

## 高感度炭素-13MR法による脳死患者の脳・肝機能同時評価システムの開発

著者	犬伏 俊郎, 小澤 和恵, 小玉 正智, 半田 譲二, 森川 茂広
発行年	1997-03
その他の言語のタイトル	Development of highly sensitive <sup>13</sup> C MR system for simultaneous evaluation of brain and liver function in brain death
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/6611">http://hdl.handle.net/10422/6611</a>

# 高感度炭素-13MR法による脳死患者の 脳・肝機能同時評価システムの開発

(研究課題番号 06557145)

平成6年度～平成8年度科学研究費補助金 (基盤研究(A)(2)試験)研究成果報告書

平成9年3月

研究代表者 犬伏俊郎

(滋賀医科大学・分子神経生物学研究センター・教授)

# 高感度炭素-13MR法による脳死患者の 脳・肝機能同時評価システムの開発

課題番号 06557145

平成6年度-平成8年度科学研究補助金(基盤研究A(2)試験)

研究成果報告書

滋賀医科大学附属図書館



1997023972

平成9年3月

研究代表者 犬伏 俊郎

(滋賀医科大学・分子神経生物学研究センター  
・教授)

## はしがき

肝移植は重篤な肝障害患者を救済できる残された唯一の外科的療法としてすでに定着し、国外では脳死者からの肝臓移植が日常的に実施されていることは衆知の事実である。一方、国内では日本人特有の死に対する観念から、脳死からの肝移植が実現には至っていないものの、肝障害を持ちながらその治療法が無い患者からくる社会的要請は日増しに強まり、その実施の時期が近づきつつあるといえる。しかしながら、移植治療が日本国内で実行される場合でも、脳死段階でのドナーからの臓器摘出は限りなく心臓停止に近い時期が予想され、従って、術前に移植される肝臓の機能に関する正確な情報を把握し、高度な機能が残されている臓器を選別して移植することが治療成功の鍵を握ることになる。このような理由から、脳死患者に残された限られた短い時間内に、迅速かつ簡便に、しかも精度の高い検査が、繰り返し行え、そして、生命の延長に一縷の希望を託された脳死患者には負荷が最小の検査が望ましい。

本研究では上記のような検査が実施できる脳肝機能同時評価法として $^{13}\text{C}$ -標識化合物の体内反応動態を無侵襲で観測できる核磁気共鳴 (NMR) 法を開発してきた。画像診断用として一般に普及している市販の1.5テスラMR装置を使用し、この装置のハードウェアに一切改変を加えず、外部のパルス発生器に同期信号を取り出すのみで、従って、本装置で行われている日常の臨床診断には支障を来さない。この新しい機能を持ったMR装置の構築に当たって、我々は2テスラ動物実験用NMR装置に $^{13}\text{C}$ 核用のRFチャンネルを導入し、 $^{13}\text{C}$ に隣接する $^1\text{H}$ の選択的検出用により間接的に $^{13}\text{C}$  NMRの情報を引き出してきた実績と経験を最大限いかした。この装置を利用することにより、本学では人体の種々の臓器において代謝機能の非侵襲的計測が可能になり、肝移植医療へ向け脳・肝機能検査の実施へ向けた準備が整いつつある。

## 研究組織

### 研究代表者

犬伏 俊郎 滋賀医科大学、分子神経生物学研究センター、教授

### 研究分担者

小澤 和恵 滋賀医科大学、医学部、副学長

小玉 正智 滋賀医科大学、医学部、教授

半田 譲二 滋賀医科大学、医学部、教授

森川 茂広 滋賀医科大学、分子神経生物学研究センター、助教授

岡本 泰範 GE・横河メディカル、技術部MR研究開発室、主任研究員

## 研究経費

平成6年度	15,000千円
平成7年度	3,100千円
平成8年度	1,400千円
合計	19,500千円

## 研究発表

- (1) 学会誌等 (発表者名、テーマ名、学会誌名、巻号、年月日)
- (2) 口頭発表 (発表者名、テーマ名、学会等名、年月日)
- (3) 出版物 (発表者名、書名、出版社名、年月日)

## 研究成果

### 1. はじめに

脳死患者を対象とした脳肝機能同時評価の方法として $^{13}\text{C}$ -標識化合物の体内反応動態を無侵襲で観測できる核磁気共鳴 (NMR) 法を開発した。画像診断用として一般に普及している 1.5 テスラの MR 装置を使用し、この装置にいっさい改変を加えず、外部のパルス発生器に同期信号を取り出すのみで、現在行われている臨床診断には支障をきたすことはない。この様な MR 装置の構築に当たって既に我々は 2 テスラ動物実験用 NMR 装置に $^{13}\text{C}$ 核用の RF チャンネルを導入し、 $^{13}\text{C}$ に隣接する $^1\text{H}$ の選択的検出用により間接的に $^{13}\text{C}$  NMR の情報を引き出すことを実現している。この $^{13}\text{C}$  NMR の高感度検出によりラット脳内へのグルコースの取り込みや、そのグルタミンへの反応過程を無侵襲で解析し、さらにこれらの標識化合物の脳内分布を画像化することに成功してきている。これらの方法の人体画像用 MR システムへの移植を試みた。

### 2. 脳内代謝計測の意義

脳内では唯一のエネルギー源となるグルコースの脳内取り込みは脳の神経細胞のレベルで活動状態を知る鋭敏な尺度である。このグルコースの 1-位炭素を $^{13}\text{C}$ で標識し、脳内の取り込まれた $^{13}\text{C}$ を MR で追跡することから、このグルコースの脳内の特定の部位での取り込み速度を求め、脳代謝機能の尺度とすると同時に、グルコースの脳内分布を画像化して、局所的な脳の活動度を詳細に検討するためにきわめて重要な情報になる。さらに、グルコースの取り込みに引き続く代謝過程をグルコースに含まれる $^{13}\text{C}$ 標識にて追跡し、TCA 回路内への移行速度と回路内でのグルタミンの代謝回転速度が求められる。もう一つの脳活動の指標とする。同時に肝臓におけるグルコース代謝反応速度を求め、肝ミトコンドリア活性度と肝機能の関連をも知ることができる。

### 3. $^{13}\text{C}$ NMR 標識法の意義

生体内の化学物質を画像化する手段として知られる PET は装置自体が大がかりでしかも際だって高額であり、これが救急医療の現場で検査に利用できる機会はきわめて稀であろう。これに対し、MR 装置は PET よりも格段に安価で、実際、今日臨床現場に数多くの装置が導入されている。その上に、生体内の化学物質を無侵襲で検出でき、代謝反応に係わる個々の物質を克明に追跡できる優れた利点を持っている。しかも、PET をはじめ医療で用いられる検査法の多くが放射性同位元素を利用し、それを含む試薬は保存や取り扱いが煩雑で、しかも、生体にとって決して安全とはいえないのに対し、NMR の標識化合物、ことに NMR で利用される質量数 13 の炭素原子 ( $^{13}\text{C}$ ) は安定同位元素であるため、取り扱いが容易で、その上、生体にとっても負荷が軽く、繰り返し何度も投与ができる長所を持っている。この MR が持つ特色を最大限に活かし、本研究では脳、肝臓機能を無侵襲で評価法の開発を試みた。

標識 NMR 法のもう一つの特徴は標識が含まれる化学物質をスペクトル上で分離・同定できることにある。一般的に放射性同位元素を用いる標識法が標識原子の放射性を測定しているため、出発物質が反応し、異なった分子に標識元素が移動しても、それを前者と区別できない。この点、NMR の標識法は、分子のなかの原子一つ一つを識別するために、

前駆体とその反応生成物が同時に区別して追跡で、しかもその間の反応経路に関わる個別の化合物が識別できるきわめて有利な特徴を持っている。

#### 4. $^{13}\text{C}$ NMR信号の高感度検出法

元来、炭素原子は有機化合物の骨格を構成するため広範な有機化合物に含まれ、よって $^{13}\text{C}$  NMRは生体に重要な数多くの有機代謝産物を網羅することができる。しかも $^{13}\text{C}$ の天然存在比が約1%と低いために標識が容易で、個々の有機化合物中の特定の炭素が識別されるためにその反応経路が追跡できる極めて有効な手段として発展してきた。しかし、 $^{13}\text{C}$ 核のNMRはこの様に多くの利点を持つが、その反面NMR感度が $^1\text{H}$ にくらべて1/100程度と極めて低く、ことに長時間の計測が許されない生体試料では、 $^{13}\text{C}$ 標識前駆体の大量投与を余儀なくされるためいまだに生体NMR、ことに臨床での利用が遅れている。そこで感度向上を図るために他核間の多量子相関NMR法を応用して炭素原子に直結する水素原子の $^1\text{H}$ 信号を検出し、間接的に $^{13}\text{C}$ 核の情報を得る方法を採用する。FIG. 1には我々が開発してきた勾配磁場を利用する他核間多量子遷移法のNMRパルス系列を

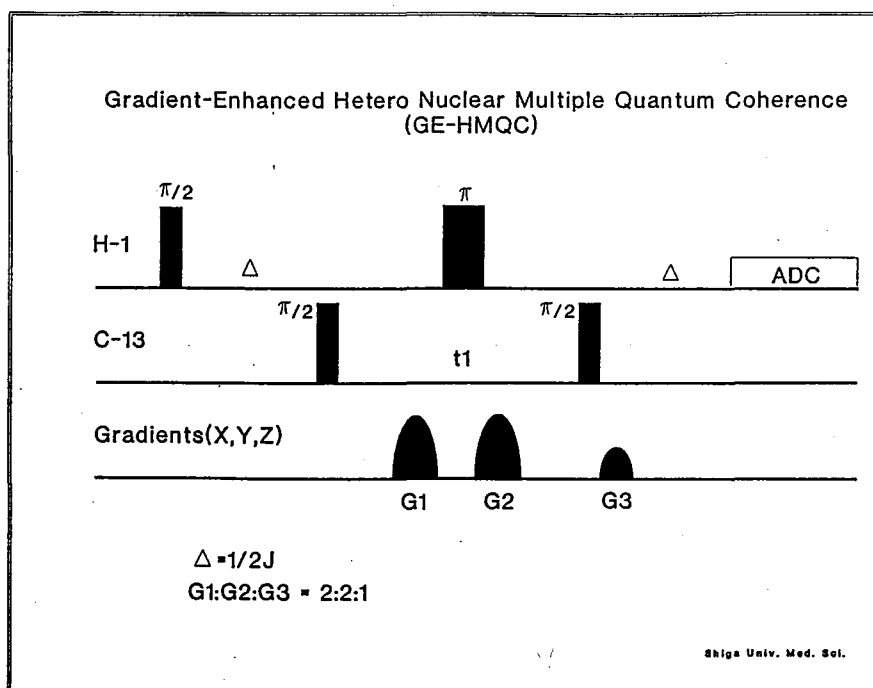


Fig. 1. Pulse sequence of GE-HMQC employed in this study.

示している。これにより、①  $^{13}\text{C}$ 核の直接測定に比べ64倍高い感度で $^{13}\text{C}$ 核の情報が抽出でき、②極端に長い $^{13}\text{C}$ 核の緩和時間の代わりに短い $^1\text{H}$ 核により早い繰り返し積算が可能、といった利点を持ち、単位時間内での飛躍的なS/Nの向上が得られる。これによりはじめて、生体中では微量で、しかも、たえず消長を繰り返す代謝物質中に標識された $^{13}\text{C}$ を限られた時間内に追跡が可能になる。

#### 5. 装置設計の基本的な方針

以上の様な目的に使用するMR装置の構築に当たって、既に我々は2テスラ動物実験用NMR装置に $^{13}\text{C}$ 核用のRFチャンネルを導入し、 $^{13}\text{C}$ に隣接する $^1\text{H}$ の選択的検出用に

より間接的に $^{13}\text{C}$  NMRの情報を引き出すことに成功した経験と実績を生かすことにした。本研究では人体頭部ならびに腹部用の高能率 $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ 二重同調信号検出器や、雑音抑制用のパス・トラップフィルターの製作、さらに、 $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ 間多量子遷移フィルターを実現するための勾配磁場パルスの最適化等、高感度検出を達成するための、ハード・ソフト両面にわたって、2テスラ小型動物実験用NMR装置で蓄積してきた周辺機器の作製を含むノウハウが本研究の中心となる臨床用MR装置の開発において最大限に活かされた。

一方、変更を加える臨床用MRシステムではそのソフトには新たに追加した $^{13}\text{C}$ チャンネルのパルス発生を促すための同期信号用パルスを導入し、 $^{13}\text{C}$ 、 $^1\text{H}$ の両周波数パルスを制御するパルス系列のプログラミングを行った。また、得られたデータの解析や画像構築用のソフトも我々の手で独自に開発した。これらは本学のMRを用いた他の研究分野でもそのまま利用することができる汎用性を持たし、使用するコンピューターの形式や収集したデータの様式を変更するソフトウェアを開発しさえすれば、あらゆるMRデータの処理が直ちに実行できる。さらに、本研究で開発した他核多重共鳴用MR装置は日常臨床診断に用いられている既存の画像診断用MRのハードウェア自体に仕様変更を一切加えず、日常の臨床業務には何等の支障をきたさない用に配慮を払った。従って、新しいMRの機能を得るために、単にもう一つのRFユニットをコンピューターのソフトウェアで連動させることで、上記の目的が達成できる方式を採用した。

## 6. 構築した他核多重共鳴用MRシステムの概要

今回の研究で付け加えた他核( $^1\text{H}$ 核以外の核種を指す)MRシステム(Tecmag社製、MacNMR)のブロック図をFig.2に示した。独立した2系統のRFパルスを取り出すこと

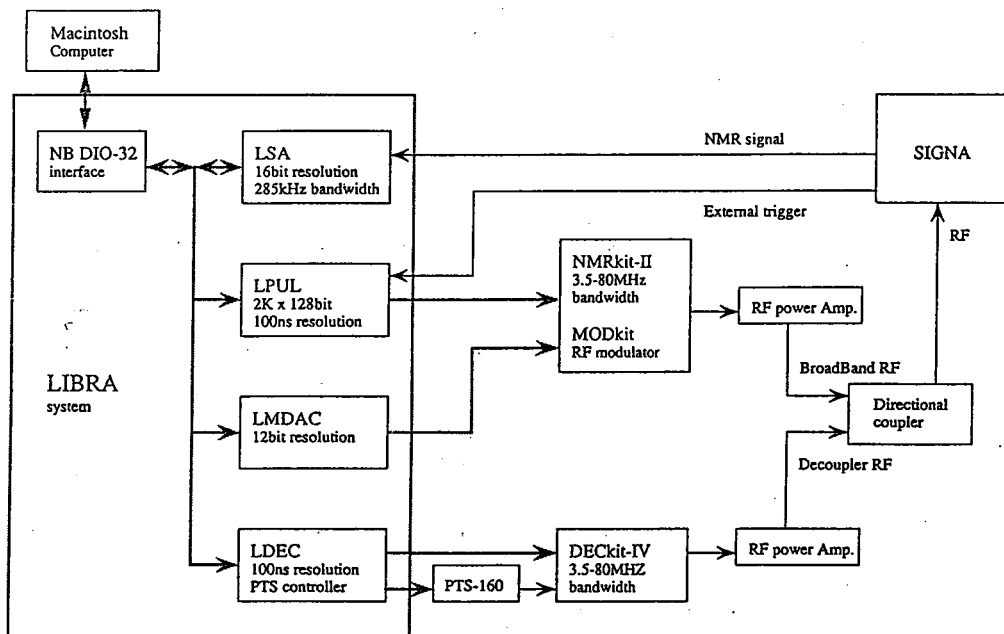


Fig. 2. Block diagram of double resonance NMR system constructed on existing GE SIGNA in combination with a MacNMR RF console.



ができ、SIGNA側のRF系統と併せ最大3系統のRFパルスが利用できる様になった。この追加したパルス・ユニットはアップル製パワー・マッキントシュ(PowerMac7100/66AV)からインターフェースのNuBusを介して制御できる。このRFパルスプログラムはマッキントシュ上で作成した。これらのRFパルスはSIGNAからの同期信号を受け取り、SIGNAのパルス系列と連動して作動するようにプログラムされている。従って、SIGNA側で勾配磁場パルスを発生さすことで、MR信号の局所化や画像化が達成できる。また、このブロック図からも分かるように、SIGNAでは同期信号の発生ををパルス・プログラムに書き加えたのみで、その他ハードウェア等に一切の改変を加えておらず、SIGNAの画像診断用MRとして、従来の操作を行う限り同期信号は発生せず、日常の臨床業務には全く支障をきたすことはない。

また、本研究に必要な信号検出用コイルは全て自作した。代表的な信号検出用コイルを2種類以下に紹介する。他核二重共鳴NMR法の一つとして、 $^1\text{H}$  NMR信号を照射(デカップル)しながら $^{13}\text{C}$  NMRが測定できるプローブを自作した。これは $^{13}\text{C}$ 核専用表面コイル(直径15 cm)と同時に使用する8の字型 $^1\text{H}$ デカップラー用表面コイル(15 cm x 25 cm、長方形)から構成され、 $^1\text{H}$  NMR信号をデカップルした $^{13}\text{C}$  NMRデータを得ることができた。さらに、HMQCの測定には同心円型 $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ 二重共鳴用表面コイルを作成して使用した。これは、内側に $^1\text{H}$ 核検出用円形表面コイル(直径15 cm)、そして、外側に $^{13}\text{C}$ 核励起する直径20 cm表面コイルを同心円状に配した。ことに、 $^1\text{H}$ 観測用のコイル径を $^{13}\text{C}$ の励起用コイルよりも小さくしているために、コイル標的部位に設置し易く、しかもより強い $^1\text{H}$ のHMQC信号を得る長所を持っている。

## 7. 構築した装置の性能

まず、新たに導入した多核2系統のRFが正常に作動するかどうかを $^1\text{H}$ 照射による $^{13}\text{C}$  NMR法で調べた。測定には上記の $^{13}\text{C}$ 円形表面コイルと8の字型 $^1\text{H}$ デカップリングコイルを組み合わせる有機溶媒からの天然存在(1%)の $^{13}\text{C}$ 信号を検出した。これらの結果はFig. 3示した。 $^1\text{H}$ 照射をしない単純 $^{13}\text{C}$  NMRスペクトルでは少数の積算回数で現存の装置よりもすぐれた信号/雑音比が得

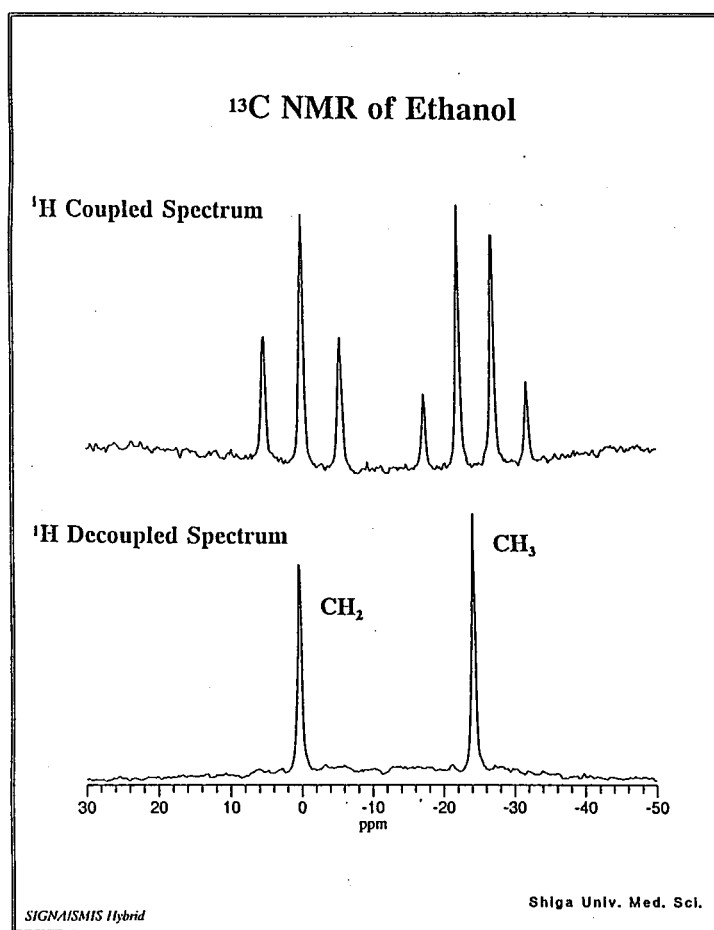


Fig. 3.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of neat ethanol obtained with and without  $^1\text{H}$  decoupling on the constructed double resonance system.

られ、広帯域プリアンプや作成した $^{13}\text{C}$  表面コイルが正常に動作していることが確認された。

また、 $^1\text{H}$ をデカップルした $^{13}\text{C}$  NMRスペクトルでは、アルコールのメチレン基の三重線とメチル基の四重線がそれぞれ1本線になり、しかも共鳴線の増強が得られた。これは、 $^{13}\text{C}$ のRFラインの挿入した110 dBのバンドパス・フィルター(16 MHz)と $^1\text{H}$ のRFチャンネルでのハイパス・フィルター(60 MHz)が期待通りに動作して、それぞれのRFへの他チャンネルからの雑音の混入が最小限に押さえられ、 $^1\text{H}$ デカップリングと核オーバーハウザー効果(NOE)がえられている。従って、 $^{13}\text{C}$ と $^1\text{H}$ の二重共鳴NMR法が本システムで可能となった。

## 8. 1次元HMQC

次に、HMQC法の性能を調べた。測定には FIG.4 に示したパルス系列を用い、今回は既存の臨床用MR (SIGNA)ではHMQC選択用の勾配磁場のみを発生させ、新たに追加した2系統のRFチャンネルから $^{13}\text{C}$ と $^1\text{H}$ のRFパルスを発生させた。そして、SIGNA側の同期パルスに連動させてRFパルスを発生させ、タイミングを整合させた。この構築したシステムによる性能評価の一例として、アルコールの1次元HMQCスペクトルを Fig. 4 に示した。

この図から二重線に分裂した $^1\text{H}$  NMR信号が検出されている。これは、アルコールのメチレン、メチル基のそれぞれの $^1\text{H}$ で $^{13}\text{C}$ に直結したものだけが選択的に検出され、 $^{12}\text{C}$  (NMR信号を与えない)に結合した $^1\text{H}$ の信号が選択的に抑制されていることが分かる。これは、今回使用した0.8 Gauss程度のHMQC選択の磁場勾配パルスで1量子遷移である分裂していない $^1\text{H}$  NMRの信号や、50%以上含まれている水溶媒の巨大な $^1\text{H}$  NMR信号も排除した結果である。この磁場勾配パルスは、化学分析用の高分解NMRでは100 Gauss以上、また、動物実験用NMRでも10 Gauss以上の磁場強度を使用しているのに対して、臨床用MRでは装置の制約上最大1 Gaussしか与えられないが、この程度の勾配磁場でもHMQCと不必要な水信号の除去が達成され、臨床用MR装置でもこの測定法が活用できることを示すものである。

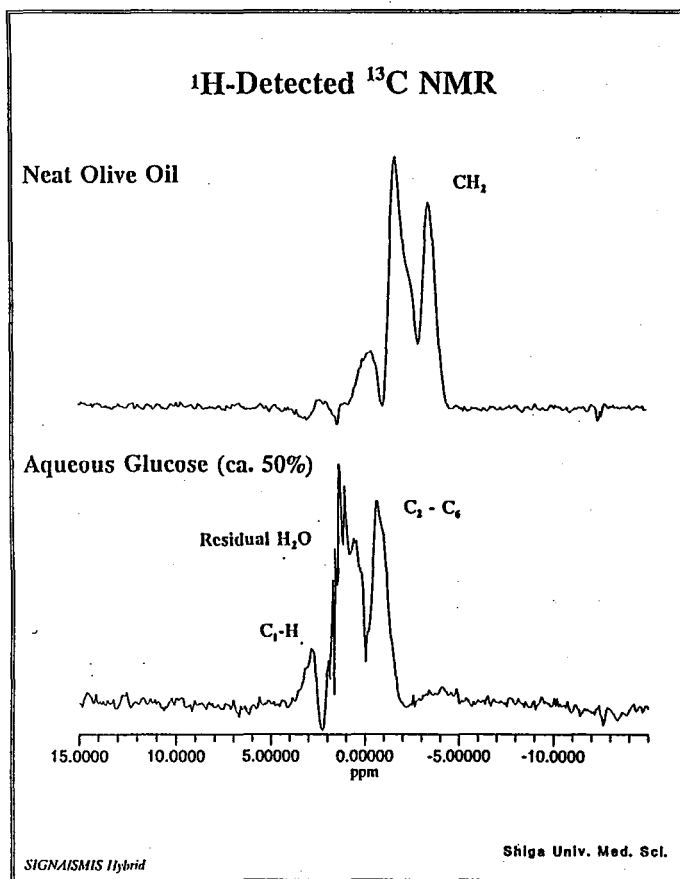
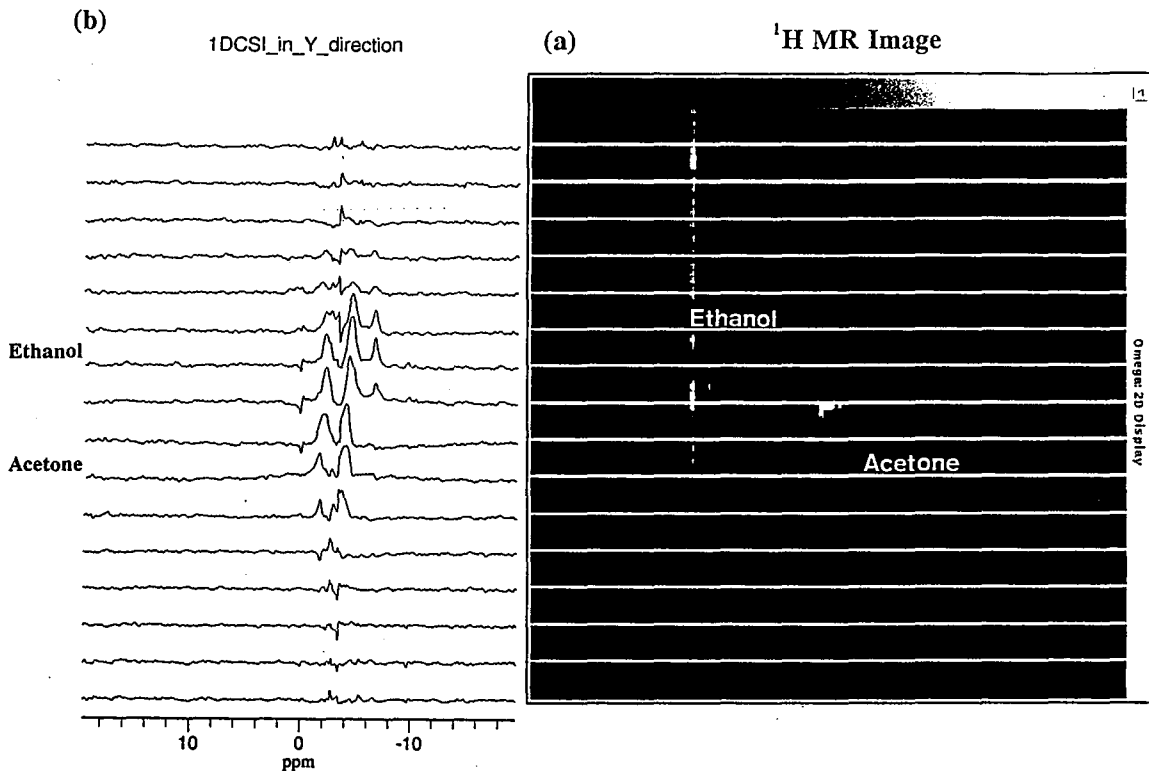


Fig. 4.  $^1\text{H}$ -detected  $^{13}\text{C}$  NMR (GE-HMQC) spectrum of 50% glucose solutions in  $\text{H}_2\text{O}$  (bottom spectrum) and of neat olive oil (top spectrum).

## 9. HMQCの2次元、3次元化学シフト画像化

先の1次元HMQC法のパルス系列に位置情報を加味する位相エンドード磁場勾配パルスを加えることで1次元、及び、2次元画像が得られる。1方向のみにこの位相エンコードパルスを加え測定した1次元化学シフト画像(2D CSI)の結果をその対応するファントムの $^1\text{H}$  MR画像と共に Fig.5 に示した。この様に、ファントムの位置に対応し



SIGNAISMIS Hybrid

Fig. 5. 1D CSI of  $^1\text{H}$ -detected  $^{13}\text{C}$  for the phantom with 50% ethanol and 50% acetone solutions containing naturally abundant  $^{13}\text{C}$ . Phase encoding gradients were applied along Y-axis direction. (a)  $^1\text{H}$  MR Image of phantom showing the location of the bottles containing ethanol and acetone.

て、異なった化学物質の $^{13}\text{C}$  NMRスペクトルが $^1\text{H}$  NMR信号で検出されている。同様に直交する2方向に同時に位相エンコード勾配磁場を印加して得た2次元の化学シフト画像を Fig.6 に与えた。それぞれの化学物質に対応して、ファントムの画像が $^1\text{H}$  NMRで検出した $^{13}\text{C}$ で描かれている。

## 10. 脳死モデルにおける肝臓・心臓の代謝機能評価

脳死に至る過程において、一時的に血圧・脈拍ともに上昇する、いわゆる Cushing phenomenon を経て、両者とも低下した脳死状態に移行する。また、脳死状態では、抗利尿ホルモンの分泌が抑制される結果、多尿、脱水状態に陥る。こうした循環状態や体液バランスの急激な変化は、移植を予定している臓器の代謝にも当然影響し、その変化に対処するための処置も適切でなければ、移植の成否にかかわる。こうした観点から脳死状態での代謝評価は、極めて重要である。我々は犬の頭蓋内に挿入したバルーンを膨らませることにより、脳死モデルを作成し、 $^{31}\text{P}$  NMR を用いて、Cushing period から脳死へ移行する間の、肝臓・心臓のリン酸エネルギー代謝を連続的に観察した。Cushing period では、心

# $^1\text{H}$ -Detected $^{13}\text{C}$ MR Images

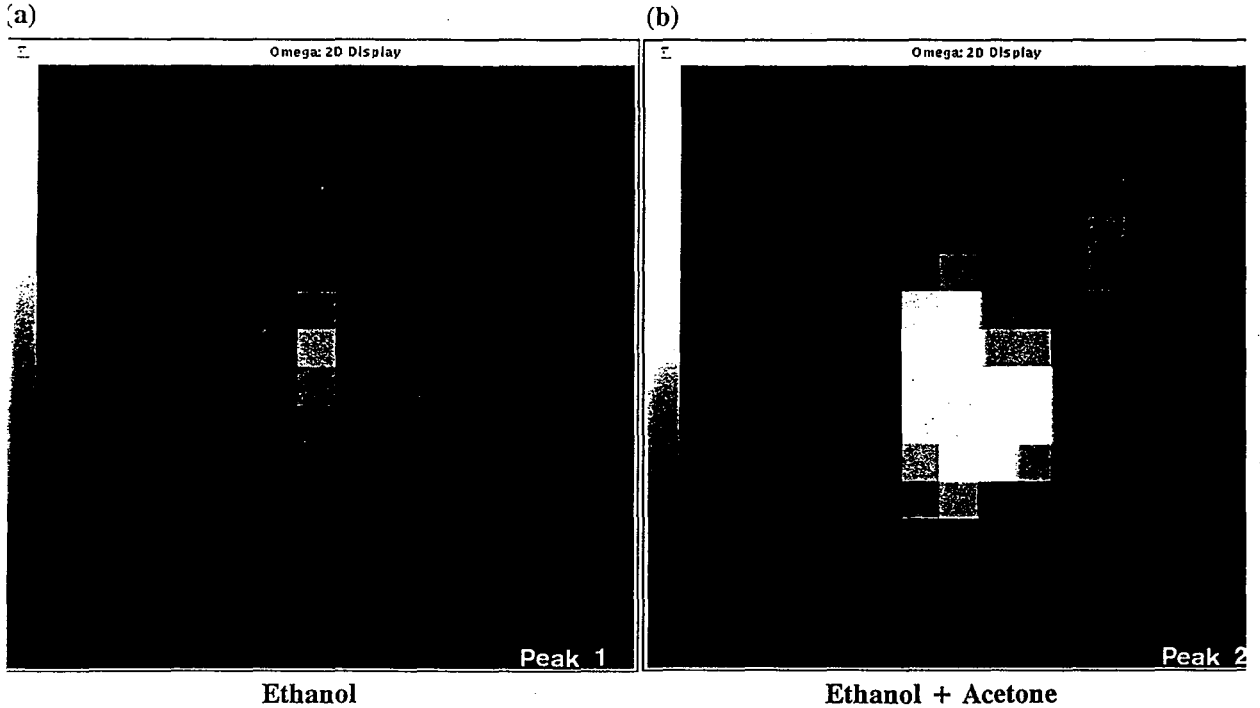
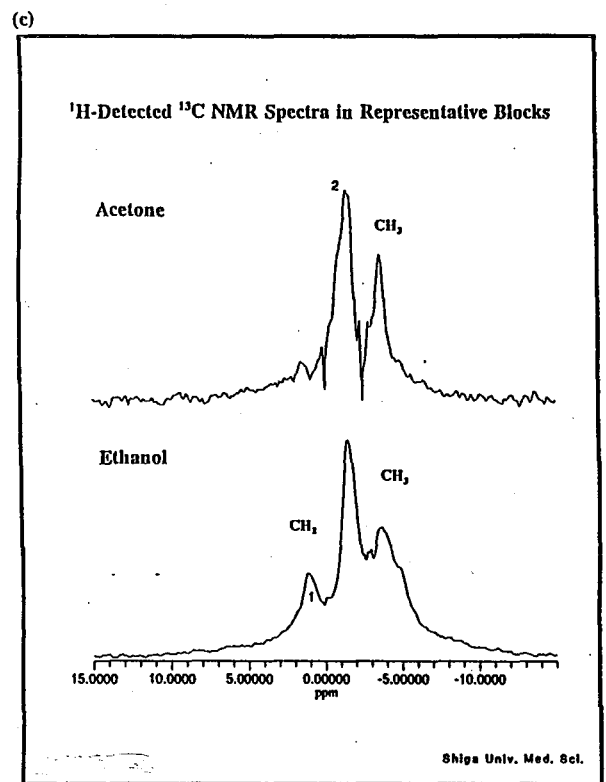


Fig. 6. 2D CSI of  $^1\text{H}$ -detected  $^{13}\text{C}$  for the same phantom used for 1D CSI (Fig. 5 and 6). (a) CSI composed with the down-field portion of the  $\text{CH}_2$  signals for ethanol (marked peak 1 in (c)), (b) CSI calculated with the the down-field portion of the  $\text{CH}_3$  signal for acetone (marked peak 2 in (c)), and (c)  $^1\text{H}$ -detected  $^{13}\text{C}$  NMR spectra from the representative blocks in the 2D CSI.

臓のエネルギーレベルは著明に低下したが、肝臓での変化は軽微であった。脳死状態では、低血圧、徐脈の状態であっても、適切な輸液で volume loss が補正されれば、肝臓、心臓ともに正常のエネルギー状態を保つことが示された。このことから、 $^{31}\text{P}$  NMR による、脳死状態での、移植臓器の代謝の評価が重要であると同時に、適切な処置法の選択の上でも有用であることが示された。

## 11. ワイヤレス埋め込みコイルによる肝臓代謝機能の長期連続観察と拒絶反応検出への応用

NMR 法は、生体内の臓器の機能評価が非侵襲的にできる優れた方法であるが、反面、測定部位の選択性の精度や、検出器から離れるにつれ測定感度が極端に劣化するなどのいくつかの制約がある。特に実験動物のように小さな肝臓では、正確な代謝動態を高感度で検出するために、臓器を露出



させ、それに直接検出コイルを装着して、いわば聴診器のような方法で NMR 信号を検出することが望ましい。しかし開腹術を伴うこの測定法では、NMR の何度でも繰り返し測定ができ、長期間の連続観察が可能という特徴を失ってしまうことになる。我々は、シリコンに包埋したワイヤレスの<sup>31</sup>P, <sup>1</sup>H 二重同調コイルを製作し、ウサギ肝臓の葉間に埋め込み、開腹をしなくても、体外からアンテナを当てるだけで肝臓の NMR 信号を選択的に高感度に検出できる方法を開発した。この方法をウサギの四塩化炭素による慢性肝障害モデルに適用し、肝硬変に移行する過程の<sup>31</sup>P NMR スペクトルの変化を5ヶ月間にわたって連続的に観察した。このコイルを埋め込んだウサギは少なくとも1年以上生存し、その間 NMR 測定も可能であった。

この方法をラット肝移植モデルにも応用し、移植後の回復過程、拒絶反応に伴う変化について検討している。この研究では、繰り返し麻酔をかけることによる影響を避けるため、無麻酔でもラットを固定できる円筒型の固定器具を開発し、測定を繰り返し行えるようにした。肝移植後、ATP レベルは速やかに回復し、拒絶反応が起こると phosphomonoester の信号の顕著な増加が認められた。現在、その機序について検討中である。

## 1 2. 虚血による肝臓の代謝変化に対するプロスタグランディンの効果

移植手術においては、虚血ばかりでなく、再灌流障害も大きな問題となる。こうした虚血・再灌流障害を抑制する目的で、プロスタグランジン等の薬剤の使用が試みられている。我々は、ウサギ肝臓に、Pringle の一時血行遮断を行い、<sup>31</sup>P NMR を用いて、血行遮断による肝臓のリン酸エネルギー代謝の変化を観察し、それに対する、プロスタグランジンの効果について検討した。ウサギ肝臓に、20 分の血行遮断を加えると、ATP レベルは、前値の 20% まで低下し、血行を再開しても、60% までの回復に留まった。これに対し、あらかじめプロスタグランジンを投与しておけば、虚血中の ATP の低下は、前値の 45% にとどまり、再開後は、ほぼ 100% 回復した。プロスタグランジンの保護効果は、組織レベルでも確認され、移植手術においても有効な手段となることが期待される。

## 1 3. 摘出保存臓器の非侵襲的評価

生体肝移植では、臓器の摘出の後、時、場所を移さず、直ちに移植手術が開始される。しかし、脳死移植では、摘出臓器の保存、運搬という過程が必要となる。primary non-function を避けるためには、保存段階で正確に viability を判定することが必要となる。現在までに、種々の判定法が試みられているが、その多くは、臓器の一部を切り取ることによって行われている。しかし、大切な graft に、たとえ僅かであれ、傷をつけることは、移植後の経過に、大きな悪影響を及ぼす可能性がある。摘出臓器は保存液中に浸漬され、4℃に冷却して、運搬される。我々は NMR 法の非侵襲的に計測できる利点を生かし、臓器を保存液中に冷却したまま、<sup>1</sup>H MR 画像を撮像し、その viability を評価する方法を開発した。摘出保存臓器のモデルとして、ラット肝、ウサギ肺を用いた。一般に、摘出後の時間経過とともに、viability は、低下し、この状態に対応して、MR 画像の信号強度が増強した。これは、細胞内外の水の分布の変化を反映している。肝臓では、生理食塩水中に保存すると、T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、<sup>1</sup>H density 強調画像のいずれでも時間経過とともに、著名な信号の増強がみられた。細胞内浮腫を防ぐために考案された UW solution では、このような信号強度の増加は認められなかった。しかし、摘出前にラットがショックに陥っていると、

同じように UW solution に浸漬しても、保存初期から明らかな高信号をしめし、特に T<sub>2</sub>強調画像で顕著な相違が認められた。この差異は、胆汁分泌能、エネルギーチャージなど viability を示す他の侵襲的な評価法とよく関連していた。肺の場合は、細胞外液類似の Fujimura solution を、保存液として用いた。MR 画像の信号強度の他に、撮像条件を変えることによって、T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>の絶対値を求めたが、どちらも保存時間とともに延長し、肺組織内の水含量、ガス交換能など他の指標とよく対応していた。こうした非侵襲的な評価法は、特に多くの臓器提供が期待できない我が国においては、一層重要であると考えられる。

#### 1 4. 移植臓器の非侵襲的機能評価

ラット肺移植モデルを用いて、<sup>1</sup>H MRI によって、移植後の回復経過、拒絶反応を非侵襲的に検出した。肺は肺胞内の空気により、T<sub>2</sub>が極端に短く、通常のスピンエコー法では、撮像が困難であったが、エコー時間を 4 ミリ秒と極限まで短縮したパルス系列を開発することによって測定を可能とした。また、画像のコントラストだけでなく、T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>の絶対値を求めることによって、数量的な絶対評価を行った。同系移植では、移植手術 1 日目に一過性の T<sub>2</sub>延長を認めたが、2 日目には、ほぼもとのレベルに回復していた。異系移植では、早期から、T<sub>2</sub>の延長が認められ拒絶反応の完成する 6 日目まで増加し続けた。しかし、免疫抑制剤の投与により、こうした変化は抑えられ、同系移植とほぼ同様の経過が示された。このことから、MRI は、拒絶反応の早期検出に有用であることが示唆された。しかし、現在、感染症と拒絶反応の区別は、バイオプシーでしか確定診断できず、この鑑別診断に MRI による非侵襲的診断が役立つかが今後の課題である。

#### 1 5. NMR による脳機能評価と脳代謝画像

最近、脳内の賦活部位を T<sub>2</sub>\*強調画像で検出する、脳機能 MR 画像法が導入され、外部からの刺激が脳のどの部位を活性しているかを MR 法で検出できるようになった。これは、血中の反磁性である酸化型ヘモグロビンと常磁性である還元型ヘモグロビンの相対的な濃度が、安静時と賦活時で異なり、磁場の均一性に乱れが生じ、それが T<sub>2</sub>\*強調 MR 画像に反映されることに基づいている。即ち、脳が活動すると局所の血流が増加するものの、実際の酸素消費量はそれほど増えず、局所的に酸化型ヘモグロビンが還元型ヘモグロビンよりも相対的に増加する。この常磁性体の減少により、静磁場の局所的均一性が向上し、その結果、MR 信号の増強が観測されることになる。

この方法は、脳の活動以外にも、CO<sub>2</sub>負荷による脳血流の増加反応を検出するためにも利用できると思われる。この方法を、ラットで、ナイロン塞栓子を中大脳動脈に挿入することによって作成した、一過性脳虚血モデルに応用し、CO<sub>2</sub>負荷による脳血流の反応性の有無を T<sub>2</sub>\*強調 MR 画像によって判定した。30 分の虚血では、再開通により CO<sub>2</sub>に対する反応性は直ちに回復したが、90 分の虚血では、皮質の反応性は再灌流後 90 分でほぼ回復したのに対し、被殻領域では、150 分後も回復せず、非可逆的な変化が起こったものと判定された。この結果は組織学的にも裏付けられ、虚血による脳障害の回復の見込みを部位ごとに予測する有用な手段になりうると考えられる。

このような、部位によって異なる変化を代謝面から検索する目的で、<sup>31</sup>P、<sup>1</sup>H NMR スペクトロスコピーを用いて、ラット脳梗塞におけるリン酸エネルギー画像、pH 画像、乳酸画像などの代謝画像を構築することを試みた。ラットの脳は小さく、しかも強大な筋肉

に囲まれている。筋肉に由来する大きなクレアチンリン酸や脂肪の信号が、小さな脳の信号の選択的検出を非常に妨げた。しかし、周囲の不要な信号を抑制する outer volume suppression、測定時間短縮のための circularly reduced kspace sampling、 $^3\text{P}$ NMR 信号の感度向上のための  $^1\text{H}$  デカップリングなどの NMR の手法を駆使してこれに成功した。脳梗塞直後からの代謝変化を二次元画像として経時的に観察し、梗塞早期から組織のアシドーシスと乳酸の蓄積の解離が明らかになった。

また、ラット脳内への 1 位- $^{13}\text{C}$ -標識グルコースの取り込みを HMQC 法で追跡した結果が Fig. 7 に示されている。同時に、この取り込まれたグルコースが代謝され、グルコ

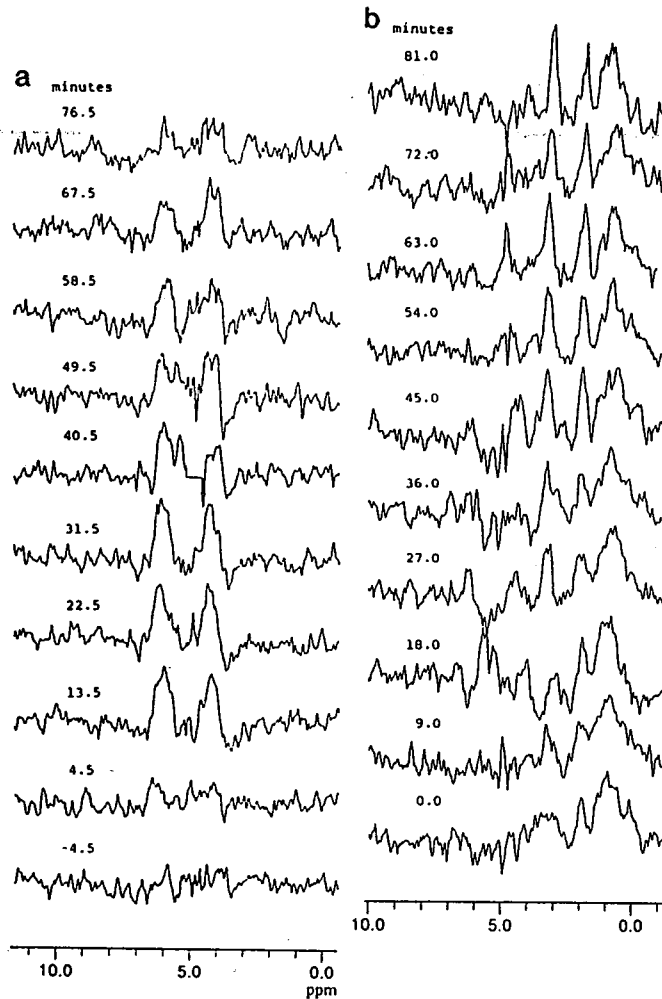


Fig. 7. Serial  $^1\text{H}$  NMR spectra of the rat brain before and after the injection of 1- $^{13}\text{C}$ -glucose. The  $^{13}\text{C}$  frequencies were alternatively set onto the resonance of 1- $^{13}\text{C}$ -glucose and the mean frequency of 2- $^{13}\text{C}$ -Glx and 4- $^{13}\text{C}$ -Glx. Therefore a spectrum in each series was taken in 4.5 min every 9 min.

ース解糖系から TCA 回路に到達し、グルタミン酸の 2-4 位に先の  $^{13}\text{C}$  が導入されていく様子が同じ図の右側に示されている。このように、グルコースの取り込みとその代謝反応の過程が同時に追跡できるところに本方法の利点がある。これらの時間的推移を示したグラフが Fig. 8 に与えられている。これから、グルコースの取り込みは 30 分程度で最大に到達し、その後漸次減少するが、生成したグルタミンは 1 時間後に最大値に到達した後、2-3 時間後まで急激な減衰は見られず、この時間内であれば化学シフト画像により

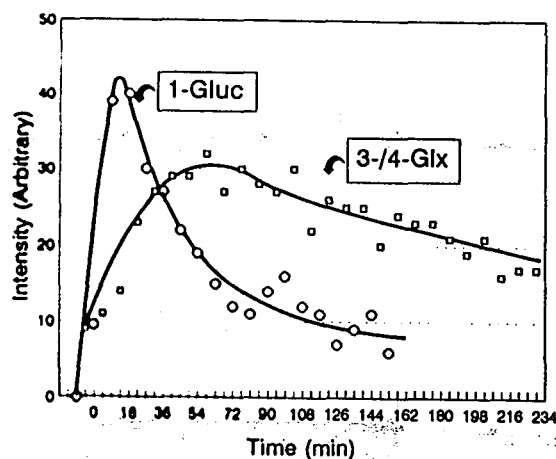


Fig. 8. The time course of the incorporation of  $^{13}\text{C}$  into 1-C of glucose (circle) and 3-/4-Cs of glutamine and/or glutamate (square) in rat brain.

この物質の脳内分布が得られる可能性があることが分かる。

こうした脳代謝機能の非侵襲的な解析は、脳死に関する病態の解析やその判定に有用な手段を提供することになる。

#### 1.6. $^{13}\text{C}$ NMR による肝のグルコース代謝の解析

炭素原子は、有機化合物の骨格を形成する基本的な原子で、ほとんどの有機化合物に含まれている。しかし、炭素原子の大部分を構成する質量数 12 の炭素は、NMR の感度を持たず、NMR で検出できるのは、安定同位体である  $^{13}\text{C}$  のみで天然には約 1% しか存在しない。このことは、逆に利用すると、追跡したい化合物を  $^{13}\text{C}$  で標識しておけばトレーサーとして用いることができる。しかもラジオアイソトープと異なり、無侵襲で、NMR では  $^{13}\text{C}$  の取り込まれた化合物を区別して検出できる。

多量子遷移 (HMQC) 法をラット肝臓に応用し、グルコース代謝の解析を試みた。 $^{13}\text{C}$  NMR の感度が向上したので、検出コイルに  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  核の 3 つの周波数に同調させ、 $^{31}\text{P}$  NMR スペクトルも交互に繰り返し測定した。モデルは Pringle の血行遮断を用い、遮断解除と同時に  $^{13}\text{C}$  glucose を投与し、ATP の回復過程とグルコース代謝の関連について、(A) 0 分(control); (B) 10 分; (C) 30 分虚血の 3 群に分けて検討した。

Fig. 9 に示すように、 $^{31}\text{P}$  NMR、多量子遷移による  $^{13}\text{C}$  NMR (gradient enhanced heteronuclear multiple quantum coherence: GEHMQC) によって、虚血前後の ATP レベルの変化と肝内の glucose の信号を感度よくとらえることができた。ATP は、Fig. 10 に示すように、10 分の虚血で、前値の 20% まで低下し、このレベルは、虚血を 30 分続けてもほぼ一定であった。しかし虚血を解除すると、(B) 群では 80% まで回復するのに対し、(C) 群では 65% に留まった。(A) 群では、観察期間中 ATP レベルは、ほぼ一定に保たれていた。 $^{13}\text{C}$  NMR では、グルコース信号の時間的な変化は観察されるものの、脳のようにグルタミン酸やグルタミンの信号は検出できなかった。3 群の肝内の  $^{13}\text{C}$  glucose の信号と血糖レベルの推移を Fig. 11 に示す。両者のタイムコースは非常によく似ており、肝内のグルコースの信号は血糖レベルに大きく依存することが判明した。コントロール群に比べ、虚



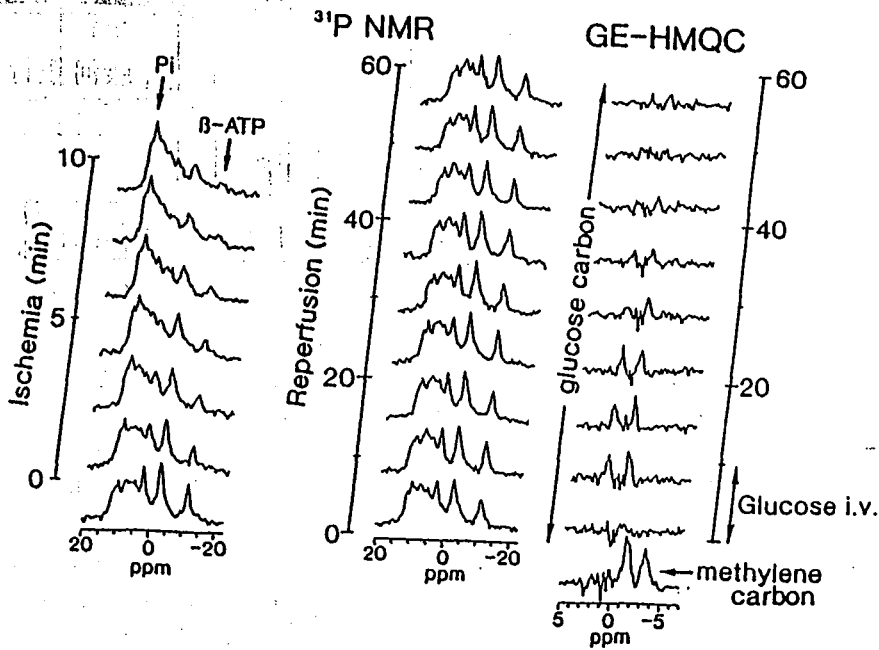


Fig. 9 Representative serial *in vivo*  $^{31}\text{P}$  NMR spectra and  $^1\text{H}$ -detected  $^{13}\text{C}$  NMR spectra with GE-HMQC of the liver of a rat in the 10-min ischemia group.  $^{31}\text{P}$  spectra during ischemia and after reperfusion are shown in the left and middle column, respectively.  $^1\text{H}$ -detected  $^{13}\text{C}$  NMR spectra after reperfusion (and  $^{13}\text{C}$  glucose infusion) are shown in the right column.

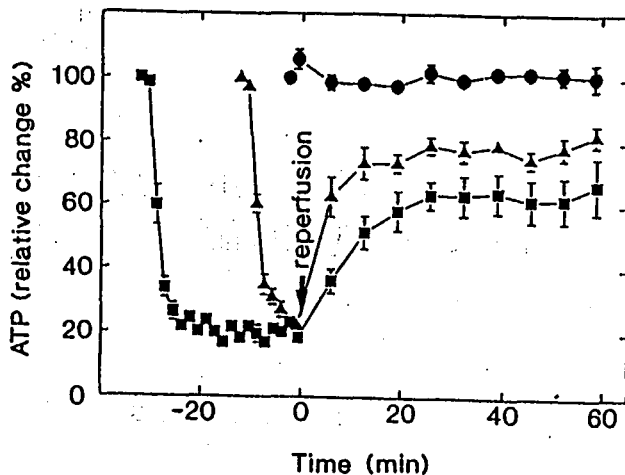


Fig.10 Serial changes in  $\beta$ -ATP peak areas by *in vivo*  $^{31}\text{P}$  NMR. The time of reperfusion is expressed as 0 min. Peak areas are shown with the ratio to the corresponding first spectrum: (●) control (without ischemia); (▲) 10-min ischemia; and (■) 30-min ischemia groups. Values shown are mean  $\pm$  S.E.

血群(B),(C)では、ATPの回復のためエネルギーが必要となるにもかかわらず、血糖は、比較的高いレベルが保たれ、肝臓における有効な利用が阻害されているものと考えられた。

生体 NMR 測定終了後、直ちに肝臓をフリーズクランプし、抽出サンプルを用いて、高分解能 NMR 装置によって  $^{13}\text{C}$  化合物の詳細な分析を行った。Fig.1 2 Aは、control 群、Bは、30分虚血群の分析結果である。Aでは、グリコーゲンの信号が明らかに認められるが、Bでは認められない。逆にBでは、アラニン、乳酸の信号が検出されるが、Aでは検出されていない。グリコーゲンの信号は、投与されたグルコースからの glycogenesis を

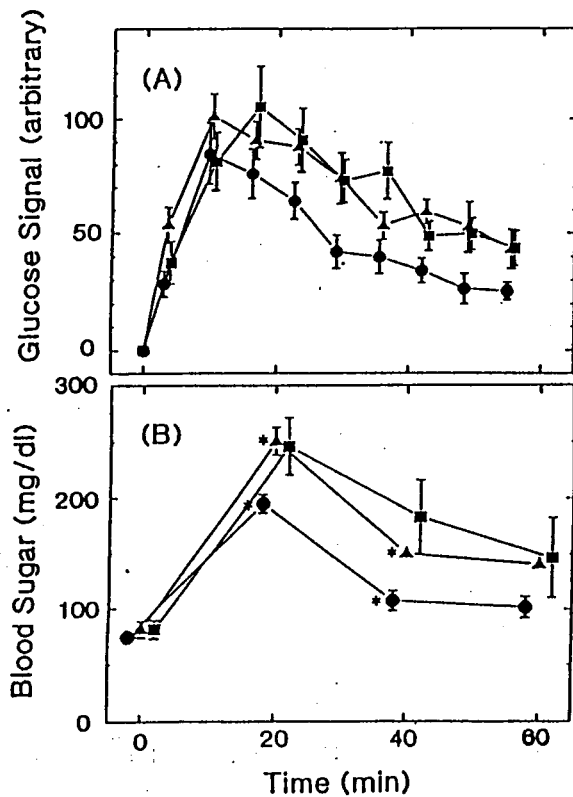


Fig. 11 Glucose signals detected by  $^1\text{H}$ -detected  $^{13}\text{C}$  NMR (A) and blood sugar levels (B). The glucose signals are expressed as the ratio to the methylene carbon signal in the fatty acyl chain: (●) control (without ischemia); (▲) 10-min ischemia; and (■) 30-min ischemia groups. Values are mean  $\pm$  S.E. \* In blood sugar levels at 20 min and 40 min, a significant difference was observed between the control and 10-min ischemia groups.

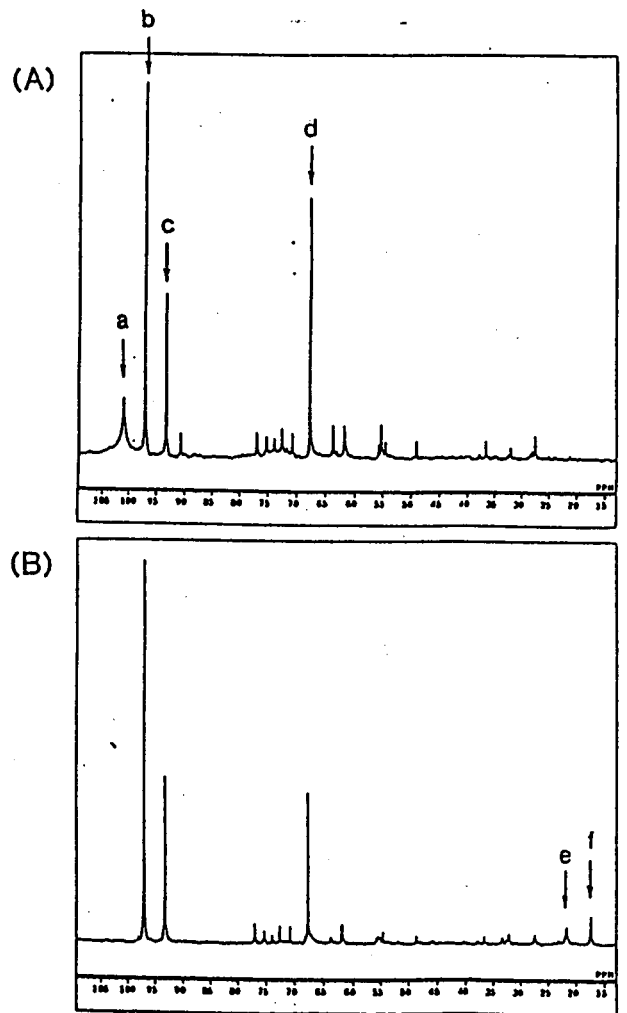


Fig. 12 Representative *in vitro*  $^{13}\text{C}$  NMR spectra in the control (A) and 30-min ischemia (B) groups. Peaks were assigned as glycogen C-1 (a); glucose C-1 $\beta$  (b); glucose C-1 $\alpha$  (c); 1,4-dioxane(reference) (d); lactate C-3 (e); and alanine C-3 (f).

反映していると考えられる。一方、アラニン、乳酸の信号は、肝臓で生成されたものか、アラニンサイクル、Cori サイクルなどにより、筋肉や、赤血球など他の臓器に由来するものかは不明であるが、これらを基質とした gluconeogenesis が、円滑に行われていないことを反映していると考えられる。3群の高分解能 NMR の結果のまとめを Fig. 1 3 に示す。グルコース、アラニン、乳酸は、(A), (B), (C)群の順に高くなり、グリコーゲンの信号は、逆に(A), (B), (C)群の順に低くなっていた。個々のラットについて、生体 NMR で観察された ATP レベルと、高分解能 NMR のグリコーゲン、アラニン、乳酸の信号とを対比してみた (Fig. 1 4 A-C)。ATP レベルは、グリコーゲンとは正の、アラニン、乳酸とは負の、有意の相関を示した。このことは、ATP が高いレベルに保たれていると glycogenesis, gluconeogenesis とともに円滑に行われるが、ATP が低下すると、どちらも阻害されることを示しており、これらグルコース代謝に ATP が深く関わっていることが示唆された。

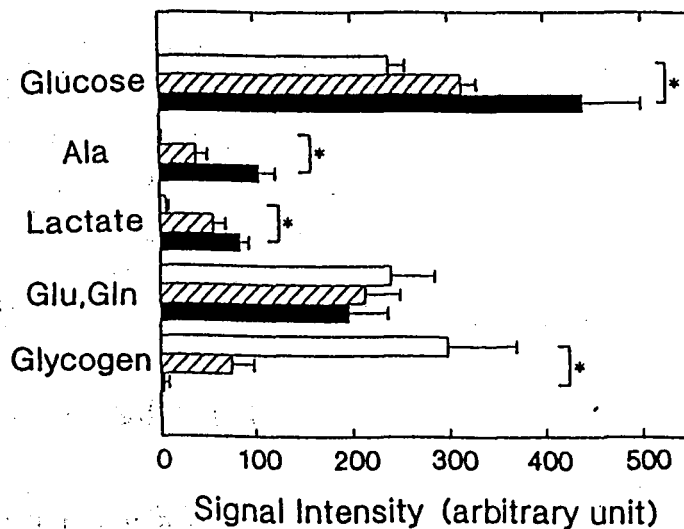


Fig. 13 Signal intensities of the metabolites measured by *in vitro*  $^{13}\text{C}$  NMR in each of the three experimental groups. Glucose C-1 $\alpha\beta$ , alanine C-3, lactate C-3, glutamate/glutamine C-2,3,4, glycogen C-1 signals in the control (open bar), 10-min ischemia (hatched bar) and 30-min ischemia (close bar) groups. The intensities are arbitrary, but standardized for each substance with wet weight of the liver and the signal of dioxane. Values are mean  $\pm$  S.E. \* Significant differences among the three groups were detected for glucose, alanine, lactate and glycogen by Kruskal-Wallis test. For these metabolites, Dunn's multiple comparison revealed significant differences between the control and 30-min ischemia groups.

一方、血中ケトン対比(AKBR)を測定すると、Fig. 1 4 Dの様に、10分虚血群でもっとも高値を示し、ATP レベルとの有意の相関を認めなかった。この解離をさらに分析するために、3群の肝ミトコンドリアを単離して、酸素消費を測定した。いずれの基質を用いても、B群がもっとも高い酸素消費を示し、A群、C群の順に低くなった。したがって、10分虚血のB群では、低下したATPを回復させるため、ミトコンドリア機能はむしろ亢進し、AKBRの高値は、こうした代償機転を反映していることが判明した。

しかし、この研究結果の大部分は、組織を抽出サンプルを高分解能NMRで分析した結果に基づいており、生体 $^{13}\text{C}$ NMRを用いて得られる情報は、血糖に依存した肝内のグルコースに限定され、肝の代謝を判定する有用な手段とはならなかった。これはラット肝臓においては、TCAサイクルの基質として、脂肪に由来するacetylCoAが主に利用され、グルコースは、僅かしか利用されないことにも原因があると考えられた。また、この研究の結果、トレーサーとしてグルコースを用いる以外に、アラニンや乳酸が、肝臓以外の臓器に由来するものであれば、これらの $^{13}\text{C}$ 標識化合物を肝機能を評価するためのトレーサーとして用いる可能性も示唆された。

次の段階として、困難ではあるが、生体 $^{13}\text{C}$ NMRによる $^{13}\text{C}$ 化合物の直接検出に取り組んだ。 $^{13}\text{C}$ NMRの信号は、低感度の上、 $^1\text{H}$ とのカップリングが存在し、信号の解析を困難にしている。感度の向上と、カップリングの除去を計るためには、 $^1\text{H}$ デカップリングが、必要となる。そこで、デカップリング用の $^1\text{H}$ コイルを作成し、 $^{13}\text{C}$ 表面コイルに組み合わせた。また、 $^{31}\text{P}$ NMRも同時に測定するため検出コイルは、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{31}\text{P}$ の周波

に組み合わせた。また、 $^{31}\text{P}$  NMR も同時に測定するため検出コイルは、 $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  の周波数に二重同調させた。その結果、ラット肝臓において、適当な時間分解能で、 $^{13}\text{C}$  の信号を直接検出することに成功した。Fig. 15 は、 $^{13}\text{C}$  glucose を投与した際の、肝臓の  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルである。グルコースの信号に加え、生成されたグリコーゲンの信号も検出され、生体レベルで glycogenesis を評価することができた。しかし、やはりグルタミン酸、グルタミンといった信号は検出されず、TCA サイクルなどの評価は不可能であった。いろいろなトレーサーを試みた結果、アラニンが有用であることが判明した。

$^{13}\text{C}$  Alanine を1時間かけて静脈内投与した際の生体  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルを Fig. 16 に示す。ここでは投与したアラニンの信号の他、グルタミン酸、グルタミン (C2,3)、グルコース (C1,C6,C25)、グリコーゲン (C1) が検出された。その結果、生体レベルで肝臓における TCA サイクル、gluconeogenesis, glycogenesis を評価することが可能と考えられた。本法を上記と同じく、3群の血行遮断モデルに適用し、検討した。今回も、

多少時間分解能は落ちるが、前回同様、 $^{31}\text{P}$  NMR によって虚血に際する ATP の変化を同時に観察し (Fig. 17)、ほぼ同じ結果が得られた。各群の、生体  $^{13}\text{C}$  NMR で得られた、alanin (C3)、Glu/Gln (C2,3)、glucose (C16)、glycogen (C1) の信号の推移を Fig. 18 A,B,C,D に示す。control 群では、アラニンの消失は、速やかで (Fig. 18 A)、早い時期からグルタミン酸、グルタミンに移行した (Fig. 18 B)。また、グルコース (Fig. 18 C)、グリコーゲン (Fig. 18 D) の生成も著明であった。再灌流30分後の ATP レベルと Glu/Gln (C2,3) は、有意の正相関を再灌流60分後の ATP レベルと alanin (C3) は負の、glucose (C16)、glycogen (C1) は正の有意の相関が認められた。この方法では、抽出サンプルによる高分解能 NMR を用いなくても、生体レベルで非侵襲的に ATP レベルと TCA サイクル、gluconeogenesis, glycogenesis の関連を検出することができる有効な方法で、臨床応用も可能と考えられた。

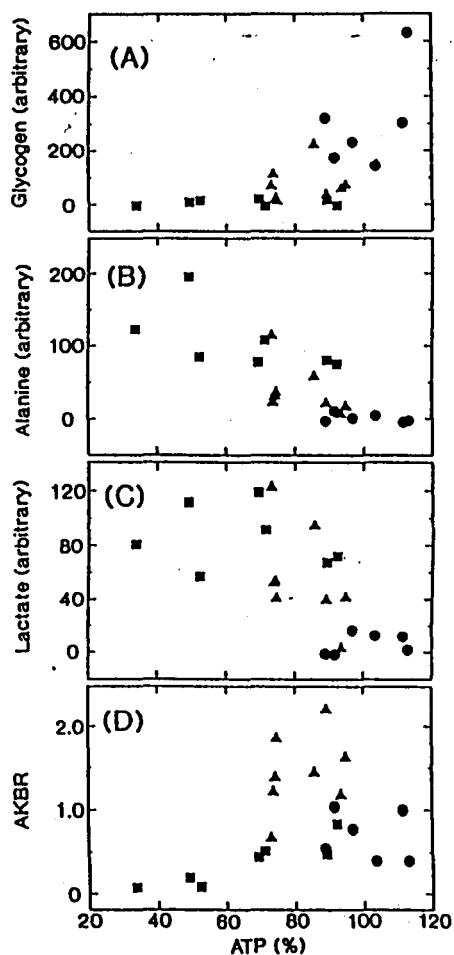


Fig. 14 Relationship between  $\beta$ -ATP, and glycogen C-1 (A), alanine C-3 (B), lactate C-3 (C) and AKBR (D).  $\beta$ -ATP signal was detected by *in vivo*  $^{31}\text{P}$  NMR, and glycogen C-1 (A), alanine C-3 (B) and lactate C-3 signals were detected by *in vitro*  $^{13}\text{C}$  NMR. (●) control (without ischemia); (▲) 10-min ischemia; and (■) 30-min ischemia groups.

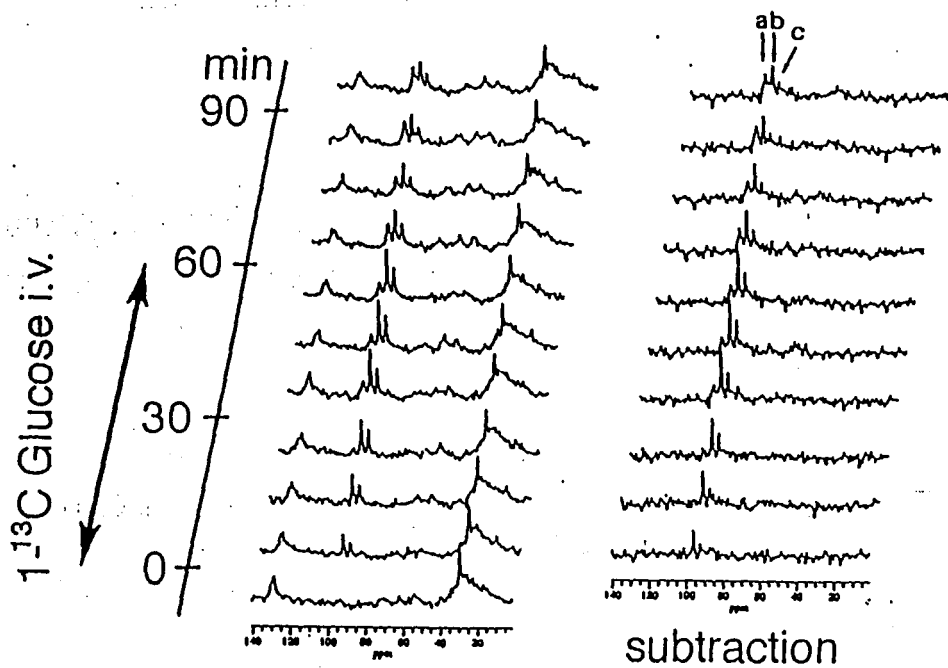


Fig. 15 Representative serial *in vivo*  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of rat liver with 1- $^{13}\text{C}$  glucose infusion. Glycogen C1 (a); glucose C-1 $\beta$  (b); C1 $\alpha$  (c).

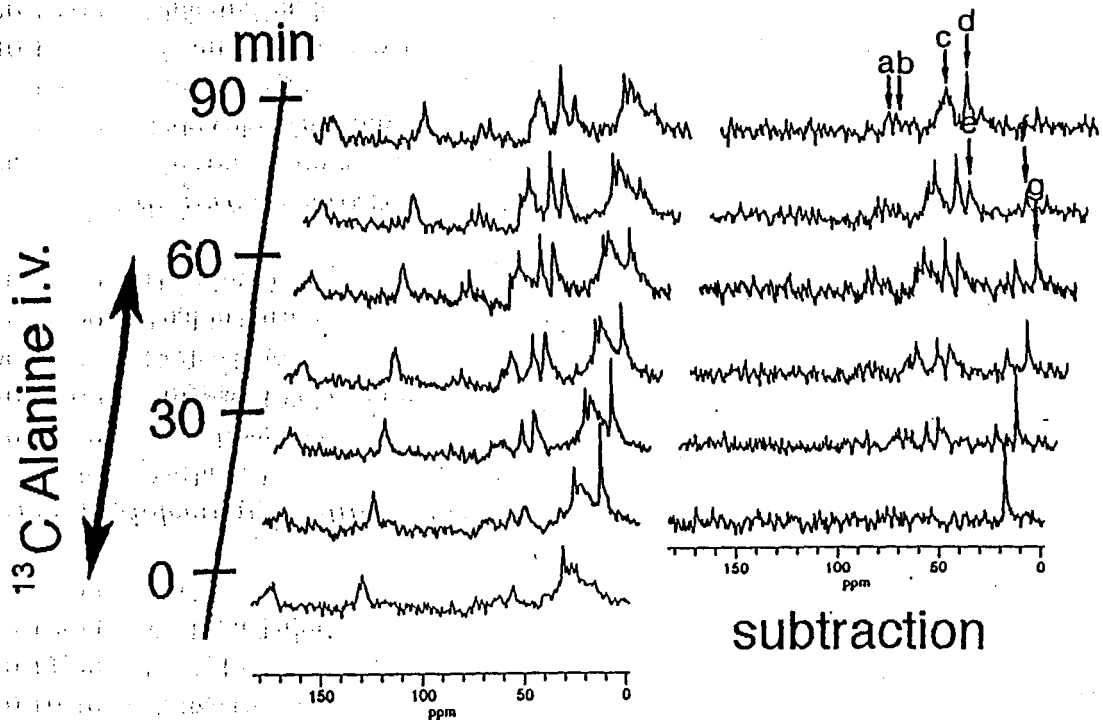


Fig. 16 Representative *in vivo*  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of rat liver with 3- $^{13}\text{C}$  alanine infusion. Glycogen C1 (a); glucose C1 (b); C2-5 (c); C6 (d); Glu/Gln C2 (e); C3 (f); Ala C3 (g).

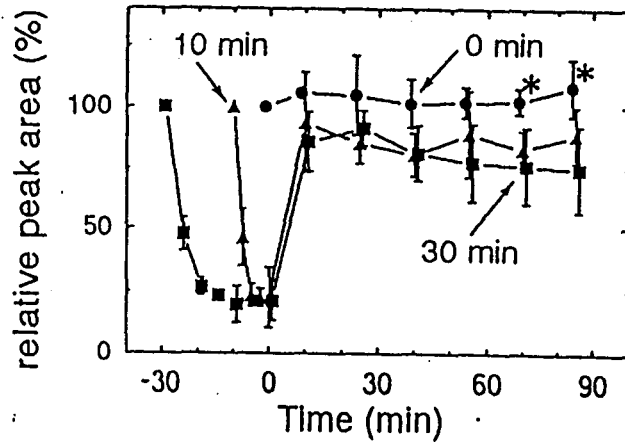


Fig. 17 Relative  $\beta$ -ATP peak area in the 3 experimental groups. Values are mean  $\pm$  S.D. \* Significantly different between groups A and C by Kruskal-Wallis and Dunn's test.

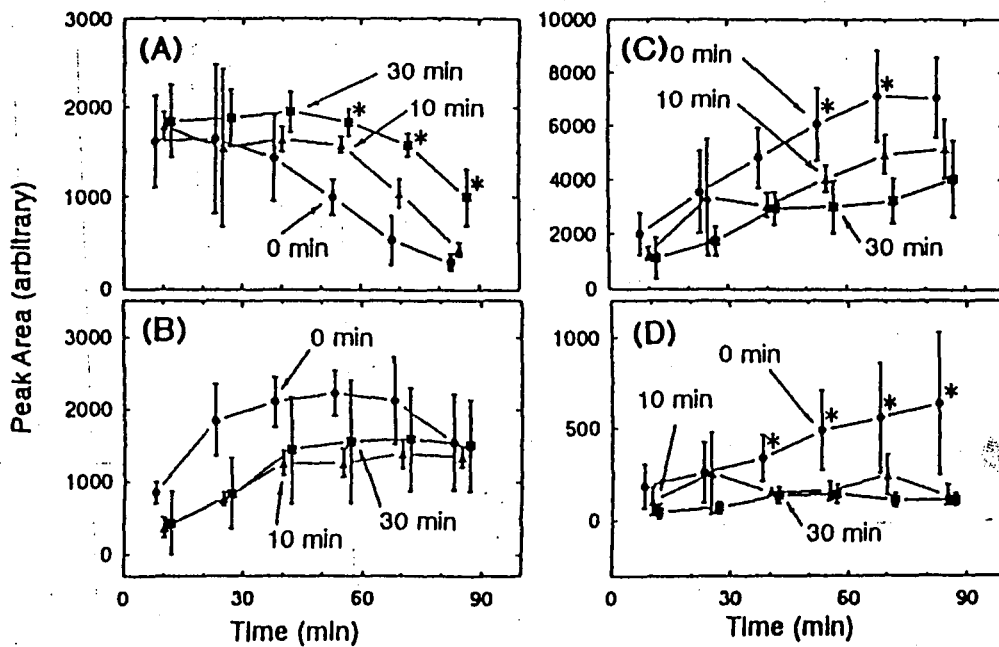


Fig. 18 *In vivo*  $^{13}\text{C}$  NMR signals of alanine C3 (A), Glu/Gln C2,3 (B), glucose C1-6 (C) and glycogen C1 (D). Values are mean  $\pm$  S.D. \* Significantly different between group A and C by Kruskal-Wallis and Dunn's test.

以上、NMR で得られた知見を列記した。これらの仕事は多岐にわたっているが、いずれも基本的には、非侵襲的診断を目指したものである。したがって時間的な問題さえ解決すれば、複数の分析を同一個体に対して行うことが可能である。これらの手法や他の診断法が有機的に結びつけば、個々の情報の意義も飛躍的に向上する。統合的な代謝評価を目指したこうした取り組みの蓄積が、近い将来の脳死肝移植に必ず役立つと確信する。

最後に、文部省科学研究費補助金の交付に対し、深く感謝の意を表します。

1. Yabe T, Mitsunami K, Okada M, Morikawa S, Inubushi T, Kinoshita M: Detection of myocardial ischemia by  $^{31}\text{P}$  magnetic resonance spectroscopy during hand grip exercise. *Circulation*, 89: 1709-1716, 1994. (page 17)
2. Morikawa S, Inubushi T, Kito K: Lactate and pH mapping in calf muscles of rats during ischemia/reperfusion assessed by in vivo proton and phosphorus magnetic resonance chemical shift imaging. *Invest Radiol* 29: 217-223, 1994. (page 25)
3. Morikawa S, Inubushi T, Kito K, Tabata R: **Imaging of phosphoenergetic state and intracellular pH in human calf muscle after exercise by  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy.** *Magn Reson Imaging* 12: 1121-1126, 1994. (page 33)
4. **Kato T, Shioiri T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T, Takahashi S: Phosphorus-31 Magnetic Resonance Spectroscopy and Ventricular Enlargement in Bipolar Disorder.** *Psychiat Res: Neuroimaging*, 55: 41-50, 1994. (page 39)
5. Kato T, Takahashi S, Inubushi T: Brain Lithium Concentration Measured with Lithium-7 Magnetic Resonance Spectroscopy: A Review. *Lithium* 5: 75-81, 1994. (page 49)
6. Kato T, Takahashi S, Shioiri T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T: Reduction of Phosphocreatine in Bipolar II Disorder Detected by Phosphorus-31 Magnetic Resonance Spectroscopy. *J Affect Disord* 31: 125-133, 1994. (page 57)
7. Kato T, Inubushi T, Takahashi S: Relationship of Lithium Concentrations in the brain measured by lithium-7 magnetic resonance spectroscopy to treatment response in mania. *J Clin Psychopharmacol* 14: 330-335, 1994. (page 67)
8. Iwata S, Tanaka A, Inubushi T, et al: Biochemical and biophysical alterations of lipoprotein after liver transplantation from a living related donor. *Res Exp Med* 194: 313-320, 1994. (page 73)
9. Shioiri T, Kato T, Inubushi T, Murashita J, Takahashi S: Correlations of phosphomonoesters measured by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in the frontal lobes and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiat Res: Neuroimaging*, 55:223-235, 1994. (page 81)
10. Tokunaga Y, Tanaka K, Yamaoka Y, Ozawa k: Portal vein graft in living related hepatic transplantation. *J Am Col Surgeons*, 178:297-299, 1994. (page 95)
11. H. Higashiyama, M. Yamaguchi, K. Kumada, H. Sasaki, T.



Yamaguchi and K. Ozawa: Functional deterioration of the liver by elevated inferior vena cava pressure: a proposed upper safety limit of pressure for maintaining liver viability in dogs. *Intensive Care Med*, 20:124-129, 1994. (page 99)

12. M. Terasaki, T. Kitai, T. Morimoto, K. Kumada, H. Sasaki, M. Nakano, M. Sugano, F. Nishizawa, S. Mashima, A. Mitsuyoshi, M. Nakagami, E. Takeuchi and K. Ozawa: Hemodynamics and hepatic energy metabolism in canine model of acute hepatic venous occlusion with mesocaval shunt. *Eur. Surg. Res.*, 26:19-27, 1994. (page 105)

13. H. Nakamura, M. Matsuda, K. Furuke, Y. Kitaoka, S. Iwata, K. Toda, T. Inamoto, Y. Yamaoka, K. Ozawa and J. Yodoi: Adult T cell leukemia-derived factor / human thioredoxin protects endothelial F-2 cell injury caused by activated neutrophils or hydrogen peroxide. *Immun. Lett.*, 42:75-80, 1994. (page 115)

14. K. Sano, K. Tanaka, S. Uemoto, S. Fujita, Y. Tokunaga, Y. Inomata, K. Ozawa and Y. Minamishima: Cytomegalovirus infection in living related liver transplantation: Rapid diagnosis by human monoclonal antibody staining of blood leucocytes. *Transplant. Sci.*, 4:105-111, 1994. (page 121)

15. H. Sasaki, T. Yamaguchi, K. Kumada, H. Higashiyama, M. Terasaki, S. Mashima, A. Mitsuyoshi, M. Nakagami, T. Morimoto, Y. Shimahara and K. Ozawa: Advantageous effect of low-molecular-weight heparin administration on hepatic mitochondrial redox state. *Res. Exp. Med.*, 194:139-145, 1994. (page 129)

16. T. Inomoto, A. Tanaka, S. Mori, M.B. Jin, B. Sato, N. Yanabu, A. Tokuka, T. Kitai, K. Ozawa, and Y. Yamaoka: Changes in the distribution of the control of the mitochondrial oxidative phosphorylation in regenerating rabbit liver. *Biochim. Biophys. Acta*, 1188:311-317, 1994. (page 137)

17. Nakasu S, Nakasu Y, Nioka H, Nakajima M, Handa J: bcl-2 protein expression in tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 88:520-526, 1994. (page 145)

18. Takayama S, Sasahara M, Iihara K, Handa J, Hazama F: Platelet-derived growth factor B-chain-like immunoreactivity in injured rat brain. *Brain Res.*, 653:131-140, 1994. (page 153)

19. Nakasu S, Nakajima M, Nioka H, Matsumura K, Handa J: Proliferating cell nuclear antigen expression in rat glioma model: comparison with bromodeoxyuridine labeling index. *Neurol Med Chir* 34:269-273, 1994. (page 163)

20. Nakasu S, Matsumura K, Nioka H, Handa J: Lectin binding and bcl-2 protein expression in craniopharyngiomas. *Neurol Med Chir*

34:429-435, 1994. (page 169)

21. Nioka H, Matsumura K, Nakasu S, Handa J: Immunohistochemical localization of glycosaminoglycans in experimental rat glioma models. *J. Neuro-Oncol.* 21:233-242, 1994. (page 177)

22. Hara Y, Tooyama I, Yasuhara O, Akiyama H, McGeer PL, Handa J, Kimura H: Acidic fibroblast growth factor-like immunoreactivity in rat brain following cerebral infarction. *Brain Res.*, 664:101-107, 1994. (page 187)

23. Ohashi M, Amano S, Hazama F, Handa J: Proliferative effects of humoral factors derived from neuroblastoma cells on cultured astrocytes. *Brain Res.*, 655:255-258, 1994. (page 195)

24. 犬伏俊郎、森川茂広、木村亮之、半田譲二: 脳内<sup>13</sup>C-標識代謝産物のMRによる高感度検出. *Brain Hypoxia*, 8: 3-11, 1994. (page 199)

25. 木村亮之、半田譲二、森川茂広、犬伏俊郎. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *現代医療* 26:1079-1083, 1994. (page 209)

26. 加藤忠史、高橋三郎、犬伏俊郎、塩入俊樹、村下淳. 摂食障害における<sup>31</sup>P-MRS. *精神医学*, 36: 83-87, 1994. (page 215)

27. Kato T, Shioiri T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T, Takahashi S: Lateralized abnormality of high energy phosphate and bilateral reduction of phosphomonoester measured by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobes in schizophrenia. *Psych. Res.: Neuroimaging*, 61, 151-160, 1995. (page 221)

28. T. Kato, T. Shioiri, J. Murashita, H. Hamakawa, Y. Takahashi, T. Inubushi, S. Takahashi. Lateralized Abnormality of High Energy Phosphate Metabolism in the Frontal Lobes of Patients with Bipolar Disorder Detected by Phase-Encoded <sup>31</sup>P-MRS. *Psychol. Med.* 25, 557-566, 1995. (page 231)

29. Seto A, Morikawa S, Isono T, Ogawa K, Inubushi T: Genetic susceptibility to herpes encephalitis of inbred rabbits of B/Jas strain. *J. Med. Virol.* 46, 224-229, 1995. (page 241)

30. Y. Nakasu, S. Nakasu, S. Morikawa, S. Uemura, T. Inubushi, J. Handa. Diffusion-weighted MR in experimental sustained seizures elicited with kainic acid. *Am J Neuroradiol* 16: 1185-1192, 1995. (page 247)

31. Nakasu Y, Nakasu S, Kizuki H, et al: Changes in water diffusion of rat limbic system during status epilepticus elicited by kainate. *Psychiat Clin Neurosci* 49: S228-S230, 1995. (page 255)

32. Yabe T, Mitsunami K, Inubushi T, et al: Quantitative measurements of cardiac phosphorus metabolites in coronary artery disease by <sup>31</sup>P Magnetic resonance spectroscopy. *Circulation* 92: 15-23, 1995. (page 259)

33. Fujino S, Yamashita N, Enikibori T, et al: Evaluation of viability of preserved lung by proton magnetic resonance imaging. *Transplant Proc*

27: 783-785, 1995. (page 269)

34. Morikawa S, Inubushi T, Kito K, et al: Long-term observation of in vivo  $^{31}\text{P}$  NMR spectra in carbon tetrachloride intoxicated rabbit liver using implanted wireless surface coil. *NMR Biomed* 8: 3-8, 1995. (page 273)

35. Nabeshima M, Moriyasu F, Nishikawa K, et al: Evaluation of protective effects of prostaglandin E1 on ischemic liver damage with in vivo  $^{31}\text{P}$ -MR spectroscopy. *Magn. Reson. Med.* 34: 457-461, 1995. (page 279)

36. Yanabu N, Tanaka A, Sato B, et al: Evaluation of water molecules in the cold-preserved rat liver by proton magnetic resonance imaging. *Eur Surg Res* 27: 353-362, 1995. (page 285)

37. T. Morimoto, M. Awane, A. Tanaka I. Ikai, Y. Nakamura, Y. Yamamoto, Y. Takada K. Honda, T. Inamoto, S. Uemoto, Y. Inomata, K. Tanaka, Y. Yamaoka, Y. Shimahara, and K. Ozawa: Analysis of functional abnormalities uncovered during preoperative evaluation of donor candidates for living-related liver transplantation. *Clin. Transplantation*, 9:60-64, 1995. (page 295)

38. M.B. Jin, Y. Shimahara, T. Yamaguchi, M. Ichimiya, K. Kinoshita, T. Oka, Y. Yamaoka and K. Ozawa: The effect of a bolus injection of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  on hepatic energy metabolism in rats. *J. Surg. Res.*, 58: 509-515, 1995. (page 301)

39. H. Egawa, M. Zaima, K. Mori, H. Hiroshi, S. Iwata, K. Ozawa, and Y. Yamaoka: Deterioration of platelet energy metabolism following energy crisis of liver after hepatectomy. *Eur. Surg. Res.*, 27: 77-81, 1995. (page 309)

40. R. Denno, A. Takabayashi, M. Sugano, M. Awane, M.B. Jin, T. Morimoto, K. Tanaka, Y. Yamaoka, N. Kobayashi and K. Ozawa: The ratio of reduced glutathione/oxidized glutathione is maintained in the liver during short-term hepatic hypoxia. *J. Gastroenterology*, 30: 338-346, 1995. (page 315)

41. H. Terajima, K. Mori, T. Taniguchi, M. Sugano, M. Kanai, F. Nishizawa, T. Morimoto, T. Inamoto, Y. Yamaoka, and K. Ozawa: Changes in lymphocyte  $\beta$ 2-adrenoceptors after hepatic resection. *J. Surg. Res.*, 58: 519-525, 1995. (page 325)

42. A. Mitsuyoshi, S. Mashima, M. Terasaki, M. Nakagami, K. Takahashi, M. Nakano, T. Morimoto, Y. Yamaoka and K. Ozawa: Surgical approach for maintaining nonischemic conditions of the liver in acute hepatic vein obstruction. *J. Surg. Res.*, 58: 373-377, 1995. (page 333)

43. Y. Yamamoto, M. Obara, W. Isselhard, J. Sturz, T. Morimoto, T. Minor, S. Saad and K. Ozawa: Rapid determination of the membrane potential of mitochondria in small biopsy specimens of the liver. *Eur. Surg.*

Res., 27: 145-150, 1995. (page 339)

44. F. Nishizawa, Y. Tanaka, T. Yamaguchi, K. Mori, Y. Shimahara, T. Morimoto, Y. Yamaoka and K. Ozawa: Effect of growth hormone on hepatic energy metabolism in normal rabbit liver. *Eur. Surg. Res.*, 27: 93-99, 1995. (page 345)

45. T. Kitai, A. Tanaka, A. Tokuka, B. Sato, S. Mori, N. Yanabu, T. Inomoto, S. Uemoto, K. Tanaka, Y. Yamaoka, K. Ozawa, H. Someda, M. Fujimoto, F. Moriyasu and K. Hirao: Intraoperative measurement of the graft oxygenation state in living related liver transplantation by near infrared spectroscopy. *Transplant. Int.*, 8: 111-118, 1995. (page 353)

46. M. Ichimiya, Y. Takada, Y. Shimahara, M.B. Jin, K. Kinoshita, K. Takahashi, S. Uemoto, K. Tanaka, K. Ozawa and Y. Yamaoka.: Insulin and glucagon levels in living related liver transplantation: their interaction with the recovery of graft liver function. *Transplant. Int.*, 8: 165-168, 1995. (page 361)

47. H. Someda, F. Moriyasu, M. Fujimoto, N. Hamato, M. Nabeshima, K. Nishikawa, M. Okuma, K. Tanaka, and K. Ozawa: Vascular complications in living related liver transplantation detected with intraoperative and postoperative Doppler US. *J. Hepatology*, 22: 23-632, 1995. (page 365)

48. A. Tanaka, Z. Feng, T. Inomoto, S. Mori, A. Tokuka, H. Shinohara, M. Kataoka, Y. Yamaoka and K. Ozawa: Kinetic analysis of impaired work-cost performance in jaundiced rabbit liver. *Res. Exp. Med.*, 195: 77-84, 1995. (page 375)

49. K. Ozawa, M. Yamamoto, Y. Shimahara, A. Kishida, R. Tabata, M. Takahashi, Y. Terada, S. Iwata, and T. Kobayashi: The redox theory in evolution. *J. Hep. Bil. Pancr. Surg.*, 2: 05-24, 1995. (page 383)

50. Nakasu S, Nakajima M, Matsumura K, Nakasu Y, Handa J: Meningioma: Proliferating potential and clinicoradiological features. *Neurosurgery*, 37: 1049-1055, 1995. (page 393)

51. Kidooka M, Okada T, Nakajima M, Handa J: Intra- and suprasellar germinoma mimicking a pituitary adenoma -case report-. *Neurol Med Chir*, 35: 96-99, 1995. (page 401)

52. Kyoshima K, Matsuda M, Handa J: Transplantation of basal forebrain cells of foetal rats into the subarachnoid space: improvement of disturbance of passive avoidance memory due to injury of nucleus basalis magnocellularis. *Acta Neurochir*, 133: 68-72, 1995. (page 405)

53. Kyoshima K, Matsuda M, Handa J: Cerebral aneurysm of the distal anterior inferior cerebellar artery: case report. *Arch Jpn Chir*, 64: 139-145, 1995. (page 411)

54. Hase T, Kodama M, Kishida A, Matsushita M, Kurumi Y,

Mizukuro T, Okabe H, Uno M, Ohta S, Shimada M: Successful management of infantile hepatic hilar hemangioendothelioma with obstructive jaundice and consumption coagulopathy. *J Pediatr Surg*, 30: 1485-1487, 1995. (page 419)

55. Terata N, Mizutani K, Kodama M, Okabe H: Evaluation of peritoneal lavage cytology at the time of operation for gastric cancer. *滋賀医大誌* 10: 65-72, 1995. (page 423)

56. Naitoh H, Shibata J, Kawaguchi A, Kodama M, Hattori T: Overexpression and localization of cyclin D1 mRNA and antigen in esophageal cancer. *Am J Pathol*, 146: 1161-1169, 1995. (page 431)

57. Terata N, Shibata J, Kodama M, Banba T, Okabe H: Clinicopathological study of early gastric carcinoma. 1st International Gastric Congress, 357-361, 1995. (page 441)

58. Terata N, Mizutani K, Shibata J, Kodama M, Okabe H: Evaluation of peritoneal lavage cytology at the time of operation for gastric cancer. 1st International Gastric Congress, 635-639, 1995. (page 447)

59. Terata N, Ma XC, Young Z, Kodama M, Hattori T: Expression of HLA-class II antigen in gastric cancer. Its relationship to lymphocyte infiltration and five year survival rate. 1st International Gastric Congress, 931-935, 1995. (page 453)

60. Terata N, Sano H, Kodama M: Effect of perioperative blood transfusion on prognosis of gastric cancer. 1st International Gastric Congress, 1741-1745, 1995. (page 459)

61. Takeshita K, Ishibashi H, Suzuki M, Yamamoto T, Akaike T, Kodama M: High cell-density culture system of hepatocytes entrapped in a three-dimensional hollow fiber module with collagen gel. *Artif Organs*, 19: 191-193, 1995. (page 465)

62. Naitoh H, Eguchi Y, Ueyama H, Kodama M, Hattori T: Localization of urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, 2 and plasminogen in colon cancer. *Jpn J Cancer Res* 86: 48-56, 1995. (page 469)

63. 犬伏俊郎、森川茂広. 細胞内代謝状態を観察可能—MRによる生体内pHの画像化. *Molecular Medicine* 32: 422-423, 1995. (page 479)

64. 三ツ浪健一、矢部隆宏、犬伏俊郎. MRSによる心筋虚血の診断. *現代医療* 27: 357-363, 1995. (page 481)

65. 中洲庸子、森川茂広、犬伏俊郎. 核磁気共鳴画像、スペクトロスコピーによるラットてんかんモデルの脳病態に関する研究. *てんかん治療研究振興財団研究年報* 7: 107-112, 1995. (page 489)

66. 中島正之、中洲敏、中洲庸子、半田譲二、森川茂広、犬伏俊郎.

- ラット実験グリオーマモデルにおける成長解析 -tumor doubling time と BUDR-L1 との関係について- 脳神経外科速報 10: 769-772, 1995. (page 495)
67. Kimura R, Shiino A, Matsuda M, Handa J, Morikawa S, Inubushi T. Acute focal cerebral ischemia in rats studied by diffusion-weighted magnetic resonance imaging - an experimental study. *Surg. Neurol.* 46, 67-74, 1996. (page 499)
68. Kato T, Fujii K, Shioiri T, Inubushi T, Takahashi S: Lithium side effects in relation to brain lithium concentration measured by lithium-7 magnetic resonance spectroscopy. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 20, 87-97, 1996. (page 507)
69. Kato T, Hamakawa H, Shioiri T, Murashita J, Takahashi Y, Takahashi S, Inubushi T: Choline-containing compounds detected by proton magnetic resonance spectroscopy in the basal ganglia in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 21: 248-54, 1996. (page 519)
70. Kato T, Murashita J, Shioiri T, Shioiri T, Hamakawa H, Inubushi T. Effect of photic stimulation on energy metabolism in the human brain measured by  $^{31}\text{P}$  MR spectroscopy. *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8:417-422, 1996. (page 527)
71. T. Shioiri, Y. Oshitani, T. Kato, J. Murashita, H. Hamakawa, T. Inubushi, T. Nagata, and S. Takahashi. Prevalence of cavum septum pellucidum detected by MRI in patients with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Psych. Med.* 26, 431-434, 1996. (page 533)
72. Shioiri T, Hamakawa H, Kato T, Murashita J, Fujii K, Inubushi T, Takahashi S: Proton magnetic resonance spectroscopy of the basal ganglia in patients with schizophrenia: a preliminary report. *Shizophr. Res.* 22: 19-26, 1996. (page 537)
73. Toshiaki Shioiri, Tadafumi Kato, Jun Murashita, Hiroshi Hamakawa, Toshiro, Inubushi, Saburo Takahashi. High-energy phosphate metabolism in the frontal lobes of patients with panic disorder detected by phase-encoded  $^{31}\text{P}$ -MRS. *Biol. Psychiatry.* 40:785-793, 1996. (page 545)
74. Morikawa S, Inubushi T, Takahashi K, Terada Y, Iwata S, Ozawa K: Glucose and Energy Metabolism in Rat liver after ischemic damage assayed by  $^{13}\text{C}$  and  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy. *J. Surg. Res.* 63, 393-399, 1996. (page 555)
75. Matsuda M, Lee H, Kuribayashi K, Yoshimura M, Honda T, Handa J: Comparative study of regional cerebral blood flow values measured by Xe CT and Xe SPECT. *Acta Neurol Scand*, 166: 13-16, 1996. (page 563)
76. Matsuda M, Nakazawa T, Kiziki H, Matsumura K, Nakasu S, Handa J: Solitary plasmacytoma of the skull vault -case report-. *Neurol Med*

Chir 36: 388-392, 1996. (page 567)

77. Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M, Yokoyama M, Matsuda M, Handa J: Potetial doubling time and tumour doubling time in meningiomas and neurinomas. Acta Neurochir, 138: 763-770, 1996. (page 573)

78. Yokoyama M, Matsuda M, Nakasu S, Nakajima M, Handa J: Clinical significance of Ki-67 staining index in acoustic neurinoma. Neurol Med Chir, 36: 698-703, 1996. (page 581)

79. 犬伏俊郎. 脳機能磁気共鳴画像法 ( I ) . 臨床脳波 38:415-419, 1996. (page 587)

80. 犬伏俊郎. 脳機能磁気共鳴画像法 ( I I ) . 臨床脳波 38:491-495, 1996. (page 593)

81. 森川茂広、犬伏俊郎、木村亮之、椎野顯彦、松田昌之、半田譲二.  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ -NMR ケミカルシフトイメージングによるラット中大脳動脈閉塞モデルの代謝マップ. Brain Hypoxia, 10:29-37, 1996. (page 599)

82. 三ツ浪健一、矢部隆宏、犬伏俊郎. 心筋 viability 評価に関する将来の展望について. Cardiologist 4:317-321, 1996. (page 609)

83. 濱川浩、塩入俊樹、押谷葉子、加藤忠史、村下淳、長田保、犬伏俊郎、高橋三郎. 感情障害患者における透明中隔腔の合併率について - MRI を用いた精神分裂病及び正常被験者との比較. 脳と精神の医学 7:27-29, 1996. (page 615)

84. 加藤忠史、塩入俊樹、村下淳、濱川浩、高橋良斉、犬伏俊郎、高橋三郎.  $^{31}\text{P}$ -MRS による感情障害の脳エネルギー代謝の研究. 脳と精神の医学 7:27-29, 1996. (page 623)

#### 口頭発表

1. T. Kato, T. Shioiri, J. Murashita, H. Hamakawa, T. Inubushi, S. Takahashi: Phase-encoded  $^{31}\text{P}$ -MRS of the frontal lobes in patients with Schizophrenia. Second Meeting, Society of Magnetic Resonance, San Francisco, Aug. 6-12, 1994.

2. T. Kato, H. Hamakawa, T. Shioiri, J. Murashita, T. Inubushi, S. Takahashi: Proton MRS of the basal ganglia in patients with bipolar disorder. Second Meeting, Society of Magnetic Resonance, San Francisco, Aug. 6-12, 1994.

3. T. Yokawa, E. Tabuchi, T. Inubushi, K. Torii: Mechanism in the Hypothalamus to Monitor a Deficient Nutrient: in vivo MRI Evidence. Second Meeting, Society of Magnetic Resonance, San Francisco, Aug. 6-12, 1994.

4. S. Morikawa, T. Inubushi, K. Kito: Phosphoenergetic and pH Images in Human Calf Muscles after Ischemic Exercise Constructed by  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy. Second Meeting, Society of Magnetic Resonance, San Francisco, Aug. 6-12, 1994.
5. S. Morikawa, T. Inubushi, K. Kito: Application of Implanted Wireless Surface Coil for Long-Term In Vivo  $^{31}\text{P}$  NMR Study of  $\text{CCl}_4$ -Intoxicated Rabbit Liver. Second Meeting, Society of Magnetic Resonance, San Francisco, Aug. 6-12, 1994.
6. T. Yabe, K. Mitsunami, M. Okada, M. Kinoshita, S. Morikawa, T. Inubushi: Quantitative Measurements of Phosphorus Metabolites in Coronary Artery Diseases by  $^{31}\text{P}$  Slice-Selected One-Dimensional Chemical Shift Imaging. Second Meeting, Society of Magnetic Resonance, San Francisco, Aug. 6-12, 1994.
7. K. Mitsunami, T. Yabe, M. Okada, S. Endoh, M. Kinoshita, S. Morikawa, T. Inubushi: Cardiac High-Energy Phosphate Metabolism Before and After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. Second Meeting, Society of Magnetic Resonance, San Francisco, Aug. 6-12, 1994.
8. Fujino, S., Yamashita, N., Enokibori, T., Morikawa, S., Inubushi, T., Katsura, A., Asakura, S., Kato, H., Mori, A.: Evaluation of Viability of Preserved Lung by Proton Magnetic Resonance Imaging. 15th World Congress of The Transplantation Society, Aug. 28 - Sep. 2, 1994, Kyoto.
9. Enokibori, T., Katsura, A., Morikawa, S., Inubushi, T., Fujino, S., Asakura, S., Kato, H., Mori, A.: Reimplantation Response and Acute Rejection Response of Transplanted Lungs in Rats Assessed by Proton Magnetic Resonance Imaging. 15th World Congress of The Transplantation Society, Aug. 28 - Sep. 2, 1994, Kyoto.
10. 犬伏俊郎、森川茂広.  $^1\text{H}$  NMR 検出による  $^{13}\text{C}$ -標識代謝画像. 第9回日本生体磁気学会 (1994年6月、札幌)
11. 中洲庸子、中洲敏、木築裕彦、植村秀治、森川茂広、犬伏俊郎、半田譲二. ラットけいれん重積モデルにおけるMR所見の変化 (第三報) -Diffusion 強調MRI の経時的な検討- 第28回てんかん学会 (1994年10月、岡山)
12. 荒井俊之、森健次郎、鬼頭幸一、森浩子、杉岡順子、石井久成、森川茂広、犬伏俊郎、横井孝司、清水公治. 水-17ならびに酸素-17ガスをを用いた高速SE法RISEによる脳血流量ならびに脳酸素消費量の測定. 第22回日本磁気共鳴医学会大会 (1994年9月、大阪)
13. 矢部隆宏、遠藤繁、岡田護、Tuhin Ha que、前田圭子、古川孝美、三ツ浪健一、木之下正彦、森川茂広、犬伏俊郎. 領域選択を加える心筋 $^{31}\text{P}$ -1D-C SIを用いた冠動脈疾患の検討-心エコーとの比較 第22回日本磁気共鳴医学会大会 (1994年9月、大阪)



14. 森川茂広、犬伏俊郎、小野靖樹、石井久成. Outer Volume Suppression を用いたラット脳内<sup>31</sup>P・<sup>1</sup>H代謝マッピング. 第22回日本磁気共鳴医学会大会 (1994年9月、大阪)
15. 犬伏俊郎. Functional MRI. 第24回日本脳波筋電図学会、1994.
16. S. Morikawa, T. Inubushi, K. Takahashi. Consecutive observations of T2, lactate, and pH images in middle cerebral artery occluded rats. Society of Magnetic Resonance, Third Scientific Meeting and Exhibition, Aug. 19-25, 1995. Nice, France.
17. K. Mitsunami, T. Yabe, M. Okada, S. Inoue, M. Kinoshita, S. Morikawa, T. Inubushi. Quantitative analysis of myocardial phosphate metabolism in idiopathic cardiomyopathy by <sup>31</sup>P NMR spectroscopy. Society of Magnetic Resonance, Third Scientific Meeting and Exhibition, Aug. 19-25, 1995. Nice, France.
18. Mitsunami, K., Yabe, T., Okada, M., Yoshida, S., Inoue, T., Inubushi, T. Metabolic characterization of postischemic myocardium with chronic mechanical dysfunction that exhibits recovery after revascularization. American Heart Association, 68th Scientific Sessions, Nov 13-16, 1995, Anaheim, U.S.A.
19. Kizuki, H., Nakasu, Y., Matsumura, K., Masui, A., Kato, N., Morikawa, S., Inubushi, T., Handa, J. MR imaging of neural transplant in the rat hippocampus using a contrast agent. Functions and Clinical Relevance of the Hippocampus; A satellite symposium of the 4th IBRO World Congress of Neuroscience. July 15-16, 1995. Kyoto, Japan.
20. Kodama M: Ileocolon interposition after total gastrectomy. Special lecture in Zinai Hospital, Nov. 1995. Taichung.
21. Kodama M: Sepsis and endotoxin. Special lecture in China Medical College, Nov. 1995. Taichung.
22. Kodama M, Hanasawa K, Tani T: Topics in sepsis-diagnosis and treatments-. Symposium on Ischemia Sepsis and Shock in Chang Gung College of Medicine and Technology, Nov. 1995. Taipei.
23. Kodama M, Hanasawa K, Tani T: Endotoxin removal of extracorporeal circulation in sepsis. International Society of Artificial Organ, Nov. 1995. Taipei.
24. Lin KJ, Tani T, Endo Y, Kodama M, Teramoto K: Anti microbial activities by iodinated material. International Society of Artificial Organ, Nov. 1995. Taipei.
25. Kobayashi T, Tani T, Yokota T, Araki H, Kondo H, Yoshioka T, Kodama M: Plasma endotoxin and TSST-1 levels in chronic hemodialysis patients. International Society of Artificial Organ, Nov. 1995. Taipei.

26. Kodama M, Hanasawa K, Tani T: The use of extracorporeal blood purification methods for the treatment of multi-organ failure. International Society of Artificial Organ, Nov. 1995. Taipei.
27. Hanasawa K, Tani T, Endo Y, Kodama M: Clinical results of endotoxin removal by polymyxin-B immobilized fiber (PMX). International Society of Artificial Organ, Nov. 1995. Taipei.
28. Endo Y, Tani T, Hanasawa K, Ebira Y, Fujino M, Kobayashi T, Kodama M: Blood purification for hepatic failure. International Society of Artificial Organ, Nov. 1995. Taipei.
29. Suzuki M, Takeshita K, Yamamoto T, Tani T, Ishibashi H, Kodama M: Preservation of hepatocytes entrapped in collagen gel for 14 days at +4 °C (basic studies on the preservation of hybrid artificial liver). International Society of Artificial Organ, Nov. 1995. Taipei.
30. Ozawa K: Liver function and multiple organ failure (Shock). Third International Shock Congress-Shock '95, Oct. 21-23, 1995. Hamamatsu.
31. Hase T, Tani T, Oka H, Yokota T, Kodama M, Kimura H, Tooyama I: Expression of c-fos protein in rat brain following occlusion of superior mesenteric artery (SMAO) involvement of a fumoral factor. Third International Shock Congress-Shock '95, Oct. 21-23, 1995. Hamamatsu.
32. Tani T, Hanasawa K, Endo Y, Yokota T, Kobayashi T, Yoshioka T, Kodama M: Plasma endotoxin activities measured with three kinds of assays and clinical findings of severe sepsis patients. Third International Shock Congress-Shock '95, Oct. 21-23, 1995. Hamamatsu.
33. Tani T, Hanasawa K, Endo Y, Yokota T, Kobayashi T, Shoji H, Kodama M: Causative organisms and endotoxemia of severe sepsis. Third International Shock Congress-Shock '95, Oct. 21-23, 1995. Hamamatsu.
34. Eguchi Y, Ejiri S, Tani T, Kodama M: Endotoxin after hepatectomy induces the inappropriate expression of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombomodulin by sinusoidal endothelial cells in murine liver resulting microthrombosis and liver injury. Third International Shock Congress-Shock '95, Oct. 21-23, 1995. Hamamatsu.
35. Hanasawa K, Tani T, Endo Y, Kodama M: Interrelation of the plasma endotoxin levels and outcomes in septic patients treated by polymyxin B immobilized fiber. Third International Shock Congress-Shock '95, Oct. 21-23, 1995. Hamamatsu.
36. Lin KJ, Tsai HN, Tani T, Kodama M: Detection of endotoxin for early diagnosis of sepsis patients. Third International Shock Congress-Shock '95, Oct. 21-23, 1995. Hamamatsu.
37. Tohru Y, Tani T, Numa K, Kobayashi T, Araki H, Tsutamoto Y, Kodama M: Plasma TSST-1 levels and hemodynamics change in the rabbits

after infection of TSST-1 and TSST-1 productive MRSA. Third International Shock Congress-Shock '95, Oct. 21-23, 1995. Hamamatsu.

38. Yokota T, Tani T, Kobayashi T, Arai H, Tsutamoto Y, Aoki H, Hanasawa K, Kodama M, Fukunaga M, Miwa M: Toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1) and endotoxin levels in severe septic patients. Third International Shock Congress-Shock '95, Oct. 21-23, 1995. Hamamatsu.

39. Kodama M, Shibata J, Kawaguchi A, Naitoh H: Prognostic evaluation of the biological marker of the esophageal carcinoma. Sixth ISDE World Congress, Aug. 1995, Italy.

40. Naito H, Shibata J, Kawaguchi A, Kodama M, Hattori T: Overexpression and localization of cyclin D1 mRNA and antigen in esophageal cancer. Sixth ISDE World Congress, Aug. 1995, Italy.

41. Kawaguchi A, Naito H, Shibata J, Kodama M: Analyses of the expression of p53 protein and DNA ploidy pattern as the biological marker of the esophageal carcinoma. Sixth ISDE World Congress, Aug. 1995, Italy.

42. Shibata J, Kawaguchi A, Naitoh H, Kodama M, Saito H: Tracheogastric (T-G) shunt for vocal rehabilitation after pharyngolaryngoesophagectomy in hypopharyngeal and cervical esophageal cancer. Sixth ISDE World Congress, Aug. 1995, Italy.

43. Yokota T, Tani T, Yoshioka T, Hanasawa K, Kodama M: Endotoxin neutralizing capacity of plasma from the point of view of cytokine production. Innovative Strategies for the Prevention and Treatment of Endotoxemia & Sepsis, Jun. 1995. Philadelphia.

44. Hase T, Tani T, Oka H, Yokota T, Kodama M, Kimura H, Tooyama I: Expression of c-fos protein in rat brain following occlusion of mesenteric artery: Analysis of a humoral factor. Fifth Vienna Shock Forum, May 1995. Vienna.

45. 森川茂広、犬伏俊郎、高橋完.  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMRによるラット肝血行遮断モデルでの代謝評価 第23回日本磁気共鳴医学会大会 1995年9月、東京

46. 森川茂広、犬伏俊郎、高橋完、小野靖樹 ラット脳梗塞モデルにおける $^{31}\text{P}$ 、 $^1\text{H}$  NMR代謝画像の比較 第23回日本磁気共鳴医学会大会 1995年9月、東京

47. 小野靖樹、森川茂広、犬伏俊郎、清水宏明、吉本高志  $\text{CO}_2$  負荷  $\text{T}_2^*$ 強調画像及び、dynamic EPIによる脳循環評価：実験的研究 第23回日本磁気共鳴医学会大会 1995年9月、東京

48. 矢部隆宏、三ツ浪健一、木之下正彦、森川茂広、犬伏俊郎 ヒト心筋  $^{31}\text{P}$  3D-CSIの試み 第23回日本磁気共鳴医学会大会 1995年9月、東京

49. 矢部隆宏、三ツ浪健一、木之下正彦、森川茂広、犬伏俊郎 心

- 筋  $^{31}\text{P}$  MR spectroscopy の臨床応用 第4回循環器MR研究会 1995.2.4. 東京
50. 中島正之、中洲敏、新阜宏文、松村憲一、中洲庸子、松田昌之、半田譲二、森川茂広、犬伏俊郎 ラット実験グリオーマモデルにおける成長解析 -tumor doubling time と BUdR-L1 との関係について- 第41回近畿脳腫瘍研究会 1995.4.1.豊中市
51. 小野靖樹、清水宏明、森川茂広、犬伏俊郎、藤原悟、吉本高志 CO<sub>2</sub> 負荷 T2\*強調画像による実験的脳虚血モデルの脳循環評価 第10回日本生体磁気学会大会 1995.5.27-28.仙台市
52. 森川茂広、犬伏俊郎、木村亮之、椎野顯彦、松田昌之、半田譲二  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ -NMR ケミカルシフトイメージングによるラット中大脳動脈閉塞モデルの代謝マップ 第10回 Brain Hypoxia 研究会 1995.9.2. 東京
53. 小野靖樹、清水宏明、森川茂広、犬伏俊郎、吉本高志 T2\*強調画像による実験的脳虚血モデルの CO<sub>2</sub> 反応性評価 第54回日本脳神経外科学会
54. 森川茂広、犬伏俊郎  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , NMRによる肝の代謝解析 生理研研究会「NMRの細胞及び分子生理学研究への応用」 1995.12.21-22. 岡崎市
55. 塩入俊樹、加藤忠史、村下淳、濱川浩、高橋良斉、犬伏俊郎、高橋三郎 恐慌性障害の前頭葉におけるリン酸代謝の左右差 -  $^{31}\text{P}$ -1DCSI (一次元化学シフトイメージング) による研究 日本生物学的精神医学会第17回大会、1995.3.31-4.2、山形
56. 村下淳、加藤忠史、塩入俊樹、濱川浩、高橋良斉、犬伏俊郎、高橋三郎 うつ病における前頭葉エネルギー代謝の左右差 -  $^{31}\text{P}$ -1DCSI (一次元化学シフトイメージング) による研究 日本生物学的精神医学会第17回大会、1995.3.31-4.2、山形
57. 濱川浩、加藤忠史、塩入俊樹、村下淳、高橋良斉、犬伏俊郎、高橋三郎  $^1\text{H}$ -MRS によるうつ病の脳代謝の研究 日本生物学的精神医学会第17回大会、1995.3.31-4.2、山形
58. 加藤忠史、塩入俊樹、村下淳、濱川浩、高橋良斉、犬伏俊郎、高橋三郎  $^{31}\text{P}$ -MRS による感情障害の脳エネルギー代謝の研究. シンポジウム”感情障害” 日本生物学的精神医学会第17回大会、1995.3.31-4.2、山形
59. Morikawa S, Inubushi T, Takahashi K, Shigemori S, Ishii H: Relationship between carbohydrate metabolism and phosphoenergetic level in rat liver assessed by *in vivo*  $^{13}\text{C}$  and  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy. International Society of Magnetic Resonance in Medicine, Fourth Scientific Meeting and Exhibition, April 27 - May 3, 1996, New York.
60. Ono Y, Morikawa S, Inubushi T, Shimizu H, Yoshimoto T: T2\*-weighted magnetic resonance imaging of cerebrovascular reactivity

during temporary focal ischemia in rats. International Society of Magnetic Resonance in Medicine, Fourth Scientific Meeting and Exhibition, April 27 - May 3, 1996, New York.

61. Mitsunami K, Yabe T, Inubushi T: Phosphate metabolism and cardiac function in hypertrophied human heart. American Heart Association 69th Scientific Sessions, November 1996. New Orleans.

62. Yabe T, Mitsunami K, Inubushi T, Morikawa S, Yoshida S, Matsuo S: Evaluation of myocardial viability by P-31 magnetic resonance spectroscopy (MRS) during dynamic handgrip exercise. American Heart Association 69th Scientific Sessions, November 1996. New Orleans.

63. 犬伏俊郎、森川茂広、高橋完、重盛紫乃 臨床用 1.5 テスラ MR 装置による  $^1\text{H}$ -検出  $^{13}\text{C}$  MR スペクトロスコピー. 第 24 回日本磁気共鳴医学会大会 1996 年 9 月、大磯

64. 犬伏俊郎 モーニングレクチャー: MRS の最近の進歩. 第 24 回日本磁気共鳴医学会大会 1996 年 9 月、大磯

65. 森川茂広、犬伏俊郎、高橋完、重盛紫乃、石井久成 In vivo  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR によるラット肝臓リン酸エネルギー代謝と糖新生能の同時評価. 第 24 回日本磁気共鳴医学会大会 1996 年 9 月、大磯

66. 高橋完、重盛紫乃、野坂修一、森川茂広、犬伏俊郎.  $^{31}\text{P}$  NMR によるラット出血性ショックモデルにおける吸入麻酔薬の肝エネルギー代謝に及ぼす影響の評価. 第 24 回日本磁気共鳴医学会大会 1996 年 9 月、大磯

67. 矢部隆宏、三ツ浪健一、木之下正彦、森川茂広、犬伏俊郎. ヒト心筋  $^{31}\text{P}$  MRS-骨格筋の信号混入抑制の試み. 第 24 回日本磁気共鳴医学会大会 1996 年 9 月、大磯

68. 濱川浩、加藤忠史、塩入俊樹、村下淳、犬伏俊郎、高橋三郎 双極性障害患者の左右前頭葉の  $^1\text{H}$ -MRS 日本生物学的精神医学会第 18 回大会、1996,3,27-29 大阪

69. 村下淳、加藤忠史、塩入俊樹、濱川浩、高橋良斉、犬伏俊郎、高橋三郎 躁うつ病の脳エネルギー代謝について -  $^{31}\text{P}$ -MRS による光刺激を用いた検討 日本生物学的精神医学会第 18 回大会、1996,3,27-29 大阪

#### 出版物

1. Ozawa,K., Mori,K. and Morimoto,T.: Evaluation of hepatic function. in: Current Opinion in General Surgery (Daly,J.M., ed.), Current Science, Philadelphia, 1994, pp. 17-23. (page 627)

2. Matuda M, Lee H, Kuribayashi K, Shiino A, Handa J: Effect of xenon gas inhalation on intracranial pressure during xenon CT CBF measurement, In: Intracranial Pressure IX (Nagai H, Kamiya K, Ishii S, eds), Springer, Tokyo, 1994, pp. 272-275. (page 635)
3. Kuribayashi K, Matsuda M, Handa J: Role of hemicraniectomy in cold-induced brain edema, In Intracranial Pressure IX (Nagai H, Kamiya K, Ishii S, eds), Springer, Tokyo, 1994, pp. 606-607. (page 639)
4. Y. Shimahara, N. Yamamoto, N. Kobayashi and K. Ozawa: Hepatic mitochondrial redox potential and its application in metabolic care nutrition support in liver failure. in: Surgical Nutrition: Strategies in critically ill patients (R.Latifi, S.J.Dudrick, eds.), Springer-Verlag, New York, 1995, Chapter 11, pp. 171-194. (page 641)
5. Kizuki H, Nakasu Y, Nakasu S, Matsumura K, Akaike M, Tsutsumi S, Morikawa S, Inubushi T, Masui A, Kato N: Magnetic resonance imaging of neural grafts in the rat hippocampus using a lectin combined with ferritin. In: N. Kato (Ed). The hippocampus: Functions and clinical relevance, Elsevier; 1996: pp157-160. (page 665)
6. Suzuki F, Inoue T, Handa J, Guilhem D, Onteniente B: Non-NMDA receptor stimulation of mouse hippocampus induces hypertrophic changes of dentate granular cell layer, In N. Kato (Ed). The hippocampus: Functions and clinical relevance, Elsevier; 1996: pp 117-121. (page 669)
7. Nakazawa T, Ohashi M, Fukao S, Matsuda M, Handa J: Hemodynamic changes before and after embolization of arteriovenous malformation, in: Advances in Interventional Neuroradiology and Intravascular Neurosurgery (Taki W, Picard L, Kikuchi H, Eds.), Elsevier Science, Amsterdam, 1996, pp 341-347. (page 675)