

¹³C MRS の臨床応用の検討

高磁場多核種による動的代謝物解析として、下記の検討を行った。

1) DNP 法による ¹³C トレーサ法の解析法の確立と有用性の検討

1-¹³C-Pyruvate (PYP)と 1-¹³C-Glucose (Glc)の超偏極後の信号変化を図 1 に示す。

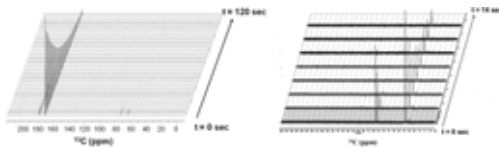


図 1. 1-¹³C-PYP 1-¹³C-Glc

PYP では信号増強が強く、2分後まで信号が認められるが、Glc では数十秒で減衰してしまう。

その他の代謝物では、1-¹³C-acetate は PYP と同程度の増強効果が認められ、1-¹³C-Glycine や Glutamate では Glc よりは強いが、PYP よりも低い増強効果が認められた。Glc を除くそれぞれの化合物の信号強度の経時的な変化を図 2 にあわす。

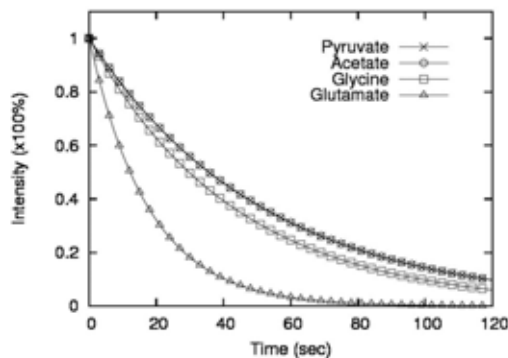


図 2. Glc を除く各種化合物の経時的な信号変化

これらの結果からみかけの T1 値は PYP が最も長く、続いて Acetate, Glycine, Glu の順番となった。

以上より DNP 法では Glc は T1 値が短く、DNP の効果が小さく、PYP は最も大きく生体にも応用しやすい化合物と考えられた。

図 3 に培養細胞における 1-¹³C-PYP 投与後の変化を示す。

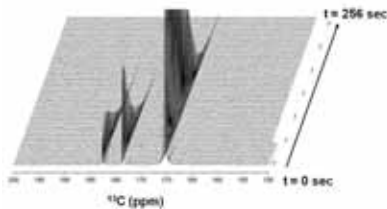


図 3. 培養細胞 (FA9A) における 1-¹³C-PYP 投与後のスペクトル変化

PYP は非常に強い信号として認められ、PYP の hydrate がその低磁場側に認められる。さらに低磁場側には 1-¹³C-lactate の信号が認められる。PYP の信号と lactate の信号強度の変化を図 4 に示す。

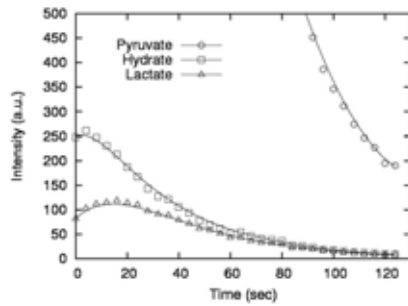


図 4.PYP の信号強度の変化と lactate の産生による信号強度の変化について

PYP と lactate の間には相互に代謝変化がみられることから、lactate への合成酵素と PYP への合成酵素のそれぞれの速度を求めた。その結果、培養液に Glc を含まない細胞では PYP への合成速度が高く、Glc を含む細胞では lactate の合成速度が高い結果となった。Glc を含む培地では PYP は TCA 回路よりも乳酸合成に利用される割合が高いものと推察された。

2) MRS を用いた脳代謝評価の新たな指標の検討

結節性硬化症 (TSC) 患者と年齢を合致させた正常者について GABA 及び NAA の変化について検討した。

その結果、正常では年齢の上昇に応じて GABA 及び NAA とともに上昇する傾向が認められたが、TSC 症例においては、年齢変化との相関は不明瞭で、GABA は正常にくらべて高値を、NAA は低値をとる傾向が認められた。

GABA/Glx 比においても、TSC 症例では正常よりも高値となり、Glx に対して GABA の高値が示唆された。一方、GABAA 受容体を反映するベンゾジアゼピン受容体シンチにおいては、TSC の病変部位は集積が低く、受容体の減少が推察された。

以上から GABA の Glu に対する異常高値は、受容体の発達障害と関連し、てんかんの原因となっている可能性も考えられた。

これまでの神経生化学的な検討では、神経発達時期において、GABA は Glu 作動性ニューロンが未発達の時期において Cl⁻ イオンの勾配に関与することにより興奮性ニューロンとして作用し、Glu 作動性ニューロンの発達とも関連し、Glu 作動性ニューロンのネットワークが発達すると、GABA は抑制系ニューロンとして作用すると考えられている。以上から、TSC においても神経発達時期における GABA 作動性ニューロンの異常により過剰に GABA が産生し、興奮系に作用しててんかんの原因となっている可能性が考えられた。

TSC 以外の神経発達期における GABA 及び GABA/Glu 比の変化として、脳回異常、自閉症や West 症候群についても検討を行い、West 症候群では ACTH 治療後の変化についても検討した。それらの結果については、表 1 にまとめた。

表 1. 神経発達時期における GABA 及び GABA/Glu 比の変化について

	GABA	GABA/Glu
結節性硬化症	↑	↑
脳回異常	↑	↑
West 治療前	↑	↑
West 治療後	↓	↓
自閉症(前頭葉)	↓	↓

これらの結果から、てんかんにおいては GABA の Glu に対する高値がニューロンの興奮に関連し、自閉症では GABA の低値が神経ネットワークの発達の障害に関連している可能性が考えられた。

以上より、GABA/Glu 比は神経発達期における機能的異常と深く関連していると考えられ、新たな脳機能指標となりえると考えられる。