

平成21年 5月24日現在

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19390321

研究課題名(和文) 高磁場多核種MRIによる動的代謝物解析法の臨床開発と脳機能総合診断指標の検討

研究課題名(英文) Clinical index and development of the method to evaluate dynamic cerebral function using multinuclear high field MRI

研究代表者 原田雅史(HARADA MASAFUMI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号:20228654

研究成果の概要：本研究では、下記の項目について検討を行い、脳機能の診断指標として有用である可能性が示唆された。

1) 13C-化合物を用いた過偏極による感度上昇と代謝情報の取得について：オックスフォード社の過偏極装置Hypersenseを用いて、1-13C-Pyruvate(PYP), acetate, glucose, glutamate, inositolについて信号増強程度と経時的な信号変化について検討を行い、PYPが最も適していると考えられた。FS3培養細胞についてPYPの代謝変化を観察した。培養液の違いにより、PYPからlactateへの代謝が異なることを見出し、5-FU投与により乳酸信号の上昇が認められた。13Cの感度上昇に過偏極法は有用と考えられた。

2) MEGA-PRESSによるGABA評価について：統合失調症、自閉症、てんかん症例等についてMEGA-PRESSによるGABAの定量的評価とshort TEによるSTEAM法におけるGlutamate等の定量評価とを行い、比較検討し、GABAが病態に関係することを見出した。

3) BOLD効果の定量的評価と虚血におけるMRIによる酸素代謝指標の検討：T2*マップとT2マップからBOLD効果の定量値と考えられるT2'マップを作成し、T2'値からデオキシヘモグロビン濃度の変化について評価を行った。脳血流との比較では、血流低下の強い部分でT2'値の低下が認められ、乳酸の上昇も伴っていることから、酸素代謝の亢進(酸素摂取率の上昇)が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
2008年度	6,900,000	2,070,000	8,976,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,100,000	4,230,000	18,336,000

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

指標の検討

神経伝達物質として γ -アミノ酪酸(GABA)とグルタミン酸(Glu)はそれぞれ抑制系と興奮系のニューロンに用いられるとされているが、特に神経発達時期についてはそれぞれの役割が異なり、正常な神経発達や病態の原因に関連している可能性が示唆されている。これまで非侵襲的に Glu や GABA の評価を行うことは容易ではなく、PET による受容体の評価や酵素活性の検討がなされている程度である。proton MRS を用いた GABA と Glu の測定は、測定領域が大きいために灰白質と白質の情報が混在し、局在が曖昧であった。そのため MRS の測定領域における白質と灰白質の segmentation を行い、その fraction からそれぞれの濃度を算出する方法を考案した。Segmentation は、FMRIB's automated segmentation tool (FAST) を用い、MEDx にて fraction を算出した。その結果から白質と灰白質の GABA の比 $r=0.57$ を用いて、白質と灰白質の濃度をそれぞれ求めた。

この手法を用いて、てんかんを伴う結節性硬化症に対して、GABA 濃度を測定し、GABA と Glu を含む代謝物濃度比等を算出して、正常者と比較した。

3) 従来の BOLD 法の定量的評価と虚血における MRI による酸素代謝指標の検討

BOLD 効果を定量する方法として $T2^*$ 値と $T2$ 値の違いから、磁化率効果のみを定量する手法が考えられる。従って、ダブルエコー法を用いて $T2^*$ マップと $T2$ マップを作成し、磁化率効果のみを抽出した $T2'$ マップを算出して、虚血における変化と比較した。また、MRI により脳灌流画像を撮像し、脳血流の変化との相関も比較検討した。

4. 研究成果

1) DNP 法による ^{13}C トレーサ法の解析法の確立と有用性の検討

1- ^{13}C -Pyruvate (PYP) と 1- ^{13}C -Glucose (Glc) の超偏極後の信号変化を図 1 に示す。

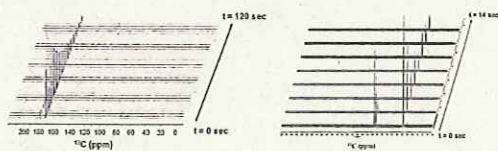


図 1. 1- ^{13}C -PYP 1- ^{13}C -Glc
PYP では信号増強が強く、2 分後まで信号が認められるが、Glc では数十秒で減衰してしまう。

その他の代謝物では、1- ^{13}C -acetate は PYP と同程度の増強効果が認められ、1- ^{13}C -Glycine や Glutamate では Glc よりは強いが、PYP よりも低い増強効果が認められた。

Glc を除くそれぞれの化合物の信号強度の経時的な変化を図 2 にあらわす。

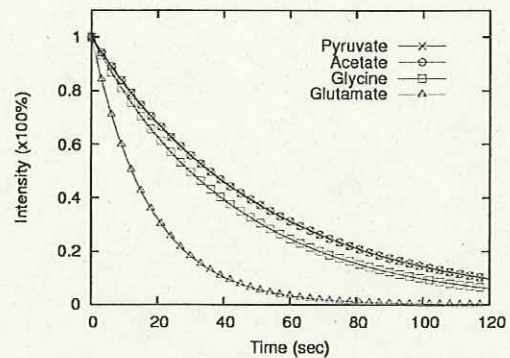


図 2. Glc を除く各種化合物の経時的な信号変化

これらの結果からみかけの $T1$ 値は PYP が最も長く、続いて Acetate, Glycine, Glu の順番となった。

以上より DNP 法では Glc は $T1$ 値が短く、DNP の効果が小さく、PYP は最も大きく生体にも応用しやすい化合物と考えられた。

図 3 に培養細胞における 1- ^{13}C -PYP 投与後の変化を示す。

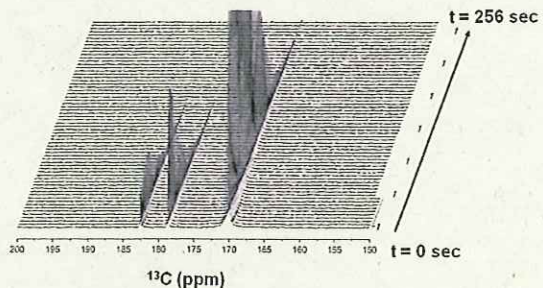


図 3. 培養細胞 (FA9A) における 1- ^{13}C -PYP 投与後のスペクトル変化

PYP は非常に強い信号として認められ、PYP の hydrate がその低磁場側に認められる。さらに低磁場側には 1- ^{13}C -lactate の信号が認められる。PYP の信号と lactate の信号強度の変化を図 4 に示す。

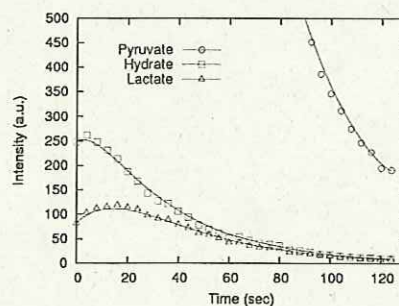


図 4. PYP の信号強度の変化と lactate の産生による信号強度の変化について

PYP と lactate の間には相互に代謝変化がみられることから、lactate への合成酵素と

PYP への合成酵素のそれぞれの速度を求めた。その結果、培養液に Glc を含まない細胞では PYP への合成速度が高く、Glc を含む細胞では lactate の合成速度が高い結果となった。Glc を含む培地では PYP は TCA 回路よりも乳酸合成に利用される割合が高いものと推察された。

2) proton MRS を用いた脳代謝評価の新たな指標の検討

結節性硬化症 (TSC) 患者と年齢を合致させた正常者について GABA 及び NAA の変化について検討した (図 5)。

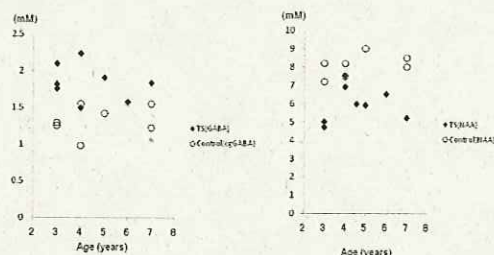


図 5. TSC と正常コントロールにおける GABA (左) と NAA (右) の違いについて

その結果、正常では年齢の上昇に応じて GABA 及び NAA とともに上昇する傾向が認められたが、TSC 症例においては、年齢変化との相関は不明瞭で、GABA は正常にくらべて高値を、NAA は低値をとる傾向が認められた。

GABA/Glx 比においても、TSC 症例では正常よりも高値となり、Glx に対して GABA の高値が示唆された。一方、GABAA 受容体を反映するベンゾジアゼピン受容体シンチにおいては、TSC の病変部位は集積が低く、受容体の減少が推察された。

以上から GABA の Glu に対する異常高値は、受容体の発達障害と関連し、てんかんの原因となっている可能性も考えられた。

これまでの神経生化学的な検討では、神経発達時期において、GABA は Glu 作動性ニューロンが未発達の時期において Cl⁻ イオンの勾配に関与することにより興奮性ニューロンとして作用し、Glu 作動性ニューロンの発達とも関連し、Glu 作動性ニューロンのネットワークが発達すると、GABA は抑制系ニューロンとして作用すると考えられている。以上から、TSC においても神経発達時期における GABA 作動性ニューロンの異常により過剰に GABA が産生し、興奮系に作用しててんかんの原因となっている可能性が考えられた。

TSC 以外の神経発達期における GABA 及び GABA/Glu 比の変化として、脳回異常、自閉症や West 症候群についても検討を行い、West 症候群では ACTH 治療後の変化についても検討した。それらの結果については、表 1 にまとめた。

表 1. 神経発達時期における GABA 及び

GABA/Glu 比の変化について

	GABA	GABA/Glu
結節性硬化症	↑	↑
脳回異常	↑	↑
West 治療前	↑	↑
West 治療後	↓	↓
自閉症 (前頭葉)	↓	↓

これらの結果から、てんかんにおいては GABA の Glu に対する高値がニューロンの興奮に関連し、自閉症では GABA の低値が神経ネットワークの発達の障害に関連している可能性が考えられた。

以上より、GABA/Glu 比は神経発達期における機能的異常と深く関連していると考えられ、新たな脳機能指標となりえると考えられる。

3) 従来の BOLD 法の定量的評価と虚血における MRI による酸素代謝指標の検討

虚血症例における T2*-WI と BOLD 効果の定量値である T2' を算出し、T2*-WI の左右比と T2' 値及び FAIR 法による血流の左右比との相関性を検討した。

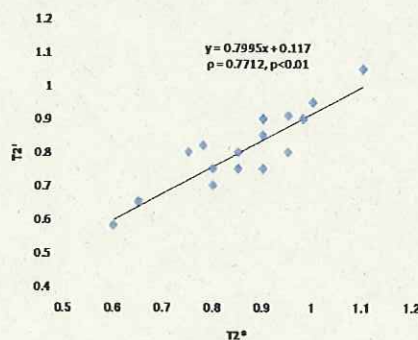


図 6. T2*-WI と T2' 値との相関性

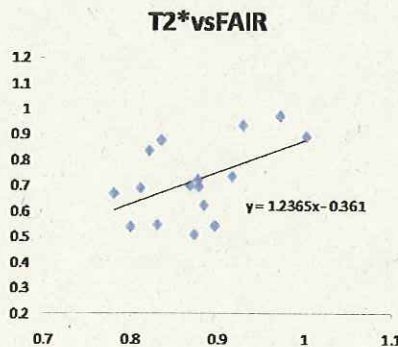


図 7. FAIR 法による Perfusion と T2*-WI との相関性

T2*-WI による信号低下は、T2' と高い相関を有するが、perfusion とは相関性がやや低く、

中等度の相関に止まっていた。T2*で認められる信号変化は、BOLD効果と関連し、血流以外の酸素代謝や需要の影響が関与していると考えられた。

虚血においては T2*-WI を利用して、酸素代謝に関連する BOLD 効果を評価できる可能性が示唆された。

(本研究の成果のまとめと将来性)

13C-MR の可能性は DNP のような感度上昇によって、飛躍的に向上するが、DNP に適した代謝物を選択する必要があることに注意すべきである。また、高磁場による GABA や Glu による評価や BOLD 法による酸素代謝等の変化は、疾患の病態を正確に理解し、治療法の選択や予後の予測に利用することができると考えられた。

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 10 件)

- ① M. Taki, M. Harada, K. Mori, H. Kubo, A. Nose, T. Matsuda, H. Nishitani, High gamma-aminobutyric acid level in cortical tubers in epileptic infants with tuberous sclerosis complex measured with the MEGA-editing J-difference method and a three-tesla clinical MRI instrument. NeuroImage, in press, 査読有り
- ② N. Morita, M. Harada, M. Uno, S. Matsubara, T. Matsuda, S. Naghiro, H. Nishitani, Ischemic findings of T2*-weighted 3-tesla MRI in acute stroke patients. Cerebrovasc Dis. vol.26, p367-375, 2008, 査読有り
- ③ 原田雅史, 久保均, 西谷弘, 高磁場多核種 MR spectroscopy と安定同位体標識化合物の臨床応用. 日本安定同位体・生体ガス医学応用学会雑誌, vol.1, p39-45 2008, 査読有り
- ④ K. Furutani, M. Harada, M. Mawlan, H. Nishitani, Difference in enhancement between spin echo and 3-dimensional fast spoiled gradient recalled acquisition in steady state magnetic resonance imaging of brain metastasis at 3-T magnetic resonance imaging. J Comput Assist Tomogr vol.32, p313-319, 2008, 査読有り
- ⑤ S. Shibuya-Tayoshi, S. Tayoshi, S. Sumitani, S. Ueno, M. Harada, T. Ohmori, Lithium effects on brain glutamatergic and GABAergic systems of healthy volunteers as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. Prog Neuro-Psychopharm & Biol Psychiat vol. 32, p249-256, 2008, 査読有り
- ⑥ 平石博敏, 橋本俊顕, 森健治, 伊藤弘道,

原田雅史, 高機能自閉症児の画像課題を用いたモラル判断時の機能的 MRI による脳活動. 脳と発達, vol. 39, p360-365, 2007, 査読有り

- ⑦ 原田雅史, 脳腫瘍の MRS. 臨床放射線, vol.52, p778-791, 2007, 査読有り
- ⑧ 原田雅史, 森田奈緒美, 西谷弘, 宇野昌明, 永廣信治, 1.5Tesla Stroke Unit MRI. 分子脳血管病 Vol. 6, p258-263, 2007, 査読有り
- ⑨ 原田雅史, 中枢神経領域における MRS の応用. 断層映像研究会雑誌, Vol. 34, p12-21, 2007, 査読無し
- ⑩ S. Sumitani, M. Harada, H. Kubo, T. Ohmori, Proton magnetic resonance spectroscopy reveals an abnormality in the anterior cingulate of a subgroup of obsessive-compulsive disorder patients. Psychiatry Research 154, p85-92, 2007, 査読有り

[学会発表] (計 5 件)

- ① A. Nose, M. Harada, H. Kubo, K. Mori, T. Matsuda, H. Nishitani, J-Difference editing method to evaluate GABA may reveal the mechanism of ACTH therapy for infantile spasms as a useful predict biomarker. 17th ISMRM. Hawaii, April 21, 2009
- ② 久保均, 原田雅史, 松田豪, 西谷弘, ISIS を用いた localized 13C-MRS の基礎的検討. 第 36 回日本磁気共鳴医学会大会, 旭川, 2008 年 9 月 11 日
- ③ 原田雅史, 久保均, 松田豪, 大塚秀樹, 西谷弘, 臨床用 3 Tesla MRI による 13C 標識 glucose の脳内代謝の観察. 第 36 回日本磁気共鳴医学会大会, 旭川, 2008 年 9 月 11 日
- ④ H. Kubo, M. Harada, T. Goto, M. Ikeguchi, M. Takeuchi, H. Nishitani, ROC comparison between diffusion-weighted MR and PET/CT imaging to detect lymphnode metastasis from gastrointestinal cancer. 16th ISMRM, Toronto May 6, 2008
- ⑤ M. Harada, H. Kubo, N. Morita, H. Nishitani, T. Matsuda, Reproducibility of GABA quantification in the brain and the difference of GABA concentration by female genital cycle measured by MEGA-PRESS using clinical 3T MRI apparatus. 16th ISMRM, Toronto May 5, 2008

[図書] (計 1 件)

- ① 原田雅史 (分担), 画像診断の最新技術と応用, 高磁 MRI では何がわかるのですか。MRS とはどのようなものですか。何がわかるのですか。小児中枢神経疾患の画像診断 p139-149, 2008

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)
なし

○取得状況 (計0件)
なし

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原田雅史 (HARADA MASAFUMI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研
究部・教授
研究者番号:20228654

(2) 研究分担者

久保 均 (KUBO HITOSHI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研
究部・准教授
研究者番号:00325292

(3) 連携研究者

梶 龍児 (KAJI RYUJI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研
究部・教授
研究者番号:00214304

大森哲郎 (OHMORI TETSURO)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研
究部・教授
研究者番号:00221135

金森 智幸 (KANAMORI TOMOYUKI)
創価大学・工学部・教授
研究者番号:30104201