

機関番号：84404

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007 ~ 2010

課題番号：19591448

研究課題名 (和文) 同位体酸素 0-17を使用したMRI 脳灌流計測技術開発

研究課題名 (英文) Development of 0-17 MRI for brain perfusion analysis

研究代表者 佐藤 博司 (Hiroshi Sato)

独立行政法人 国立循環器病研究センター 画像診断医学部 派遣研究員

研究者番号：30399604

研究成果の概要 (和文)：擬似連続波により、プロトン核磁化をスピロックさせ、エコープラナー法、高感度フェーズドアレイコイルと組み合わせることで、回転座標系における縦緩和時間  $T_{1\rho}$  値を、ラット脳において高速に定量化することに成功した。 $^{17}\text{O}$  濃度 10%atm の同位体水を 1ml 静注することにより、脳内における  $T_{1\rho}$  値の変化、スピロック強度による変化を観測することに成功した。

研究成果の概要 (英文)：Developed rapid Quantification method for  $T_{1\rho}$ :longitudinal relaxation time in rotating frame in rat brain using phased array coil and EPI with pseudo continuous spin-lock preparation. Measured  $T_{1\rho}$  perturbation and dispersion by intravenous-injection of water (1ml, 10 atm% of  $^{17}\text{O}$ ) in rat brain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	900,000	270,000	1,170,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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 画像診断学

キーワード：脳灌流 MRI 酸素安定同位体

## 1. 研究開始当初の背景

心臓病、脳卒中、高血圧症などの循環器病による死亡数はがんによるものとほぼ並び<sup>1)</sup>、その克服は、高齢化社会における健康寿命を延ばす上で、最重要課題のひとつとなっている。組織性プラスミノゲン活性化因子 (tPA) による血栓溶解療法の保険適用が実現化し(2006年)、とりわけ急性期脳梗塞の治療法が新しい局面を向かえている。tPAは劇的な治療薬である反面、3時間以内の急性期のみが対象となっており、亜急性期、慢性期に対しては積極的な治療法に乏しいのが現状である。発症からの時間のみならず、様々な

病態を示す脳梗塞治療方法の開発は、定量的かつ非侵襲的な診断技術による治療可能領域の特定が必須と考えられている。

Positron Emission Tomography (PET) は、脳灌流定量計測のゴールドスタンダードとして定着しているが、高額さゆえに一般病院までは普及しておらず、さらに侵襲性の高さ、検査時間の長さから適用患者が限定されるため、救急検査、スクリーニング検査には適さない。また、原理的な空間分解能の低さ (2mm 以上) や解剖的情報の欠如なども問題点となっている。Computed Tomography(CT)によるヨード系造影血流像

は広く普及しているが、同一部位をダイナミック撮像により繰り返し被曝させるため、局所的侵襲性が極めて高い。

脳梗塞の診断技術の開発において、広く普及し、なおかつ侵襲性が少なく、高分解能化が可能という意味において、Magnetic Resonance Imaging(MRI)はその期待が高い。さらにMRIは急性期の梗塞部位を感度よく、高速に、非侵襲的にとらえることのできる、プロトン拡散強調画像を撮像できる利点がある<sup>2)</sup>。灌流画像と拡散画像の比較(パフュージョンディフュージョンミスマッチ)により、可逆的虚血部位を特定できる可能性を秘めている。しかしこの点も議論が多く存在し、より定量性の高いMRI灌流画像法が強く求められている。

磁場感受性によるコントラストを応用したガドリニウム系造影剤による脳血流画像は一般化してきている。しかし、その定量性において、動脈部の入力関数の信号飽和問題を始めとして、今だ議論が絶えず、特にBlood Brain Barrier(BBB)が破綻した病変部位においては計算モデル自体が破綻してしまうため、定量的価値が低い。組織内の血流そのものを標識するArterial Spin Labeling(ASL)技術も開発されているが<sup>3)</sup>、低信号雑音比、組織、血液の縦緩和時間( $T_1$ )の測定、電磁波被曝などの問題がある。他の造影剤としては、偏極キセノンガス開発<sup>4)</sup>が行われてきたが、高価である点、短い生体内おける $T_1$ 値(数十秒)などのため、脳灌流の定量化にまでは至っていない。

我々はこのような状況下において、脳梗塞をターゲットとして、拡散<sup>2)</sup>、ASL<sup>3)</sup>、偏極キセノンガスMRI<sup>4)</sup>による方法論を展開して成果を挙げてきた。本研究においては新しい造影剤として、酸素同位体( $^{17}\text{O}$ )に注目した。 $^{17}\text{O}$ は安定同位体であるため取り扱いが容易であり、自然同位体存在比が0.0375%であるため生体中にほとんど存在せず( $^{16}\text{O}$ は99.763%)、生体に対しても安全な化合物を容易に合成できるため、外因性トレーサーとして有望である。さらにPET用薬剤であるFDG合成のための副産物として、 $^{17}\text{O}$ は工業的に生産体制ができつつあり、価格も劇的に下がりつつある。この $^{17}\text{O}$ を水分子( $\text{H}_2^{17}\text{O}$ )として合成し静注すると、BBBを通過し脳組織へ拡散し、近傍のプロトンの横緩和時間 $T_2$ や回転座標系における縦緩和時間 $T_1$ を変化させる。このプロトンの $T_2$ や $T_1$ を高速に定量すれば、非侵襲的な脳灌流定量が実現する。Nakataniらはこの方法をイヌ脳に適用し、高分解能定量的MRI灌流像が作成可能であることを示した<sup>5)</sup>。しかし40atm%という非現実的高濃度(1000万円/1検査)であり、また1匹のみのパイロットスタディであるため、臨床的応用を進めるためには、低濃度の使用に

において、かつ多数の動物において安定した再現性を検証する必要がある。本研究の目的は、外因性拡散性MRI造影剤としての $\text{H}_2^{17}\text{O}$ の特性を脳内において明らかにしたうえで、高分解能、低侵襲、定量的MRI灌流像のための撮像技術を開発することにある。

1) 厚生労働省循環器病研究委託費 16 指-2 「循環器病克服 10 カ年戦略」 成果報告書

2) Hiroshi Sato, et al, Hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke: diagnosis with diffusion-weighted and T2-weighted echo-planar MR imaging. Radiology, 1997;203(3):823-8.

3) Hiroshi Sato, et al, Evaluation of hemodynamics in cerebral infarction using MRI with FAIR sequence, Brain and Nerve, 2000;52(2):151-6.

4) Hiroshi Sato, et al, Development of a Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  System on 3T for the Rat Lungs, Magnetic Resonance In Medical Science, 2004;3(1):1-9.

5) A Nakatani, et al, Measurement of Cerebral Blood Flow in Dogs: Comparison of Magnetic Resonance Imaging using  $\text{H}_2^{17}\text{O}$  with Positron Emission Tomography using  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ , Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 11, 2004

## 2. 研究の目的

ラットを使用して、静注した $\text{H}_2^{17}\text{O}$ の脳内への流入による緩和効果を明らかにし、撮像技術、定量化技術を確立する。安価な製造技術が確立している低濃度(数%-20atm%程度)における定量性を評価する。得られた技術をもとに、Repeatability, Reproducibilityを評価する。

## 3. 研究の方法

まずファントムによる基礎データを取得する。同位体水 $\text{H}_2^{17}\text{O}$ の濃度別(自然同位体比-0.7atm%)ファントムを作成し、高磁場臨床用MRI装置において、プロトンの縦緩和時間 $T_1$ 、横緩和時間 $T_2$ 、実効横緩和時間 $T_2^*$ 、さらに回転座標系における縦緩和時間 $T_1$ の定量測定を、臨床用MRI(GE社製SIGNA 3TバージョンHD)装置において行う。またこの定量化測定に必要なハードウェアを検討し、開発を行う。

ファントムによる知見から最も感度の高いパラメータを決定し、そのパラメータを生体において観測する。7週令健常ラットをケタミン+セラクタールで麻酔し、尾静脈より同位体濃縮水( $\text{H}_2^{17}\text{O}$ , 0-20 atm%)を急速静注

し、脳内における効果を観測し、ばらつきを求めらる。

#### 4. 研究成果

$T_1$  を測定するためには核磁化のスピンロックを得るための持続的で強い高周波出力が必要で、高磁場臨床機においては安全性の問題や、ハードウェアの問題があった。高周波を分割して擬似連続波出力することにより、この問題をクリアした。分割することにより、定量性が損なわれる疑念があったため、この撮像シーケンスを異なる濃度のファントムで検証し、臨床機においても、スピンロックが可能であることを確認し、 $T_1$  値の定量に成功した。イメージングはエコープラナー法で行い、1 画像あたり数十 ms と高速化が可能となった。またショット数を増大させることにより、ファントムによる定量的な評価が可能である。また、臨床機で小動物を撮像するには感度が圧倒的に不足するため、ラット用高感度受信専用フェーズドアレイコイル (4 CH) を開発し、均一な送信出力と高感度の受信を両立させることに成功した。

ファントムにおいて $T_1$  の $^{17}O$  濃度依存性はほとんど認められないのに対し、 $T_1$  は濃度に対し対数的に減少した。 $T_1^*$  も同様の傾向を示したが、同位体水の量やファントムの材質、構造などに由来するアーチファクトのため、誤差が大きくなった。最も高い濃度依存を示したのは $T_1$  であり、スピンロックのパワーを増大させ、 $^{17}O$  と $^1H$  の核磁化スカラーカップリングを弱め、またパワーをコントロールすることにより、 $T_1$  ディスパーションを観測することができた (0.7atm%において 670-1240ms、自然同位体比において 4074-1638ms)。約 6 倍の緩和時間短縮効果があり、生体において低濃度の同位体水を検出するにはは $T_1$  による観測が有利であることがわかった。

自然同位体水、5%Atm 水、10%Atm 水、20%Atm 水を静注前後に、スピンロック強度 300Hz、600Hz、1200Hz と変化させ、ラット脳において $T_1$  を測定した。結果の一例を Fig. 1 に示す。

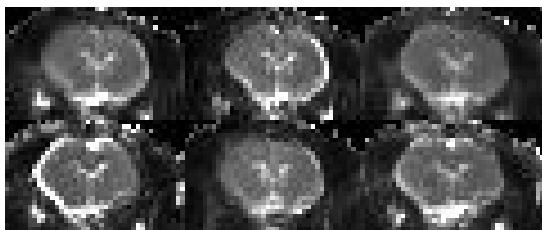


Fig. 1  $T_1$  マップ像上段静注前 下段静注直後 (20%atm)

1 列目より順にスピンロック, 300, 600, 1200Hz

全脳におけるROI 解析を行った結果、静注前

スピンロック 300Hz の時 82.09ms ± 1.92, 600Hz の時 83.29ms ± 3.77, 1200Hz の時 79.76ms ± 2.41, n=10、20%Atm 水静注後スピンロック 300Hz の時 78.69ms ± 1.80, 600Hz の時 77.91ms ± 1.04, 1200Hz の時 74.52ms ± 2.42, n=3 であった (Fig. 2)。t 検定の結果 5% の有意差のあったものは、10%Atm を静注したときのみであった (スピンロック 300Hz 時 p=0.000081, 600Hz 時 p=0.0013, 1200Hz 時 p=0.0000091)。

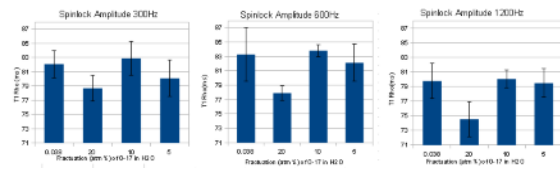


Fig. 2 全脳のROI 解析結果

各測定における定量的時間分解能は 2 分 15 秒であり、 $T_1$  は濃度 10% において静注後有意に減少し、またスピンロック強度をあげるとその傾向は強くなった。静注した同位体水の脳における変化を捉えられたと考えられる。

シーケンス、撮像コイル、解析ソフトの開発により、 $^{17}O$  酸素同位体水に最も感度の高い  $T_1$  値を高い時間分解能で測定することが可能となり、これまでの報告よりはるかに低い濃度において、脳内における変化を捉えることに成功した。灌流を測定するためには、まだ検出能、時間分解能が不足するため、さらに最適化を推し進める必要がある。

#### 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 3 件)

佐藤 博司 NMR 信号の起源—古典的な記述と量子論的な記述から—, 日本磁気共鳴医学会雑誌 27:53-59, 2007

渡部 浩司 SPECT の定量化と標準化 MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY 26:9-13 No. 1, 2008

銭谷 勉, 渡部 浩司, 他 SPECT イメージング, 遺伝子医学 MOOK 9:75-81, 2008

〔学会発表〕 (計 3 件)

圓見 純一郎, 佐藤 博司、他 DSC-MRIによる脳血流量測定における動脈入力関数推定方法に関する検討 日本磁気共鳴医学会大会 27-29 Sep 2007 神戸

佐藤博司 酸素同位体水を使用した脳灌流計測法の検討 日本画像学会 2009/2/27 東京カンファレンスセンター

圓見純一郎, 久富信之, 林拓也, 佐藤博司, 山本明秀, 井口智史, 渡部浩司, 山田直明, 飯田秀博 Gd造影剤を用いた脳血流量測定における、脳組織のトレーサ濃度-時間曲線からの動脈入力関数の推定の試み 第22回日本脳循環代謝学会 平成22年11月26, 27日 千里ライフサイエンスセンター

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者 佐藤 博司  
( Hiroshi Sato )  
独立行政法人 国立循環器病研究センター  
画像診断医学部 派遣研究員

研究者番号 : 30399604

(2) 2007年度 研究分担者 飯田 秀博  
( Hidehiro Iida )  
独立行政法人 国立循環器病研究センター  
画像診断医学部 部長

研究者番号 : 30322720

2007年度 研究分担者 渡部 浩司  
( Hiroshi Watabe )  
独立行政法人 国立循環器病研究センター  
画像診断医学部 室長

研究者番号 : 40280820

2007年度 研究分担者 林 拓也  
( Takuya Hayashi )  
独立行政法人 国立循環器病研究センター  
画像診断医学部 室長

研究者番号 : 50372115

(3) 2008-2010年度連携研究者 飯田 秀博  
( Hidehiro Iida )  
独立行政法人 国立循環器病研究センター  
画像診断医学部 部長

研究者番号 : 30322720

2008-2009年度連携研究者 渡部 浩司  
( Hiroshi Watabe )  
独立行政法人 国立循環器病研究センター  
画像診断医学部 室長

研究者番号 : 40280820

2008-2009年度連携研究者 林 拓也  
( Takuya Hayashi )  
独立行政法人 国立循環器病研究センター  
画像診断医学部 室長

研究者番号 : 50372115

連携研究者 圓見 純一郎  
( Jyunichiro Enmi )  
独立行政法人 国立循環器病研究センター  
画像診断医学部 研究員

研究者番号 : 80393205