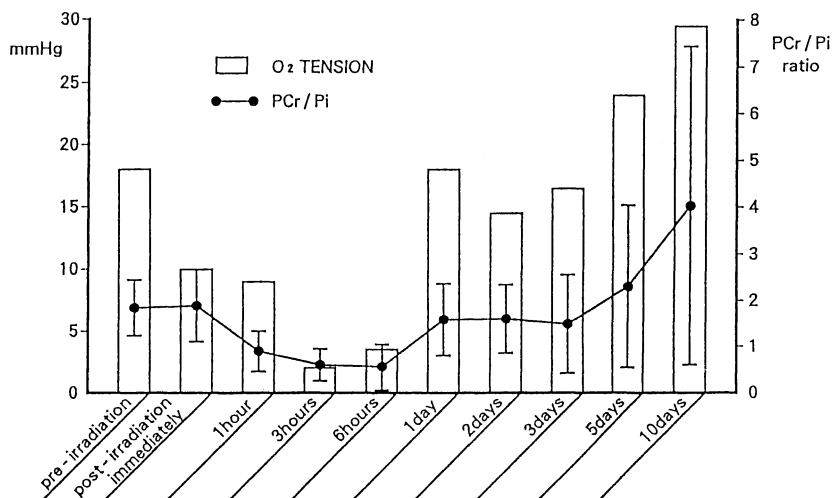


Fig. 4. The changes of pO₂ values (median) and PCr/Pi ratio (means±SD) in MM16 tumors after irradiation.

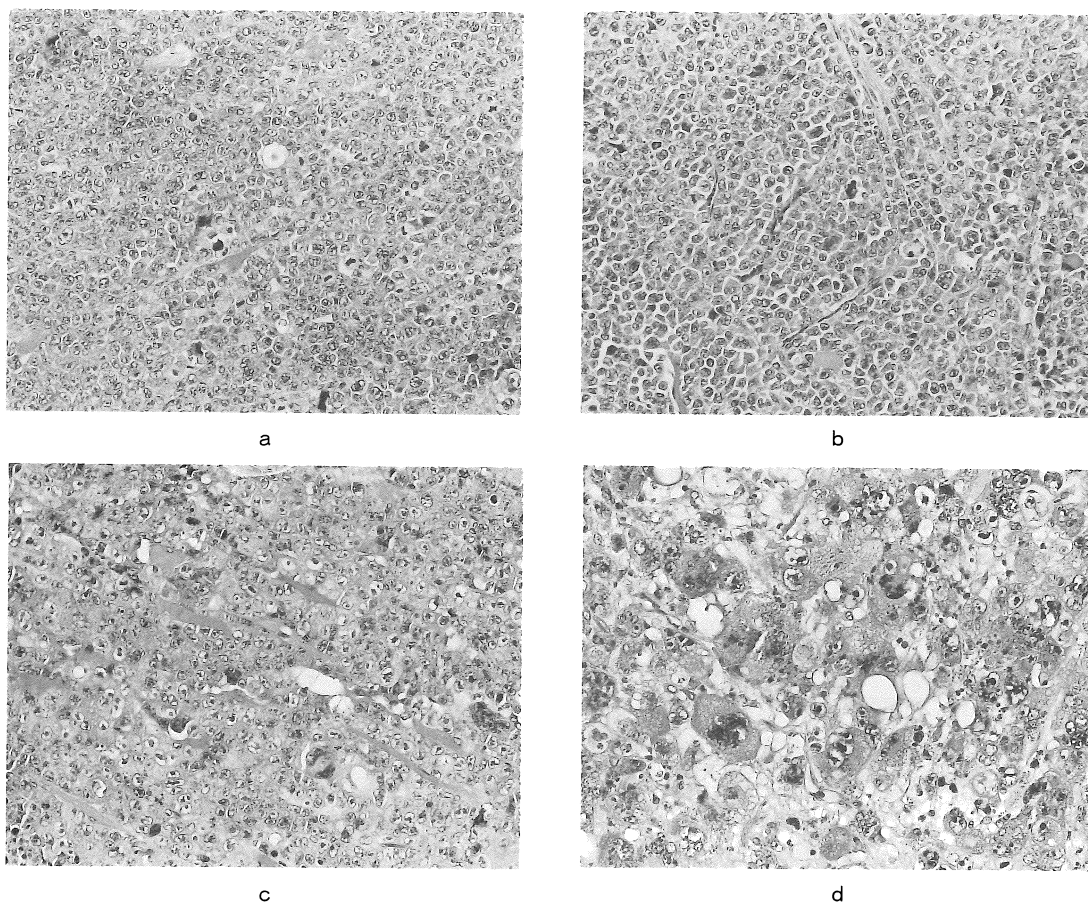


Fig.5. Histological changes of MM16 tumors after irradiation. 6 hours after irradiation, there were no histological changes and 1 day after irradiation, histological changes began to be recognized 5 days after irradiation, these changes became more prominent.

a ; Pre-irradiation (original magnification 3.3×10)

b ; 6 hours after irradiation (original magnification 3.3×10)

c ; 1 day after irradiation (original magnification 3.3×10) : Necrotic area of tumor was not increased, but hydropic degeneration of nucleus and cytoplasm were recognized in many tumor cells. Small number of multinucleated giant cells were observed.

d ; 5 days after irradiation (original magnification 3.3×10) : Necrosis was increased in central area of the tumor. Tumor cells of peripheral parts showed effective response of irradiation. Most of tumor cells became multinucleated giant cells and showed hydropic degeneration of cytoplasm.

考 察

放射線照射後の³¹P-MRSの変化についていくつかの研究報告^{1)~7)}がある。高エネルギーリン酸代謝について Sijens ら^{1),2)}は murine mammary carcinoma NU-82 を用いて 10 Gy と 20 Gy を照射し 10 Gy の照射では ATP/Pi は 8 時間後に上昇, 26 時間後, 47 時間後に低下し 20 Gy の照射では ATP/Pi は徐々に低下し, 47 時間後には照射前の 45% まで低下したと報告している。一方 Evanochko や T. C. Ng, ら^{3)~5)}は mammary 16/C adenocarcinoma に 14 Gy の照射を行い, 直後より PCr の消失, その後腫瘍縮小に伴い PCr は上昇したと報告している。Koutcher ら⁶⁾は C 3 H fibrosarcoma を腫瘍体積から 250 mm³ 以下と 650-1000 mm³ の 2 群に分け 70-100 Gy の照射を行い照射後 44 時間にて 650-1000 mm³ において PCr/Pi の上昇が認められたと報告している。実験腫瘍の種類, 腫瘍発育の時期と照射のタイミング, 照射線量, 照射後の³¹P-MRS 測定時間など報告に違いがあり, その結果は必ずしも一致しないが, Rofstad⁷⁾は文献的に諸家の報告まとめて大略, 放射線照射後の変化として pH, PCr, ATP の上昇と PME, Pi の減少をあげている。私共の結果においても照射後 2 相性の変化を示した。照射後 3 時間から 6 時間にて, Pi の急激な上昇及び PCr, ATP の低下を認め 24 時間後にほぼ前値に回復し, それ以後 Pi は減少し PCr/Pi は上昇した。また腫瘍組織酸素分圧は照射後一過性に低下し照射後 3 時間から 6 時間にてほぼ 5 mmHg 以下となったが, 24 時間後に中央値は 10 mmHg 以上まで回復しその後上昇した。腫瘍増大に伴う PCr/Pi の変化は既に報告⁸⁾したが, 放射線照射後も PCr/Pi は腫瘍組織酸素分圧と相似して推移した。つまり腫瘍組織では照射後早期になんらかの機序により低酸素状態に陥り, 主に好気性代謝が障害されたために PCr/Pi の低下し, 24 時間以後腫瘍組織酸素分圧が再上昇し主として好気性代謝も回復したために PCr/Pi の上昇をみた

のではないかと推定した。放射線照射後の早期の変化について Evanochko ら⁴⁾はミトコンドリア膜の一時的な障害及び腫瘍内血管の一時的な障害によると述べており, これらと PCr/Pi と腫瘍組織酸素分圧の低下は関係しているものと推定される。

一方再酸素化について Thomlinson (1968)¹⁰⁾が RIB 5 線維肉腫 (ラット) で Howes (1968)¹¹⁾が乳癌 (マウス) で放射線照射後の変化について報告して以来, 放射線の効果を左右するものとして低酸素化と同様再酸素化が重要な因子であると考えられている。再酸素化のメカニズムとして主に 3 つの説にまとめることができる。Peterson¹²⁾らは照射の直接・間接作用により細胞死が起こり腫瘍細胞の数が減少するためと報告し, Constable¹³⁾, Clement¹⁴⁾らは照射により腫瘍細胞の酸素利用が障害されることに基因するとしている。さらに Kallman¹⁵⁾, Emami¹⁶⁾らは照射後腫瘍組織の血流が改善すためと報告し, Gillan ら¹⁷⁾は, RIF-1 腫瘍に 2 Gy から 20 Gy までの照射を行い照射線量が大きいほど照射後 1 日以後の腫瘍組織血流量が増加し, 照射後壊死が増加しているにもかかわらず腫瘍組織血流量が増加するために Pi は上昇しないと述べている。本実験でも放射線照射後の 24 時間にて再酸素化が認められ, 腫瘍の高エネルギーリン酸代謝に影響していると考えられた。

PCr/Pi の変化が腫瘍組織酸素分圧の変化と相似して変動していることは, PCr/Pi を指標として放射線照射後の再酸素化の時期が推定でき, 放射線の多分割照射の再照射時期の決定に役立つと考えられた。

放射線照射後のリン脂質代謝の変化では, PME, PDE のピークが単一物質よりなっていないため評価は難しいが, 照射後 6 時間をピークとする一過性の PME/PDE の上昇 ($P < 0.01$) がみられ 24 時間以内に前値より低下した。また PME/Total, PDE/Total は 24 時間以後の変化では照射前間に有意差を認めないが非照射

群と比較して有意に小さかった ($P < 0.01$)。照射後の早期の相対的な PME の上昇及び PDE の低下の機序は不明だが、放射線照射によるフリーラジカルにより、あるいは照射後の hypoxia のためリン脂質代謝が障害されることなどの可能性が考えられた。また 24 時間以後は治療効果に伴い細胞膜の産生が低下するため PME, PDE 共に低下したものと考えられた。

病理組織学的には照射 6 時間後でほとんど変化は認めず 1 日以後照射による形態学的変化が出現しはじめ 5 日後にはその変化は顕著となった。一方 ³¹P-MRS ではすでに照射 6 時間後にて PCr/Pi の低下, PME/PDE の上昇が認められた。照射 24 時間以後では Pi, PME, PDE の低下 PCr, ATP の上昇を認め、しかも A-2 群に比べ A-1 群 (治療効果群) により著明に認められた (すべて $P < 0.01$)。照射後 5 日目以後は腫瘍縮小を伴っておりその解釈に注意が必要であるが、³¹P-MRS を用いれば腫瘍縮小以前に放射線照射後の変化を早期より捉えることができ、また病理組織学的変化が認められる以前に治療効果を予測可能であると考えられた。

結 語

³¹P-MRS による PCr/Pi の変動は腫瘍組織酸素分圧を反映しており放射線照射後の再酸素化の時期の指標となると考えられた。また ³¹P-MRS の変化は病理組織学的変化よりも早期に認められ治療効果判定の先行指標として用いることができると考えられた。すなわち放射線照射後の治療効果が期待できる有用な ³¹P-MRS の先行指標として

- 1) 照射 6 時間における PCr/Pi の低下, PME/PDE の上昇。
 - 2) 照射 24 時間以後では Pi, PME, PDE の低下, PCr, ATP の上昇。
- が考えられた。*in vivo* ³¹P-MRS により放射線照射後 (特に早期) の変化を非侵襲的・経時的に観測することは治療方針及び治療効果判定に寄

与すると考えられた。

稿を終えるにあたり御校閲戴いた香川医科大学学生化学教室市川佳幸教授に深謝しますとともに病理所見について御懇篤なるご指導をいただいた香川医科大学第 1 病理学教室小林省二助教授に深甚の謝意を表します。

なお本研究の一部は文部省科学研究費補助金 (一般研究 C 02807103) の交付を受けた。

本論文の要旨は SMRM (Society of Magnetic Resonance in Medicine) 第 9 回大会 (1990, New York) において発表した。

文 献

- 1) P. E. Sijens, W. M. M. J. Bovee, D. Seijkens, : *In vivo* ³¹P nuclear magnetic resonance study of the response of a murine mammary tumors to different doses of γ -radiation. *Cancer Res*, 46 : 1427-1432, 1986
- 2) P. E. Sijens, W. M. M. J. Bovee, D. Seijkens, : Murine mammary tumor response to hyperthermia and radiotherapy evaluated by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Cancer Res*, 47: 6467-6473, 1987
- 3) T. C. Ng, W. T. Evanochko, R. N. Hiramoto, et al. : ³¹P NMR spectroscopy of *in vivo* tumors. *J Mag Res*, 49 : 271-296, 1982
- 4) W. T. Evanochko, T. C. Ng, M. B. Lilly, et al. : *In vivo* ³¹P NMR study of metabolism of murine mammary 16/C adenocarcinoma and its response to chemotherapy, X-radiation and hyperthermia. *Proc Natl Acad Sci*, 80 : 334-338, 1983
- 5) W. T. Evanochko, T. C. Ng, J. D. Glickson, : Application of *in vivo* NMR spectroscopy to cancer. *Magn Reson Med*, 1 : 508-534, 1984
- 6) J. A. Koutcher, P. Okunieff, L. Neuringer, : Size dependent changes in tumor phosphate metabolism after radiation therapy as detected by ³¹P NMR spectroscopy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 13 : 1851-1855, 1987
- 7) E. K. Rofatad : NMR spectroscopy in prediction and monitoring of radiation response of tumours *in vivo*, *Into J Radiat Biol*, 57 : 1-5, 1990

- 8) 合田文則, 高島 均, 田邊正忠, 他: 実験腫瘍における放射線照射後の ^{31}P -MRS と腫瘍組織酸素分圧について. 日磁医誌, 10 Suppl 1 : 357, 1990
- 9) 萩原文二, 小山富康: 電極法による酸素測定. 講談社東京, 1977, p1-39, p76-91
- 10) R. H. Thomlinson : Change of oxygenation in tumors in relation to irradiation. *Front Radiat Ther Oncol*, 3 : 109-121, 1968
- 11) A. E. Howers : An estimation of changes in the proportion and absolute numbers of hypoxic cells after irradiation of transplanted C3H mouse mammary tumors, *Br J Radiol*, 42 : 441-447, 1968
- 12) H. I. Peterson, I. Appelgren, Kjartansson, et al.: Oxygen tension and prediction of the radiation response. Polarographic study in human breast cancer. *Neoplasma*, 29 : 669, 1982
- 13) T. B. Constable : The effect of irradiation on the oxygen removal rate of the SSB1a rat fibrosarcoma. *Europ J Cancer*, 12 : 963, 1976
- 14) J. J. Clement, C. W. Song, T. T. Sand : Tumor cell respiration following irradiation. *Radiology*, 126: 507, 1978
- 15) R. F. Kallman : The phenomenon of reoxygenation and its implications for fractionated radiotherapy. *Radiology*, 105 : 135 ; 1972
- 16) B. Emami, R. K. Ten Haken, G. H. Nussbaum et al. : Effect of single-dose irradiation on tumor blood flow studied by ^{15}O decay after photon activation in situ. *Radiology*, 141 : 207, 1981
- 17) M. T. Gillian, M. B. Zaver, R. G. M. B. John, et al.: Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and blood perfusion of the RIF-1 tumor following X-irradiation, *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 16 : 155-164, 1989

^{31}P -MRS Studies of the Changes in Tumor Phosphate Metabolism after Irradiation —Compared with Tumor Tissue Oxygen Tension—

Fuminori GOHDA¹, Hitoshi TAKASHIMA¹, Masatada TANABE¹,
Satoshi TANAKA²

¹Department of Radiology, ²1st Department of Surgery, Kagawa Medical School
1750-1, Miki-cho, Kita-gum, Kagawa 761-07

^{31}P -MRS were obtained from the MM16 tumor in C3H mice. After irradiation (40Gy), the ratios of PME and Pi to total markedly increased and the ratios of PDE, PCr and ATP to total decreased immediately. 24 hours later, the ratios of PME, Pi and PDE, to total increased, and the ratios of PCr and ATP to total decreased.

In good response tumors to irradiation, 1) PCr/Pi ratio decreased, and PME/PDE ratio increased on 6 hours after irradiation significantly ($p < 0.01$). 2) The ratios of Pi, PME and PDE to total decreased, and the ratios of PCr and ATP to total increased 24 hours later after irradiation significantly ($p < 0.01$). These parameters' changes were recognized before histological changes. Hence, these parameters could be used as indicators for the tumor response to radiotherapy in early time. The changes of O_2 tension seemed to be related to the changes of PCr/Pi ratio. So, the PCr/Pi ratio could be used as an indicator for the time of re-oxygenation.