

## 第4回日本核医学会研究奨励賞受賞論文要旨

### Estimation of oxygen metabolism in a rat model of permanent ischemia using positron emission tomography with injectable $^{15}\text{O-O}_2$

(*Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 26, 1577–1583, 2006, USA)

### Injectable $^{15}\text{O-O}_2$ - PET 法による中大脳動脈永久閉塞モデルラットでの酸素代謝評価

天満 敬<sup>1</sup>, 間賀田泰寛<sup>2</sup>, 久下 裕司<sup>1</sup>, 下中紗矢香<sup>1</sup>, 佐野 紘平<sup>1</sup>, 片田裕美子<sup>1</sup>, 河嶋 秀和<sup>3</sup>,  
向 高弘<sup>3</sup>, 渡部 浩司<sup>4</sup>, 飯田 秀博<sup>4</sup>, 佐治 英郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都大学大学院薬学研究科, <sup>2</sup>浜松医科大学光量子医学研究センター,

<sup>3</sup>京都大学医学部附属病院, <sup>4</sup>国立循環器病センター研究所放射線医学部

【背景と目的】 脳血流量 (CBF), 酸素摂取率 (OEF), 酸素代謝率 (CMRO<sub>2</sub>) の変動は脳循環障害の程度と密接に関連するため, 障害の臨床診断, 病態生理学的研究, 新規治療法の評価において, これら脳循環・代謝パラメータの測定が有効である。

これまでに, ネコやサルなどの大動物において,  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ ,  $^{15}\text{O-O}_2$  ガスを用いた PET 法により CBF, OEF, CMRO<sub>2</sub> が測定され, 脳卒中発症早期に代償的な OEF 上昇を示す部位は梗塞になりにくいことが示されている。一方, ラットなどの小動物においては, 手技的な理由により吸入法実施が困難であることから CBF のみが測定され, 脳卒中発症後の CBF 低下が, 梗塞のよい指標となることが示されている。しかし, CBF は脳組織のエネルギー代謝を反映せず, また, げっ歯類とヒトでは機能的な差異があり得ることから, ラットでの OEF, CMRO<sub>2</sub> の定量が望まれている。そこでわれわれは, 以前に開発し正常ラットにおいてその有効性を示してきた静脈内投与用  $^{15}\text{O-O}_2$  標識血液 (injectable  $^{15}\text{O-O}_2$ ) を用い, PET により, 中大脳動脈閉塞 (MCAO) ラットでの CBF, OEF, CMRO<sub>2</sub> の定量を行うことを計画した。

【方法】 SD ラット (n = 13, 雄性, 250–310 g) を用い, 抱水クロラルール (ip, 400 mg/kg) 麻酔下, 栓子法により右中大脳動脈を永久閉塞し, 左大腿動脈にカニューレ (i.d. 0.5 mm, o.d. 0.8 mm) を挿入した。直腸温は 37°C に維持した。Injectable  $^{15}\text{O-O}_2$  は, 18 cm 長のラット用人工肺 (泉工医科工業社製) とインフュージョンラインキット (テルモ社製) の一部からなる標識システムに,  $^{15}\text{O-O}_2$  ガス (4100–5100 MBq/min/500 ml) を導入することで得た (51–90 MBq/ml)。閉塞から 1 時間後 (n = 7) または 24 時間後 (n = 6) に,  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ , injectable  $^{15}\text{O-O}_2$  を用いた PET 撮像 (SHR-7700L, 浜松ホトニクス社製) を行い, 持続動脈採血により入力関数を得, 半球を関心領域として CBF, OEF, CMRO<sub>2</sub> の定量解析を行った。

【結果】 障害側である右脳は, 閉塞 1 時間後において CBF 減少 (右脳:  $0.44 \pm 0.17$  ml/min/g, 左脳:  $0.67 \pm 0.22$  ml/min/g,  $p < 0.05$ ) と代償的な OEF 上昇 (右脳:  $0.50 \pm 0.19$ , 左脳:  $0.42 \pm 0.13$ ,  $p < 0.05$ ) を示したが, 24 時間後では著しい CBF 減少 (右脳:  $0.26 \pm 0.07$  ml/min/g, 左脳:  $0.50 \pm 0.08$  ml/min/g,  $p < 0.05$ ) とともに OEF の代償的上昇は消失 (右脳:  $0.49 \pm 0.19$ , 左脳:  $0.51 \pm 0.12$ , n.s.) していた。CMRO<sub>2</sub> は, 正常側である左脳において 1 時間後, 24 時間後で変化しなかった (1 時間後:  $6.2 \pm 1.3$  ml/min/100 g, 24 時間後:  $6.2 \pm 1.4$  ml/min/100 g)。一方, 右脳の CMRO<sub>2</sub> は左脳と比べて有意に小さく, さらに, 24 時間後では 1 時間後と比べて有意に低下していた (1 時間後:  $4.5 \pm 1.1$  ml/min/100 g, 24 時間後:  $2.9 \pm 0.8$  ml/min/100 g)。

【結論】 以上の結果より, われわれは, 障害側において閉塞早期での OEF の代償的上昇を捉え, また, 閉塞後期ではこの代償機構が破綻することで顕著な CMRO<sub>2</sub> 低下へ至ることを示した。また, 正常側 CMRO<sub>2</sub> は, 閉塞 1 時間後, 24 時間後とも, 外科的手法により求めたラット正常脳の値 ( $6.3 \pm 0.3$  ml/min/100 g) と同等であったことから, 脳循環障害モデルにおける本法の妥当性が示された。本研究は, PET を用いて脳循環障害下にあるラット脳酸素代謝を初めて定量したものである。今後, この injectable  $^{15}\text{O-O}_2$  - PET 法を用いて, 脳循環障害の病態評価を行っていく予定である。