

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (S)

研究期間：2004～2008

課題番号：16100003

研究課題名 (和文) 7 テスラ磁気共鳴装置による高分解臨床画像の開発

研究課題名 (英文) High-resolution Clinical Imaging on 7.0T MR system

研究代表者

中田 力 (Nakada Tsutomu)

新潟大学・脳研究所・教授

研究者番号：50281720

研究成果の概要：

本研究は、本邦唯一のヒト用超高磁場 (7.0T) 装置を用いた高分解能画像を開発し、特定疾患における組織特性を反映するコントラスト画像法を導入することにより、組織標本に匹敵する臨床生体顕微鏡を開発することを目的とした。様々な技術開発を行い、Susceptibility Weighted Imaging (SWI) を導入した生体顕微鏡法では、世界に先駆けて、最終目標とされた Alzheimer 病の老人斑の画像化にも成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004 年度	18,100,000	5,430,000	23,530,000
2005 年度	16,700,000	5,010,000	21,710,000
2006 年度	16,700,000	5,010,000	21,710,000
2007 年度	16,700,000	5,010,000	21,710,000
2008 年度	16,900,000	5,070,000	21,970,000
総計	85,100,000	25,530,000	110,630,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：(1) MRI、(2) 7 テスラ、(3) MR microscopy、(4)解剖学的解像度、(5)超高磁場 (6)magnetic resonance spectroscopy、(7) hyperpolarization、(8)機能画像

1. 研究開始当初の背景

国内では、本申請者のチーム以外で、ヒト用 7T 装置の開発、導入を完了している施設は現在に至るまで存在しない。また、国際的にも、現在、米国で三つの MR 研究専門施設 (Minnesota 大学、NIH、Harvard 大学) で、超高磁場装置を用いた、機能画像研究が開始されているが、臨床画像と直接対象とした研究は、行われていなかった。

本申請は平成 9 年度から、延長 2 年を含む 7 年間の助成を受けた、文部科学省中核的研究拠点 (COE) 形成プログラムの、直接的な

継続としての位置づけられるものである。従って、中核的拠点形成そのものが準備状況に相当した。言い換えれば、米国での 18 年間を含む、本申請者の歩んできた 25 年間に渡る MR 研究、つまりは、本申請者を中心とした国際的チームによる MRI の基礎研究、装置開発、アルゴリズム開発が、すべて、直接的な準備であると言える。より正確な機能画像の作成には、より高画質の構造画像の確保が必須である。従って、COE プログラムによる機能画像の高度化の追求は、自ずと、臨床画像の高度化を齎した。その結果、本申請者チ

ームは 3T 装置により、肉眼的病理診断を超える解像度と誇る臨床画像の提供に成功した (図 1、A: moya moya, B: aneurysm, C: AT, D: meningioma)。また、これまで、知られていなかった構造解析をも申請時点で可能としていた (図 2: 三叉神経内画像)。本申請に掲げた研究の達成には不可欠とされる要素技術は、本邦で唯一の 7T ヒト用 MRI 装置は勿論のこと、vector contrast を与える 3DAC など、すべて、実践化が終了しており、本研究を開始する下地は十分であった。

図 1

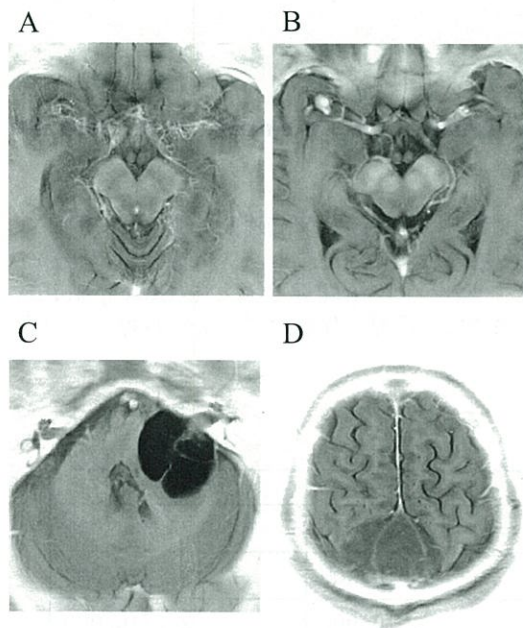
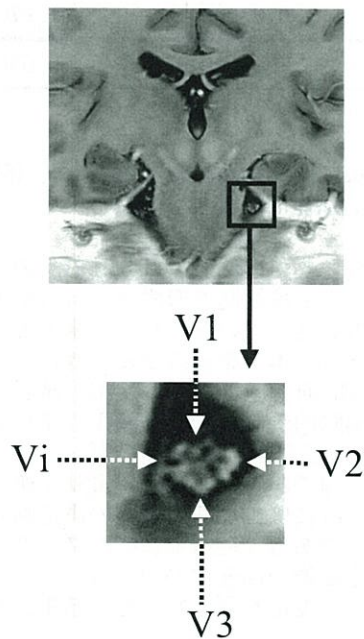


図 2



2. 研

究の目的

すべての医学研究の目的は、より良き医療への貢献に集約される。医療の原点は診断学にあり、古来、医師たちは、より負担の少ない、それでも、信頼性の高い診断法の確立に、多大なる努力を払ってきた。20 世紀に登場した、磁気共鳴画像 (MRI) は、脳神経診断学に革命的な変革を齎し、構造のみならず機能までも映し出す、究極の臨床画像法を確立しつつある。理論上、MR で到達可能な空間分解能の最小値は 4μ であり、従って、MR 画像学の最終ゴールは、顕微鏡レベルの臨床画像を提供することにある。この、MR microscopy と呼ばれる手法は、小動物、切り出された組織での施行は可能であることは理解されているが、ヒトを対象として、それも、撮像条件の極めて厳しい臨床の場において施行することは、不可能に近い。しかし、臨床診断に必要な情報は、解剖学的解像度 (anatomical resolution) で決定される要素であり、それが、空間分解能 (spatial resolution)、コントラスト分解能 (contrast resolution)、生理学的分解能 (physiological resolution) の複合効果であることを思い出せば、検出すべき対象を絞り、その組織特性を利用しながら、それぞれの病態に特化した、それぞれの画像法を開発することにより、組織標本解析に匹敵する解剖学的分解能を、臨床の場で達成することも可能であることが理解される。

本申請者の主催するチームは、世界でも数の少ない、装置開発と医療実践とを同時に行うことのできる MR の専門家集団として、常に、ヒトを直接対象とし、臨床への直接的な還元を目的とする研究を続けて来た。本研究は MR 技術の最終兵器として登場した 7T 装置を base として、target とする病態に特化した hardware および algorithm の開発を行い、臨床診断に必須の組織病変の検出を可能とする臨床画像法の確立を目的としている。

3. 研究の方法

(1) 技術開発

本申請者の主催する研究グループは 3T 装置の臨床化に主体的な役割を果たした。現在、MGH と並んで、世界で最も 3T 装置による臨床経験の豊かなグループとして特記されている。同時に、3T で獲得される高い信号強度を背景に、多くの新しい画像技術を開発した。本申請の研究実践、つまりは、直接、症例を対象とした特殊臨床画像の構築には、これら新しい画像法のアルゴリズムを、すべて、7T に移植する必要が生まれる。単なる software の移植に留まらず、使う spectral width から power まで、すべての parameter の適正化とそれに伴った hardware、

software の modification を要求されるこの作業は、エンジニアとして実践を経験したことのない研究者の想像を越える、time consuming でありながら、適切な知識を持たないものには、達成できない、特殊作業である。本申請の研究をの成否を左右する、最も大切な作業でもある。

(2)臨床画像の実践

それぞれの年度に完了したインフラ作業の状況に応じて、対応する臨床検索を実践する。症例の recruitment は、脳外科疾患に関しては、脳外科の主任教授である藤井が、神経内科疾患に関しては、神経内科の主任教授である西澤が担当する。画像評価は、標準的 double blind 法を採用し、中田、Knight、Kwee がそれぞれ独立して施行する。 Drs. Knight and Kwee への画像転送は、virtual laboratory の回線を介して、real time に行う。

①生体 MR 顕微鏡 (MR microscopy)

MR で到達可能な空間分解能の最小値は 4μ である。従って、MR 画像学の最終ゴールは、顕微鏡レベルの臨床画像を提供することにある。MR microscopy と呼ばれる手法である。小動物、切り出された組織での施行は成功しているものの、ヒトを対象として、それも、様々な制約のかかる臨床の場に提供する方法論として確立するためには、hardware を含む、幾つかの要素技術の開発が必須である。しかし、解剖学的解像度は、空間分解能 (spatial resolution)、コントラスト分解能 (contrast resolution)、および、生理学的分解能 (physiological resolution) の複合効果であり、検出すべきもの target を絞り、その組織特性を利用することにより、本申請者チームが既に開発済みのアルゴリズムと、現在 7T 装置が既に持っている能力を統合させることで、臨床の場で、MR microscopy に匹敵する病態の検出が可能となる (例えば、老人斑の検出、腫瘍組織判定、など)。本研究では、それぞれ特異的な病態描写に対する対策に特化された画像法の開発を、実際の臨床例を対象としながら行い、臨床に直結した、超高磁場 (7T) 特殊画像を完成させる。

②MRI Molecular Imaging

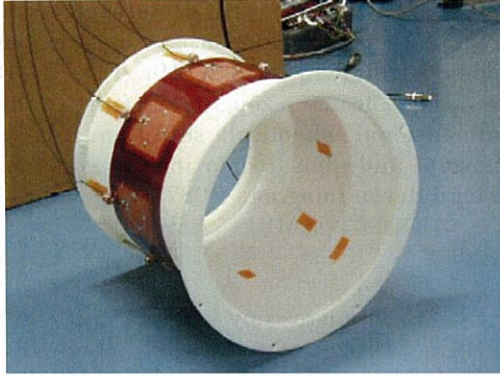
MR microscopy の完成後に MRI 技術が目指すものは、MRI を用いた molecular imaging である。四半世紀以前のことであるので、先駆者の業績を余り評価しない現在の研究者の間ではあまり良く知られていないが、MRI を用いた世界で最初の molecular imaging は、本申請者によって報告された glucose metabolic imaging であった。

(Nakada T, Kwee IL. Heterogeneity of regional cerebral glucose metabolism demonstrated in situ by 19F FDG NMR rotating frame zeugmatography: One dimensional chemical shift imaging of normal and gliosarcoma implanted brain. Magn Reson Imaging 1987;5:259-266.) 以来、本申請者は、MRI による構造、機能、代謝のすべてにおける臨床画像の確立を目指して、研究を進めている。本申請のメインテーマは MR microscopy に匹敵する臨床画像の構築であるが、これは同時に、臨床応用の可能な MRI molecular imaging 開発の布石ともなっている。構造画像開発同様、MRI 技術の開発は、更なる S/N を必須とする段階までは、更に高い磁場強度の装置への移行を行わない。Molecular imaging でも然りて、3T 装置を用いた metabolite mapping の臨床化を進める。Choline 画像は腫瘍診断に、NAA 画像は、neuron density を間接的に示す画像法として重要であり、現在、その high resolution 化を行う。Molecular imaging の 7T 化は、本申請者が 1980 年代初頭から求めていた、high resolution metabolic imaging の臨床化に迫るものである。しかし、それには、更なる detection sensitivity の向上が必須であり、hyperpolarization 技術の導入に向け、基礎実験を進める。具体的には 1H 以外の他核種、 ^{31}P 、 ^{13}C 、 ^{19}F を含む化合物をヒト脳において測定、定量する。

4. 研究成果

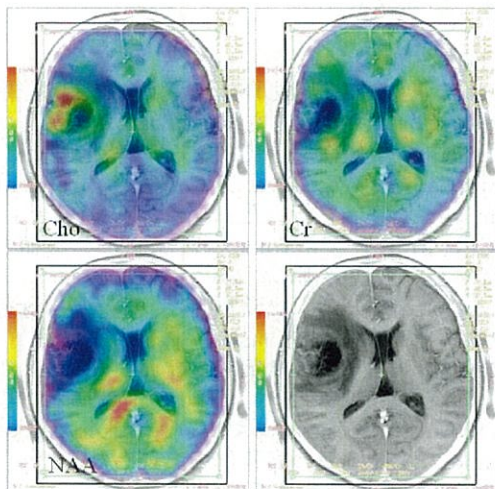
(1) 技術開発

初年度である平成 16 年度は、まず、技術的なインフラ整備に主眼が置かれた。hardware 整備においては、7T に特化した circuitry を持つ RF coil の導入と、gradient driver の改良を行った。Software 対策としては、3T 装置 platform の 7T 装置への移植を行った。画像評価のための virtual laboratory のインフラ整備は、平行して遂行している Oracle を base とする多目的医療 data base system 構築 (Digital Medicine) との有機的連携を図り、CPU の増設にともない、vector contrast および、informatics base の画像処理の高速化を実現した。これらのインフラを活用することにより、anatomical resolution として、normal volunteer で $98\text{ mm} \times 98\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ の submicro 画像まで到達し得た。hardware においては多チャンネル phased array RF receiver coil (次頁図) を開発、導入することに成功した。これにより、spatial resolution を $49\text{ mm} \times 49\text{ mm} \times 2\text{ mm}$ まで落とすことに成功し、かつ、300MHz にも達する 7T 磁気共鳴装置における共鳴周波数の特性より、人用超高磁場 MRI で

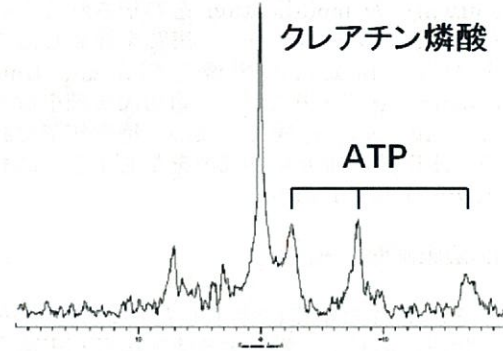


は安定した撮像が困難と考えられていた脳深部の submicro 画像の撮影もなし得ている(後述)。

また、functional resolutionの向上を図るために、in vivo hyperpolarization techniqueに着手し、その第一歩として、小型7T vertical magnetの導入から、実験室での polarization transferの実験を開始するとともに、hyperpolarizationを応用した高空間分解能分子マッピングの測定法として必要である、臨床における高空間分解能核磁気共鳴スペクトロスコピックイメージング法(MRSI)の開発を3T装置にて行った。現時点では基礎実験にて最適化した撮像法を用いることにより、約13分の撮像時間にて、1boxel 約 $0.7\mu\text{l}$ の解像度で皮質を含む全脳の、アミノ酸、乳酸、コリン化合物などのmappingに成功した(下図:脳腫瘍のMRSI)。



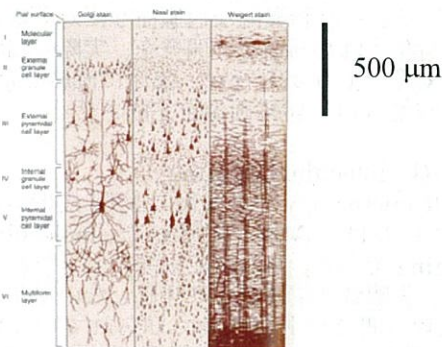
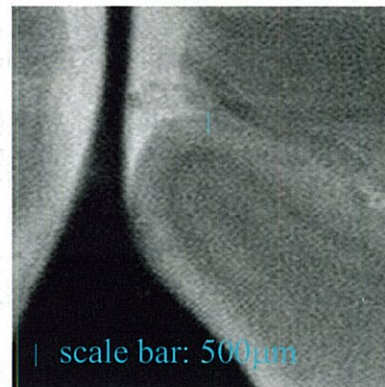
これにより hyperpolarizationによる高空間分解能分子マッピング撮影法の基礎が確立されるとともに、開発された手法を通常の臨床1H-MRSIに直ちに適用することが可能となった。さらに、超高磁場の特性を生かし、1H以外の核種における測定法の開発を行い、ヒト脳内の高エネルギー化合物の測定に成功した(右上図:ヒト後頭葉から測定された高エネルギー化合物のスペクトル)。



(2) 臨床画像の実践

①生体MR顕微鏡の実用化

Knock out mouseの研究から、Alzheimer病の老人班の摘出には、 $80\mu\text{m} \times 80\mu\text{m} \times 200\mu\text{m}$ の spatial resolutionが必要なことが理解されている。平成17年度は、直接ヒトを対象とした検索で、この spatial resolutionに到達することを目標に、様々な技術開発がなされた。具体的には、多チャンネル phased array RF receiver coilの開発導入(上述)、極小サイズのFOVに対応可能な anti-aliasing algorithmの開発、導入を行い、 $49\text{mm} \times 49\text{mm} \times 2\text{mm}$ の spatial resolutionを獲得することに成功している。(下図)



②深部構造の微細画像

低 SAR 値を実現するための 7T に適合した tailored RF pulse の導入を達成し、0.00MHz という 7T の磁気共鳴周波数の高周波数特性により、安定した撮像が困難と考えられていた脳深部（脳幹部、中脳）の T2R submicro 画像（解像度 98μm）の撮影に成功した。

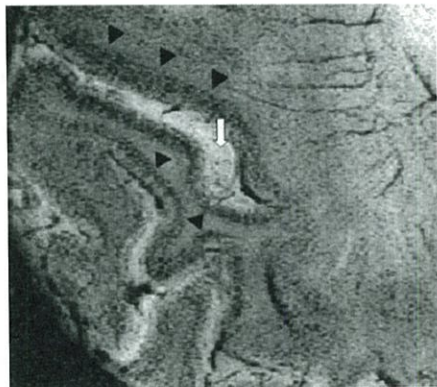
（下図）



③生きたヒト脳における Alzheimer 病の老人斑検出

平成 18 年度には Susceptibility Weighted Imaging (SWI) の導入により、Alzheimer 病の老人斑の画像化を、世界に先駆けて成功している。老人斑画像に関しては、本年度、定量分析に着手し、健常者、正常高齢者、MCI および Alzheimer 病症例における老人斑発現頻度の解析を行い、Alzheimer 病の症例において age matched control より有意に老人斑は多く検出され、論文発表を行った。

（下図：アルツハイマー症例にて検出された老人斑（矢頭））



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 34 件）主なものを抜粋

- (1) Terumitsu M., Ikeda K., Kwee I. L., Nakada T. Participation of primary motor cortex area 4a in complex sensory processing: 3T fMRI study.

NeuroReport, In Press

- (2) Terajima K, Matsuzawa H, Shimohata T, Nishizawa M, Nakada T. Tract by tract morphometric and diffusivity analyses in vivo of spinocerebellar degeneration. Journal of Neuroimaging, In Press, 2009
- (3) Nakada T., Matsuzawa H, Igarashi H, Fujii Y., Kwee I.L. In vivo visualization of senile-plaque-like pathology in Alzheimer's disease patients by MR microscopy on a 7T system. J Neuroimaging 2008,18, 125-129.
- (4) Nakada T., Matsuzawa H, Kwee I.L. High-resolution imaging with high and ultra high-field magnetic resonance imaging systems. Neuroreport. 2008 Jan 8; 19(1): 7-13
- (5) Terajima K, Igarashi H, Hirose M, Matsuzawa H, Nishizawa M., Nakada T. Serial Assessments of Delayed Encephalopathy after Carbon Monoxide Poisoning Using Magnetic Resonance Spectroscopy and Diffusion Tensor Imaging on 3.0T System. Eur Neurol 2008; 59(1): 55-61.
- (6) Nakada T. Clinical application of high and ultra high-field MRI. Brain Dev. 2007 Jul; 29(6): 325-35. Epub 2006 Nov 17

〔学会発表〕（計 26 件）主なものを抜粋

- (1) Nakada T. Brain science of water molecule, The 21st Annual and International Meeting of the JAACT (JAACT 2008 Fukuoka), 2008.11.25, Fukuoka
- (2) Nakada T. Direct Visualization of Senile Plaques of Patients In Vivo by Magnetic Resonance Microscopy on a 7T Clinical System. 59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 2007.5.1 Boston
- (3) Nakada T. High resolution imaging with high and ultra-high-field MRI systems. COE International Symposium on Neuropathology. 2007.10.26 Niigata

〔図書〕（計 2 件）

- (1) 中田 力: 脳のなかの水分子 意識が創られるとき。紀伊國屋書店、東京、1-174, 2006
- (2) 鈴木清隆, 中田 力: ニューラルネット。樋口輝彦、神庭重信、染矢俊幸、宮岡 等編: Key Word 精神、第 4 版、先端医学社、東京、204-205、2007

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: Inhibitors of Aquaporin 4, Methods and Uses Thereof.

発明者: 中田 力、Vincent J Huber

権利者: 国立大学法人 新潟大学、中田 力、Vincent J Huber

種類: US patent

番号: 11/757,191

出願年月日: 2007年6月1日

国内外の別: 国外

○取得状況 (計 1 件)

名称: アクアポリン4阻害薬

発明者: 中田 力、Vincent J Huber

権利者: 国立大学法人 新潟大学、中田 力、Vincent J Huber

種類: 特許

番号: 2006-154063

登録査定 起案日: 2009年1月27日

国内外の別: 国内

[その他]

(1) ホームページ

<http://coe.bri.niigata-u.ac.jp/index.php>

(2) 賞

- ① 中田 力、財団法人林宗毅博士文教基金会・文化賞、2007年8月31日

(3) テレビ出演

- ① NHK教育、土曜フォーラム、「脳外科医療の今とこれから」、2005年4月2日、中田 力
- ② NHK新潟、金曜きらっと新潟、「脳の解明目指して・中田 力教授」、2005年6月10日、中田 力
- ③ NHK、サイエンス・ゼロ、アルツハイマー老人班のMRI撮像に成功、2008年4月12日、中田 力
- ④ NHK、爆笑問題のニッポンの教養、「こころは水でつくられる!」、2009年3月3日、中田 力

(4) 新聞・雑誌掲載

- ① 中田 力、予防と早期発見の重要性、QOL向上を目指して -在日米国大使館・在日米国商工会議所セミナーから-、JMS (Japan Medical Society)、2008年4月号
- ② 中田 力、予防対策の充実でQOL改善を -アルツハイマー型疾患、若

年世代からの進行を病理学的にとらえるべき-、Medical Tribune、2008年5月8日号

- ③ 中田 力、私が研究者になるまで、「ある秋の日に」、学術の動向、2008年1月号
- ④ 新潟日報、アルツハイマー、老人班、可視化に成功、ヒト生体脳で世界初、2007年10月24日号、中田 力
- ⑤ 中田力、中村桂子 対談、渦理論・脳の自己形成から人間を探る、季刊生命誌、2007年冬号
- ⑥ Neurology Today (USA), High-Field MRI visualizes senile plaque in humans for first time、2007年7月5日号
- ⑦ 中田 力、新潟大学脳研究所のアプローチ、学術月報、2007年2月号
- ⑧ 中田 力、All in Mind、The Japan Journal、2006年8月号
- ⑨ 中田 力、水分子の脳科学、I feel、2006年冬号
- ⑩ 朝日新聞、書評「脳の中の水分子」、渡邊 政隆、2006年10月1日
- ⑪ 東京新聞、医学の現場から 脳機能の画像診断、2005年2月25日、中田 力

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中田 力 (Nakada Tsutomu)
新潟大学・脳研究所・教授
研究者番号: 50281720

(2) 研究分担者

西澤 正豊 (Nishizawa Masatoyo)
新潟大学・脳研究所・教授
研究者番号: 80198457

藤井 幸彦 (Fujii Yukihiko)
新潟大学・脳研究所・教授
研究者番号: 40283014

鈴木 清隆 (Suzuki Kiyotaka)
新潟大学・脳研究所・准教授
研究者番号: 40303169

(3) 連携研究者

Ingrid L. Kwee
カリフォルニア大学・教授

Robert T. Knight
カリフォルニア大学・教授