

氏名(本籍)	ふじ 藤	もり 森	ひろ 広	ゆき 幸	(神奈川県)
学位の種類	博士(医学)				
学位記番号	博乙第1623号				
学位授与年月日	平成12年3月24日				
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当				
審査研究科	医学研究科				
学位論文題目	Proton T2 Relaxation of Cerebral Metabolites During Transient Global Ischemia in Rat Brain (ラット一過性前脳虚血における脳代謝物質のT2緩和の検討)				
主査	筑波大学教授	医学博士	坂井悠二		
副査	筑波大学教授	医学博士	庄司進一		
副査	筑波大学教授	医学博士	豊岡秀訓		
副査	筑波大学助教授	医学博士	寺田康		

## 論文の内容の要旨

### (目的)

脳虚血急性期の研究に初めて拡散強調 proton MR Spectroscopy (MRS) が用いられ、脳虚血中及び再灌流後早期に主な脳代謝物質である N-acetylaspartate (NAA), creatine (Cr), choline (Cho) 及び *myo*-inositol (Ins) の信号強度が増加することが報告された。これらの脳代謝物質の濃度については経過中に一定であることが別の実験で確かめられており、信号の強度の変化には関与していない。そこでこの拡散強調 proton MRS における信号強度増加の機序としては脳代謝物質の細胞内拡散が脳虚血時に低下している可能性が示唆された。しかし拡散強調 proton MRS では十分な拡散強調を得るためにエコー時間 (TE) が長くなり、必然的に T<sub>2</sub> 緩和が強調される結果となる。過去に脳代謝物質の T<sub>2</sub> 緩和時間が脳虚血急性期にどのような影響を受けるかを検討した報告は無く、従って脳虚血時に細胞内拡散が低下していることを示すためには T<sub>2</sub> 緩和自体が信号強度の変化へ影響を及ぼしていないことを証明する必要がある。

本研究は一過性脳虚血が脳代謝物質の T<sub>2</sub> 緩和自体へ及ぼす影響について検索し、拡散強調 proton MRS で認められる信号強度の変化が脳代謝物質の細胞内拡散の低下によるものであると結論することができるかを検討した。

### (方法)

ラット一過性前脳虚血 (20分虚血, 120分再灌流, n = 10) は four-vessel occlusion model をもとに、ラットをマグネット (Bruker 社製, 2.35T) 内に留置したまま脳虚血, 再灌流を行えるように改良した。MRS は STEAM 法 (stimulated echo acquisition mode; TR = 3000ms, TM = 10ms) を用い、7 × 5 × 7mm<sup>3</sup> の局在スペクトルを得た。

#### 1. T<sub>2</sub> 強調 MRS

虚血前から再灌流後に至るまでの経過中に single scan を TE = 20ms と 135ms で交互に施行し、各々 64 回積算により NAA, Cr, Cho, *myo*-Ins の信号強度を得た。次々と 16scan ずつシフトした 64scan からのデータポイント (時間分解能: 1分36秒) を連続してモニターし、T<sub>2</sub> 緩和を強調することにより脳虚血時に各脳代謝物質の信号強度が変化するか調べた。

#### 2. T<sub>2</sub> 緩和時間 (絶対値)

虚血前と再灌流後 90分及び120分後に TE = 20, 68, 135, 206, 270ms での測定を行い各脳代謝物質の T<sub>2</sub> 緩和

時間の絶対値を計算し比較検討した。

## (結果と考察)

### 1. T<sub>2</sub>強調 MRS

脳代謝物質の濃度を反映する短いエコー時間 (TE = 20ms) での spectra では虚血による嫌氣的糖代謝に由来する lactate 及び glucose の一過性の変化が見られた以外は各脳代謝物質の信号強度は一定であった。T<sub>2</sub>緩和が強調される長いエコー時間 (TE = 135ms) での spectra と, 更に脳代謝物質の濃度や T<sub>1</sub>緩和の影響を除く目的で TE135/TE20 の信号強度の比も検討したが NAA, Cr, Cho, myo-Ins は両者ともに有意な変化は見られなかった。

### 2. T<sub>2</sub>緩和時間 (絶対値)

虚血前の NAA, Cr (CH<sub>3</sub>), Cr (CH<sub>2</sub>), Cho, myo-Ins の T<sub>2</sub>緩和時間は各々 406 ± 82ms, 203 ± 19ms, 136 ± 24ms, 350 ± 67ms, 及び 125 ± 23ms であったが, 再灌流後 90 分及び 120 分の値と比較していずれの脳代謝物質も統計学的な有意差を認めなかった。

以上の結果からラット一過性前脳虚血の経過中に NAA, Cr, Cho, myo-Ins は濃度も T<sub>2</sub>緩和時間も変化しないことが明らかになった。即ち拡散強調 proton MRS において脳虚血中及び再灌流後に認められた脳代謝物質の信号強度の増加 (M. Wick et al. Stroke 26 : 1930 - 1934, 1995) は細胞内拡散が低下したためによるものと結論された。これは既に臨床応用されている拡散強調 MR Imaging での脳虚血後早期の信号強度の変化にも細胞内拡散の低下がその機序として重要である可能性を示唆するものと考えられた。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

脳虚血の研究に拡散強調 proton MRS を用い, 脳細胞の代謝物質の動態を非破壊的に観察することが可能となってきた。拡散強調画像は計測上長い TE を要し, 必然的に T<sub>2</sub>強調画像となるため, 代謝物質の T<sub>2</sub>緩和の影響の有無により計測結果の解釈が全く異なる。NAA, Cr, Cho, myo-Ins の T<sub>2</sub>変化を認めぬことが示されたことにより, 拡散強調 proton MRS の信号変化は代謝物質の細胞内拡散を反映することが明らかとされた。急性脳虚血状態・代謝に影響を及ぼす薬剤ほかの因子を解析する手段が確立されたことは, 今後この方面の研究を推進する上で有用であり, 高く評価できる。

よって, 著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。