

平成22年5月20日現在

研究種目：若手研究 (B)
研究期間：2008～2009
課題番号：20790918
研究課題名 (和文) MR 制限拡散情報に基づく神経軸索径解析
研究課題名 (英文) A study of the axonal diameter based on the restricted water diffusion using MRI
研究代表者
疋島 啓吾 (HIKISHIMA KEIGO)
(財) 実験動物中央研究所・病理病態研究部・研究員
研究者番号：30420219

研究成果の概要 (和文)：磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging : MRI) を用いた生体内の拡散計測では、組織微細構造に起因した水分子運動制限を観測できる。この制限構造における水分子の拡散挙動に着目し、q-space imaging を用いた神経微細構造の定量法を開発した。本手法は、拡散 MRI 手法を用いて微細構造の大きさを捉えることができるため、組織学的な MRI としての臨床応用が期待される。

研究成果の概要 (英文)： Diffusion magnetic resonance imaging (MRI) enables us to observe the restricted water mobility resulted from various microstructure in vivo. We developed an analysis of the axonal diameter using q-space diffusion MRI. This new method could be powerful tool for monitoring pathological conditions in clinical practice.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：磁気共鳴画像 (MRI)

1. 研究開始当初の背景

生体内水分子は、微細構造 (巨大分子、髄鞘、細胞膜など) による運動制限や物質輸送に伴う複雑な拡散挙動を呈する。この

生体内拡散の観測により微細領域の構造情報や膜機能情報、生体反応速度など生体活動における非常に有意義な情報を取得でき

る。磁気共鳴法画像法 (magnetic resonance imaging; MRI) による拡散計測法は、このような拡散挙動を反映する複雑な構造情報を捉えると考えられ多元的な解析が行われている。

2. 研究の目的

本研究は、制限拡散の定量法である q-space理論を用い、神経軸索径の解析法を提唱する。本手法は、MRIを用いて細胞構造サイズといった組織学的な情報を非侵襲に捉えようとするものであり、軸索変性疾患の解明など臨床応用に直結すると考えられる。

3. 研究の方法

(1) キャピラリを用いたファントム実験

はじめに、q-space理論を用いて構造サイズの推定が可能であるか、内部に純水を封入した内径 $10\mu\text{m}$ マイクロキャピラリを用いて検証した。

(2) 脊髄摘出標本を用いた ex vivo MRI

次に、実際の神経組織においてその構造サイズを定量できるか、正常なマウスの摘出脊髄を対象に検証し、電子顕微鏡像と比較した。得られた構造サイズに対し、軸索を取り巻く髄鞘が与える影響を調べるべく、髄鞘形成不全マウスの1つである *Shiverer* マウスの脊髄を対象に検証した。

(3) 脊髄損傷モデルにおける検証

ex vivo MRI による検証後、臨床応用技術展開を目的として霊長類コモンマーモセットの脊髄損傷モデルを対象に検証した。脊髄損傷は 17g の圧座損傷を第五頸椎高位に作成し、経時的に損傷脊髄を評価した。

4. 研究成果

(1) キャピラリを用いたファントム実験

キャピラリ内の水分子は、そのストロー状構造において長軸方向に拡散しやすい。そのため図 1. a) 赤色で示されるようにキャピラリに対し平行に拡散を観測した場合、q-value の上昇に従って極端な信号減衰を呈する。一方、図 1. a) 青色で示されるようにキャピラリに対し垂直に拡散を観測した場合、水分子はキャピラリの内側に閉じ込め

られるため、q-value が大きい値においても信号減衰の程度は小さい。

減衰曲線のフーリエ変換によって得られる拡散変位分布は、水分子の変位をマイクロメートルで表示する。図 1. b) 赤色で示されるようにキャピラリに対し平行な拡散変位は裾が広い分布を示し、水分子が十分に拡散していることを示している。一方、青色で示されるようにキャピラリに垂直な拡散変位は幅の狭い分布を示し、この分布幅から構造サイズが $10.8\mu\text{m}$ と算出された。

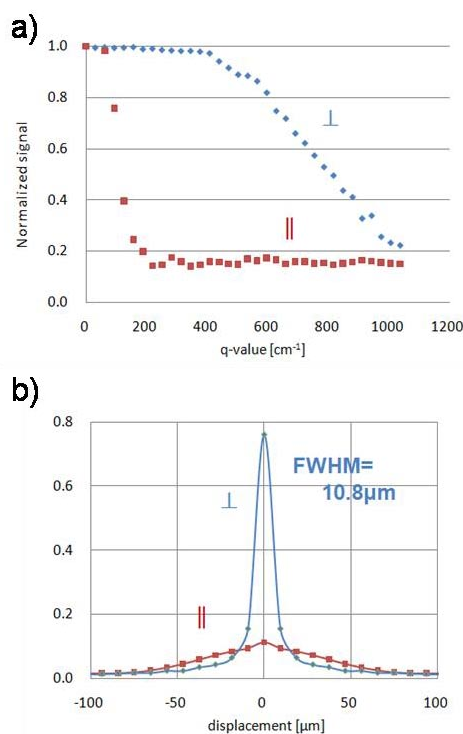


図 1 キャピラリ細孔構造の推定
拡散減衰曲線 (a) とそのフーリエ変換により得られた拡散変位分布(b)

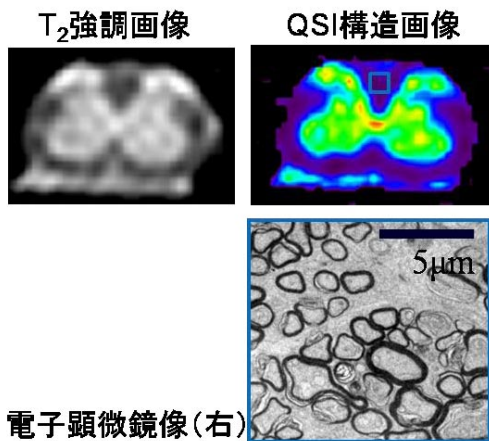
(2) 脊髄摘出標本を用いた ex vivo MRI

開発した q-space 計測法のイメージング展開ソー画像計測法である q-space imaging (QSI) に展開し、マウスの脊髄標本に適用した。

QSI 構造画像によって、脊髄白質領域と灰白質領域が非常に高いコントラストで描出された。また脊髄後索における QSI 構造サイズと電子顕微鏡像から計測した神経軸索の内径サイズは非常に近い値を示した。

さらに本手法による神経軸索解析が髄鞘の有無による影響を調べるべく、髄鞘形成不全マウスである *shiverer* マウスの脊髄において検討した。Wild type と比し、白質領域の構造が若干大きく描出された。これは、無

髄神経における細胞膜透過性が構造サイズに影響したと考えられる。



電子顕微鏡像(右)

図2 マウス脊髄における q-space 構造画像

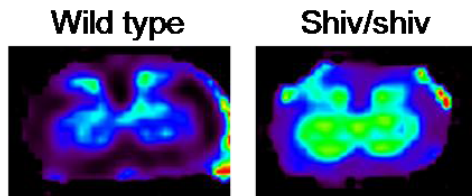


図3 髄鞘形成不全マウス脊髄における q-space 構造画像 (左: Wild type、右: Shiv/shiv)

(3) 脊髄損傷モデルにおける検証

QSI 構造画像は、正常な脊髄において白質と灰白質の高いコントラストを有し、損傷後1週目において構造の変化を明瞭に捉えることができる。損傷後2週以降、中心部の空洞の形状変化と白質領域の変化が観測される。

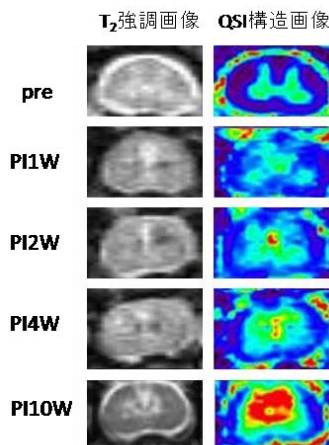


図4 脊髄圧座損傷における QSI 構造変化

以上より、本研究により開発した神経軸索径解析は、定量的に構造サイズを捉えることが可能であり、またヒトに近い神経損傷モデルにおいてその変化を鋭敏に捉えることを確認した。MRI を用いた臨床に直結する評価系であるため、非破壊的な組織構造 MRI として強力な診断方法となり得る。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

- ① 正島啓吾、山田雅之、藤吉兼浩、百島祐貴、川井健司、中村雅也、玉置憲一、岡野栄之、高分解能 High b-value 多軸拡散計測による視交叉神経走行追跡、日本磁気共鳴医学会雑誌、査読有、29 巻、1 号、2009、41-44

[学会発表] (計5件)

- ① K.Hikishima, M.Nakamura, K.Fujiyoshi, M.Yamada, K.Kitamura, S.Momoshima, K.Yagi, N.Tamaoki, Y.Toyama, H.Okano: "In vivo high Resolution q-space imaging of the spinal cord injury in Nonhuman primates" 17th Annual Meeting of International Society of Magnetic Resonance in Medicine.(20080503). Toronto, Canada

- ② 正島啓吾、中村雅也、藤吉兼浩、山田雅之、北村和也、百島祐貴、八木一夫、玉置憲一、戸山芳昭、岡野栄之："q-space MRI のコモンマーモセット脊髄への適用"第31回日本神経科学大会。(20080709). 東京

- ③ 正島啓吾、山田雅之、藤吉兼浩、百島祐貴、川井健司、中村雅也、玉置憲一、岡野栄之："高空間・高角度分解能拡散計測による視交叉神経走行の解析"第36回日本磁気共鳴医学会大会。(20080911). 旭川

- ④ 正島啓吾："q-space から見える組織構造"第一回 q-space 研究会。(20091001). 横浜

- ⑤ 正島啓吾、藤吉兼浩、山田雅之、小牧裕司、百島祐貴、八木一夫、玉置憲一、戸山芳昭、中村雅也、岡野栄之："q-space imaging を用いた myelin の可視化"第37回日本磁気共鳴医学会大会。(20091001). 横浜

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

疋島 啓吾 (HIKISHIMA KEIGO)

(財) 実験動物中央研究所・病理病態研究

部・研究員

研究者番号：30420219

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：