

0.05mmol/kg による造影 MR 撮影が行われた。まず、ペントバルビタールの腹腔内投与 (50mg/kg) による全身麻酔下に撮影が行われた。撮影装置は 3.0T 超伝導装置 (Magnetom Allegra, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) に自家製の表面コイルを併用した。造影前に T2 強調横断像と T1 強調横断像、冠状断像が撮影された。造影後、T1 強調画像冠状断像が繰り返し撮影された。T1 強調画像は実験期間の初期には spin-echo 法が用いられたが、実験期間の中途から、3D gradient-echo 法による T1 強調画像 (3D VIVE) が可能となったため、5 匹のラットのうち 3 匹 23 結節に spin-echo 法、残り 2 匹 4 結節に対して 3D gradient-echo 法による撮影が行われ、造影能が比較されている。

また、一部の動物において、0.025mmol/kg (ガドリニウムのもルベースで Gd-DTPA 常用量の 1/4 量) の Gd-DTPA-D1-Glc(OH) にて像影を施行して Gd-DTPA と像影能を比較した。

(2) 病理組織学的検討

MR 撮像終了後、ラットはペントバルビタールの腹腔内過量投与により屠殺され、肝臓が一塊として摘出され、10%のホルマリン液に 2 日間漬けて固定された後、冠状断像または横断像に従ってスライスされ、ヘマトキシリン-エオジン (H&E) にて染色され、光学顕微鏡にて観察された。肝内の結節は細胞がん取扱い規約に準じて grading され (11, 12)、細胞ならびに構造異型を有する結節が肝細胞がんの結節として分類され、番号を付けられて、MR 画像と比較して造影能が検討された。

(3) MR 画像解析

すべての時相について、各結節と近傍の背景肝、背景の空気に関心領域 (region-of-interest; ROI) が設定され、平均信号強度とその標準偏差が計測された。これをもとに CNR (contrast/noise 比, signal intensity ratio) が計算された。

(4) 統計

反復分散分析と Tukey-Cramer test により解析された。コントラスト間での平均信号の差に関しては Bartlett's の均一性検査にて正規分布が確認された場合は 2 群対応の T-test にて判定した。正規分布が保証されない場合には Mann-Whitney test にて差を検定した。

(5) 結果

Gd-DTPA-D1-Glc(OH) では、gradient-echo 法で、すべての肝細胞がんが肉眼的にも背景肝よりも強く濃染され (下図左矢印)、造影効果は少なくとも 2 時間後まで持続した (下図右矢印)。2 時間後でも血管系の描出は良好で、この造影剤が血管滞留性であることがわかる。下図はそれぞれ MIP (maximum intensity projection algorithm) で再構成した表示である。

それぞれの造影剤による平均信号強度の経時的推移について下図 3 に示すとおり、両造影剤ともに静脈注射後早期 (30 秒後) に腫瘍の信号増強効果のピークを認めるが、

デンドリマーによるもののほうが有意に強力であった。また、Gd-DTPA による増強効果は静脈注射後 1 分ですでに背景肝とコントラストがつきにくくなるのに対して、デンドリマーのほうは常に Gd-DTPA による増強を有意に上回り、しかも背景肝に対するコントラストは静脈注射後 2 時間まで持続した。

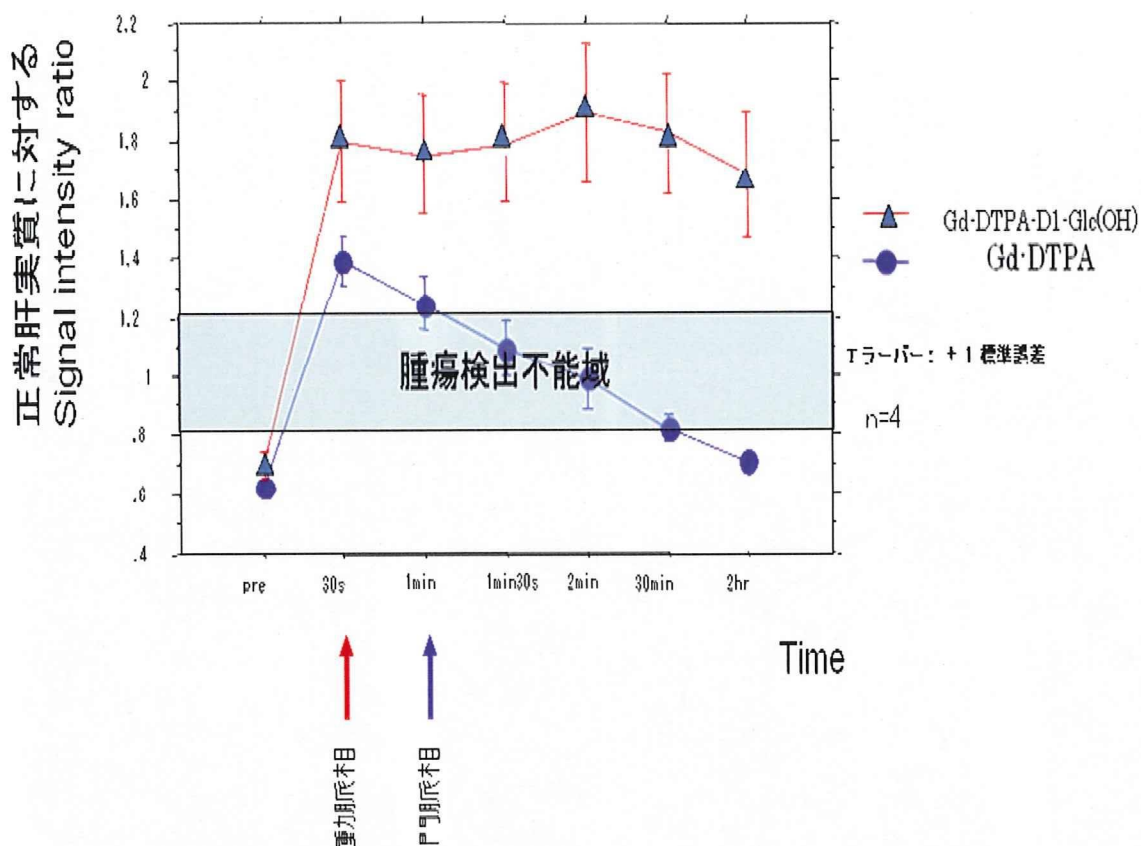


Fig. 4-2-21

signal intensity ratio (SIR) の時間経過による変動。Gd-DTPA では造影直後 (30 秒後) のみが背景肝に比して腫瘍が濃染された。これに対して、Gd-DTPA-D1-Glc(OH) では造影後少なくとも 2 時間後まで、このコントラストが持続することが示されている。

(6) 補足 (低用量 Gd-DTPA-D1-Glc(OH) によるダイナミックスタディ)

Gd-DTPA-D1-Glc(OH) による信号増強効果が強力であることから、肝細胞がんの担がんラットモデルにて、低用量 (ガドリニウムのモルベースで Gd-DTPA 常用量の 1/4) による in-vivo ダイナミックスタディを施行して、Gd-DTPA によるダイナミックスタディと比較した。

撮影は造影前と造影後 3 時相を繰り返して撮影した。撮像パルス系列は 3D-VIVE でパラメータは TR(ms)/TE(ms); 4.5/1.8、NEX; 1、FOV (mm); 120、matrix; 256x208、partition (mm); 0.7. である。前述の 3T MR 装置に表面コイルにて撮像した。

Fig. に示すごとく、肝細胞がんは背景肝に対して良好に造影され、その造影効果は少

なくとも5分後まで持続した。

Gd-DTPA 0.1 mmol/kg 造影直後では、肝右葉に2個の肝細胞がんが淡く信号増強されている。Gd-DTPA-D1-Glc(OH) 0.025 mmol/kg 造影後の染まりと比較すると弱く、また、腫瘍濃染も第1相のみに限られているのがわかる。

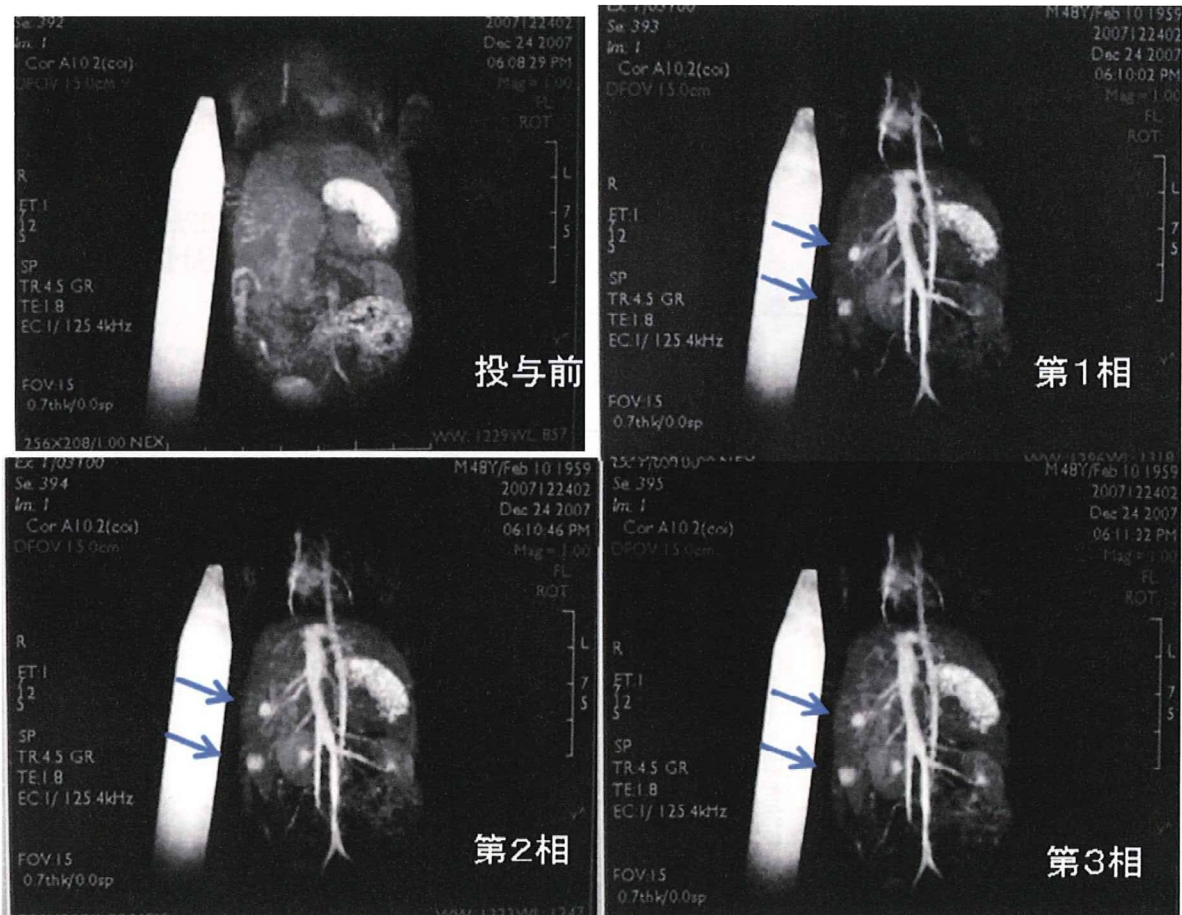


Fig. 4-2-22

Gd-DTPA-D1-Glc(OH) 0.025 mmol/kg 造影後のすべての時相で、肝右葉に2個の肝細胞がんが濃染されている。大血管や心臓の信号増強効果も著しい。

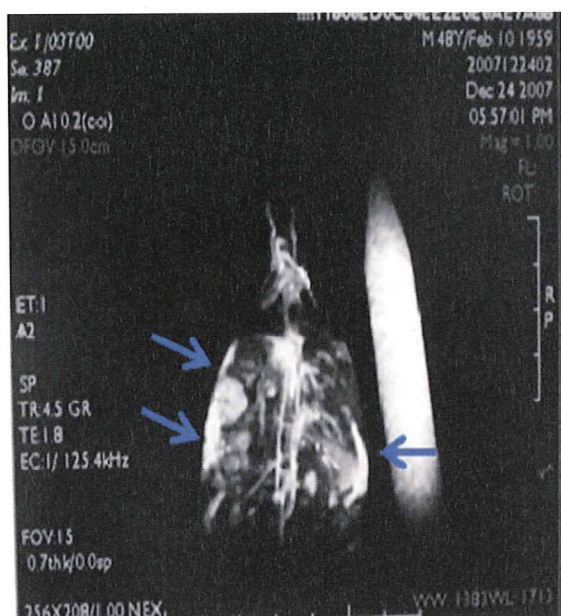


Fig. 4-2-23

Gd-DTPA-D1-Glc(OH) 0.025 mmol/kg による造影 2 時間後の MRI。腹腔内に造影剤が漏出しているのがわかる (矢印)。ラットはこの撮影の後、すぐに死亡した。開腹すると、腫瘍が破裂しており、腹腔内に出血がみられた。

4-2-5 考察

血液プール造影剤は、血管内滞留性があるため、造影効果が長続きするのみならず、大抵の場合、分子量が高いため、T1 緩和度が高く、造影効果自体も非特異性造影剤に比して高い。これらの血液プール造影剤は、今まで血管や血管性病変の診断に用いられてきた。我々は今回、これを多血性腫瘍の代表である肝細胞がんの画像診断への応用することを試みた。肝細胞がんは多血性の肝腫瘍の代表であり、肝動脈からほぼ 100% の供血を受ける。画像診断はこの肝動脈からの供血を利用して、背景肝に対しコントラストを形成することが基本である。しかし、現在使用されている経静脈性造影剤は血管外漏出性の非特異性造影剤である。従って肝細胞がんの画像診断は造影剤の投与後の第一循環をとらえて撮影することが必要となる。造影剤は速やかに血管外の間質に移行するため、造影剤によるコントラストも速やかに消失する。

現在、臨床現場では多血性肝細胞がんを造影 CT、造影 MRI で早期に検出することが肝細胞がん治療の基本となっている。この第一循環のタイミングをとらえることが画像診断学的に重要とされてきている所以であり、これに関してこれまで多くの研究が行われてきた。しかし、血液プール造影剤は血管外に漏出することが無いため、多血性腫瘍の信号増強効果は遷延し、その造影能は投与後の撮像タイミングに左右されにくい (これを imaging-window が広いという)。我々の今回の結果は多血性肝細胞がんの検出をする場合に、血液プール造影剤のひとつである dendrimer 造影剤が有力であることを示唆する結果となった。dendrimer 造影剤は多血性肝細胞がんの背景肝に対する信号雑音比あるいはコントラスト雑音比において、通常の Gd-DTPA よりも強力な信号増強効果を有するのみならず、imaging-window も観測時間内では最低でも 2

時間と広がった。この傾向は現在撮影の主流であるところの gradient-echo 法のみならず、通常の spin-echo 法による T1 強調画像でも同様の結果となった。このことは、肝細胞がんのスクリーニングがデンドリマー造影剤を使用すれば、spin-echo 法でも可能ということであるが、これは従前の非特異性造影剤による造影 MRI の常識を覆すものである。もしかりに spin-echo 法でも肝細胞がんを鋭敏に検出することが可能であれば、中、低磁場装置でも肝細胞がんの検出が可能ということになり、低価格帯の MR 装置でも肝細胞がんのスクリーニングが可能だということになる。そうなれば、世界的にも肝細胞がんの死亡率を引き下げることに寄与する可能性もあるかと思われる。なお、この信号増強効果に関しては単に多血性腫瘍に多量の血液が供給されるために造影剤の絶対量が多く腫瘍に分布したというのが第一義と考えているが、糖の他の可能性として、糖の血管内皮への親和性の影響が関与している可能性も考えられる。更に、MR ガイド下での介入治療への応用も考えられる。MR 画像を見ながらリアルタイムに電極或はカテーテルを栄養動脈に進めることにより介入治療を行なう可能性が既に報告されているが、腫瘍が持続的に同定できないとこの作業は不可能である。血液プール造影剤の Imaging Window の広さはこれに寄与する可能性がある。

デンドリマーコアは大分子（血漿蛋白？）と結合することにより血液内での滞留性を獲得すると思われる。これは見てきたように腫瘍の染まりの多寡から腫瘍の血管新生（tumor angiogenesis）を反映させることができる可能性があり、抗血管新生薬の適応決定や、治療効果の指標として使用できる可能性がある。折しも、悪性腫瘍の治療に抗血管誘導薬が試みられようとしている時期であり（1, 2）、もし、血液プール造影剤の利用が有効であれば、これら抗血管誘導薬による治療効果判定の可能性も将来的には考慮に値すると思われる（3）。

血液の T1 値を強力に短縮させ、イメージングウィンドウを拡大することで、micro MR angiography への利用が考えられる。造影剤の血中停滞時間が長ければ、呼吸や拍動を制御した上で、冠状動脈のような細い重要な血管を時間をかけて描出する可能性が生じてくる。すなわち、冠状動脈のより詳細な評価が血液プール造影剤で施行できる可能性もでてくる。また、血管の健全性（integrity）が損なわれている部位からの漏出を見ることで、血管の破綻（出血）を捉えることができる可能性がある。これはまた、病変部の血管漏出性（leakiness）（4）とも関係してくるであろう。

また、少量の造影剤で強力な T1 短縮効果を得ることができるということは、ED50 を低くし、造影剤の安全域を高める可能性がある。Gd-DTPA-D1-Glc(OH)では通常の Gd-DTPA の 4 分の 1 の dose でこれを凌駕する腫瘍造影効果を得ている（5）。近年、NSF（nephrogenic systemic fibrosis）などという、腎不全患者にガドリニウムキレート製剤を投与した場合に腎からの排泄が不十分で、皮下にガドリニウムの沈着が生じ、皮膚拘縮をきたす疾患が報告されている。この疾患の発生は dose-dependent であることが証明されている。ED50 の低い造影剤であれば、ガドリニウムの投与量低減も期待でき、NSF などの副作用発生頻度を低減する可能性もある。（ただし、血液中の停滞時間が長いこと、血漿蛋白と結合する可能性があることで新たな副作用を生じる可能性については今後十分検討を要するであろう。）

本研究では安全性に関して詳細な検討をまだ行っていないが、Gd-DTPA-D1-Glc(OH)

の 0.05mmol/kg までの投与で急性毒性による死亡は観察されておらず、投与後、最長で1週間生存を確認している。すくなくとも強い急性毒性は存在しないと思われる。

これら造影後のコントラストの持続性はイメージングウィンドウの拡大に結びつく。イメージングウィンドウを拡大することで、micro MR angiography への利用が考えられる。造影剤の血中停滞時間が長ければ、呼吸や拍動を制御した上で、冠状動脈のような細いが重要な血管を時間をかけて高い SNR (信号雑音比) で描出する可能性が生じてくる。すなわち、冠状動脈のより詳細な評価が血液プール造影剤で施行できる可能性もでてくる。また、血管の健全性が損なわれている部位からの漏出を見ることで、血管の破綻 (出血) を捉えることができる可能性がある (Fig. 4-2-23)。これはまた、病変部の血管漏出性とも関係してくるであろう (6)。

本造影剤は坦がんラットにも投与され、A14 においては、多血性肝細胞がんモデルにおいても腫瘍濃染が持続しているのが確認できた。この多血性腫瘍において、血液プール造影剤 (血液中に滞留する造影剤) の効果は重要であり、その信号増強が腫瘍の血管誘導 (angiogenesis) と相関することが知られている (7)。血管新生には、種々の分子や細胞のメカニズムによる、複雑なプロセスがある。もし仮に血管新生のシグナルが腫瘍細胞から来ている場合、血管新生のプロセスが腫瘍に新生血管を形成させ、その結果、腫瘍の増大や転移を促進してしまうことになる。悪性腫瘍やリウマチ様関節炎に血管新生の関連が報告されており、現在血管新生依存症疾患として、多数の疾病が確認されている。血管新生は血管腫、肥大性の瘢痕、歯周病、強皮症、角膜移植片の血管新生、新生血管の緑内障などにおいても確認されている。血管新生はまた固形ガン等の悪性腫瘍、関節炎等、乾癬、加齢性黄斑変性症の症状に密接な原因がある。

この血管新生を妨げる薬剤による腫瘍や上記疾患の治療に結びつける戦略があり、近年注目されている (8, 9)。非特異的造影剤では投与後速やかに血管外に漏出してしまうため、非特異性造影剤を用いた MRI で腫瘍血管の多寡を正確に評価することは難しい。血液プール造影剤ではこうした評価がより正確に行える可能性があり、こうした抗血管新生薬剤の適応を決定したり、薬剤による抗腫瘍効果を評価したりすることに利用できる可能性がある。血液プール造影剤は、加えて、大抵の場合、分子量が高いため、T1 緩和度が高く、造影効果自体も非特異性造影剤に比して高い。デンドリマーコアはおそらく大分子 (血漿蛋白) と結合することにより血液内での滞留性を獲得する可能性もある。これは見てきたように腫瘍の染まりの多寡から腫瘍の血管誘導を反映させることができる可能性があり、抗血管新生薬の適応決定や、治療効果の指標として使用できる可能性がある。折しも、悪性腫瘍の治療に抗血管誘導薬が試みられようとしている時期であり、もし、血液プール造影剤の利用が有効であれば、これら抗血管誘導薬による治療効果判定の可能性も将来的には考慮に値すると思われる。

4-2-6 まとめ

Gd-DTPA-D1-G1c(OH)をはじめとするデンドリマーコアタイプの造影剤は、血管内に停滞する血液プール造影剤としての優れた効能を *in-vivo* でも証明した。Gd-DTPA-D1-G1c(OH)をはじめとするデンドリマーコアタイプの造影剤のいくつかは、組織特異性造影剤としての優れた効能を *in-vivo* でも証明した。これらの血液プール

造影剤は血管の描出や多血性腫瘍の発見や評価に有効である可能性がある。

4-2-7 参考文献

- 1) Baillie CT, Winslet MC, Bradley NJ. Tumour vasculature—a potential therapeutic target. *Br J Cancer*. 1995 Aug;72(2):257-67. Review.
- 2) Ribatti D, Vacca A, Nico B, Sansonno D, Dammacco F. Angiogenesis and anti-angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2006 Oct;32(6):437-44. Epub 2006 Jul 25. Review.
- 3) Cyran CC, Fu Y, Raatschen HJ, Rogut V, Chaopathomkul B, Shames DM, Wendland MF, Yeh BM, Brasch RC. New macromolecular polymeric MRI contrast agents for application in the differentiation of cancer from benign soft tissues. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Jan 24;27(3):581-589 [Epub ahead of print]
- 4) Lin SP, Brown JJ. MR contrast agents: physical and pharmacologic basics. *J Magn Reson Imaging*. 2007 May;25(5):884-99. Review.
- 5) Takehara Y, Aoki T, Yamashita M, Fujie M, Muramatsu K, Sakahara H, Sadato N, Takeda H. Improved Contrast Enhancement of Experimentally Induced Rat Hepatocellular Carcinoma Using New Blood Pool Contrast Agent Dendrimers DTPA-D1Glc(OH). 17th international society for magnetic resonance in medicine, 18-24 April 2009, Hawaii, USA
- 6) Lin SP, Brown JJ. MR contrast agents: physical and pharmacologic basics. *J Magn Reson Imaging*. 2007 May;25(5):884-99. Review.
- 7) Taouli B, Losada M, Holland A, Krinsky G. Magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 SUPPL 1):S144-52.
- 8) Ribatti D, Vacca A, Nico B, Sansonno D, Dammacco F. Angiogenesis and anti-angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2006 Oct;32(6):437-44. Epub 2006 Jul 25. Review.
- 9) Baillie CT, Winslet MC, Bradley NJ. Tumour vasculature—a potential therapeutic target. *Br J Cancer*. 1995 Aug;72(2):257-67. Review.

4-3 *in vivo* 評価の目的とその評価方法

選択的に造影することのできる高感度で安全にがんの超早期発見を実現する MRI 造影剤の実用化を行なうためには、今回使用する実験移植腫瘍モデル動物の体内毒性と腫瘍組織親和性及び体内正常臓器における代謝動態を明らかにすることが先決である。そのためには、MRI による検証の前に、合成された造影剤ガドリニウム (Gd) 誘導体の Gd 元素が目的の腫瘍組織内に取り込まれていなければ目的は達成したことにはならない。先ずスタンダード MRI 造影剤として臨床ですでに使用されているオムニスキャンとマグネビストの腫瘍内選択性を、MRI 以外の検出手段で検討することにした。

その評価方法として、腫瘍や正常臓器の組織内の微小部位の Gd 元素を走査電子顕微鏡と Energy Dispersion X-ray (EDX) の分析技術を駆使して以下のように調査した。

4-3-1 投与前のオムニスキャンとマグネビストの走査電顕 (SEM) 像と X 線元素分析 (Energy Dispersion X-ray=EDX) 及びその EDX マッピング像

(1) SEM への EDX の導入装置：矢印で EDX の導入部位を以下に提示する。

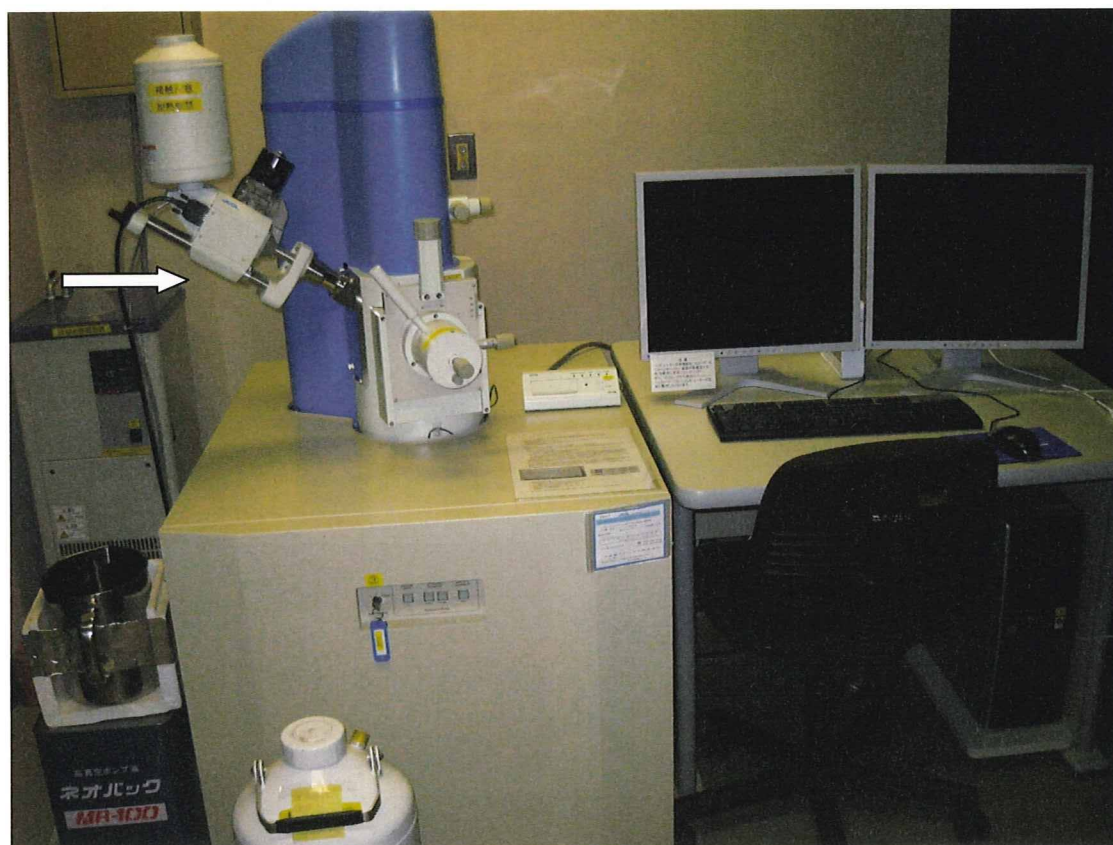


Fig. 4-3-01 SEM への EDX の導入装置

現在使用されている MRI 造影剤の投与前の溶液を、カーボンテープの上に垂らして乾燥させたものを、先ずその薬剤の組成を確認するために分析を行なった。その結果、次のページに示す如く、それぞれの薬剤に含まれる組成の定性的データとそれら組成のマッピング像を、オムニスキャンとマグネビストについて、提示する。

(2) 投与前の含有組成元素チャートと含有組成元素のマッピング像

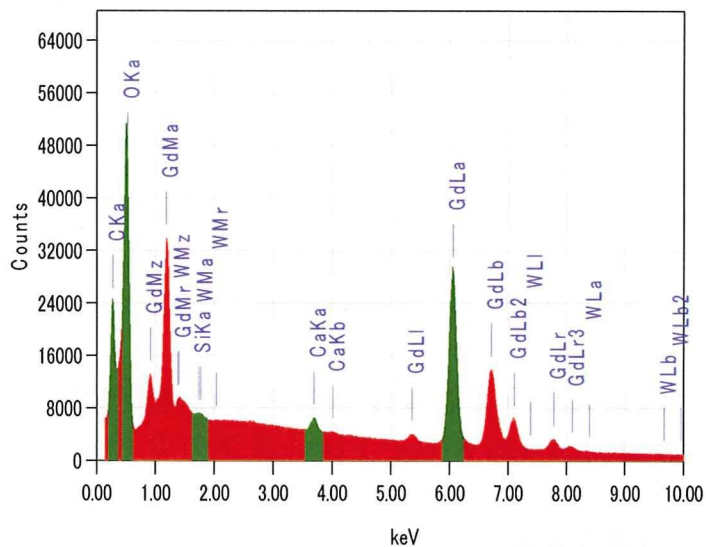
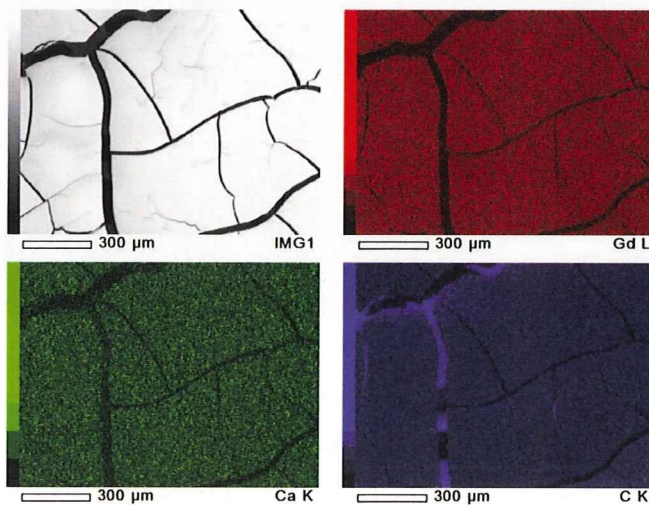
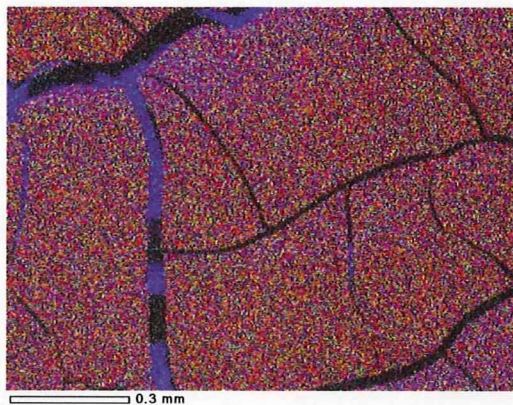


Fig. 4-3-02 オムニスキャンの投与前の含有組成元素チャート

重複表示 - 視野007



JEOL

Fig. 4-3-03 オムニスキャンの投与前含有組成元素のマッピング像

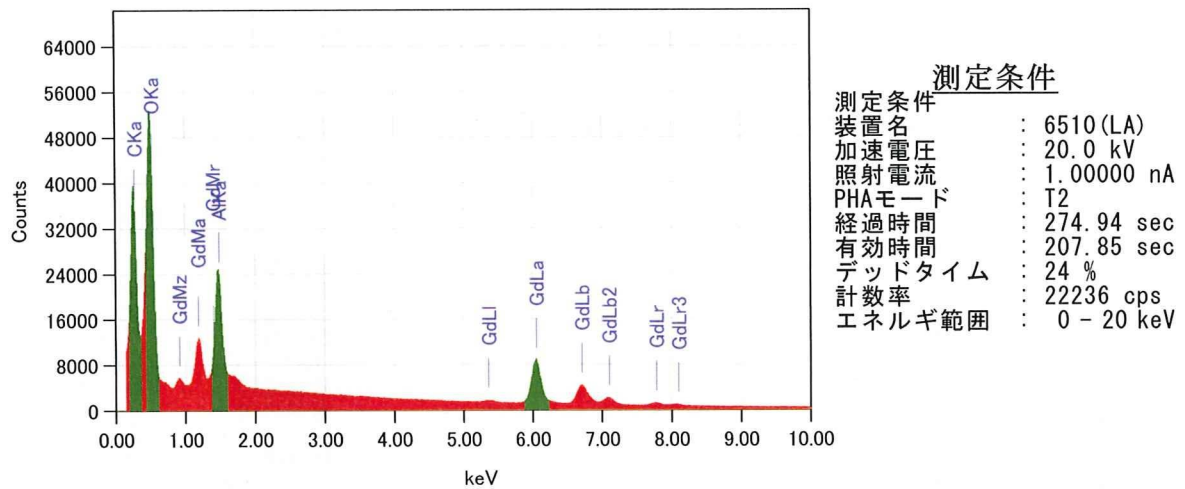


Fig. 4-3-04 マグネビストの計測条件と組成元素分析シャート

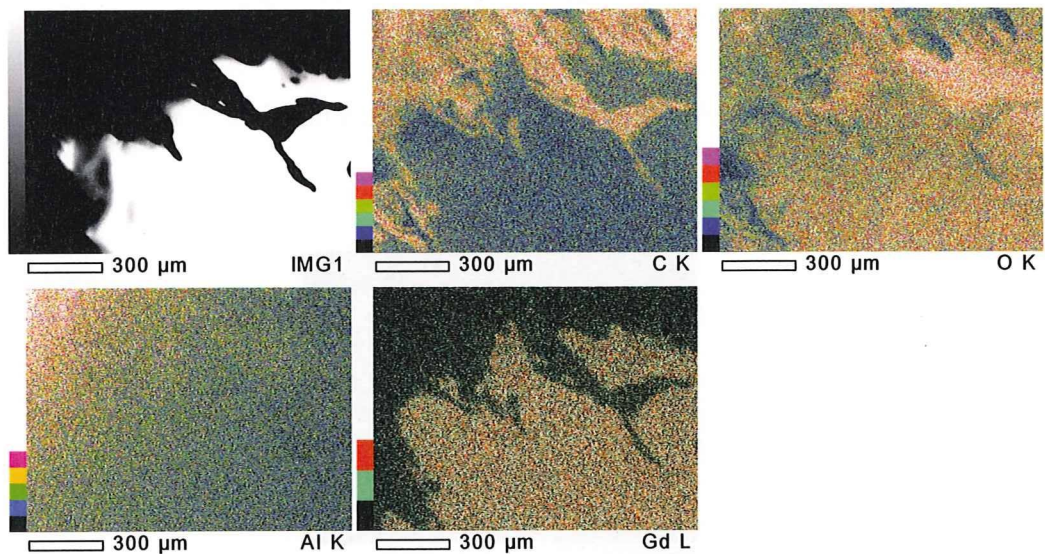


Fig. 4-3-05 マグネビストの投与前の組成元素マッピング像

オムニスキャンもマグネビストも投与前には Gd を主成分として存在し、その存在率は Fig. 4-3-04 と 4-3-05 より、オムニスキャンの方がマグネビストに比して大きいことが分かる。また、その双方も M 殻の α が L 殻の α よりも大きい、オムニスキャンの方が L 殻の α の割合が相対的に大きいことが判明した。これらの違いが、MRI で見る画像で、T1 と T2 緩和にどのように影響を及ぼすかは、今後の実際の MRI 画像による比較に委ねる。また、オムニスキャンには Ca と Si の元素も含有していることが判明した。今後、正常臓器への親和性の違いから何らかの原因となるかも知れない。

4-3-2 投与後の腎臓内オムニスキャンとマグネビストの走査電顕(SEM)像とX線元素分析(Energy Dispersion X-ray=EDX)及びそのEDX マッピング像

(1) オムニスキャン投与後30分の腎臓組織内元素分析とEDX マッピング像:

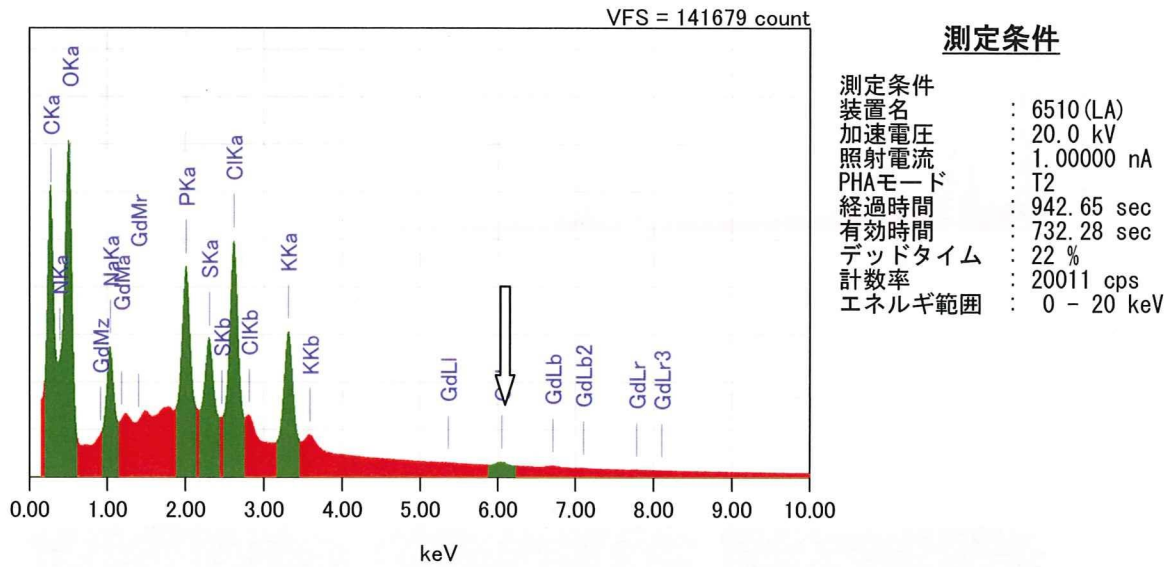


Fig. 4-3-06 オムニスキャンの腎臓組織内元素分析チャート

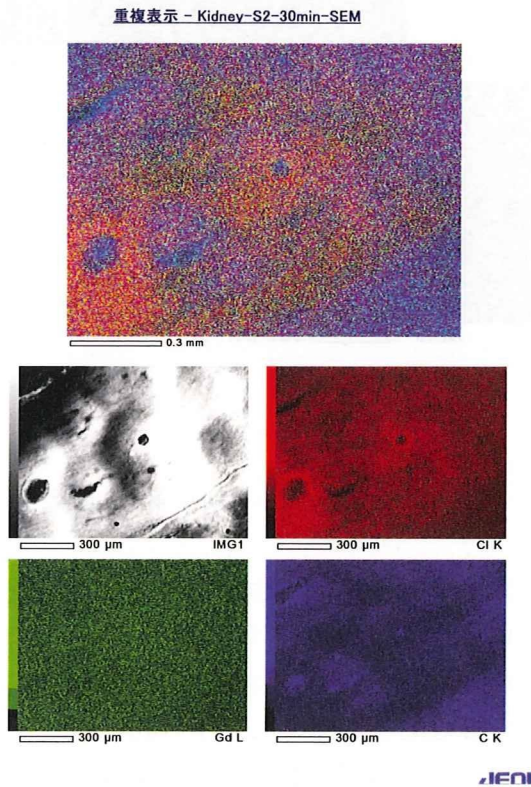


Fig. 4-3-07 オムニスキャンの腎臓組織内組成元素のEDX マッピング像

(2) マグネビスト投与後30分の腎臓組織内元素分析とEDX マッピング像 :

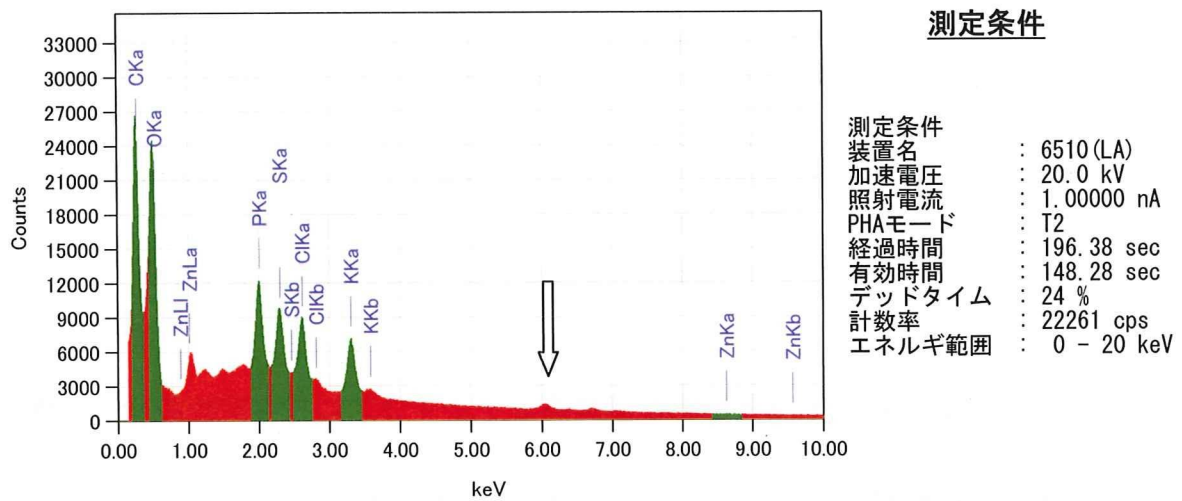


Fig. 4-3-08 マグネビストの腎臓組織内元素分析チャート

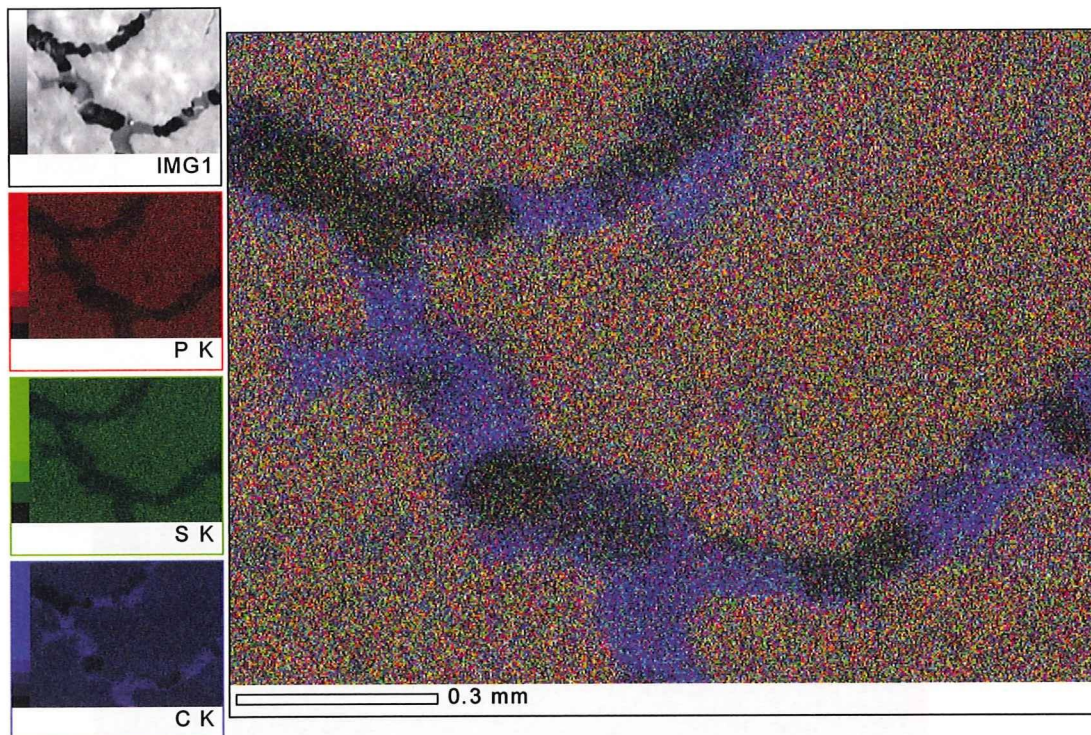


Fig. 4-3-09 マグネビストの腎臓組織内組成元素のEDX マッピング像

以上の2種類の臨床で使用されているMRI造影剤の現状は、十分把握されていないが、体内動態を今回のように走査電子顕微鏡に導入したX線元素分析とそのイメージング像から明らかにする試みは、今までに例を見ない。従って、投与前のオムニスキャンとマグネビストの組成元素の違いやそれらの存在比率の違いが明らかにできる。また、今回は投与後30分目の腎臓組織内のGd元素の分布を明らかにすべく、走査電子顕微鏡に導入したX線元素分析とそのイメージング像の分析技術を導入した。

その結果、Figs. 4-3-06, 4-3-08 のエネルギーのスペクトルにも見られるように、腎臓組織内には 6.1 keV のエネルギーの Gd 元素の L バンド α が、矢印で示したように、小さくとも確かに存在していることが、明らかに確認できる。しかしながら、イメージング像では、腎臓の糸球体の毛細血管の内皮細胞に当たるリング状に取り込まれている様子が、オムニスキャンの Fig. 4-3-07 のマッピング像の場合に、少し観測される。また、メサンギウム細胞の DNA に相関して存在するリン酸基 (PO_4) が、イメージング像としてマッピングされている。また、イオウ S 元素の豊富な蛋白質の存在や塩素 Cl 元素の存在も確認できる。

このように、正常臓器の組織内の微量元素を特定するのも、大変有意義な分析手段ではないかと思われる。

4-3-3 ヒト前立腺がん由来培養細胞移植腫瘍モデルマウスに投与前後のMRI像

(1) 投与前の Gd-DETPA-D1-Glc(OH) 組成 EDX 元素分析と SEM マッピング像 :

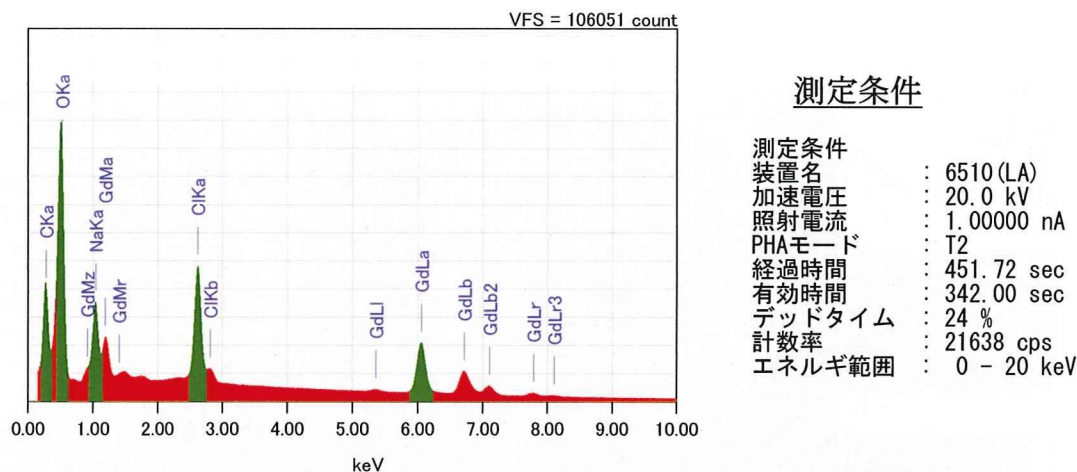


Fig. 4-3-10 Gd-DETA-D1-Glc(OH) の投与前の組成元素分析と測定条件

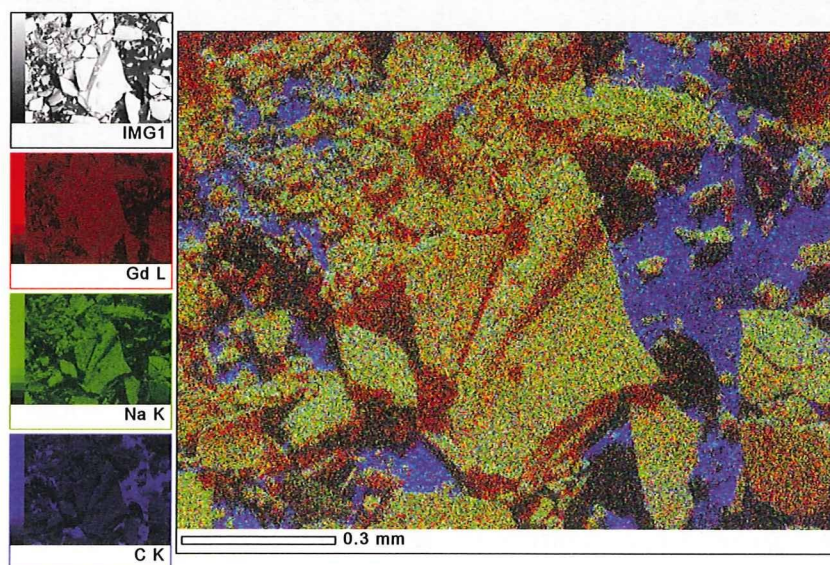
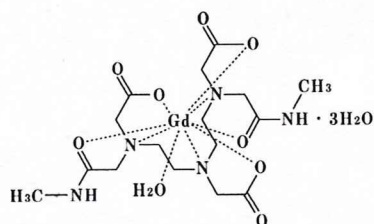


Fig. 4-3-11 Gd-DETPA-D1-Glc(OH) の投与前の組成元素の EDX マッピング像

(2) 0.05 mmol/kg. bw. Gd-DETPA-D1-Glc(OH)投与30分後のMRI像:

新しく合成開発・提供された Fig.4-3-12 の右下の化学構造式を持つ Gd-DETPA-D1-Glc(OH)を 0.05 mmol/kg. bw. の最終濃度で、尾静脈から投与後、約30分後に福井大学・高エネルギー研究センターで購入の3T-MRI (Sigma VH/I 3.0T, GE 横河メディカルシステム 社製のMRI装置2005年4月稼動、当時日本国内では最高の磁場強度を搭載した高画質の頭部専用MRI装置: Fig. 4-3-11)を使用した。

ナノサイズシュガーボールデンドリマー型MRI造影剤(血管)

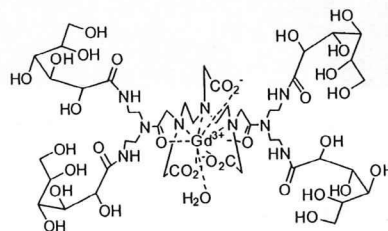


Gadodiamide hydrate (オムニスキャン)
M.W.: 645.72

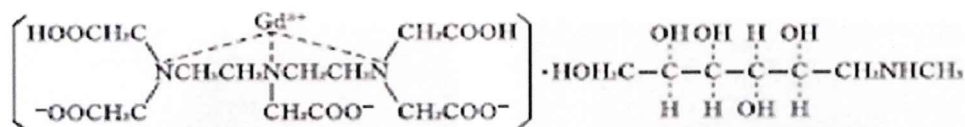
特許出願の関係で
ここでは開示できない

Assymmetric Gd-DTPA-D2-2Glc(OH)
M.W.: 1118.22

Gd-DTPA(EDA)
M.W.: 649.75



Gd-DTPA-D1-Glc(OH)
M.W.: 1450.47



Megumine Gadopentetate (マグネビスト)
M.W.: 742.79

Fig. 4-3-12 オムニスキャン、マグネビスト及び合成開発されたMRI造影剤の化学構造式

投与前の(1)のFigs. 4-3-10, 4-3-11で示したように、Gd-DETP-D1-Glc(OH)の組成元素の中には、NaCl(特にCl元素)がGd元素よりも多く存在している。恐らく原材料のGdCl₃塩の形で含まれている可能性が高いと思われる。

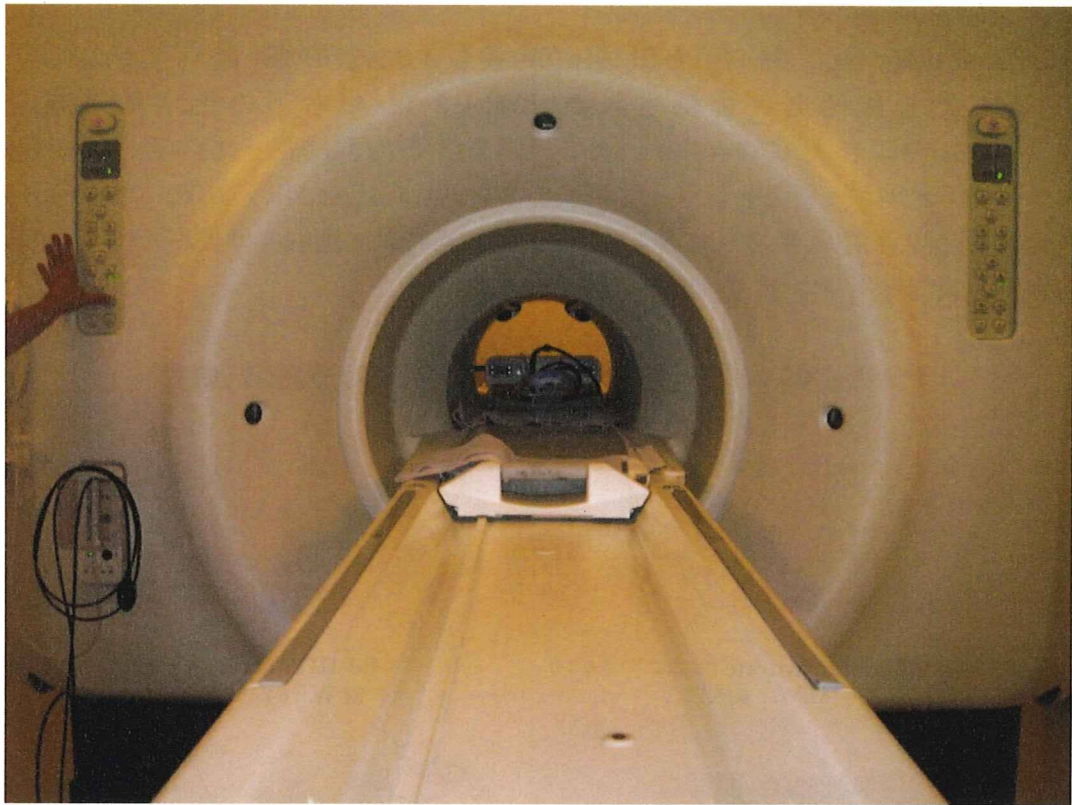


Fig. 4-3-13 福井大学・高エネルギー研究センターの3T-MRI (Sigma VH/I 3.0T型)

使用した実験腫瘍マウスは 1×10^6 cells/30 μ l のヒト前立腺由来がん培養細胞(PC-3)を移植して3週間後の BALB-c-nu/nu マウスの背中側からと腹側からのマクロ写真を Fig. 4-3-14 で提示する。

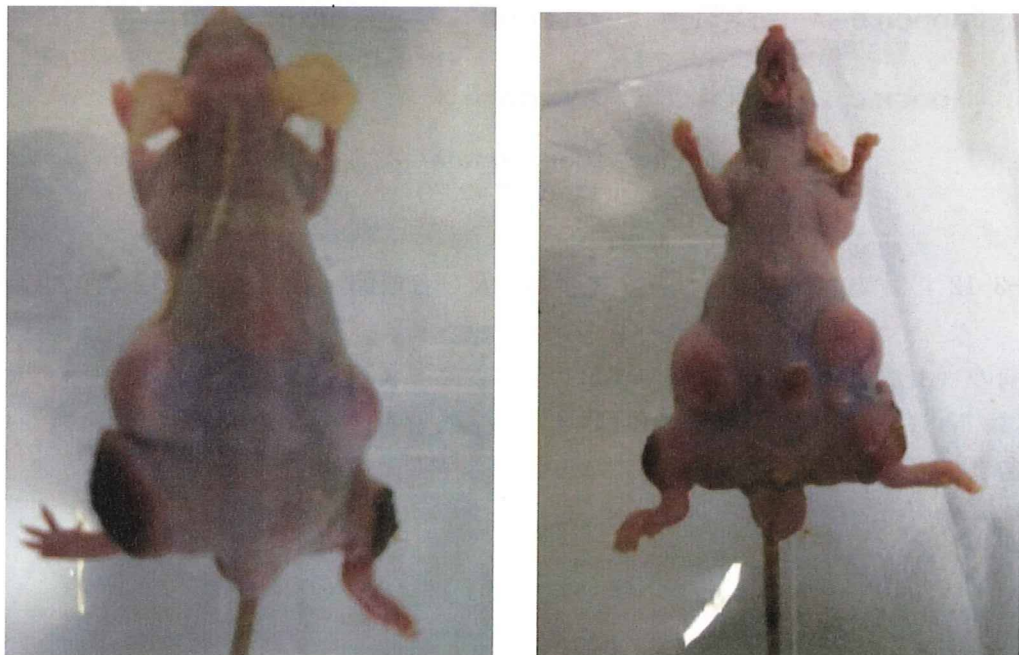
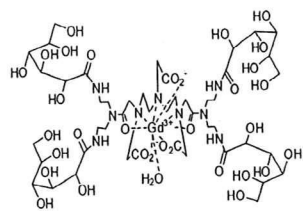


Fig. 4-3-14 PC-3 前立腺がん移植マウスの背中側と腹側の写真



Gd-DTPA-D1-Glc(OH)投与後のT1 とT2画像(ヒト前立腺がん:PC-3)

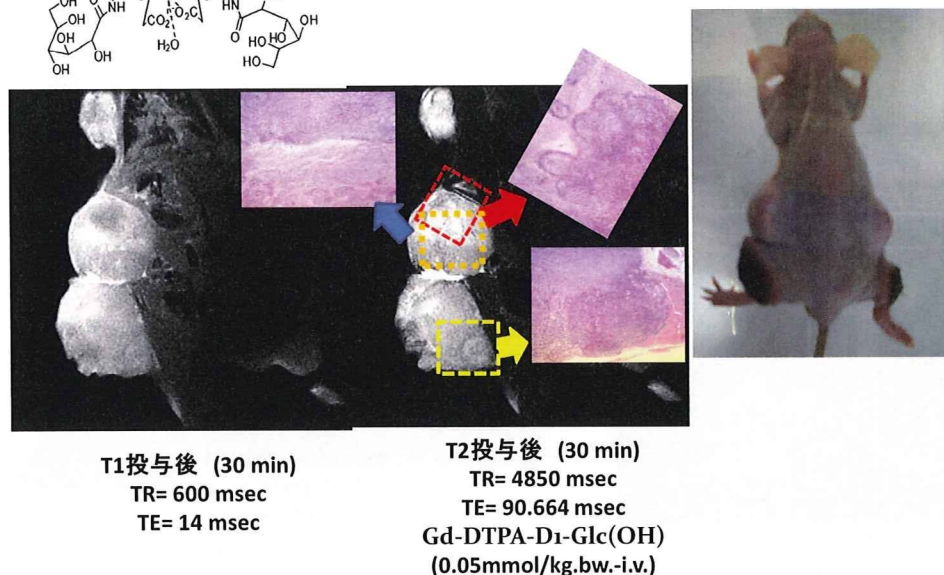


Fig. 4-3-15 Gd-DTPA-D1-Glc(OH) 投与後の T1 と T2 画像

上の Fig. 4-3-15 でも示したように、Gd-DTPA-D1-Glc(OH) の投与有無に関わらず、T1 と T2 のプロトンスピンの縦と横緩和の違いで、左右の MRI 像の違いを明らかにできた。測定時間は約 8 倍を要するものの、T1 と T2 では挿入した 3 枚のヘマトキシリン・エオジン染色組織像でも明らかのように、T2 像で白く強調されている部位のがん組織部位は確かに Viable な領域に対応していることが明らかにできた。また、それらとは引き換えに、同じ腫瘍組織内の Necrotic な領域では、むしろ黒く抜けていることがマウスの左足の大腿部腫瘍の黒い仮皮部と一致することからも判明した。さらに正常部位の皮下脂肪に対応する領域では、T1, T2 像とも白く強調されて画像化されていることも分かる。

以上の事実から、T2 像の白く強調された部位の水分子の周囲が、脂肪分が多い環境にあることが示唆される。その周囲の水分子とは、いったいどのような水分子の運動が許されているのであろうか？振動分光学的考察から考えると、恐らくは運動性の高い水分子の挙動を予測できる。しかしながら、T1 像と T2 像が良く似通った領域の水分子の挙動をどのように理解すれば、良いであろうか？まだ、未解決の課題も多い。

T1 像は、水分子の運動が束縛された領域で、強調されると言われているが、左側の PC-3 腫瘍の 3 個のうち、上から 2 番目の T1 像で黒く抜けている領域が対照的に T2 像では白く強調されている。このように一般的に報告されているストーリーと一致する場合とそうでない場合のイメージ像が観測できた。特に、ストーリーどおりの現象では解釈できない点にスポットを当てて、今後、赤外顕微鏡計測を中心とした振動分光学と磁気共鳴分光学の接点を掘り下げて、生体内、特に生のがん組織内の水分子に焦点を合わせて、研究を進めることにより、MRI 造影原理を見極めて、応用研究へと進めるのも、より確実な解決方策と言えよう。

開発合成された Gd-DTPA-D1-Glc(OH) で強調すべき点は、T2 像と良く似た T1 像で強調画像が得られた点である。これは、腫瘍の Viable な領域と異なる領域も強調されている点は注意を要する。

(3) 0.05 mmol/kg. bw. オムニスキャン投与30分後のMRI像 :

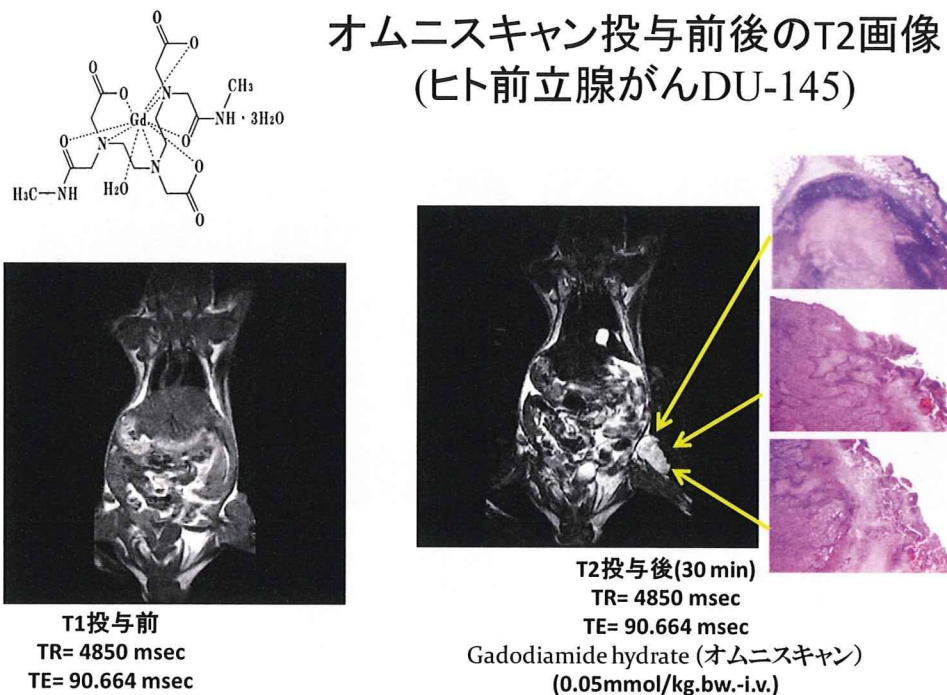


Fig. 4-3-16 オムニスキャン投与後の T1 と T2 画像

異なるヒト前立腺がん由来の培養細胞 (DU-145) を ALB-c-nu/nu 系マウスの右大腿部皮下に移植して3週間目の腫瘍のマウスに対して、0.05 mmol/kg. bw. の割合で尾静脈より投与して30分後にMRI像を、計測後、腫瘍組織をサンプリングしてホルマリン固定後、パラフィンブロック作成して薄切切片のH. & E. 染色像と共に Fig. 4-3-16 に提示した。

今回は、合成開発した Gd-DTPA-D1-Glc(OH) の T1 像と異なり、計測時間を約8倍にして計測しても、腫瘍への白い強調されたコントラストは得られなかった点で、開発された Gd-DTPA-D1-Glc(OH) 造影剤の T1 像への寄与が、ある程度提示された結果になった。今後、Gd-DTPA-D1-Glc(OH) の T1 像の計測を他の2種類のヒト前立腺がん由来の培養細胞 (DU-145, LNCaP) を同じマウスに移植して、再検討する必要がある。

(4) 投与前の Gd-DETPA(EDA) 組成 EDX 元素分析と SEM マッピング像 :

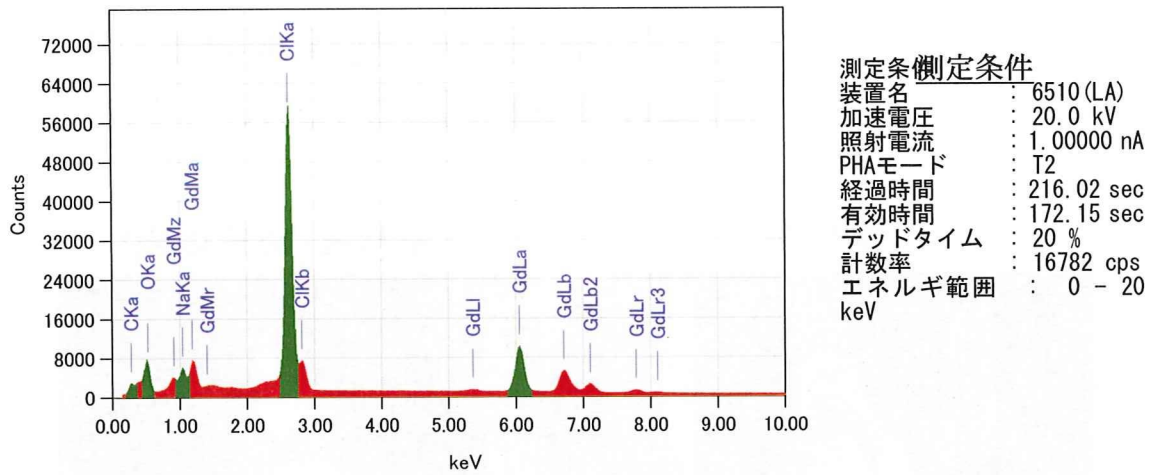


Fig. 4-3-17 Gd-DETPA(EDA) の投与前の組成元素分析と測定条件

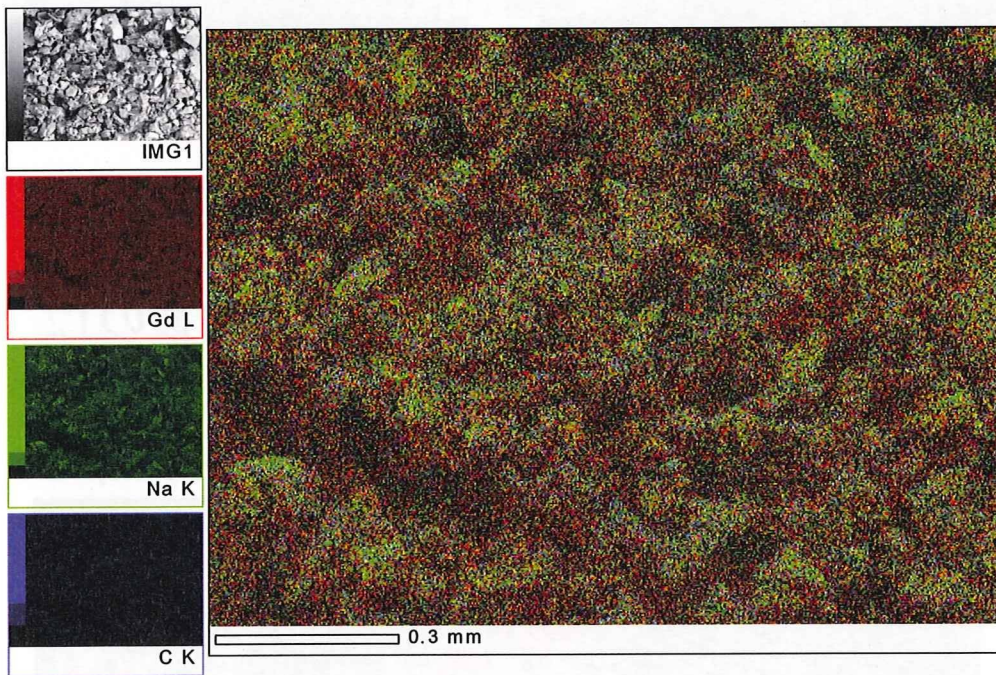


Fig. 4-3-18 Gd-DETPA(EDA) の投与前の組成元素の EDX マッピング像

上記のスペクトルとマッピング像から、新しく開発合成された Gd-DETPA(EDA) の造影剤には Gd-DETPA-AS 2-2 G1c(OH) と同様、NaCl が多量に含まれているものと考えられた。このことが、移植腫瘍モデルマウスに高濃度投与の場合には急性毒性を提示する可能性も否定できない。

(5) 0.05 mmol/kg. bw. Gd-DETPA(EDA) 投与前後のMRI-T1 像:

Gd-DTPA(EDA)投与前後のT1 画像(ヒト前立腺がんDU-145)

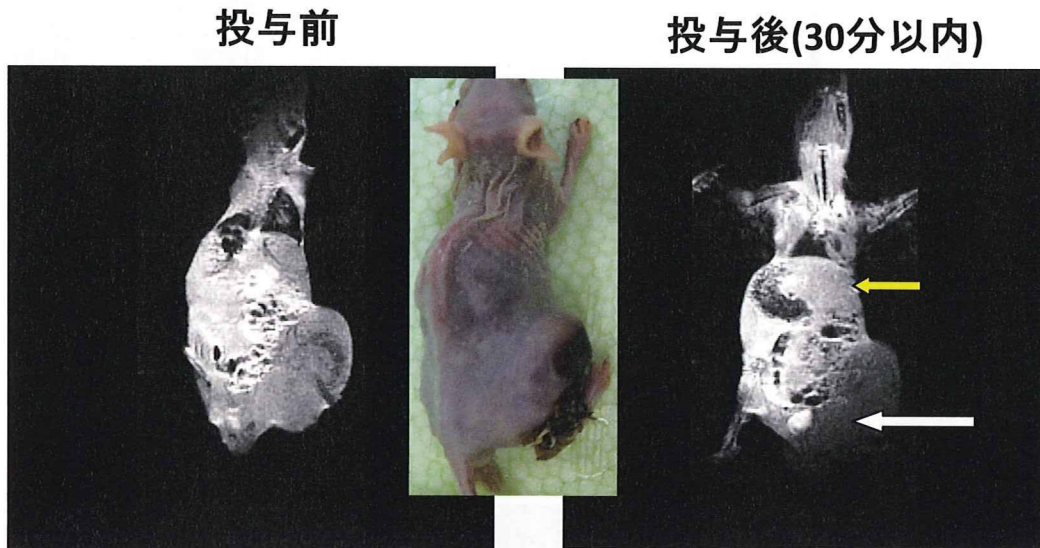


Fig. 4-3-19 Gd-DTPA(EDA) 投与前後の T1 画像と移植腫瘍マウスの写真

(6) 0.05 mmol/kg. bw. Gd-DETPA(EDA) 投与前後のMRI-T2 像:

Gd-DTPA(EDA)投与前後のT2 画像(ヒト前立腺がんDU-145)

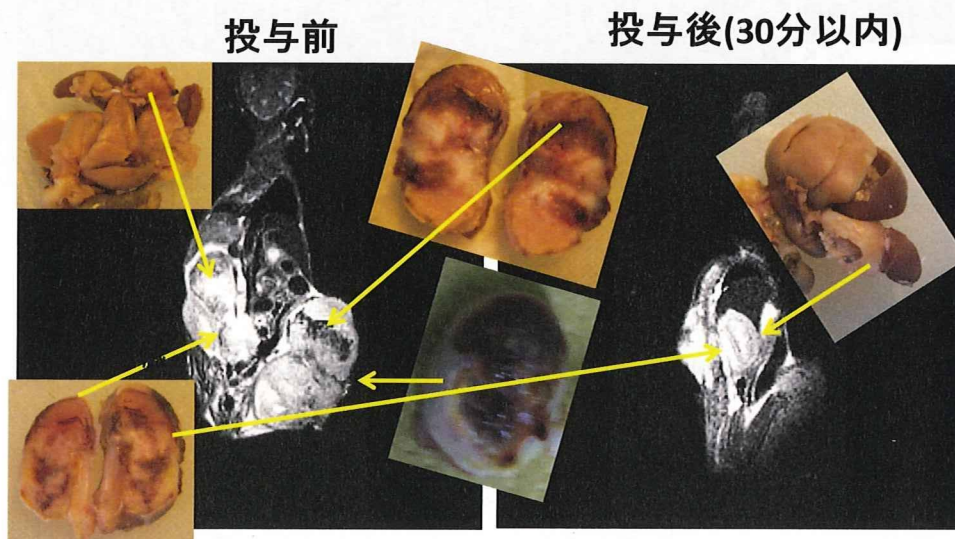


Fig. 4-3-20 Gd-DTPA(EDA) 投与前後の T2 画像と移植腫瘍組織の写真

(7) 0.05 mmol/kg. bw. Gd-DETPA(EDA) 投与後のMRI-T1, T2 像 :

Gd-DTPA(EDA)投与後のT1とT2画像(ヒト前立腺がんDU-145)

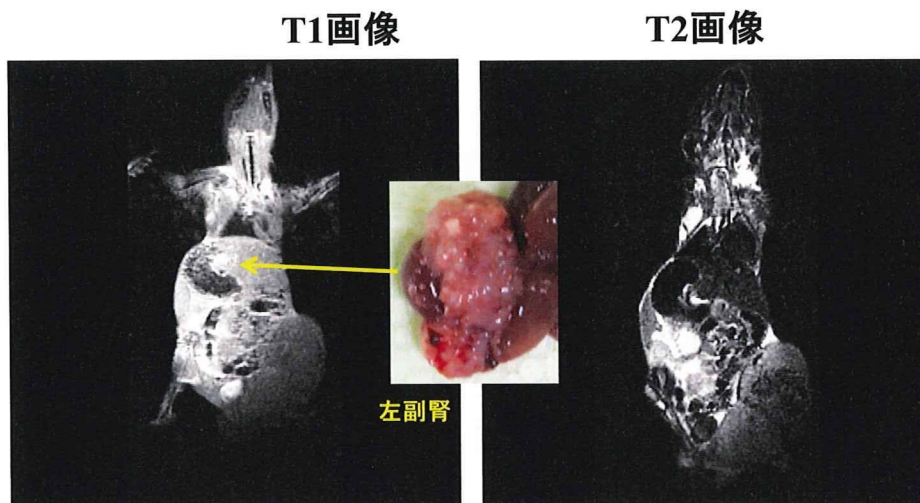


Fig. 4-3-21 Gd-DTPA(EDA) 投与後の T1, T2 画像と左副腎転移腫瘍組織の写真

(8) 0.05 mmol/kg. bw. Gd-DETPA(EDA) 投与前後のMRI-T2 像 :

Gd-DTPA(EDA)投与前のT1とT2画像(ヒト前立腺がんDU-145)

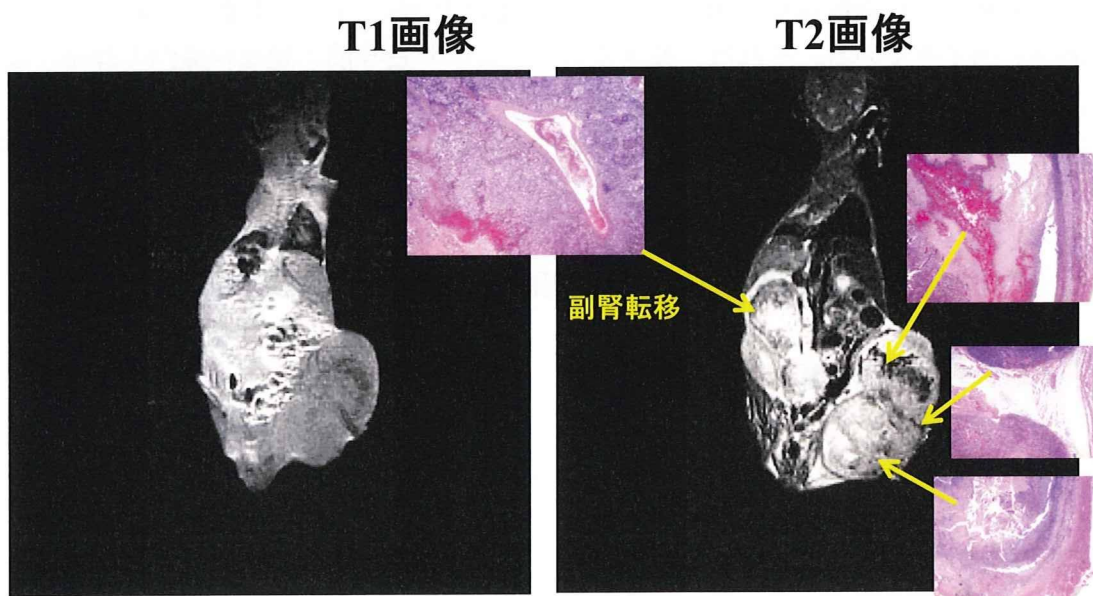


Fig. 4-3-22 Gd-DTPA(EDA) 投与前の T1, T2 画像と腫瘍組織の H. & E. 染色像