

氏 名	はん だ のぶ ひろ 半 田 宣 弘
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1951 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Quantitative Myocardial FDG Uptake by Positron Emission Tomography in Rat Heart and its Application for Longitudinal multiple studies in Progressive Hypertrophy of Heart Model (ラット心臓のPET検査による心筋FDG蓄積量の定量的検討と進行性心肥大 モデルにおける同一固体動物に複数回検査を施行して病状の進行を評価する 研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 福 山 秀 直 教 授 富 樫 か お り 教 授 三 嶋 理 晃

論 文 内 容 の 要 旨

ポジトロンエミッショントモグラフィー（以下PET）は臓器代謝を定量的に評価できるIn Vivoの検査法である。本研究は小動物に対するIn Vivo PET検査で定量的心筋代謝の評価が可能か検討することである。1. 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose（以下FDG）を用いて正常ラット心筋の糖摂取・蓄積の定量評価が可能か検討する。2. 進行性心筋肥大から、高血圧性心不全を発症するラットモデルにPET検査を複数回施行し進行に伴う糖摂取・蓄積の変化を同一固体で評価する。

（論文1）Sprague-Dawleyラット10頭に心臓超音波検査（心エコー）を施行，心筋の壁厚を測定した。FDG（ $1.8 \times 10^5 \pm 0.6 \times 10^5 \text{ kBq/kg}$ ）を注射し，動物用PET（SHR-7700）でFDG取り込みを画像化した。前・側・後・中隔の壁に一致する場所にROIを設定し，各壁のオリジナルPET値を計算した。Partial Volume Effect（PVE）を補正するため，Phantom studyを行なって，0 mmから6 mmまでの壁厚でのRecovery Coefficient Curve（ $Y = 7.1X \pm 8.5$, $P < 0.0001$, $R^2 = 0.995$ ）を作製し，オリジナルPET値を補正して最終PET値を計算した。40箇所の心筋から直接測定したFDG取り込み値と最終PET値を比較し $Y = 1.17$ （ $P < 0.0001$, $R^2 = 0.969$ ）の良好な相関関係を得た。ラット正常心に対する定量的評価の信頼性が証明された。

（論文2）同手法を進行性肥大型心筋症発症モデルに適応した。肥大型心筋症の進行に伴う糖摂取・蓄積の変化を，同一個体で検査を施行した。Salt Sensitive Dahl Rat（以下Dahl-S :n=6）は高食塩食を与えると，高血圧性心筋肥大を発症し，28週目以降，心機能が低下，心不全を発症する。高塩食で高血圧とならないSalt Resistant Dahl Rat（n=6）をコントロールとした。体重の違い，FDG投与量の違いを補正するためRecovery Coefficient Curve でPVEを補正後Standardized Uptake Value（以下SUV）を以下の式から算出した。

$$\text{SUV} = (\text{Radioactivity by PET}) \times (\text{動物検査時の体重}) \div (\text{FDG投与量}) \times \text{心筋量の算出}$$
心機能の評価，心臓壁厚測定のため心エコーを2週間に1回施行した。PET検査は生後14-18週（ES）に第1回目を，22-26週（LS）に第2回目を施行した。以後30週までに12頭中3頭が死亡，残りの9頭は3回目のPET検査施行後に犠牲死させ，36箇所の心筋のFDG取り込み値と最終PET値を比較し定量性を再評価した。心筋量はコントロールに比較してES時に平均17%，LS時に平均25%の増加が認められた。一方心機能は26週以降Dahl-S群で有意に低下した。SUVはコントロール群ではESからLSにかけて 37.1 ± 5.2 から 61.7 ± 12.5 に増加したが，Dahl-S群では 35.4 ± 9.0 から 38.1 ± 12.5 と増加せず，Dahl-S群のSUVはコントロールと比較してESの95%からLSの62%に減少した（ $P = 0.023$ ）。心筋のFDG取り込み値と最終PET値を比較する定量性の評価では $Y = 1.20$ （ $P < 0.0001$, $R^2 = 0.979$ ）の良好な相関関係を再度得た。

結論：ラット心臓にFDG-PET検査を適応し心筋代謝の状況を追跡評価する手法を確立した。肥大型心筋症から心不全に進行するラットでは心不全に進行する直前に心筋の糖の取り込みが有意に低下した。

論文審査の結果の要旨

Positron Emission Tomography (PET) は臓器代謝を定量的に評価することが可能な In Vivo 実験系である。遺伝的に同系の実験モデルが確立したラットでの心筋 PET は、小動物を用いた慢性心臓病の代謝動態を経時的に追跡実験出来る事が期待される。本研究では第一段階として糖類似物質 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) の心筋摂取量の定量的評価が正常ラット心臓で可能か検討した。

正常ラットで心筋 FDG 摂取量を画像化し、前・側・後・中隔の各壁の PET 値を算出した。小対象物に対する見かけ上の摂取量低下を補正して最終 PET 値を得た。心筋組織から直接測定した値と最終 PET 値を比較し $Y = 1.17$ ($P < 0.0001$, $R^2 = 0.969$) の良好な相関関係を得た。

第二段階の実験では、慢性進行性心臓病で病的心臓の代謝動態の変化を繰り返して評価可能かどうか高塩食高血圧性心肥大 (ダールラット) モデルで検討した。ダールラットは高食塩食摂取で、高血圧性心肥大を発症、28週目以降、拡張型心筋症に移行し心機能が低下した。PET 検査は生後14-18週に第1回目、22-26週に第2回目を施行した。1回目はコントロール群と比較して95%のFDG摂取量であったが2回目は62%に低下し ($P = 0.023$)、その後心不全が進行した。定量性の評価では病的心臓でも再度良好な相関関係を得た。

以上の研究は、ラット心臓を用いて In Vivo で心筋代謝動態を追跡評価する手法を確立し、慢性心臓病の代謝の特徴、慢性心臓病進行途中での介入治療の効果の判定、移植細胞の生存率評価等に応用可能であり、この領域の In Vivo の臨床前実験に寄与するところが多い。

従って、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成20年1月25日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。