

平成21年12月22日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006-2008
 課題番号：18500339
 研究課題名（和文）MRI 酸素代謝イメージング法の確立：毛細血管における動的磁場歪みの応用
 研究課題名（英文）MR oxygenation imaging: application of dynamic magnetic field distortion in capillary area

研究代表者
 山本 徹 (YAMAMOTO TORU)
 北海道大学・大学院保健科学研究所・教授
 研究者番号：80261361

研究成果の概要：MRIにおいて、毛細血管中の赤血球による磁場歪みの影響を受けた磁気共鳴信号が組織酸素代謝を反映することを明らかにした。さらに、その磁気共鳴信号を強調する撮像法をファンクショナルMRIに応用し、真の脳賦活領域を限局して描出できることを示した。また、毛細血管周囲からの磁気共鳴信号変化と神経活動との定量的関係も明らかにし、MRIによる組織酸素代謝の画像化の基礎を確立した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	800,000	0	800,000
2007年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	810,000	4,310,000

研究分野：医用生体工学・生体材料学、放射線科学

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：MRI、磁化率、酸素代謝、血行動態、赤血球

1. 研究開始当初の背景

多くの病変は酸素などの代謝異常を伴う。例えば、がん細胞ではグルコース代謝が亢進し悪性度進展に伴い酸素濃度が増加する。また、がん病変部の低酸素細胞を定量的に把握することで、放射線治療の効果予想ばかりでなく抗がん剤の選択など適切ながん治療が可能となる。このように、組織の代謝状況を定

量的に知ることが期待されている。一方、組織の酸素濃度と毛細血管中の赤血球の平均酸素飽和度は準平衡状態にあり、ほぼ対応していることが知られている (Scheufler K-M, et al., J Neurosurg Anesthesiol, 16:210-219, 2004)。そこで、毛細血管中の赤血球酸素飽和度を反映する情報が取得できれば、組織の酸素濃度情報を知ることができる。赤血球は毛

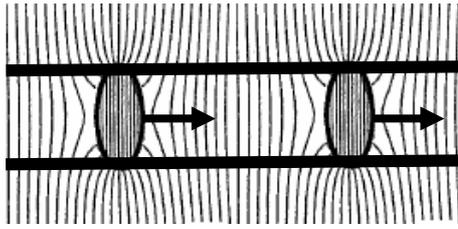


図1 赤血球によるマイクロ磁場歪み

細血管中では離散的に分布して流れており、その酸素飽和度に応じ MRI スキャナー中では磁場が図1のように歪む。これが、毛細血管中の動的磁場歪みであり、この磁場歪みにより毛細血管内外のプロトンスピンの位相が乱れる。その結果、大脳皮質で安静時に約 20 ms の速い横緩和現象となる。よく知られた BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) 効果は血液による磁場の静的歪みに起因するため、排出静脈の影響が大きい。排出静脈による磁場歪みの影響は、排出静脈が MRI の静磁場方向に対しどの方向に走行しているかに大きく依存する。さらに、排出静脈は、異なる部位からの静脈血が合流するので、個々の組織酸素濃度を忠実に反映しない。一方、毛細血管中の赤血球による速い緩和現象は、実際に組織へ酸素が移動している部位での現象なので、組織酸素飽和度を直接的に反映する。したがって、毛細血管中の赤血球による動的磁場歪みに依存した MR 信号を取得することで組織酸素代謝を画像化できる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、組織の酸素濃度および酸素代謝量を MRI により画像化する方法の確立を目指すとともに、この方法を functional MRI (fMRI) に応用し、脳賦活部位描出の信頼性を向上させることである。具体的には、毛細血管内の赤血球による磁場歪みと赤血球酸素飽

和度との関係を定量的に調べ、どのような MRI 撮像法が赤血球酸素飽和度を敏感に反映するかを明らかにする。つぎに、その撮像法を fMRI に応用し高精度な脳賦活部位の描出を目指す。さらに、fMRI 信号強度と神経活動の関係を定量的に調べる。

3. 研究の方法

(1) 血液中赤血球による磁場歪みの定量化

採血したラット血液の酸素飽和度を変え、7T 分析用 NMR 装置を用いマルチエコー法により横緩和時間を求めた。また、血液に常磁性造影剤を加え同様な実験を行った。

(2) 大脳皮質における毛細血管内赤血球によるマイクロ磁場歪みの影響の定量評価

1.5T MRI 装置を用いて成人男性頭部を異なる 2 つのエコータイム (TE = 5.2, 88 ms) の高速スピンエコー法で 1 分毎に 50 分間撮像し、常磁性造影剤投与による大脳皮質の信号強度変化を測定した。また、多数の異なる TE による撮像を行い、大脳皮質の横緩和時間を解析した。

(3) 賦活による毛細血管内赤血球マイクロ磁場歪みの変化

毛細血管領域における安静時緩和時間が 20 ms 程度の速い横緩和について、賦活による変化を調べた。1.5T MRI にてマルチエコー高速スピンエコー法を用い、光刺激 (8Hz チェッカーフラッグ) によるヒト fMRI 実験を行い、賦活領域の遅い緩和変化 (実効 TE = 64 ms) および速い緩和変化 (実効 TE = 16 ms) を求めた。

(4) 微小循環のゆらぎ

微小循環を敏感に反映する低 b 値での拡散強調撮像を用い、健常成人ボランティアを対象に、安静時の酸素代謝ゆらぎを調べた。

(5) BOLD信号と神経活動との定量関係

BOLD信号と神経活動との定量関係を調べるために、雄SDラット (n=11) の前足に0.3 msの電気刺激パルスを4種類の周波数(1, 3, 5, 10 Hz)で4秒間加え40秒間隔で3回繰り返し、動物用7T MRI装置でスピンエコーEPI法によりBOLD信号を測定し、かつ、体性誘発電位 (SEP) も測定した。また、電気刺激強度 (0.5, 1.0, 2.0 mA) も変えて測定を行った。

4. 研究成果

(1) 血液中赤血球による磁場歪みの定量化

7T 分析用 NMR 装置による血液の緩和率から導出された赤血球による磁場歪みの値は、過去に 1.5T MRI にてシングルエコー法にて測定した値と比較し、磁場強度およびエコースペースの違いを考慮するとほぼ一致した。また、常磁性造影剤投与における結果も 1.5T の結果と矛盾しなかった。これらのことから、血液中では赤血球によるマイクロ磁場歪み (図 1) が発生していることが検証され、その程度も定量的に求められた。

(2) 大脳皮質における毛細血管内赤血球によるマイクロ磁場歪みの影響の定量評価

常磁性造影剤投与により血液磁化率を増加させたとき、太い血管周囲の磁場歪みの影響を反映する $TE = 88$ ms の大脳皮質信号強度は低下したが、毛細血管での磁場歪みを反映する $TE = 5.2$ ms の信号強度は有意な変化を示さなかった (図 2 の点矢印)。これは、常磁性造影剤投与による血漿の磁化率増加による磁場歪みの効果が、太い血管と毛細血管で異なることを示している。毛細血管では、動脈側から静脈側に赤血球が移動するにしたがい磁化率が大きく変化しているため、造影剤投与により血漿の磁化率が増加しても、その磁化率と等しくなる酸素飽和度の赤血球が存在する。この

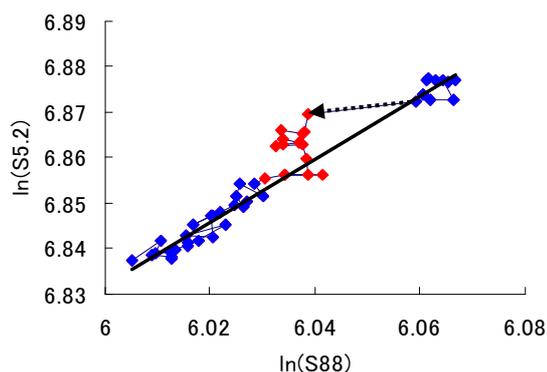


図2 大脳皮質対数信号強度相関図

横軸は $TE = 5.2$ ms の対数信号強度、縦軸は $TE = 88$ ms の対数信号強度。赤点は造影剤投与直後 15 分間のデータ。直線は赤点を除くデータの近似直線。右上のデータが実験開始データである。

とき、その赤血球による磁場歪みは低減するので、毛細血管全体での赤血球による磁場歪みは、造影剤を投与しても大きく変化しなかったものと解釈できる。一方、実験中の入眠効果により被験者の血液酸素飽和度が低下したことが、上矢状静脈洞の画像信号強度をモニタすることで認められた。このとき、赤血球の磁化率の低下に伴い、 $TE = 5.2, 88$ ms ともに信号強度は低下した (図 2 の実線)。この低下が単一の緩和現象だとすると、 $TE = 5.2$ ms の信号強度変化は、 $TE = 88$ ms の 6% ($5.2/88$) となるはずであるが、実際は 70% と一桁大きな変化であった。このことにより、毛細血管中の赤血球による磁場歪みの程度が大きくなることが確認された。また、大脳皮質の横間和時間の解析より、毛細血管での磁場歪みによる緩和時間が約 20 ms であり、この値は上記 (1) の実験結果と矛盾しないことを確認した。以上の結果から、毛細血管内赤血球によるマイクロ磁場歪みによる $T2^*$ 緩和現象の詳細が明らかになった。

(3) 賦活による毛細血管内赤血球マイクロ磁場歪みの変化

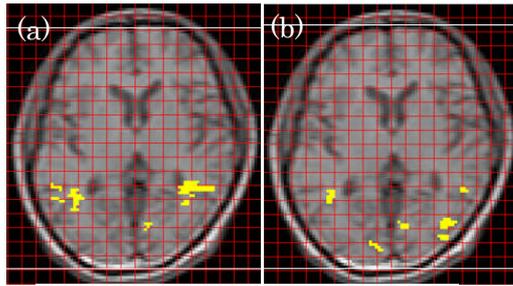


図3 光刺激によるfMRI 画像
(a) 長い TE 画像によるマッピング。
(b) 短い TE 画像によるマッピング。

安静時横緩和時間が約20 msの速い横緩和が変化した賦活部位は大腦皮質部位に限局されており、賦活領域の平均信号強度変化率($\Delta S/S$)をTEで除することで求まる横緩和率変化($\Delta R2$)は、速い緩和の方が遅い緩和よりも30倍以上大きな変化であった。赤血球によるマイクロ磁場歪みが賦活により顕著に変化することが確認され、その変化領域により賦活焦点を描出できる可能性が示唆された (図3)。

(4) 微小循環のゆらぎ

従来も拡散強調撮像を用い微小循環情報の抽出が行われていたが、従来の方法は脳脊髄液の影響を受け不正確であることを明らかにした。そこで、新たに脳脊髄液を抑制し低b値を用いる方法を開発し、この新しい方法を用いることで、安静時の大腦皮質酸素飽和度(酸素代謝)が25%程度ゆらぐことが示唆された。このゆらぎは安静時背景脳波のゆらぎに対応する。

(5) BOLD信号と神経活動との定量関係

各電気刺激パルスに応じて発生するSEPの積分値(ΣSEP : P1-N1差の和)とBOLD信号の積分値($\Sigma BOLD$: 信号変化曲線の面積)は刺激周波数および刺激強度に関わらず、一定の比例関係を示した(図4)。 ΣSEP は神経活動により消費されるエネルギーを反映している。一方、スピンエコーBOLD信号は毛細血管およびその近傍からの磁気

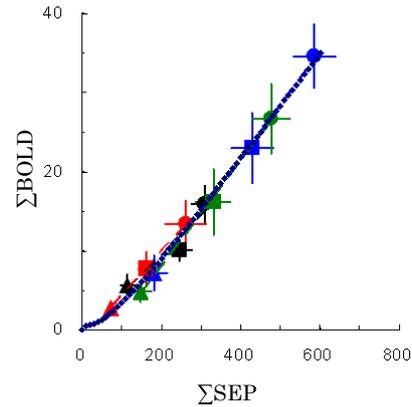


図4 BOLD信号の神経活動依存性
破線は理論曲線。

共鳴信号を反映しているため、組織において供給される酸素量を表していると考えられる。また、このBOLD信号変化の機序となる主な緩和現象は、毛細血管内赤血球による動的磁場歪みによるものであり、この磁場歪みは神経活動により消費されるエネルギーを定量的に反映すると解釈できた。特に、安静時エネルギー消費も考慮した理論は、小さな ΣSEP の神経活動に伴う $\Sigma BOLD$ を矛盾なく説明した(図4の破線)。

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 3 件)

- ① Kida I, Yamamoto T, Stimulus frequency dependence of blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging signals in the somatosensory cortex of rats. *Neuroscience Research* 62:25-31, 2008. 査読有
- ② 山本 徹, デオキシヘモグロビンとfMRI信号の多様な関係. *脈管学* 47:5-10, 2007. 査読有
- ③ 土田 修, 山本 徹, 毛細血管内赤血球によるマイクロ磁場歪み—賦活領域における顕著な変化—[大会長賞記録]. *日本磁気共鳴医学会雑誌* 28:49-52, 2008. 査読無

[学会発表] (計 6 件)

- ① Kida I, Yamamoto T, Strong correlation of spin-echo BOLD signal with neuronal activity in rat cortex during forepaw

stimulation. International Society
for Magnetic Resonance in Medicine 16th
Scientific Meeting, Toronto(Canada),
2008. 5. 8

- ② 荻子仁泰, 土田 修, 山本 徹, 低 b 値拡散強調画像における微小循環情報. 第 95 回日本医学物理学会大会, 横浜, 2008. 4. 4
- ③ 荻子仁泰, 土田 修, 山本 徹, 拡散強調画像における微小循環情報. 第 36 回日本磁気共鳴医学会大会, 旭川, 2008. 9. 12
- ④ 土田 修, 荻子仁泰, 山本 徹, 高速スピンエコー画像信号強度の TE 依存性 — 速い横緩和測定信頼性の検証 —. 第 36 回日本磁気共鳴医学会大会, 旭川, 2008. 9. 13
- ⑤ 土田 修, 山本 徹, 毛細血管内赤血球によるマイクロ磁場歪み—賦活領域における顕著な変化—. 第 35 回日本磁気共鳴医学会大会, 神戸, 2007. 9. 28
- ⑥ 黄田育宏, 山本 徹, ラット体性感覚野における BOLD 信号と神経活動との相関. 第 35 回日本磁気共鳴医学会大会, 神戸, 2007. 9. 28

[その他]

ホームページ

<http://www.hs.hokudai.ac.jp/yamamoto/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 徹 (YAMAMOTO TORU)

北海道大学・大学院保健科学研究所・教授
研究者番号：80261361

(2) 研究分担者

黄田育宏 (KIDA IKUHIRO)

(財) 東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所
研究者番号：60374716

(3) 連携研究者

なし