

# 酸素代謝速度計測に向けたマウス $^{17}\text{O}$ MRI 計測—第 2 報— [大会長賞記録]

植崎美智子<sup>1</sup>, 金沢洋子<sup>1</sup>, 小池幸子<sup>2</sup>, 安藤興一<sup>2</sup>,  
池平博夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター先端生体計測研究グループ  
<sup>2</sup>同重粒子医科学センター粒子線生物研究グループ

## はじめに

局所血流や酸素代謝速度は、生理的機能や病態の評価において重要な情報を与えるものであり、 $\text{H}_2^{15}\text{O}$  や  $^{15}\text{O}_2$  ガスを用いた  $^{15}\text{O}$ -PET による測定法が知られている。20 年ほど前から *in vivo*  $^{17}\text{O}$  MRI が局所血流や酸素代謝速度測定法として提案されていたが<sup>1)~3)</sup>,  $^{17}\text{O}$  核は低感度核であり、特に横緩和時間が短く *in vivo* での  $^{17}\text{O}$  直接画像測定は困難なため、主に  $^1\text{H}$  検出法が用いられた。その後、装置高磁場化や測定シーケンスの改善によって、いわゆる化学シフトイメージング (CSI), グラジエントエコー法や投影再構成法による  $^{17}\text{O}$ -MRI が成功しており直接の  $^{17}\text{O}$  観測が可能になってきた<sup>4),5)</sup>。本研究では腫瘍における酸素代謝モニタを目標とし、一般に利用しやすい高速撮像法を利用し、高磁場下  $^{17}\text{O}$  ガス吸入後代謝的に生成される水のみを定量的に評価する高感度  $^{17}\text{O}$ -MRI 測定法の確立を試みた。我々は昨 2006 年の第 34 回磁気共鳴医学会大会において  $^{17}\text{O}$  直接画像化法としては高速撮像法の中で fast imaging with steady precession (FISP) 法が最適であることを示し、マウス体内の天然存在比  $\text{H}_2^{17}\text{O}$  画像化を報告した<sup>6),7)</sup>。今回は FISP 法でとらえられる  $^{17}\text{O}$  信号の特性を検討した。またマウスに  $^{17}\text{O}$  濃縮水を投与し、*in vivo* における  $^{17}\text{O}$

画像の時間および空間分解能の検証、さらに  $^{17}\text{O}_2$  ガス吸入による信号変化追跡を試みた。

## 対象および方法

7T/400 mm/SS system (NIRS/KOBELCO/BRUKER) で、40 mm  $^1\text{H}$ - $^{17}\text{O}$  Litz coil (Doty Scientific) を用いて  $^{17}\text{O}$  MRS/MRI 測定を行った。水に加え、エタノール、n-プロパノールやエチレングリコールを用いて  $^{17}\text{O}$  スペクトルおよび TR と TE を変化させた画像測定を行い、検出率の検討を行った。担がんマウスあるいは健常マウス (25~30 g) に、ケタミン:キシラジン (1:12.5) 麻酔下 5% (v/v) の  $^{17}\text{O}$  を含む生理食塩水を 0.5 ml/30 g b.w. 尾静脈投与し、 $^{17}\text{O}$  MRI 画像を 5 秒/枚で撮像し信号強度変化追跡を試みた。また 40%  $^{17}\text{O}_2$  100 ml をマウスに吸入させ、 $^{17}\text{O}$  画像測定を行った。

## 結果と考察

### 1. ファントム実験

分子量が小さいエタノールでは、酸素原子あたりの信号強度は水に対しスペクトルで 80%, TE = 2.15 ms の画像では 65% であった。より分子量の大きい化合物においては分子サイズや粘度が増すにつれ、FID 法より FISP 画像では

キーワード  $^{17}\text{O}$ , oxygen consumption, mouse

信号検出率が急激に低下したが、この結果はそれぞれの条件化での  $T_2$  の変化によるとして妥当であった。また様々な実験条件で得た水の画像強度が水の  $T_1$ ,  $T_2$  実測値および式(1)<sup>8)</sup>で再現できた。この結果から、FID 法によって検出される <sup>17</sup>O 信号には水以外の生体内物質からの信号の寄与が無視できず、CSI-FID 法などでは <sup>17</sup>O<sub>2</sub> ガス吸入前の H<sub>2</sub><sup>17</sup>O 量を過剰評価する可能性があると考えられる。

$$S = M_0 \{ (1 - e^{-TR/T_1}) \sin \alpha / 1 - (e^{-TR/T_1} - e^{-TR/T_2}) \cos \alpha - e^{-TR/T_1} e^{-TR/T_2} \} e^{-TR/T_2^*} \dots\dots\dots (1)$$

2. *In vivo* 実験

FISP 法によりマウス体内での天然存在比 H<sub>2</sub><sup>17</sup>O の分布が、空間分解能 2.5 mm<sup>2</sup>, 測定時間 10 分で画像化できたが、5% <sup>17</sup>O 水投与による画像の信号強度上昇率は 4.0 ± 0.5 (n=8) であり、生体内の <sup>17</sup>O 量増加の見積もりと一致した。また TR や TE を変えて測定した信号強度は、ファントム実験と同様に理論値と実測値が一致しており、FISP 画像による定量的評価が可能であることが示された。5% <sup>17</sup>O 水投与後同じ 10 分の測定時間内で 1.25 mm<sup>2</sup> と空間分解能を向上させ、H<sub>2</sub><sup>17</sup>O 分布のより鮮明な画像を得ることができた。5% <sup>17</sup>O 水静注直後の全身への分布追跡は 5 秒/枚の時間分解能で十分な S/N で達成できたが、これは <sup>17</sup>O<sub>2</sub> ガス吸入時の変化追跡の必要条件を満たしていた。予備的に行ったガス吸入実験において <sup>17</sup>O<sub>2</sub> ガス吸入前の約 4 倍の信号強度上昇を FISP 画像でとらえることができた。本法が <sup>17</sup>O 吸入後生成される H<sub>2</sub><sup>17</sup>O 検出法として適していることが示された。

結 語

FISP 法による <sup>17</sup>O 画像は、<sup>17</sup>O<sub>2</sub> 吸入後に生成される H<sub>2</sub><sup>17</sup>O のみを測定対象とすることが示された。これは <sup>17</sup>O<sub>2</sub> ガス吸入による定量的な酸素代謝速度評価法として期待できる。

文 献

- 1) Arai T, Nakao S, Mori K, Ishimori K, Morishima I, Miyazawa T, Fritz-Zieroth B: Cerebral oxygen utilization analyzed by the use of oxygen-17 and its nuclear magnetic resonance. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169: 153-158
- 2) Pekar J, Ligeti L, Ruttner Z, Lyon RC, Sinnwell TM, Gelderen P, Fiat D, Moonen CTW, McLaughlin AC: *In vivo* measurement of cerebral oxygen consumption and blood flow using <sup>17</sup>O magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 1991; 21: 313-319
- 3) Arai T, Nakao S, Morikawa S, Inubushi T, Yokoi T, Shimizu K, Mori K: Measurement of local cerebral blood flow by magnetic resonance imaging: *in vivo* autoradiographic strategy using <sup>17</sup>O-labeled water. *Brain Res Bull* 1998; 45: 451-456
- 4) Zhu XH, Zhang Y, Tian RX, Lei H, Zhang N, Zhang X, Merkle H, Ugurbil K, Chen W. Development of <sup>17</sup>O NMR approach for fast imaging of cerebral metabolic rate of oxygen in rat brain at high field. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002; 99: 13194-13199
- 5) Fiat D, Hankiewicz J, Liu S, Trbovic S, Brint S: <sup>17</sup>O magnetic resonance imaging of the human brain. *Neuro Res* 2004; 26: 803-808
- 6) Narazaki M, Kanazawa Y, Koike S, Ando K, Ikehira H. <sup>17</sup>O imaging for the evaluation of physiological function in the tumor bearing mouse. *Proc ISMRM*, 2006; 3113
- 7) 榎崎美智子, 金沢洋子, 小池幸子, 安藤興一, 池平博夫: 酸素代謝速度計測に向けたマウス <sup>17</sup>O MRI 計測. *日磁医誌* 2006; 26(suppl): 246
- 8) Scheffler K, Henning J: Is TrueFISP a gradient-echo or a spin-echo sequence? *Magn Reson Med* 2003; 49: 395-397

## **$^{17}\text{O}$ Magnetic Resonance Imaging for Measuring Oxygen Consumption Rate in Mice [Presidential Award Proceedings]**

Michiko NARAZAKI<sup>1</sup>, Yoko KANAZAWA<sup>1</sup>, Sachiko KOIKE<sup>2</sup>,  
Koichi ANDO<sup>2</sup>, Hiroo IKEHIRA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Molecular Imaging Center*, <sup>2</sup>*Research Center for Charged Particle Therapy*,  
*National Institute of Radiological Sciences*  
4-9-1 Anagawa, Inage, Chiba, Chiba 263-8555

Oxygen consumption rate and blood flow are important parameters for the physiological and pathological evaluation of brain, myocardium, and tumors. The application of  $^{17}\text{O}$  magnetic resonance (MR) imaging has been proposed as a method for measuring regional blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen consumption. We developed a highly sensitive and quantitative  $^{17}\text{O}$  imaging method to detect metabolically generated  $\text{H}_2^{17}\text{O}$  after  $^{17}\text{O}_2$  inhalation using a commonly accessible pulse sequence to evaluate the oxygen consumption rate in each tissue. We investigated the relaxational feature of signals in  $^{17}\text{O}$  nuclear magnetic resonance and MR imaging to clarify the source of  $^{17}\text{O}$  signals *in vivo* using  $\text{H}_2\text{O}$  and various R-OH compounds. We demonstrated dynamic  $^{17}\text{O}$  imaging using  $^{17}\text{O}$  enriched saline in the tumor bearing mice and the preliminary  $^{17}\text{O}_2$  gas inhalation experiment.