

# 研究成果報告書

---

MR I による F-19 FDG の画像化の研究

---

18591358

平成 18 年度～平成 19 年度科学研究費補助金  
(基盤研究 (C)) 研究成果報告書

平成 20 年 5 月

研究代表者 篠原廣行

首都大学東京人間健康科学研究科教授

<はしがき>

臨床用MRIは水素を対象とするものがほとんどであり、他に体内に存在する元素であるナトリウム、リンなどが対象となっている。一方、質量数19のフッ素（F-19）はそれら元素と異なり体内には存在しない元素であるが、同位体存在比100%、感度は水素の83%、共鳴周波数が40.05 MHz/Tと水素の共鳴周波数42.58 MHz/Tに近いなど現行のMRI装置をF-19のイメージングにも応用可能な条件を満たしている。そこで、F-19のイメージングの基礎実験として<sup>19</sup>F MRS, MRIを用いF化合物の検出実験を行い、Ratを用いたin vivo評価の可能性を検討した。その結果、現在のMRI装置ではF-19を画像化するには大幅な検出感度の向上が必要であることが明らかになった。

研究組織

研究代表者 : 篠原廣行 (首都大学東京人間健康科学研究科教授)  
研究分担者 : 関根紀夫 (首都大学東京人間健康科学研究科准教授)  
研究分担者 : 井上順雄 (首都大学東京人間健康科学研究科教授)  
研究分担者 : 橋本雄幸 (横浜創英短期大学情報学科准教授)

交付決定学 (配分額)

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 18 年度	1,800,000	0	1,800,000
平成 19 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,100,000	390,000	3,490,000

研究発表

- (1) 雑誌論文 該当なし
- (2) 学会発表 該当なし
- (3) 図書 該当なし

研究成果による産業財産権の出願・取得状況

該当なし

## 研究成果

### 1. 臨床用 MRI での基礎実験

臨床用の MRI で実験を行った。1H の実験結果を理論的に 19F に変換して FDG 実験の感度を評価した。1H の実験条件と結果を以下に示す。

1) Phantom : 直径が約 220 mm の円筒

2) コイル : Body Coil の QD(Solenoid+saddle)

3) 撮像条件

0.7Tesla(29.8MHz)

SpinEcho, TR:1000ms, TE:25ms, Flip Angle:90 , FOV:350 mm

Matrix:256x256,(Freq Encode:256, Phase Encode:256)

Thickness:5 mm, Bandwidth:15 kHz, 積算:1, 撮像時間:4'16"

## 結果

S/N を中心部の信号強度/周辺部の標準偏差の平均で求めると 135.8 となった。

1 H 用の検出コイルを 19F 用に再調整する場合、共鳴周波数は 1 H の約 0.94 倍と非常に近いので、コイルの Q 値は事実上変わらない。したがって

$$19F \text{ の感度} = (\gamma F / \gamma H)^{5/2} \times (NF / NH) \times 1 H \text{ の感度}$$

となる。ここで、 $\gamma$  は磁気回転比、N は 1 画素中に含まれている 19F あるいは 1H の数である。 $\gamma$  の値を入れ、Body Coil に水ファントムで行なった実験結果を代入すると

$$19F \text{ の感度} = 0.86 \times (NF / NH) \times 135.8$$

となる。Thickness:5 mm、FOV:350 mm、256×256 マトリクスより 1 画素の体積は 9.3 mm<sup>3</sup> であり、1 画素中に含まれる水分子の数は  $NA \times 0.0093 \text{ g} / 18 \text{ g} = 3.1 \times 10^{20}$  個となるので (ただし、NA はアボガドロ数)

$$19F \text{ の感度} = NF \times 3.8 \times 10^{-19}$$

となる。よって、1H の実験と同じ条件で S/N = 1 の 19F の画像を得るには、1 画素中に 2.6×10<sup>18</sup> 個の 19F が含まれていなくてはならない。

現在 PET の臨床で用いられている FDG の投与量は 10mCi ぐらいである。これを重さに換算すると、約 1 ng となる。FDG の分子量が 181 なので

$$1 \text{ ng} / 181 \text{ g} \times 6.02 \times 10^{23} = 3.3 \times 10^{12}$$

となる。

以上の結果、FDG の濃度が 6 桁以上足りないことが判明した。したがって、感度向上のために、NMR Force Microscopy の原理を用いた実験が必要であることがわかった。また、FDG では、その毒性より微量しか用いることができないが、抗がん剤として用いられているフルオロウラシルを利用すれば更なる感度向上が期待できる。

以上の実験結果から、以下ではフルオロウラシルによる  $^{19}\text{F}$  MRI の基礎実験及びラットを用いた動物実験を行った。

## 2. $^{19}\text{F}$ MRI を用いた F 化合物の検出の検討 (ファントム試験及びラット試験)

【目的】  $^{19}\text{F}$  MRS, MRI を用いて、F 化合物の検出実験を行い、Rat を用いた in vivo 評価の可能性を検討する。

### ■ ファントム試験

---

#### 1. 試薬および調製法

##### 1.1.F 化合物 1

名称 : ヘキサフルオロベンゼン (和光特級)  
製造元 : 和光純薬株式会社  
Lot No. : CER 5706  
調整 : ヘキサフルオロベンゼンをエタノールで希釈し 50mM 溶液を作成した。  
これを 1.5ml マイクロチューブに 0.8ml 入れ 50mM サンプルとした。  
さらに 10 倍希釈したものを 0.7ml 入れ 5mM サンプルとした。

##### 1.2.F 化合物 2

名称 : 5-フルオロウラシル (和光特級)  
製造元 : 和光純薬株式会社  
Lot No. : WKR 2479  
調整 1 : 5-フルオロウラシル 130mg を注射用水 10ml で希釈し、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 0.55ml 加え、すべて溶解させた (pH~9)。  
これをマイクロチューブに 0.9ml 入れ 100mM サンプルとした。  
さらに 10 倍希釈したものを 1.0ml 入れ 10mM サンプルとした。

##### 1.3.試薬 (調整用)

名称 : エタノール (試薬特級)  
製造元 : ナカライテスク株式会社  
Lot No. : M5T9700

##### 1.4.試薬 (調整用)

名称 : 1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 (容量分析用)  
製造元 : 和光純薬株式会社  
Lot No. : SDH 6861

### 1.5. 試薬（調整用）

名称 : 注射用水（大塚蒸留水）

製造元 : 大塚製薬株式会社

Lot No. : 6B97

## 2. 試験方法及び評価項目

### 2.1. コイル

#### 2.1.1 コイル① BioView 社作成 Volume コイル

内径 45mm コイル長 37mm



写真 2-1. BioView ハンドメイドコイル

#### 2.1.2 コイル② Doty 社製 Volume コイル

内径 59mm コイル長 110mm



写真 2-2. Doty Volume コイル(V228)

#### 2.1.3 コイル③ Doty 社製 Surface コイル

内径 24mm



写真 2-3. Doty Surface コイル(V230)

### 3.ファントムの測定

#### 3.1.MRI (測定機器)

バリアン社製 INOVA UNITY 4.7T

アクティブシールド型グラディエントコイル (6.5 gauss/cm)

#### 3.2.MRI (測定方法)

パルス系列：

1)  $T_1$  測定反転回復法；

F 化合物 1 (50mM)：インバージョンリカバリータイム (TI)

0.01, 0.041, 0.17, 0.7, 2.9, 12 s

F 化合物 2 (100mM)：インバージョンリカバリータイム (TI)

0.1, 0.28, 0.76, 2.1, 5.8, 16 s

2) 画像撮像法 (グラジエントエコー法)；

TR/TE = 100/3 msec

FOV = 50 x 50 mm (64 x 64 pixels)

Slice thickness = 8 mm

Number of experiment = 128times (14min)

3) 画像撮像法 (スピンエコー法)；

TR/TE = 1500/50 msec

FOV = 50 x 50 mm (64 x 64 pixels)

Slice thickness = 6 mm

Number of experiment = 16times (26min)

#### 3.3. ファントム

ファントムの撮像には

(1) F 化合物 1, 50mM のみ配置したもの

(2) F 化合物 1, 50mM と 5mM を並べたもの

(3) F 化合物 2, 100mM のみを配置したもの

(4) F 化合物 2, 100mM と 10mM を並べたもの

を使用した。

#### 3.4.画像解析法

1) 画像変換ソフト (FIDVIEW) を用い FID を JPG に変換した。

#### 4. 結果

コイル①によるファントム(1) (F化合物 1 (C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>), 50mM) の結果

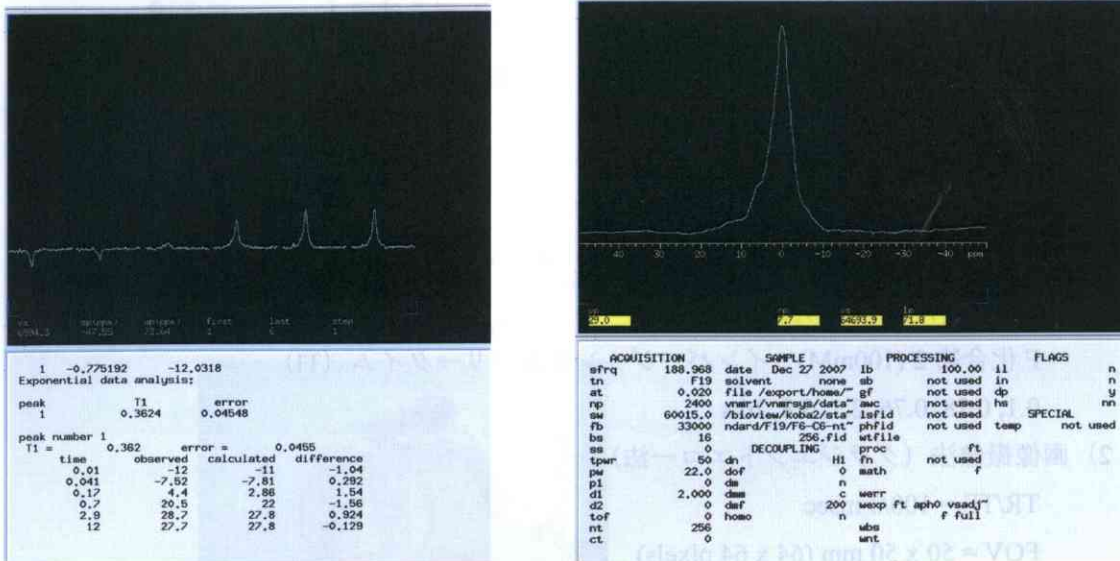


図 4-1. T<sub>1</sub> 測定結果。反転回復法にて算出。 図 4-2. Spulse1D 測定。256 回積算結果。測定時間 8.5 分  
<sup>19</sup>F スペクトルは、T<sub>1</sub>=0.36(5)を算出後、十分な繰り返し時間(~5T<sub>1</sub>, 2s)にて測定した。

コイル②によるファントム(2) (F化合物 1 (C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>) 50mM と 5mM) の結果

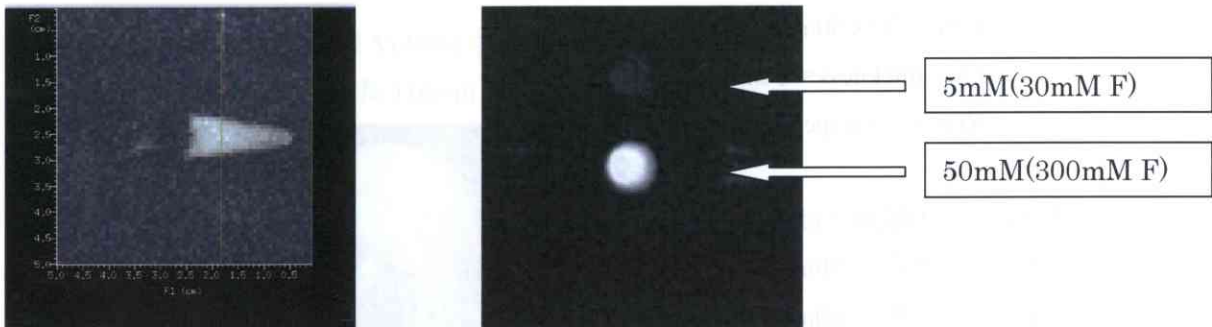


図 4-3. Planning 画像 図 4-4.得られた画像(GEMS 100/3ms)  
 緑の線を中心に 8mm 厚にて撮像 128 回積算(14 分積算)

コイル③によるファントム(1) (F化合物 1 (C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>) 50mM) の結果

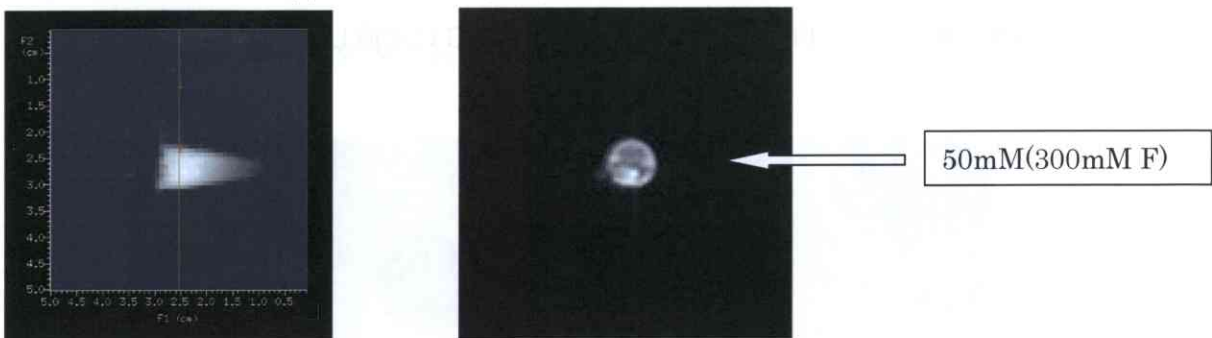
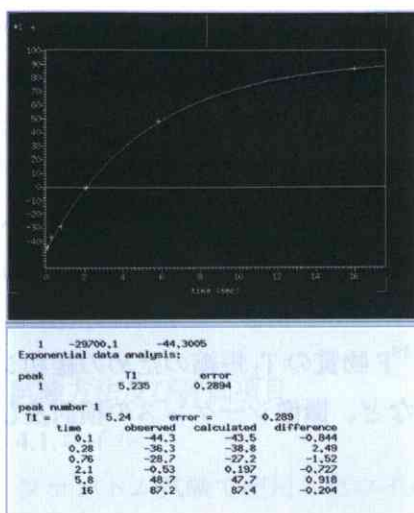


図 4-5. Planning 画像 図 4-6.得られた画像(SEMS 1500/50ms)  
 緑の線を中心に 6mm 厚にて撮像 16 回積算(26 分積算)

コイル③によるファントム(3) (F化合物 2 (5-FU) 100mM) の結果



$T_1=5.2(3)$

図 4-7.  $T_1$  測定結果。反転回復法にて算出。

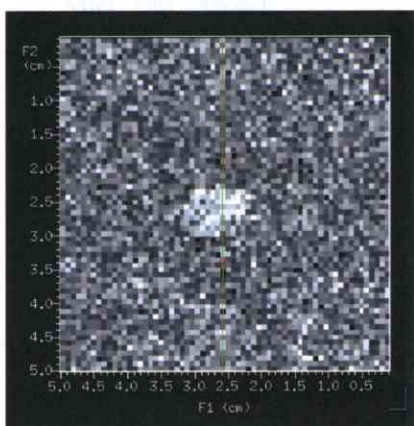


図 4-8. Planning 画像

緑の線を中心に 6mm 厚にて撮像

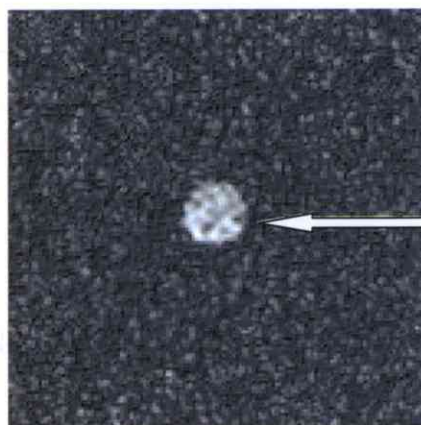


図 4-9. 得られた画像(SEMS 1500/50ms)

16 回積算(26 分積算)

5-FU100mM(100mM F)

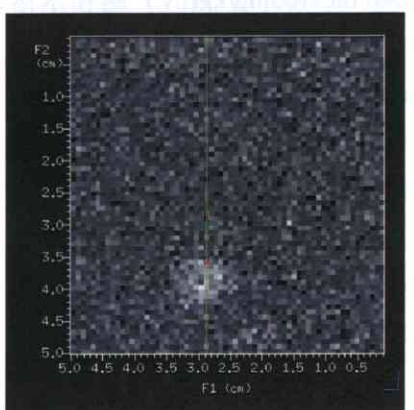


図 4-10. Planning 画像

緑の線を中心に 8mm 厚にて撮像

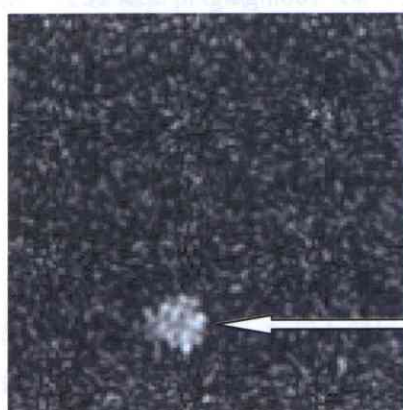


図 4-11.得られた画像(GEMS 100/3ms)

128 回積算(14 分積算)

5-FU100mM(100mM F)

## 5. 考察

コイルに関して、BioView 作成コイル (コイル①) では十分な感度が得られず、高濃度サンプル ( $C_6F_6$ : 50mM, 30mM F) での 1 次元スペクトルを得るにとどまった (図 4-2)。Doty 社製コイル (コイル②) で



はコイル①と比べ高い感度が得られ、高濃度サンプルでの画像が得られた(図 4-3.から 図 4-6.)。サンプルに関しては、ヘキサフルオロベンゼン (C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>) は縦緩和が短く (T<sub>1</sub>=0.36s) 撮像に適しているが、抗ガン剤として使用されている 5-FU は縦緩和が長く (T<sub>1</sub>=5.2s)、今回の撮像における難しさの要因となっている。Doty 社製 surface コイル (コイル③) を用いた 5-FU の画像においてファントムの画像が得られたが、十分なコントラストは得られなかった。Volume コイル (コイル②) を用いたファントム(4)の画像化も試みたが、今回は感度の低さ、もしくはサンプル条件が適さなかった為、画像は得られなかった。

<sup>19</sup>F 化合物による in vivo MRI 試験に向けて、今後の検討として <sup>19</sup>F 物質の T<sub>1</sub> 短縮のための緩和シフト試薬の使用、高速スピネコー (fast spin echo sequence) の利用など、撮像シーケンスの検討及び、他の高感度撮像技術の導入が必要であると考えられる。

## ■ ラット試験

---

### 1. 被験物質とその調製法

#### 1.1.被験物質

名称 : 5-フルオロウラシル (和光特級)

製造元 : 和光純薬株式会社

Lot No. : WKR 2479

調整 : 5-フルオロウラシル 260mg を注射用水 20ml で希釈し、1mol/l 水酸化ナトリウム水溶液 1.0ml 加え、すべて溶かした (pH~9)。

これを 5 $\mu$ m フィルターにてろ過した後投与液として使用した。又、別途 5ml シリ

ンジに入れたものをラット測定用のファントムとした。

投与容量 約 100mg/kg (参考データ LD50 rat 165mg/kg(i.v.) 飽和水溶液濃度約 12mg/ml)

投与経路 尾静脈投与及び、皮下投与

### 2. 試薬

#### 2.1.イソフルレン

(MRI 撮影時)

名称 : イソフルレン (エスカイン®)

製造元 : メルク・ホエイ

気化麻酔として酸素と共に 3~5%の濃度で使用した

#### 2.2 ウレタン

(MRI 撮影時)

名称 : カルバミド酸エチル (和光一級)

製造元 : 和光純薬株式会社

持続麻酔として腹腔に 1000mg/kg の用量で投与した

### 3. 動物

種：                 ラット  
系統：             Wistar  
性別：             ♂  
使用匹数：        3匹使用  
使用時週齢：     8～9週齢(Rat-1 & Rat-2)及び21週齢(Rat-3)  
使用時体重：     210-290

### 4. 試験方法及び評価項目

#### 4.1. コイル

ファントム試験で使用したコイル② Doty社製 Volume コイル(V228)  
内径 59mm コイル長 110mm を使用した

#### 4.2. MRI (測定機器)

バリアン社製 INOVA UNITY 4.7T  
アクティブシールド型グラディエントコイル (6.5 gauss/cm)

#### 3.2. MRI (測定方法)

パルス系列：

1) T<sub>2</sub> 強調画像(SEMS)；

TR/TE = 1800/50 msec  
FOV = 50 x 50 mm (256 x 128 pixels)  
Slice thickness = 5 mm  
Number of experiment = 1 times (4min)

3) グラジエントエコ法 (GEMS)；

TR/TE = 1500/50 msec  
FOV = 50 x 50 mm (64 x 64 ~ 32 x 32 pixels)  
Slice thickness = 5~10 mm  
Number of experiment = 128~1024 times (14 min – 55 min)

#### 4.2 試験方法

Rat-1 (体重 211g): あらかじめ 5-FU-ファントムを撮像し、<sup>19</sup>F 信号観測条件を設定した後、イソフルラン麻酔下、Rat に 5-FU をセットし尾静脈投与(0.7ml)後、投与 1.5 時間までの膀胱周辺の <sup>19</sup>F 画像もしくは信号を観測した。<sup>1</sup>H 画像も撮像した。

Rat-2 (体重 272g) : イソフルラン麻酔下、Rat に 5-FU を背下部に皮下投与(2.2ml)後、投与 2.5 時間までの投与部の <sup>19</sup>F 画像及び、信号を観測した。あわせて、<sup>1</sup>H 画像も撮像した。

Rat-3 (体重 286g) : ウレタン麻酔下、Rat に 5-FU を背下部に皮下投与(2.2ml)後、投与 1.7 時間までの投与部の <sup>19</sup>F 画像及び、信号を観測した。あわせて、<sup>1</sup>H 画像も撮像した。

5. 結果

Rat-1 用のファントムの結果

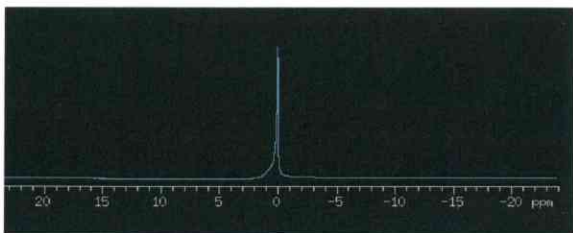


Fig. 5-1 5-FU ファントム  $^1\text{H}$  スペクトル

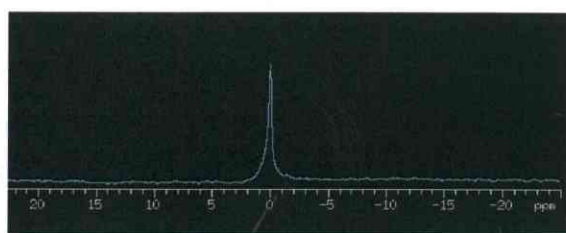


Fig.5-2 5-FU ファントム  $^{19}\text{F}$  スペクトル

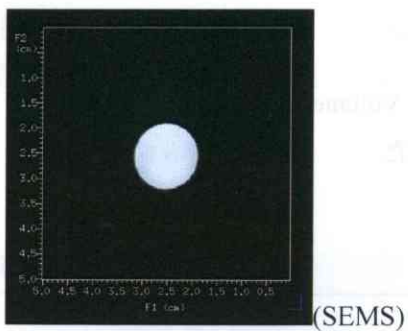


Fig. 5-3 5-FU ファントム  $^1\text{H}$  画像 (SEMS)

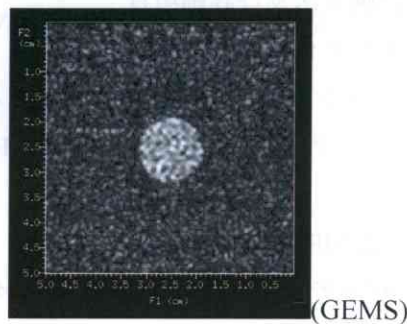


Fig. 5-4 5-FU ファントム  $^{19}\text{F}$  画像 (GEMS)

Rat-1 の結果



Fig.5-5 位置決めの画像( $^1\text{H}$  画像)

Coronal  $^1\text{H}$  画像

$^{19}\text{F}$  Rat スペクトル

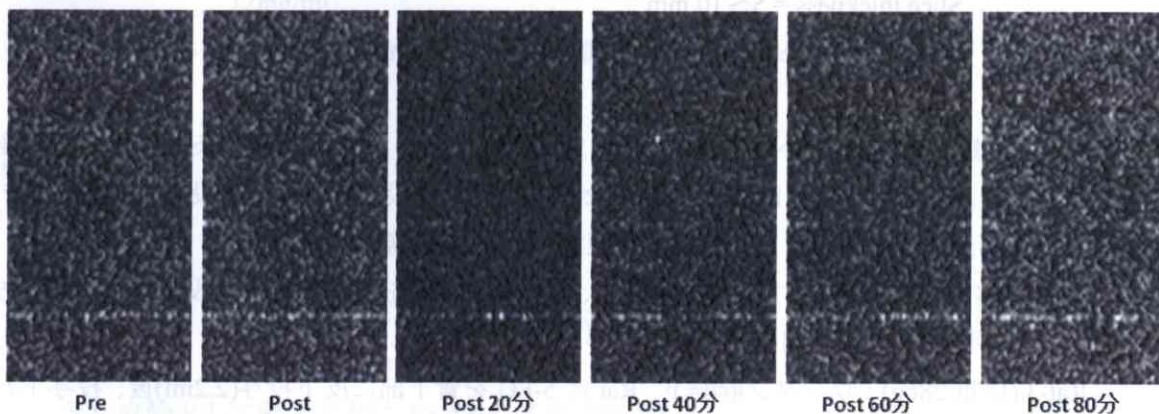


Fig.5-6 Rat  $^{19}\text{F}$  画像 (GEMS, 10mm slice, 積算 14 分)

Rat-2 の結果

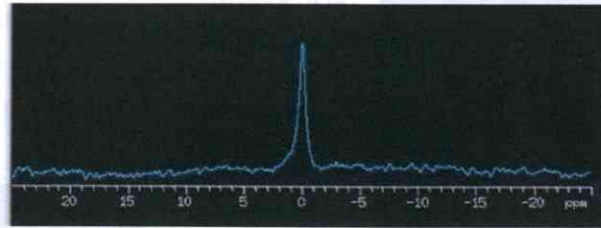
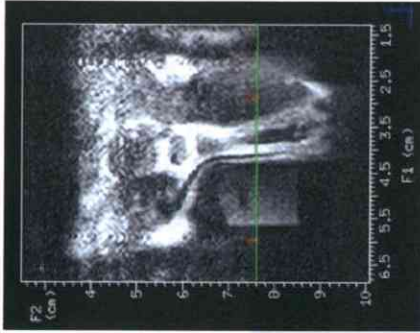
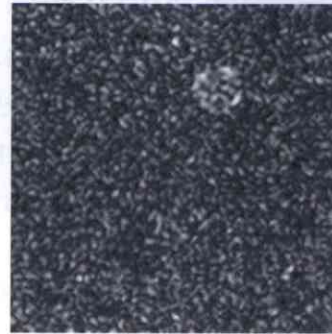


Fig.5-7 位置決めの画像(<sup>1</sup>H 画像)

<sup>19</sup>F Rat スペクトル



(GEMS 5mm 厚)



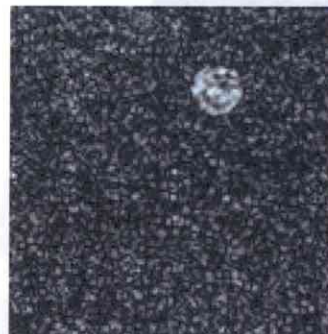
(GEMS 10mm 厚)

Fig.5-8 Trans <sup>1</sup>H 画像(積算 36s 投与 30 分後)

Trans <sup>19</sup>F 画像(積算 14 分投与 35 分後)



GEMS  
TR/TE=16/8ms  
FOV 8x8cm  
256x256, 10mm  
NEX 8  
Total Acq. 36s  
Post 108min



GEMS  
TR/TE=100/5ms  
FOV 8x8cm  
64x64, 10mm  
NEX 256  
Total Acq. 28min  
Post 50min



GEMS  
TR/TE=16/8ms  
FOV 8x8cm  
256x256, 5mm  
NEX 8  
Total Acq. 36s  
Post 109min



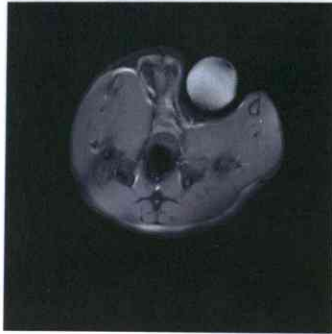
GEMS  
TR/TE=100/5ms  
FOV 8x8cm  
64x32, 10mm  
NEX 512  
Total Acq. 28min  
Post 80min

Fig.5-9 <sup>1</sup>H 画像(その 2)

Fig.5-10 <sup>19</sup>F 画像(その 2)

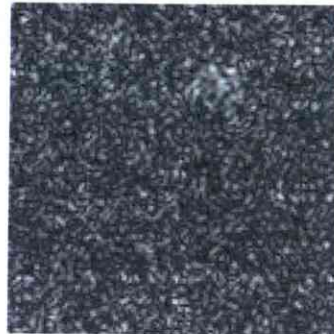


GEMS  
 TR/TE=16/8ms  
 FOV 8x8cm  
 256x256, 3mm  
 NEX 8  
 Total Acq. 36s  
 Post 110min



GEMS  
 TR/TE=16/8ms  
 FOV 8x8cm  
 256x256, 5mm  
 NEX 8  
 Total Acq. 36s  
 Post 150min

Fig.5-11 <sup>1</sup>H 画像(その 3)



GEMS  
 TR/TE=100/5ms  
 FOV 8x8cm  
 64x64, 5mm  
 NEX 256  
 Total Acq. 28min  
 Post 120min

Fig.5-12 <sup>19</sup>F 画像(その 3)

Rat-3 の結果

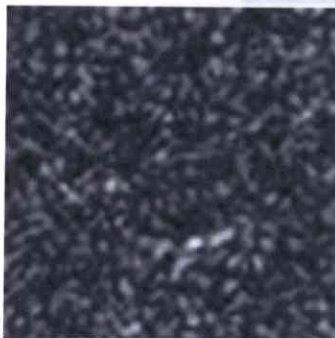


Fig.5-13 位置決めの画像(<sup>1</sup>H 画像)



GEMS  
 TR/TE=16/8ms  
 FOV 8x8cm  
 256x256, 10mm  
 NEX 16  
 Total Acq. 1min  
 Post 105min

Fig.5-14 <sup>1</sup>H 画像



GEMS  
 TR/TE=100/5ms  
 FOV 8x8cm  
 32x32, 10mm  
 NEX 256  
 Total Acq. 14min  
 Post 30min

Fig.5-15 <sup>19</sup>F 画像



GEMS  
 TR/TE=100/5ms  
 FOV 8x8cm  
 32x32, 10mm  
 NEX 1024  
 Total Acq. 55min  
 Post 45min

Fig.5-16 <sup>19</sup>F 画像(その 2)

## 5. 考察

Doty 社製コイル(コイル②)を用いた大容量 5ml ファントム撮像において、 $^{19}\text{F}$  画像が得られ(Fig.5-4)、Rat 撮像の為の基礎パラメータ(共鳴周波数等)を確認できた。しかしながら、Rat の体内に静脈内投与した場合はでは  $^{19}\text{F}$  信号が得られず、Rat 体全体でのスペクトル(Fig.5-5)、膀胱付近の coronal 面の画像(Fig.5-6)において共に得られなかった。コイルの感度不足もしくは体内での  $^{19}\text{F}$  濃度不足が原因と考えられた。そこで、被験物質の Rat 体内での拡散を防ぎ、高濃度で局所分布した状態での画像化を試みる為に、大容量皮下投与での撮像を行った。また、投与液を別途ファントムとして Rat の横に設置し同時に撮像を行った。その結果、 $^1\text{H}$  画像にて明確な皮下投与液の局所分布とファントムの画像が確認できたが、 $^{19}\text{F}$  画像ではファントムの画像が得られたのみで皮下投与された信号は得られなかった(Fig.5-8~5.12)。そのため、コイル感度及び体内濃度以外の原因が考えられた。これまでの Rat の MRI 撮像にはイソフルランを用いた気化麻酔を使用した。イソフルランには成分中に F が含まれており、たとえ低濃度であっても体内に吸収されたものが MRI 信号へのノイズとし悪影響を与えることが考えられた。そこで、ウレタン麻酔下での皮下投与撮像を試みた。また、体内での  $^{19}\text{F}$  信号以外の影響を避けるためファントムの設置は行わなかった。その結果、 $^1\text{H}$  画像にて得られた明確な皮下投与液の局所分布位置に対応した、 $^{19}\text{F}$  画像が得られた(Fig.5-14~5-16)。

これが今回初めて得られた Rat in vivo での 5-FU の画像であったが積算時間 14 分では、わずかな信号であり、55 分積算で明確に確認できた事を考慮すると、 $^{19}\text{F}$  画像を用いた Rat in vivo 評価系等への応用には、他の高感度化技術が必須であると考えられる。

## 6. 参考資料

撮像時の写真

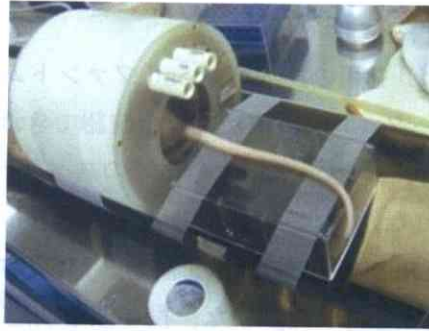


$^1\text{H}$  &  $^{19}\text{F}$  ダブルチューンコイル



100mM 5FUファントム





動物固定とコイルセットの様子



測定後 i.v.の確認(投与成功)