



Dual Tracer Autoradiographic Study with Thallium-201 and Radioiodinated Fatty Acid in Cardiomyopathic Hamsters

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 倉田, 千弘 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1356

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 79号	学位授与年月日	平成 元年11月 3日
氏 名	倉 田 千 弘		
論文題目	Dual Tracer Autoradiographic Study with Thallium-201 and Radioiodinated Fatty Acid in Cardiomyopathic Hamsters (心筋症ハムスターにおけるタリウムとヨード脂肪酸を用いた二核種オートラジオグラフィーの研究)		

Dual Tracer Autoradiographic Study with Thallium-201 and Radioiodinated Fatty Acid in Cardiomyopathic Hamsters

(心筋症ハムスターにおけるタリウムとヨード脂肪酸を用いた二核種オートラジオグラフィーの研究)

論文の内容の要旨

〔目的〕近年、ポジトロン核種でラベルされた脂肪酸による心筋イメージングが冠動脈疾患や心筋症の診断や病態把握に利用されつつあるが、施設内にサイクロトロンを必要とするなど臨床への応用には限界がある。最近開発されたヨードラベル脂肪酸、中でも 15-(p-iodophenyl)-3-R, S-methylpentadecanoic acid (BMIPP) は β 位の methyl 基による β 酸化阻害のため心筋内に長く停滞し、single photon emission computed tomography (SPECT) による心筋イメージングを可能とした。

そこで著者らは BMIPP の心筋症の臨床における有用性を、心筋症 BIO 14.6 シリアンハムスター (BIO) を用い、BMIPP と Tl-201 の定量的二核種心筋オートラジオグラフィー (ARG) により検討した。

〔方法〕27 匹の BIO (1 カ月令: 5 匹、2~2.5 カ月令: 6 匹、3~5 カ月令: 7 匹、6~12 カ月令: 9 匹) と、8 匹の正常ハムスター (5~8 カ月令) に [I-125] BMIPP を 16~64 μ Ci 静注し、20 分後に Tl-201 を 160~640 μ Ci 静注した。10 分後に心臓を摘出し凍結包埋後、左室長軸に垂直な切片を作り、それを 11 時間 X 線フィルムに露出し Tl-201 像を得て、30 日後再び 30 日間露出し [I-125] BMIPP 像を得た。

得られた心筋像を 5 領域に分割し、videodensitometric system により各領域の Optical Density (OD) 値を測定した。各領域の OD 値を同一切片内の 5 領域中の最大 OD 値で割って得られた値を、relative uptake (RU) と定義した。

次に、生後 21 日の BIO 16 匹を verapamil (V) 投与群と V 非投与群の 2 群 (各 8 匹) に分け、投与終了の生後 90 日で上記と同様に Tl-201 と [I-125] BMIPP による定量的二核種 ARG を行った。

〔結果〕正常ハムスターと 1 カ月令の BIO では Tl-201 と BMIPP の RU の間には各領域とも有意差がなかった。2~2.5 カ月令の BIO では 2 領域で BMIPP の RU が Tl-201 に比し低値で、3~5 カ月令の BIO では 3 領域で BMIPP の RU が Tl-201 に比し低値であった。Tl-201 の RU は正常ハムスター及び BIO の各月令とも 5 領域間に有意差がなかったのに対し、BMIPP の 5 領域間の RU は正常ハムスターで軽度ながら有意差を認め、2 カ月令以上の BIO ではより著しい差を認めた。正常ハムスターと BIO の同じ 5~8 カ月令 (各々 8 匹) において領域ごとに RU を比較すると、Tl-201 では 1 領域で BIO の方が軽度低値であったのに対し、BMIPP では 3 領域で BIO が低値であった。

次に、Tl-201 の RU は各領域とも V 投与群と V 非投与群との間で有意差がなかったのに対し、BMIPP の RU は 1 領域で V 投与群が V 非投与群に比し高値であった。V 非投与群において 5 領域間の RU が Tl-201 では軽度な差を認め、BMIPP では顕著な差を認めたのに対し、V 投与群においては Tl-201 と BMIPP のどちらの RU も 5 領域間に有意差を認めなかった。

〔考察〕生後 2 カ月以上の BIO における BMIPP の心筋内分布は Tl-201 の分布と異なり、また正常ハムスターの BMIPP 分布とも異なっていた。この BIO における BMIPP 分布は領域ごとの不均一性を示し、これは加齢とともに顕著となった。Tl-201 と BMIPP の心筋内分布の不一致は、血流分布に依存しない脂肪酸の心筋内取り込みの障害を示唆するとともに、Tl-201 で検出しえない心筋障害を BMIPP による SPECT で検出する可能性を示唆する。V 投与による心筋障害の抑制を BMIPP は Tl-201 よりも明瞭に描出したので、BMIPP による心筋 SPECT は心筋症に対する治療効果判定にも有用と考えられる。

従来、心筋症は解剖学的・機能的異常という面からのみ分類され、診断されてきたが、[I-123] BMIPP による SPECT は心筋症を新しく代謝面からとらえる可能性を有し、心筋症の早期診断や鑑別診断のみな

らず、より病態に近づいた心筋症の把握や分類を可能にするものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

心筋症の診断や病態把握のために、ポジトロン核種でラベルされた脂肪酸が利用されてきた。その一般化には single photon emission computed tomography (SPECT) が容易に使用できることが必要である。本論文では長半減期の¹²⁵Iでラベルされた脂肪酸〔¹²⁵I〕- β -methyl iodophenyl penta-decanoic acid (BMIPP)と血流の指標である〔²⁰¹Tl〕-塩化タリウムを用い、定量的二核種オートラジオグラフィ (ARG) により基礎的研究を行った。

申請者は、BIO 14.6 シリアンハムスター (BIO) を加齢とともに心筋症を生ずる実験動物として用い、27匹のBIO (1ヶ月令: 5匹、2-2.5ヶ月令: 6匹、3-5ヶ月令: 7匹、6-12ヶ月令: 9匹) と8匹の正常ハムスター (対照群) に〔¹²⁵I〕-BMIPPを投与、その20分後に²⁰¹Tlを静注、10分後に心摘出凍結包埋後、切片の²⁰¹Tlおよび¹²⁵IのARGを得た。

心筋ARGの平均的 optical density から relative uptake (RU) を求めた。また生後21日のBIO 16匹を verapamil (V) 投与群とV非投与群の2群に分けて投与終了の生後90日に同様の二核種ARGを行った。

得られた有意の実験結果は、正常ハムスターでは²⁰¹TlのRUとBMIPPのRUは軽度の差に対し、2ヶ月令以上のBIOでは著しい差が認められた。またV非投与群ではBMIPPのRUは著明な差を認めたのに対し、V投与群では²⁰¹TlもBMIPPもRUに有意差は認められなかった。

以上の結果から、血流分布に依存しない脂肪酸の心筋内摂取障害が明らかとなり、²⁰¹Tlで検出されない心筋障害をBMIPPを用いたSPECTで検出可能なことが示唆された。また、V投与が心筋障害を抑制した結果から治療効果の判定にもBMIPPによるSPECTが有効なことがわかった。

申請者の行った動物実験および方法論について以下の質問がなされた。

- (1) BIOの系統特質
- (2) 定量的二核種心筋ARGの有意性
- (3) 心筋組織のエネルギー代謝と血流の関係
- (4) 心筋症の脂肪酸代謝研究におけるBMIPPの役割
- (5) Vの作用機序

これらの質疑討論の結果、本論文は心筋症の脂肪酸代謝研究に有用な方法論的基礎を与えた点で高い評価が与えられ、医学博士の学位授与に価するものであると全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	金子昌生		
	副査	教授	高田明和	副査	教授
	副査	教授	藤田道也	副査	助教授
					右藤文彦