

## 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24年5月31日現在

機関番号：72611

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791230

研究課題名（和文） q-space imaging を用いた髄鞘の可視化

研究課題名（英文） Myelin mapping using q-space imaging

研究代表者

疋島 啓吾（HIKISHIMA KEIGO）

公益財団法人 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、神経構成要素の1つである髄鞘構造が有する水分子拡散制限現象に着目し、その存在を捉える方法を開発した。本方法は、MRIにより非侵襲的に、また髄鞘染色法のように細胞特異的に髄鞘分布の評価が可能であるため、髄鞘崩壊の関与が示唆される多数の神経疾患、精神疾患の病態解明において非常に強力な診断ツールに成り得る。

研究成果の概要（英文）：We focused a unique water diffusivity restricted by myelin structure and developed its imaging method using magnetic resonance imaging (MRI). Because of the non-invasiveness and myelin specificity, this method could be a powerful diagnosis tool for the investigation of the process of neurological and psychological diseases, with which the myelin disruption is potentially associated.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

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

生体内における拡散現象は、生体反応速度や膜機能情報、微細構造の存在と密接に関係し、特に磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging; MRI）を用いた拡散計測では、微細

構造（巨大分子、細胞膜など）に起因する水分子運動制限を観測できる。拡散MRIは細胞レベルの拡散現象を捉え、急性期における脳梗塞の検出をはじめ、多発性硬化症から統合失調症まで幅広い神経疾患において有用性

が報告されている。病態における拡散異常の機序には諸説あり、代表的な例として脳梗塞における細胞毒性浮腫による細胞内腔膨張説、多発性硬化症における髄鞘脱落などが知られている。しかし、生体内拡散現象はきわめて複雑であり、複数の要因に依存していると考えられ、その本態については不詳の点が多い。その究明の糸口として、生体内拡散現象の定量化が重要である。

## 2. 研究の目的

病理組織解析における髄鞘染色法のように、髄鞘そのものの分布の評価を、それも定量的に、非侵襲に行うことができれば、様々な神経疾患の本態の解明に有用である。本研究では、制限拡散の定量法である q-space imaging (QSI)を用い、神経構成要素から特に髄鞘構造が有する細胞特異的な拡散制限現象を捉え、髄鞘可視化法を開発する。

## 3. 研究の方法

### (1) 数値シミュレーション

はじめに、計算機上で拡散ランダムウォークシミュレーションを行い髄鞘構造に特異的な制限を受ける拡散時間を導出し、QSIに組み込んだ。

### (2) 実験用 MRI における開発

次に、実機検証のため、7 テスラ動物用 MRI 装置に実装し、ファントム実験、髄鞘形成不全モデルマウスおよび小型霊長類コモンマーモセットの脱髄病態モデルにおいて検証した。

### (3) 臨床用高磁場 MRI 装置への実装

最後に臨床用 MRI 装置に本手法を実装し健常人ボランティアを対象に計測した。

なお、これら一連の実験は、倫理的配慮を十分に行った上で施行した。

## 4. 研究成果

### (1) 数値シミュレーションと実験機による開発

水分子の拡散数値シミュレーションを用いて主要な神経構造における膜透過性時間を導出した。その結果、髄鞘構造においては、極めて膜通過時間が長いことがわかった。次に、QSIに髄鞘特異的な拡散時間を組み込み、7 テスラ動物用 MRI 装置において髄鞘可視化法を開発した。ファントム実験およびモデル動物における検討結果より、本手法が髄鞘を特異的に捉えていることを実証した。

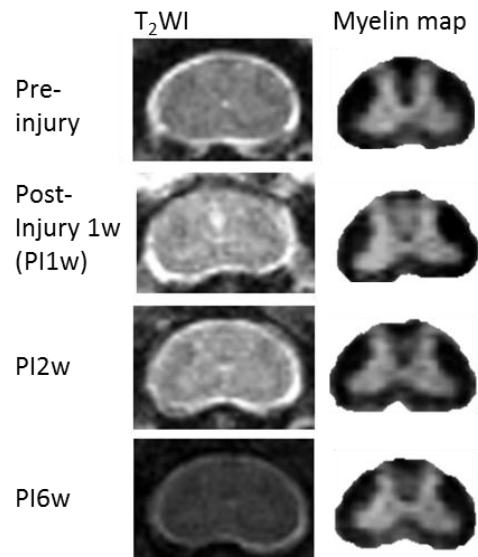


図 1 マーモセット脊髄の化学的脱髄モデルにおける経時的髄鞘評価 (左: T<sub>2</sub>WI、右: Myelina map)

図 1 は、小型霊長類コモンマーモセットの脱髄病態モデルにおいて検証した結果である。サル脊髄後索に phosphatidyl choline (PLC) の白質内局所注入を行い、実験的に脱髄巣を作成した。本病態モデルは、PLC 注入後、脱髄領域が観察され、時間経過に伴い再髄鞘化する。MRI を用いた経時的な髄鞘可視化法によって PLC 注入後 1 週において脊髄後索に低信号領域が存在しており、2 週以降において正常な脊髄の信号に戻る様が観察された。ま

た病理組織解析から上記タイムポイントにおける脱髄と再髄鞘化を確認することができた。

## (2) 臨床用高磁場 MRI 装置への実装

本方法は、MRI を用いた非侵襲的な計測であり、髄鞘を特異的に可視化する魅力的な方法である。そのため、我々は、本方法を臨床用の 3T MRI 装置に実装し、健常人ボランティアを対象に頭部の髄鞘画像を取得した。その結果、図 2 のように通常の MRI 画像 ( $T_2$ WI) に比し、髄鞘画像は白質神経の高いコントラストを有していることが確認された。

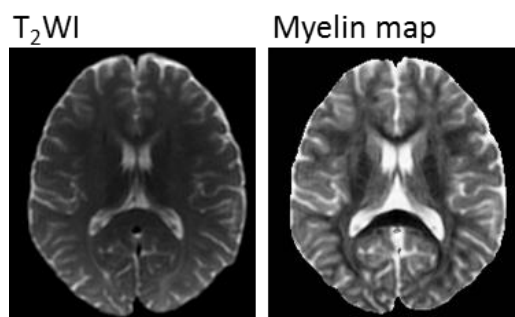


図 2 健常人ボランティア頭部の髄鞘画像 (左:  $T_2$ WI)、右: Myelin map)

このように、本研究では、基礎実験において髄鞘可視化法としての有用性を確認し、臨床における実施可能性を示した。髄鞘の脱落を伴う神経・精神疾患は多く知られており、髄鞘特異的な画像を取得することによって、それら病態の進行に迫ることが可能と考えられる。

## 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 2 件)

- ① Hikishima K, Quallo MM, Komaki Y, Yamada M, Kawai K, Momoshima M, Okano HJ, Sasaki E, Tamaoki N, Lemon RN, Iriki A, Okano H.: Population-averaged standard

template brain atlas for the common marmoset. *NeuroImage*. 54:2741-9, 2011.doi:10.1016/j.neuroimage. 査読有

- ② 疋島啓吾、藤吉兼浩、岡野栄之「脊髄損傷モデルの拡散 MRI」*Medical Science Digest*, vol36, no.11, pp.1038-41, 2010

[学会発表] (計 6 件)

- ① 疋島啓吾、他:”QSI のシーケンス実装と撮影の実際.”第 39 回日本磁気共鳴医学会大会.(20110930).北九州
- ② 疋島啓吾:”q-space imaging.”第 43 回 *Radiology Update* 学術講演会.(20101030).品川
- ③ 疋島啓吾:”Diffusion microscopic tractography using CryoProbe.”第二回 q-space imaging 研究会.(20100930).つくば
- ④ 疋島啓吾、他:”拡散 MRI による脊髄損傷の解析” 第 14 回 NMR マイクロイメージング研究会. (20100806). 東京
- ⑤ Hikishima, K, et al.”Myelin visualization using q-space MRI.” *International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 18<sup>th</sup> annual meeting*. (20100501). Stockholm, Sweden
- ⑥ Hikishima, K, et al.”Resolving of Crossing Pathways in the Optic Chiasm of Marmoset Monkey using Diffusion Tractography with High Spatial and Angular Resolution.” *International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 18<sup>th</sup> annual meeting*. (20100501). Stockholm, Sweden

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

疋島 啓吾 (HIKISHIMA KEIGO)

公益財団法人 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：