



Title	電子常磁性共鳴分光装置の高感度化と固形腫瘍pHイメージングへの応用 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	中岡, 梨々子
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第15075号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85303
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ririko_Nakaoka_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (工学) 氏名 中岡梨々子

審査担当者 主査教授 平田拓
副査教授 岡嶋孝治
副査教授 橋本守

学位論文題名

電子常磁性共鳴分光装置の高感度化と固形腫瘍 pH イメージングへの応用

(Sensitivity enhancement of an electron paramagnetic resonance spectrometer and its application to pH mapping of solid tumors)

悪性腫瘍に対する化学療法や放射線治療の治療効果を早期に予測することは、がん患者の治療成績を向上させるために重要である。薬剤による介入に対して、固形腫瘍が応答しているかどうかを検出する技術は、治療効果の早期予測に貢献できる。そのため、固形腫瘍における生理学的情報を可視化する計測技術の発展が望まれている。本論文は、固形腫瘍の細胞外 pH イメージングを用いて、薬剤による介入に対する固形腫瘍の応答を検出することを目指している。具体的には、電子常磁性共鳴 (EPR) 計測に用いるチューナブル共振器と EPR 受信システムの高感度化により高精度 pH イメージングを実現し、固形腫瘍に対する治療効果の早期評価の実現可能性を示したものである。

本論文の第 2 章では、EPR スペクトルの信号強度を最大するために、750 MHz チューナブル共振器のマイクロ波駆動効率の向上を図っている。共振回路の磁場発生効率を最大にするために、平衡伝送線路と共振器を結合するキャパシタを最適化し、先行研究と比較して、高周波磁場発生効率を 2.4~2.9 倍増加させることに成功している。

第 3 章では、EPR スペクトルの雑音を減少させるために、750 MHz チューナブル共振器における雑音の分析を行っている。その結果、チューナブル共振器における支配的な雑音はマッチング回路に用いているバラクタダイオードで発生していることを解明した。マッチング回路のバラクタダイオードをトリマコンデンサに置き換えることで、EPR スペクトルのベースライン雑音を 1/4.7 に減少させ、SNR を 6.1 倍向上させている。

第 4 章では、EPR 受信システムの高感度化のために、EPR 分光装置の受信部にマルチハーモニック検波 (MHD) システムを導入した。従来の Lock-in アンプを用いた位相検波ではなく、受信信号を直接コンピュータで位相検波するデジタル位相検波システムの構築を行った。これまで取得していなかった磁場変調による高調波信号を含めて EPR スペクトルを再構成することにより、EPR スペクトルの SNR 向上を実現している。また、pH 感受性プローブを用いた EPR イメージングを行い、従来システムと同程度の pH 分解能での水溶液 pH イメージングを実現したものである。

第 5 章では、高感度 EPR 分光装置による細胞外 pH イメージングを固形腫瘍の治療効果早期評価モデル実験を報告している。腫瘍モデルマウスの右後肢に作製した固形腫瘍の細胞外 pH イメージングを行い、pH 調節機能を阻害する炭酸脱水素酵素 (CA)IX 阻害剤 U-104 の投与による細胞外 pH の変化を検出した。U-104 投与前後の細胞外 pH の変化と腫瘍成長の遅れを実験的に明らかに

したことにより、細胞外 pH の変化を治療効果の早期評価に適用する実現可能性を示している。

これを要するに、著者は、EPR 分光装置の高感度化の視点から、750 MHz チューナブル共振器の最適設計法を示すと共に、チューナブル共振器の主要な雑音源を明らかにした。さらに、腫瘍モデルマウスにおいて細胞の pH 調節機能を担う酵素を阻害した際の細胞外 pH 応答を可視化する計測手法を提案した。これらの成果は、EPR 分光技術の新知見を得たものであり、悪性腫瘍の理解に対して EPR イメージングの計測手法から貢献するところ大なるものがある。よって著者は、北海道大学博士 (工学) の学位を授与される資格あるものと認める。