

平成22年6月16日現在

| |
|--|
| 研究種目：基盤研究(C) |
| 研究期間：2007～2009 |
| 課題番号：19591443 |
| 研究課題名（和文） 超高磁場MRIを用いたヒト脳の無侵襲高速高感度多次元スペクトロスコーピー法の研究 |
| 研究課題名（英文） Development of non-invasive multi-dimensional MR spectroscopy in human brain with a feature of high sensitivity and reduced scan time using high field MRI |
| 研究代表者 渡邊 英宏 (WATANABE HIDEHIRO) 独立行政法人国立環境研究所・化学環境研究領域・主任研究員 研究者番号：60370269 |

研究成果の概要（和文）：ヒト脳内の代謝物を無侵襲に測定できる方法の開発を目指して、代謝物ピークの高分解能化が期待できる多次元スペクトロスコーピー法の検討を行った。課題であった高感度化を達成できる ISIS CT-PRESS 法を提案、開発し、従来法と比較して 1.7 倍の感度でヒト脳内のグルタミン酸を検出できた。この方法を、代謝物濃度の計測が可能な方法へと発展させ、ヒト脳内の後頭・頭頂葉内の 27ml の領域から測定時間 24 分でグルタミン酸の濃度計測が可能であることを実証した。

研究成果の概要（英文）：To develop non-invasive method of measuring metabolites in human brain, we explored two-dimensional spectroscopy method on high field MRI equipments. First, we proposed and developed new ISIS CT-PRESS method to achieve high sensitivity and demonstrated 1.7-fold higher sensitivity of glutamate in a human brain. Then, we developed a new quantitation method using ISIS CT-PRESS and demonstrated quantitation of glutamate in a human brain.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2007年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 2008年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 2009年度 | 800,000 | 240,000 | 1,040,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

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：磁気共鳴装置、グルタミン酸、 γ -アミノ酪酸、ヒト、脳、CT-PRESS、MRS、定量化

1. 研究開始当初の背景

(1) 磁気共鳴スペクトロスコーピー法の意義

近年、めざましい進歩を遂げている磁気共鳴診断装置 (MRI装置) は、生体内に多く存在する水分子の ^1H 原子核を検出することで体内の形態画像を無侵襲に取得することができる撮像装置である。このMRIは軟部組織の

コントラストが良好であり、特に脳の灰白質、白質の描出に優れ、画像診断にとって必要不可欠な方法となっている。このMRI技術の中で、代謝物の磁気共鳴信号を取得する磁気共鳴スペクトロスコーピー (MRS) は、体内の代謝情報を調べることが可能であり、代謝診断法としてMRIの初期段階から期待されてきた

方法である。この中でも感度の良い¹H MRSでは、ハードウェア、ソフトウェア両面の技術開発に伴い、ヒト脳内のN-アセチルアスパラギン酸 (NAA)、クレアチン (Cr)、コリン (Cho) といった代謝物が安定して取得できる様になってきた。

(2) ¹H MRSの課題

しかし、¹H MRSで本来取得可能な代謝物の多くは、代謝物間で近接する化学シフトや¹H間の磁氣的相互作用である¹H-¹H同核種カップリング (J_{HH} カップリング) の存在のため、ピークがオーバーラップし、ピーク検出が困難であった。この代表例が、神経伝達物質のグルタミン酸 (Glu) や γ -アミノ酪酸 (GABA)、あるいはグリア細胞に多く存在するグルタミンである。これらの代謝物は、近年登場してきた臨床用 3 T MRIをもってしても、従来の 1Dスペクトロスコピー法ではピークのオーバーラップがあり、検出が難しいという現状である。

また、 J_{HH} カップリングを有する代謝物ピーク検出の難しさに加えて、代謝物定量化の難しさもこれまでMRSが十分にその力を発揮できなかった主要な理由の一つである。現在のMRS利用の多くが、代謝物ピーク面積間の比率、例えばクレアチンピーク面積とN-アセチルアスパラギン酸ピークの比率に留まっておき、ヒト脳内の代謝物濃度定量まで踏み込んだ利用に至っていない。この状況を克服し定量的スペクトルを取得するには、第1に、横緩和時間 T_2 を考慮する必要があるが、しかしながらこれを無視できるようにエコー時間 (TE) を短く設定すると、巨大分子ピークが現れ、加えてベースラインの影響が大きいという問題があった。

(3) 極短 TE STEAM 法と課題

¹H MRSへの課題を考慮し、我々はこれまで、ミネソタ大学のTkáčらが提案、開発した 1Dスペクトロスコピー法である極短TE STEAM法を我々が保有する 4.7 T MRI装置上に開発し、ヒト脳内からの定量的スペクトルの取得に成功してきた。この方法は、感度が良く、かつスペクトル生成に必要な基本スキャン時間が短いという優れた特徴を持っている。しかし、超高磁場である 4.7 TをもってしてもGABAやグルタミンのピーク検出は困難であり、かつグルタミン酸はグルタミンとの若干のオーバーラップがあるという状況であった。さらに、得られる代謝物ピークは巨大分子ピークやベースラインに重畳するという状況であった。現状では、このスペクトルから定量情報すなわち濃度情報を取り出すために、それぞれの代謝物データの線形モデルを利用したLCModelという後処理に頼らざるを得ないという必要があった。

(4) 局所励起 2D CT-COSY 法の開発と課題

そこで、我々は、Constant Time法による J_{HH} デカップリングの可能性について検討し、4.7 T MRI装置上で局所励起 2次元 Constant Time COSY (2D CT COSY) 法を提案、開発した。そして、この方法によってスペクトル分解能が向上し、かつ巨大分子やベースラインの影響の無いスペクトルが得られ、ヒト脳内でグルタミン酸、GABA、グルタミン (Gln) をピーク検出することができることを実証した。そして、本方法の定量化法を提案、開発し、グルタミン酸およびGABAの同時定量化が行えることを実証した。

しかし、この方法では、 T_2 減衰の影響による感度ロスがあること、定量化のために複数のスペクトルを取得する必要があるため、計測時間が長いという問題があることがわかってきた。具体的には、4.7 T上で体積コイルを用いて、1mM程度であるGABA定量を目指す場合、感度の点から 80 分程度の測定時間がかかることがわかってきた。

2. 研究の目的

本研究では、局所励起 CT-COSY 法による代謝物定量化の課題であった高感度化、高速化を実現する方法を提案、開発する。ヒト脳内のグルタミン酸、GABAをはじめとした代謝物の無侵襲定量計測を目指し、*in vivo* 2D スペクトロスコピー法の高感度化、高速化を目指す。加えて、高分解のConstant Time スペクトルでは、グルタミン酸、GABA に留まらず、その他多くの代謝物の検出が可能であり、網羅的、総合的な代謝物の定量化を目指す。

3. 研究の方法

Constant Time法による高分解スペクトルの性質を保持しつつ、高感度化、高速化、網羅的、総合的定量化が可能な方法の検討を行う。検討方法としては、まず高感度化に対して取り組み、 T_2 による減衰の小さい、短い constant time delayでの測定法、あるいはConstant Time PRESS (CT-PRESS) 法といったその他の測定法について机上検討、実験を行う。

次に、高速化方法についての検討を行う。Constant Time法での定量化の際には、 T_2 補正が必須であるが、このため複数のスペクトルを取得する必要がある。これを如何に克服するかという点を考え、高速化方法を提案し、開発する。

続いて、上記方法を用いた網羅的、総合的定量化に取り組む。定量化には、上記の T_2 補正に加えて、スペクトル上のピーク体積の算出および絶対定量のための較正が必要であり、そして複数のピークの解析法が必要である。これを克服すべく、 T_2 補正法の多成分へ

の拡張および多成分スペクトル解析法を開発し、多成分代謝物のピーク体積算出、 T_2 補正、そして内部水標準を達成し、絶対定量化を実現する。

4. 研究成果

(1) 高分解 CT-PRESS 法の提案、開発

これまでの成果から、局所励起CT-COSY法によるヒト脳スペクトルでは、 F_1 方向の J_{HH} デカップリングにより対角ピークで 2.28 ppm のGABA C2H、2.35 ppmのGlu C4H、Gln C4Hを分解して検出できることがわかった。そこで、机上検討を行い、対角ピークのみを検出ではあるが、スピンエコー成分のデータ取得が可能なCT-PRESS法が有力ではないかと考えた。これに加えて、できるだけ短いTEから取得することが可能な、ISIS CT-PRESS法を開発した。この方法は、水信号抑圧パルス、領域外飽和パルスに続き、局所励起モジュールであるISIS局所励起モジュール (x 方向) -90° スライスパルス (y 方向) $-1/2*TE1-180^\circ$ パルス $-1/2*(TE1+TE2)-\Delta t_1/2-180^\circ$ スライスパルス (z 方向) $-$ {データ収集} で構成される。それぞれの t_1 ステップ毎に $\Delta t_1/2$ シフトした時刻に第2番目の 180° パルスを印加し、得られたエコー信号の収集を行う。全 t_1 ステップ終了後、得られた2Dデータセットに対してconstant time条件を満たす様に、1ライン毎のFIDデータの前段に0補填を行い、再構成後、 F_1 方向にHデカップルが施された2D CT-PRESSスペクトルを得る。そして、後処理についても改良を行い、高分解化を目指した。

実験は、ヒト用4.7T MR装置(Varian社製、INOVA)で行い、RFコイルには体積TEMコイルを用いた。ファントム実験では、脳内の代謝物を模擬した10 mM NAA、8 mM Cr、9 mM Glu、3 mM Gln、2 mM GABAの混合ファントムを用い、局所領域からのCT-PRESS信号、CT-COSY信号をそれぞれ取得した。ボランティア測定では、頭頂-後頭葉領域27 ml ($30 \times 30 \times 30$ mm³)から測定時間20分でCT-PRESS信号を取得した。ファントム実験、ボランティア測定のいずれも、CT-PRESSではTE1 = 15 ms、TE2 = 36 ms、 T_{ct} = 126 msとした。ファントム実験では、CT-COSYの T_{ct} を110 msとした。全測定で、スペクトル帯域は、 F_1 = 1 KHz、 F_2 = 2 KHzとし、 t_1 ステップ数 = 150、積算回数は2回とした。relaxation delayは、ファントム実験では3 s、ボランティア測定では、4 sとした。

実験の結果、ファントムスペクトル上でグルタミン酸、GABA、グルタミンのピーク分解ができることが実証できた。感度は、CT-COSY法と比較して2.24倍であった。ヒト脳にてもこれらのピークを分解でき、1.7倍の感度を得られた。以上より、提案、開発した高分

解 CT-PRESS 法で代謝物ピークの高分解化という性能を保持しつつ、高感度化が達成できることが実証できた。

(2) T_2 計測法の高速化

提案、開発した高分解CT-PRESS法を定量化するためには、 T_2 計測と補正が必要である。局所励起CT-COSY法では、 T_2 計測のために複数スペクトルの取得が必要であり、このため計測時間がかかっていた。机上検討の結果、これを解決して、高分解CT-PRESS法による定量化計測を実現することができる、時間領域データの共有再構成による T_2 計測法を提案し、開発した。この方法では、 N_1 回の全 t_1 ステップ終了後に得られた $N_1 \times N_2$ の全領域TDデータから、 $n_1 \times n_2$ の部分TDデータ領域TD1を切り出して再構成し、スペクトルを取得する。続いて、部分領域TD1とは異なるが、一部を共有する $n_1 \times n_2$ の部分領域TD2の再構成により、スペクトルを取得する。 t_1 方向のそれぞれのFIDデータは異なるTEを持っているので、TD1、TD2からそれぞれ $T_{ct,1}$ 、 $T_{ct,2}$ で T_2 の重みの掛かったスペクトルが得られる。従って、1回の測定で取得した全データ領域から複数のスペクトルを得ることができ、各代謝物ピークの T_2 を求めることができ、補正が可能となる。

提案法をPC上のMATLABで開発し、ファントム実験およびボランティア測定を行った。まず、本方法での T_2 測定実証のため、10 mM NAA、8 mM Cr、9 mM Glu、2 mM GABA、3 mM Glnを含むファントム実験を行い、提案法により T_2 を求めた。次に、singletであるCrピークの T_2 を異なるTEの1Dスペクトル列から求め、提案法による結果と比較した。ボランティア測定では、頭頂・後頭葉領域内の $30 \times 30 \times 30$ mm³のボクセルからCT-PRESS信号を測定時間24分で取得し、グルタミン酸の濃度定量化を行った。この結果、Crピークの T_2 は従来法で574 ms、提案法で582 msであり、提案法により T_2 が求められることが実証できた。

(3) 網羅的、総合的定量化

上記の T_2 計測、補正に加えて、定量化に必要なスペクトル解析法および内部水標準法を提案し、開発し、定量化CT-PRESS法へと発展させた。特に、スペクトル解析に関しては、多成分の網羅的な代謝物濃度計測を実現すべく、多成分解析プログラムの基本検討、開発を行った。具体的には、多成分の線形結合モデルを用いたスペクトル解析アルゴリズムを開発し、組み込んだ。基底データには、GAMMAによるシミュレーションデータを用いた。多成分シミュレーションデータによる動作確認後、グルタミン酸、 γ -アミノ酪酸(GABA)、グルタミンの混合ファントムを用いて開発した解析プログラムの基本性能の評価を行った。そして、ボランティアデータ

の上記3成分系での解析を実施した。この結果、頭頂・後頭葉領域 27mlから、測定時間24分で、グルタミン酸濃度を8mMと定量することができた。これは、既報値と同等であり、多成分系での基本性能が実証できた。

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13件)

- ① Watanabe H., Takaya N., Mitsumori F., T_2 correction and quantitation method on highly resolved 2D constant time ^1H spectra in human brain using 2D FT of shared time domain, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., 査読有, Vol. 17, pp. 2388-2388, 2009
- ② Watanabe H., Takaya N., Mitsumori F., Sensitivity Improvements in Peak Detection of Glutamate, GABA and Glutamine in the Human Brain using ISIS CT-PRESS at 4.7 T, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., 査読有, Vol. 16, pp. 1610-1610, 2008
- ③ Watanabe H., Takaya N., Mitsumori F., Simultaneous observation of glutamate, γ -aminobutyric acid, and glutamine in human brain at 4.7 T using localized two-dimensional constant-time correlation spectroscopy, NMR in Biomed., 査読有, Vol. 21, No. 5, pp. 518-526, 2008
- ④ Watanabe H., Takaya N., Mitsumori F., Quantitation of glutamate and GABA in the human brain *in vivo* using localized 2D constant time COSY at 4.7 T, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., p. 201-201, 15, 2007. (査読有)

[学会発表] (計26件)

- ① 渡邊英宏, 高屋展宏, 三森文行, 時間領域データの共有再構成を用いた T_2 計測による定量的ヒト脳内 2D CT-PRESS法, 2009年11月11日, 九州大学医学部百年講堂
- ② 渡邊英宏, 高屋展宏, 三森文行, 高感度高分解 ^1H MRSの定量化方法の開発 ~時間領域データの共有再構成を用いた定量的2D CT-PRESS法, 第37回日本磁気共鳴医学会大会, 2009年10月1日, パンパシフィック横浜ベイホテル東急
- ③ 渡邊英宏, 高屋展宏, 三森文行, 2D CT-PRESSによるヒト脳内高感度・高分解 *in vivo* ^1H スペクトロスコピー, 第47回NMR討論会, 2008年11月14日, 筑波大

学

- ④ 渡邊英宏, 高屋展宏, 三森文行, 高感度・高分解 ^1H MRSの開発 ~ 2D CT-PRESS法によるヒト脳内グルタミン酸、GABA、グルタミン検出 ~, 第36回日本磁気共鳴医学会大会, 2008年9月11日, 旭川市民文化会館
- ⑤ 渡邊英宏, 高屋展宏, 三森文行, 局所励起2D CT-COSY法を用いたヒト脳内のグルタミン酸、GABA同時濃度計測の高精度化, 第35回日本磁気共鳴医学会大会, 2007年9月27日, 神戸ポートピアホテル

[図書] (計1件)

- ① 小川誠二, 上野照剛監修, エヌ・ティー・エス, 非侵襲・可視化技術ハンドブック, 2007年, p. 85-96

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 磁気共鳴装置
発明者: 渡邊英宏
権利者: 国立環境研究所
種類: 特許権
番号: 特開2009-101311
出願年月日: 2009年4月17日
国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡邊 英宏 (WATANABE HIDEHIRO)
独立行政法人国立環境研究所・
化学環境研究領域・主任研究員
研究者番号: 60370269

(2) 研究分担者

三森 文行 (MITSUMORI FUMIYUKI)
独立行政法人国立環境研究所・
化学環境研究領域・室長
研究者番号: 90125229

(3) 連携研究者

該当なし