

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 12 日現在

機関番号： 24303
 研究種目： 基盤研究(C)
 研究期間： 2010～2012
 課題番号： 22591348
 研究課題名（和文） Qスペースイメージングを用いた脳の構造解析
 研究課題名（英文） Q-space imaging for brain microarchitecture analysis
 研究代表者
 山田 恵 (Yamada Kei)
 京都府立医科大学・医学研究科・教授
 研究者番号： 80315960

研究成果の概要（和文）：

q-Space imaging は比較的新しい手法であり、磁気共鳴画像を用いた細孔材料の非破壊検査に使われる手法として開発された。細孔材料の内腔に満たされた水の拡散能を測定することで材料中の細孔の直径を非破壊的に計測するという概念である。この手法の人体への応用も試みられているが、研究はまだ端緒についたばかりである。本研究では脳における神経細胞の直径を体外から計測することを試みるものである。Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) に適応したところ、特徴的な分布の白質のダメージが画像で確認可能であった。この情報は他の従来の手法では観察困難だったものである。

研究成果の概要（英文）：

q-Space imaging is a novel magnetic resonance (MR) technique that enables the assessment of ultrastructural changes of white matter. We hypothesized that this technique would facilitate the assessment of the progressive nature of neuronal damage seen in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). q-Space imaging demonstrated early neuronal damage in a characteristic distribution. Since this method appears to be sensitive to early neuronal damage, it could conceivably aid in monitoring patients in the preclinical stage and may help in assessing the effects of future medical interventions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：

分野 医歯薬学
 分科 内科系臨床医学
 細目 放射線科学

キーワード：磁気共鳴画像、拡散強調画像、拡散テンソル画像、中枢神経、脳

1. 研究開始当初の背景

この 20 年間の磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging; MRI) の発展は目覚ましいものであったが、なによりも大きなブレイクスルーだったとされるのは超高速撮像法である echo planar imaging (EPI) の臨床応用である。これにより実験的手法に過ぎなかった拡散強調画像や灌流画像が日常臨床へ応用可能となり、十数年を経て今や臨床に不可欠のツールの一つとなっている。EPI の出現以降にも着実な進歩はみられ、例えばパラレル・イメージングやマルチ・トランスミット、そして超高磁場装置 (3 テスラや 7 テスラ) の開発および普及は進んでおり、その進化は少しずつではあるが着実に形をなしているようだ。

さてこのような MR 技術の発達の中で、この数年の間に新たに登場してきたのが q-space imaging である。これらを理解するにあたって拡散異方性の理解は必要かもしれないと考え、以下に若干の解説を加える。

拡散異方性

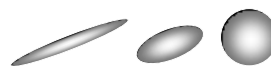
拡散強調画像 (diffusion-weighted imaging; DWI) は、MRI を用いて脳内などの水素原子 (専ら水分子) の拡散能を評価することに用いられる手法である [1, 2]。この撮像法は、拡散のし易さだけではなく、拡散の方向性にも強い影響を受けることが臨床応用の早期から知られていた [3, 4]。白質における軸索の細胞膜やミエリン鞘は神経線維束に直行する方向の拡散を妨げる作用を持ち、これにより水分子の拡散等方性 (isotropy) が失われる。このような状態を“拡散異方性 (anisotropy)”があると表現する。

通常、臨床用に撮影される DWI では、この異方性の影響を除外するために、3 軸の直行する拡散強調用の傾斜磁場 (motion

probing gradient; MPG) で画像を採取し、それらを根二乗平均した画像を用いる (一般にこれを等方性拡散強調画像; isotropic DWI と呼ぶ)。一方で、ここに示したような拡散異方性の情報を選択的に記録することを目的としたのが、次の段落で述べる拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging; DTI) である。

テンソルとは数学的概念であり、これを以下に簡単に解説する。一般に大きさのみを有する物理量はスカラー (0 階のテンソル) と呼ばれる。また、大きさと方向を持つものはベクトル (1 階のテンソル) と呼ばれる。これら 2 つよりも高階に位置付けられるのがテンソル (2 階以上) であり、空間的広がりや方向の情報を併せ持つ。DTI の撮像原理は通常の DWI とほぼ同等であるが、相違点としては、2 階のテンソルを解いて固有値と固有ベクトルを求めるといった数学的な理由から、6 軸以上の異なる方向に傾斜磁場をかけて撮像する必要がある点である。

DTI で得られる情報の中で最も一般的に用いられるのは以下の二者である。すなわち、異方性の強さとベクトル (方向) 情報である。拡散異方性の強さを示す係数としては、fractional anisotropy (FA) が最もよく用いられる。FA は 0 から 1 の間の数値をとり、1 に近いほど強い anisotropy を持った状態を表し、0 は完全に isotropic (異方性がない) な状態を示す (図 1)。



新しい手法: q-space imaging

さてここまで拡散強調画像および異方性に関する基礎的事項を述べてきたわけだが、最近の流れとして、これを更に発展させた手法

が注目され始めている。従来の拡散強調画像では $b = 0$ と $b = 1000$ の画像を使用しており、ADC は mono - exponential (単一指数関数) の減衰曲線の傾きから算定している。しかしながら生体における信号減衰は mono - exponential ではなく、multi - exponential であることが知られている。これは生体構造が均一な拡散係数により構成される単純な構造物ではないことに起因している。この生体の複雑性を反映させるべく、高い b - value, および多数の異なる b - value を用いた拡散強調画像の撮影およびデータ解析手法が提示されている。この手法には大きく分けると二つの方向性があり、一つが diffusion kurtosis imaging (DKI), そしてもう一つが q-space imaging (QSI) である[5]。後者の q-space imaging は細孔材料の非破壊検査に使われる手法として開発された。細孔材料の内腔に満たされた水の拡散能を測定することで材料中の細孔の直径を非破壊的に計測するという概念である。この手法の人体への応用も試みられているが、研究はまだ端緒にすぎないばかりである[6]。本研究では脳における神経細胞の直径を体外から計測することを試みるものである。

本研究における特色・独創性は、動物実験でのみ達成されている本法を生体脳に適用して軸索の直径を MRI を用いて in vivo で計測することを最終目標としていることである。軸索の直径がある程度の精度をもって測定可能であった場合、これにより神経細胞の変性等による構造変化が in vivo で観察可能となることが期待される。しかしながら本手法は臨床に用いるには撮影時間が長く、実用に耐えるものではないことが多い[6, 7]。例えば撮影時間は時に 3 時間以上必要である。臨床ベースで検証を試みている施設は国際的にもまだ稀であり研究結果は日

本国内のみならず国際的に見ても先駆的検証と考えられる。

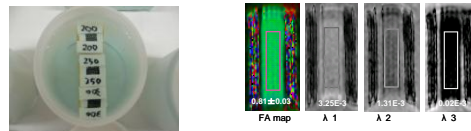
2. 研究の目的

本研究の目的は拡散強調画像の q-space imaging の手法を用いて脳のミクロン単位の構造解析を行うことである。

3. 研究の方法

まず第一段階として臨床的に適応可能な q-space imaging を実現すべく、拡散強調画像の撮像法の最適化とソフトウェアの最適化を同時進行で行なうことが行われた。

MRI 撮影条件最適化としては q-space imaging の元となる拡散強調画像を十分な signal to noise ratio (SNR) で 15 分以内に獲得することを可能とするような標準的手法を確立することである。初期実験には共同研究者である酒井氏の作成した軸索ファントムを用いられた (下図参照)。



次段階として、 b factor の検討を行った。q-space imaging においては段階上に異なる様々な b factor を用いて撮影を行うが良質な画像を得るのに必要最低限のステップ数を検討することが行われ、現在その結果を取りまとめて投稿中である。

さらにはファントム実験で得られた理想的な撮像条件をベースとして、臨床的に適用可能なレベルまで撮像時間を短縮する方法を検討した。同時に効率的画像解析に特化したソフトウェア開発が行われた。q-space imaging を interactive に解析可能とするような簡便に使いやすいインターフェースを有するソフトウェアの開発を行い、同時にデータ解析に要する時間を 1 時間程度

に短縮できるように演算内容の最適化を行っている。

本研究の臨床応用において用いられたシーケンスは以下の通りである。

1.5-T 全身用 MR スキャナ(Philips Medical Systems, Best, the Netherlands). Field of view was 23 cm. DWI は echo planar imaging technique で施行. Repetition time (TR)/echo time (TE) =6,000/173 ms Δ/δ 0142/17 ms (effective diffusion time (Tdiff)0136 ms) matrix of 128×128, without cardiac gating.

Gradient magnitudes; nine steps

Maximal b value 10,000 s/mm²

Maximal q value of 855 cm⁻¹.

使用された b values; 0, 10, 60, 100, 300, 600, 1,000, 3,000, 6,000, 10,000 s/mm².

Motion probing gradients (MPG); 15 方向
スライス厚 3-mm, intersection gaps なし

4. 研究成果

撮影時間はデフォルトで 30 分かかり、この手法で以下に述べる CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) のデータ採取が施行された。一方で時間短縮のために MPG を 6 軸にすることによって時間を半減させ、15 分程度で終了するシーケンスのパッケージも組んだ。

CADASIL における q-space の臨床適応では白質病変の広がり観察が通常の ADC map と比べて良好であることが示された [8]。具体的には白質病変の分布として後頭葉が保持される傾向にあることが ADC map や FLAIR 画像からは検知しにくいのが、q-space imaging を使うと、より明瞭に観察可能であることが判明した(図)。また

subcortical U-fiber が比較的保持されるという現象も q-space imaging でより観察が容易であった。これまでの通常の画像では得られないような情報が新たに取得可能である可能性が示唆された。今後のさらなる研究が待たれるところだが、前出のごとく弱点として撮影時間や画像処理時間が長いことがあがり、患者の利益となる手法へ発展するかは今後の検証に依存する。

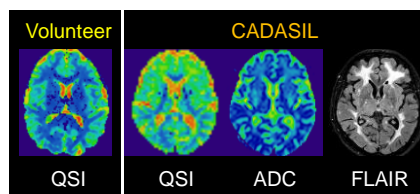


図 6: q-space imaging (QSI)。左図の QSI で示されているように正常ボランティアの白質は比較的均一な青色、そして皮質は緑色を呈している。このように皮髄境界がはっきりと、つくことが ADC map とは大きく異なる点である。色彩が青色に近づくほど拡散を妨げる細胞内外の障害物が多いことを反映しているとされる。CADASIL の患者においては広い範囲で白質が緑色に変化しており、ダメージの存在が示唆される (CADASIL 最左)。QSI 上は相対的に後頭側頭葉における U fiber が保持されていることもわかる。このような白質病変の前後差は通常の拡散強調画像から得られる ADC map (CADASIL 中央) では検知困難である。FLAIR 画像でも、そのような目で見ると、たしかに前頭葉と比べてそれより後方部分における白質のダメージは軽いことがわかる (CADASIL 最右)。このように通常は意識しない白質病変の前後差を QSI を通じて新たに認識することが可能となった。

拡散現象の時間依存性について

バケツに落とした一滴のインクの拡散をストップウォッチ片手に観察している状況を想像して戴きたい。観察時間が長ければ長い程、その広がり広範囲に及ぶことは容易に想像可能である。すなわち拡散には時間依存性が存在する。ここで取り上げる拡散時間

(diffusion time) とはストップウォッチを切るまでの「待ち時間」であり $\Delta - \delta / 3$ で規定される。 Δ (large delta) は二つの motion probing gradient (MPG) の間隔であり, δ (small delta) は MPG のかかっている時間である。 Δ と δ の概念は図 1 に示す(図 1)。Diffusion time (Tdiff) は別名 mixing time とも呼ばれる。

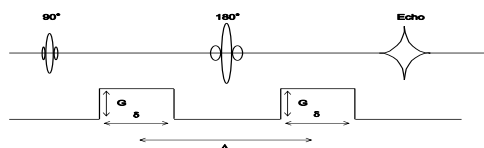


図 1: 典型的 MPG の略図。

臨床機における Tdiff

通常の臨床機では Tdiff = 50ms 程度である。これぐらいの時間があれば細胞内の水分子は近くにある細胞内構造物や細胞壁に衝突するチャンスを十分に有する。我々が通常用いる拡散強調画像にて異方性が観察可能であるのは、この比較的長い Tdiff に由来する。これを無限小 (infinitesimal) にすることが可能であった場合、異方性はおそらく消失し正規分布する拡散能が観察可能であろう。しかし現実的には、そのような極端に短い Tdiff の設定は機器性能上、実現が困難である。

q-space imaging (QSI) には二つの必須条件を二つあり拡散時間とも密接に関連する。二つの条件とは、すなわち #1 short pulse gradient (SPG、すなわち限りなく短い δ を使うこと)、および #2 long diffusion time (すなわち十分に長い Tdiff を用いること) である [9, 10]。前者の SPG に関しては実験機では可能 (図 3 中段) であるが、臨床機では技術的に困難である。従っ

て、臨床機において両条件に少しでも近づけるために Δ の極端な延長に依存することが唯一のオプションとなる (図 3 下段)。

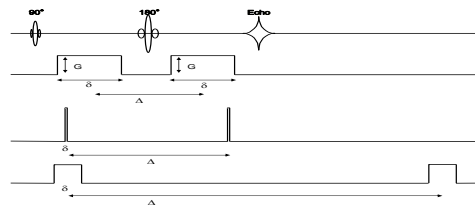


図 3: QSI における MPG 略図。上段; 通常の DWI の MPG。中段; 実験機で用いられる QSI 用の MPG。下段; 臨床機で用いられる QSI 用の MPG

このような条件が現在の q-space imaging で完全に満たされているとは言いがたく、この領域に関しても重要な研究領域となることが想定される。

参考文献

1. Stejskal EO, Tanner JE. J Chem Phys 1965; 42: 288-292
2. Le Bihan D, Delannoy J, Levin RL. Radiology 1989; 171: 853-857.
3. Mosley ME, et al: Radiology 176: 439-445, 1990.
4. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Biophys J. 1994; 66: 259-267.
5. Callaghan PT. NMR imaging, Magn Reson Imaging. 1996; 14:701-709.
6. Ong HH, Wright AC, Wehrli SL, et al. Neuroimage 2008; 40:1619-1632
7. Assaf Y, Mayzel-Oreg O, Gigi A, et al. J Neurol Sci 2002; 203-204:235-239
8. Yamada K, Sakai K, Akazawa K, et al. Neuroradiology. 2013; 55: 283-290

9. Tang Y, Nyengaard JR, Pakkenberg B, et al. Neurobiol Aging. 199; 18: 609-615.
10. Nossin-Manor R, Duvdevani R, Cohen Y. Magn Reson Imaging. 2002; 20: 231-241.

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) (査読有り)

Yamada K, Sakai K, Akazawa K, Sugimoto N, Nakagawa M, Mizuno T. Detection of early neuronal damage in CADASIL patients by q-space MR imaging. Neuroradiology. 2013; 55: 283-290

[学会発表] (計 8 件)

- ① Kei Yamada. Recent advent in DTI and tractography for neuro-oncology. Brain 2012 January 13th, 2012. Prince of Wales Hospital
- ② Kei Yamada. Recent advent in diffusion tensor imaging Korean Society of MR in Medicine. April 1st, 2012 Hyatt Hotel Incheon (Incheon, Korea)
- ③ Kei Yamada. Recent advent in DWI as a research tool Siriraj Hospital, Mahidol University July 30, 2012 (Bangkok, Thailand)
- ④ Kei Yamada. Tips, tricks and pitfalls of clinical DTI. Beijing Medical Imaging Summit. August 19, 2012 (Beijin, China)
- ⑤ Kei Yamada. What can we see using diffusion-weighted MR imaging? ICHC2012. August 29, 2012

(Kyoto)

- ⑥ Kei Yamada. Recent advent in diffusion weighted imaging. Annual meeting of Barcan Society of Radiology (BSR). November 3rd, 2012. Hotel Sandanski (Sandanski, Bulgaria)
- ⑦ Kei Yamada. Recent advent in diffusion weighted imaging. Unpa memorial symposium. November 13, 2012. Seoul National University Hospital
- ⑧ Kei Yamada. Evaluating structural connectivity using diffusion weighted imaging. 1st TIC-PDMD 2013 March 31, 2013. Taipei International Convention Center (TICC) (Taipei)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 恵 (Yamada Kei)
京都府立医科大学・医学研究科・教授
研究者番号：80315960

(2) 研究分担者

西村 恒彦 (Nishimura Tsunehiko)
京都府立医科大学・医学研究科・教授
研究者番号：70237733

(3) 連携研究者

酒井 晃二 (Sakai Koji)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号：20379027