

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

Achmad Adhipatria Perayabangsa 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

論文題目 Impact of Impaired Renal Function on Gadolinium Retention After Administration of Gadolinium-Based Contrast Agents in a Mouse Model.

著者名 A. Adhipatria P. Kartamihardja, Takahito Nakajima, Satomi Kameo, Hiroshi Koyama, Yoshito Tsushima

雑誌名 Investigative Radiology

論文の要旨及び判定理由

腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis; NSF）は、腎機能低下患者にMRI用のガドリニウム造影剤（Gd造影剤）を使用した場合に生じることがある重篤な副作用である。この疾患は、全身の皮膚が痛みとともに硬化するもので、進行すると関節拘縮を生じるが、腎機能障害のためにGd排泄が遅延し、体内に残留したGdがこの疾患を惹起すると考えられている。Gd造影剤は、そのキレートの種類により、直鎖型Gd造影剤と環状型Gd造影剤の2種類に分類される。本研究の目的は、Gd造影剤のキレート構造と腎機能障害の有無が、Gd体内残留にどのように影響するかを明らかとすることにある。

本研究では、正常腎機能・腎不全マウスのいずれでも、直鎖型Gd造影剤（Gd-DTPA-BMA）では環状型Gd造影剤（Gd-DOTA）に比べて、どの臓器でもGd残留量が多かった。Gd-DTPA-BMA投与の短期待機群では、肝臓・骨・脾臓・脾臓・腎臓におけるGd残留量が、正常腎機能マウスに比べ腎不全マウスで多かった。しかし、長期待機群ではこのような差は認められなかった。Gd-DOTA投与群では、長期待機群の肝臓へのGd残留についてのみ、正常腎機能・腎不全マウスの間に差が認められた。GdCl₃投与群では肝臓と腎臓に特に高いGd残留が認められた。脳内のGd残留には、腎機能の影響はなかった。

直鎖型Gd造影剤は環状型Gd造影剤に比べてキレートの結合力が弱く、フリーのGd³⁺が形成されやすいことが、Gd残留を増加させていると考えられた。もともとフリーのGd³⁺を含むGdCl₃の投与群では、肝臓のクッパー細胞や脾臓のマクロファージに取り込まれたため、高いGd残留となったものと考えられた。直鎖型Gd造影剤では、腎機能低下が短期のGd残留を増加させたが、長期残留にはあまり影響せず、投与されたGd造影剤がその化学構造を変化させていることを間接的に示唆するものと考えられる。

本研究は、Gd造影剤のキレート構造と腎機能低下の存在が、Gd残留の程度に大きく影響していることを示唆した点で意義深いと考えられ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成 28 年 12 月 26 日）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 腫瘍放射線学分野担任	中野 隆史	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 応用生理学分野担任	鯉淵 典之	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 脳神経内科学分野担任	池田 佳生	印

参考論文

1. Distribution and clearance of retained gadolinium in the brain: differences between linear and macrocyclic gadolinium based contrast agents in a mouse model. British Journal of Radiology. 2016; 89:1-6. Kartamihardja AA, Nakajima T, Kameo S, Koyama H, Tsushima Y.