

Dynamic nuclear polarization magnetic resonance imaging and the oxygen-sensitive paramagnetic agent OX63 provide a noninvasive quantitative evaluation of kidney hypoxia in diabetic mice

小玉, 賢美

<https://hdl.handle.net/2324/2534392>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名：小玉賢美

論 文 名：Dynamic nuclear polarization magnetic resonance imaging and the oxygen-sensitive paramagnetic agent OX63 provide a noninvasive quantitative evaluation of kidney hypoxia in diabetic mice

(動的核偏極磁気共鳴イメージングおよび酸素感受性常磁性剤 OX63 は
糖尿病マウスの腎臓における低酸素の非侵襲的定量的評価を可能にする)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

糖尿病性腎症を含む慢性腎臓病の発症進展において、腎組織における低酸素が重要な役割を果たす可能性がある。しかし、非侵襲的かつ定量的に腎臓の酸素分圧を測定することは困難であった。本研究では、動的核偏極磁気共鳴イメージング (dynamic nuclear polarization magnetic resonance imaging: DNP-MRI) 法に酸素感受性常磁性剤 OX63 を用いて、腎組織における酸素分圧の非侵襲的定量的評価法の開発を行った。DNP-MRI 法は、MRI と EPR (electron paramagnetic resonance, 電子常磁性共鳴) を組み合わせた二重共鳴画像化法である。EPR により、OX63 と溶存常磁性酸素との衝突による相互作用が、OX63 の吸収線幅に広がりをもたらす。この線幅の広がりには酸素濃度に依存し、また DNP-MRI の画像強度に影響を与えるため、組織の酸素分圧に関する定量的な情報を与える。これらの技術は、主に生きているマウスの腫瘍組織の酸素化を評価するために開発された。本研究ではこの技術を用いて、腎組織における非侵襲的定量的酸素分圧の画像解析を行った。

まず擬似試料実験において、異なる酸素分圧で平衡化した OX63 に対して低および高 EPR 出力レベルで DNP-MRI 画像を撮像した。その画像強度を用いた解析により、酸素分圧の定量化が出来ることを確認した。

次に、マウスに OX63 を尾静脈内注射し、2 つの異なる EPR 出力レベルで撮像された DNP-MRI の画像強度を用いた解析により、腎組織における酸素分圧の画像化に成功した。この測定系を用い、ストレプトゾトシン (STZ) 誘発 1 型糖尿病マウス (STZ 投与後 4~5 週間後) および 2 型糖尿病モデル db/db マウス (10~11 週齢) の腎皮質の酸素分圧を測定し、各々の同齢対照群のマウスと比較して有意に低下していることを確認した (32.5 ± 3.3 vs. 43.0 ± 5.3 mmHg, $P < 0.001$; 30.0 ± 4.2 vs. 40.2 ± 2.0 mmHg, $P < 0.001$)。さらに、微小電極法を用いた酸素分圧の測定を行い、DNP-MRI による酸素分圧と有意差を認めないことを確認した。また、STZ 誘発 1 型糖尿病マウスにおける腎組織の酸素分圧の低下は、インスリン投与により可逆性があることを示した。

DNP-MRI による腎組織の非侵襲的定量的酸素イメージングは、糖尿病性腎症の病態における低酸素の役割を理解するために有用であると考えられた。

