

平成 21 年 5 月 23 日現在

研究種目:若手研究(B)
 研究期間:2007 ~ 2008
 課題番号:19790897
 研究課題名(和文) MR 画像での組織信号の違いを NMR 緩和経過で得た水分類を基に究明する
 研究課題名(英文) Reconsideration of signal intensity of magnetic resonance imaging based on water classification obtained from transverse relaxation process of ¹H-NMR
 研究代表者 木村雅子 (KIMURA MASAKO)
 東京慈恵会医科大学 医学部 助教
 研究者番号:30328314

研究成果の概要:

磁気共鳴画像法(MRI)は腫瘍組織と正常組織の水プロトンが異なる緩和経過を核磁気共鳴法(NMR)で示すことから開発されたが、未だなぜ組織によって水が異なって見えるのかは未解明である。そこで正常組織・病理組織について組織水モデルを確立し、水モデルの変化から異常組織を検出するシステムを確立することを企図した。今実験では NMR 測定を基にした人工的画像と実際の MR 画像の比較から正常組織水予測システム構築に成功し、病理組織画像に拡張前の基礎確立に成功した。

交付額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,100,000	0	1,100,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,600,000	150,000	1,750,000

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:NMR 水プロトン

1. 研究開始当初の背景

磁気共鳴画像法(MRI)は、腫瘍組織と正常組織の水プロトンが異なる緩和経過を核磁気共鳴法(NMR)で示すことから開発された。しかしなぜ組織によって水が異なって見えるのかは未解明のままである。現在は理論的な画像信号の解釈よりも経験の積み重ねから診断を行っているが、非典型的な症例を正しく判断するには理論に裏づけられた信号解

釈が必須であり、そのためには基礎実験で得られた組織水動態と実際の画像をつき合わせた検討をする必要がある。

一方 NMR 測定では切り出した骨格筋組織水が NMR 測定で 3 成分に分解されること(1972, Hazlewood ら) MRI 解析から *in vivo* の骨格筋組織が 4 水成分に分解され運動に伴う量比が変化すること(2000, SAAB ら)が報告されている。我々も NMR 測定から、カエ

ル縫工筋全筋から得られたプロトンの横緩和経過が4成分に大別でき(各成分の特徴的緩和時定数 T_2 は $T_2 > 1.5s$, $T_2 \sim 0.15s$, $0.04 < T_2 < 0.06s$, $T_2 < 0.025s$ (2005; Biophys.J)) 各成分が時定数を変えないまま特徴的な浸透圧応答を示すことを報告している。このような骨格筋組織の水が複数の水成分に分解されることや静的、動的な組織状態の変化に伴って水成分量が変化するという事実を、骨格筋のみならず他の組織に適用すれば臓器ごとの生きた生体水モデルを構築することができ理論的なMR画像の解釈に近づけるのではないだろうか。

そこで、この骨格筋水成分に相当するものを多臓器でも構築し、これを基にしたモデル画像を作ることによって組織による水成分の構成比や病気に伴う水状態の変化をミクロに予測する研究を提案した。

2. 研究の目的

MR画像で組織によって異なる信号強度を示す原因を、モデル画像を用いて究明することにある。

具体的には切り出した臓器のNMR測定から得られる結果から組織水構成モデルを作り、モデルから予測されるMR画像と実際のMR画像の比較から精度良い画像予測システムを構築することを目標とする。

3. 研究の方法

(1) 組織のNMR測定と組織水モデルの作成

温血動物(ラット)から切り出した精巣・脳(灰白質・白質・脳幹)・肝臓・腎臓(皮質・髄質)・膵臓のプロトン横緩和経過を測定した。改良を加えたNMR測定装置の横緩和経過測定(CPMG法)で90度パルス後に約10000回のCPMG180度パルスごとに収束した信号を採取した。組織の劣化を最小限にするためにほとんどの場合は測定時間中6-7に維持したが、ヒトの体温(37)に近い状況を実現するために精巣においては35まで段階的に温度を変化させ、温度変化を調べた。得られた横緩和経過はvisual basicで作ったオリジナルプログラムを用いてmulti-exponentials fittingを行い、組織水モデルを作成した。

(2) MR画像取得

ヒトの骨格筋・脳・精巣をsingle slice multi-echo sequenceで撮像した。組織水構成モデルの検出のしやすさにデータ取得時間が影響すると考えられたので骨格筋においてはTE(time to echo)を6-15msで変化させた画像を取得し比較したが、時間分解能の点からTE=10msが最適と考えられたため、以下解析はTE=10msで取得した画像を採用している。

(3) MR画像からの組織水モデルと画像予測システムの作成

撮像したMR画像をMATLABソフトウェアに取り込み、各ピクセル信号を経時的に追跡し、それに対して1-6個の指数関数の自由な組合せで最適フィットした。

次に画像予測システムを実現するためにMATLABソフトウェアに組み込まれているプログラムを活用してヒト脳MR画像の各ピクセルの経時的信号変化をNMR測定で取得したラット脳の組織水モデル成分で最適フィットさせた。こうして得られた各ピクセルの最適フィットを画像に逆変換し、組織水モデルを基にした人工的画像を作成した。

4. 研究成果

(1) NMR測定から得られた組織水モデル

NMR測定の結果から精巣・肝臓・腎髄質は骨格筋と同様(2005, kimura et al)組織内水を4種類以上の特徴的な時定数を持つ指数成分に分解できたが、膵臓・腎皮質はグループ分けが不明瞭だった。

組織構造の違いを反映して腎髄質は腎皮質より自由な成分が多く、酵素産生による高タンパク濃度を反映して膵臓は他組織より顕著に水が束縛されていると考えられた。脳では採取部位により組織水構成成分画が異なっていた。

(2) MR画像からの組織水モデルとNMRからの組織水モデルの比較

ヒト骨格筋・脳・精巣ともに組織水は特徴的な時定数を持つ2-3成分に分解された。図1はヒト骨格筋MR画像から得られた横緩和経過を最適フィットしたもので、2成分に分解

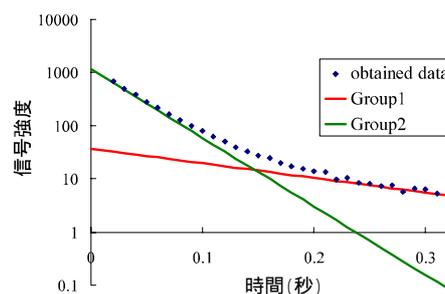


図1

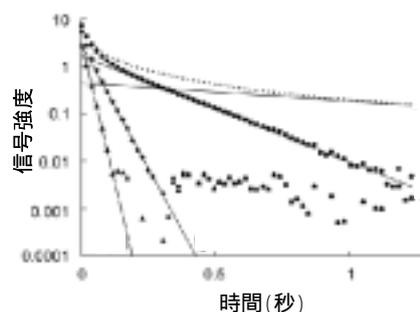


図2

されている。我々が報告では、切り出したカエル骨格筋の NMR 測定による組織水モデル (図 2) では 4 成分が検出されており、MR 画像から得られた 2 成分は NMR 測定から得られた 4 成分のうちの中央 2 成分に一致しており、MR 画像から得られる組織水モデルが NMR 測定で得られる組織水モデルをおおよそ反映していることが示唆された。

NMR 測定では検出される時定数の最短、最長の成分が MR 画像解析から得られない理由としては、MR 画像取得における時間分解能の制限と信号/ノイズの低さが考えられる。後者を改良するには繰り返し撮像によりデータを加算する方法があるが、結果として撮像時間延長を招き、最終展望を病気を患う患者画像解析に据えている今実験には安易な撮像時間の延長は実際的ではない。そのためにも NMR 測定の基礎データに基づいた画像予測システムの構築が重要と考えられる。

(3) 画像予測システムの画像と実際の画像との比較

実際に測定したヒト脳 MR 画像とラット脳組織水モデルを元に作られた人工的画像を並べて提示する (次頁図 3)。ラット脳組織水モデルは大脳半球と脳幹で異なるため、各組織水モデルでヒト大脳半球 MR 画像予測システムを作成し比較した。それぞれの組織水モデルの各成分の特徴的緩和時定数 T_2 は以下。
大脳半球: $T_2 > \sim 0.84s$, $T_2 \sim 0.173s$, $T_2 \sim 0.075s$, $T_2 \sim 0.015s$, $T_2 \sim 0.0025s$
脳幹: $T_2 > \sim 0.94s$, $T_2 \sim 0.125s$, $T_2 \sim 0.063s$, $T_2 \sim 0.011s$, $T_2 \sim 0.0032s$ 。

実際に撮像した MR 画像と比較すると、ラット大脳半球組織水モデルを基にした人工画像が脳幹組織水モデルを基にした人工画像よりも実際の MR 画像に類似していることがわかる。特に横緩和初期に当たる 4 番目のスライスで違いが明確であり、細胞内構造と強く関連していると期待される水成分へのフィットの精度に関係すると考えられる。このことは NMR 測定での正しい組織水モデルをを基に画像予測システムを作ることの重要性を示唆している。

(4) 多臓器への拡張

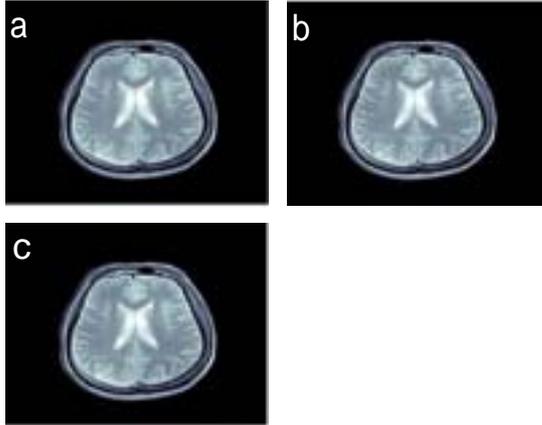
当初の予定では多臓器で同様の検討を行う予定であったが実際の MR 画像を取得する際に腎臓、膵臓など腹部臓器は被検者の呼吸変動の影響が大きく multi-echo sequence での良質な画像取得が困難だった。このために NMR 測定で取得したラット臓器の組織水成分でのフィットの精度が悪く、予測画像の信頼性が低かった。膵臓や腎皮質では NMR 測定での組織水のグループ分けがそもそも不明瞭であり、脳と骨格筋の場合のように特徴的な

水成分の数を少数に絞り込めなかった。多成分を用いた予測システムへの拡張の必要性が示された。

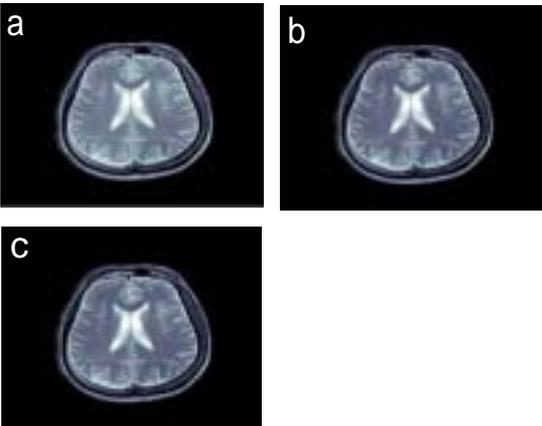
(5) 今後の展望

骨格筋の NMR 測定から細胞内外に存在すると考えられる (2005, kimura et al) 緩和時定数約 0.15 秒の成分量が、組織流が存在する MR 画像データ解析では顕著に減少し、組織流が MR 画像信号強度に強く影響することが示唆された。さらに NMR 測定で温度上昇が精巢の組織水の束縛を強め、温度補正の必要性を示すとともに、組織水束縛の機序に疎水性相互作用の関与が示唆された。これらの補正を加えることでさらに精度の良い画像予測システムが構築できると考えられる。次の段階として、病理の明確な異常組織を対象として組織水モデルを構築し、正常組織から異常組織を抽出する画像予測システムの構築することであり、それに向けた基盤がほぼ完成したと考える。最終的には画像予測システムからの逸脱の程度により病理・組織を推定できることが目標である。おそらくこれは画像診断学分野での最終目標の一つであり、このシステム構築の暁にはこの分野の飛躍的な発展が期待される。

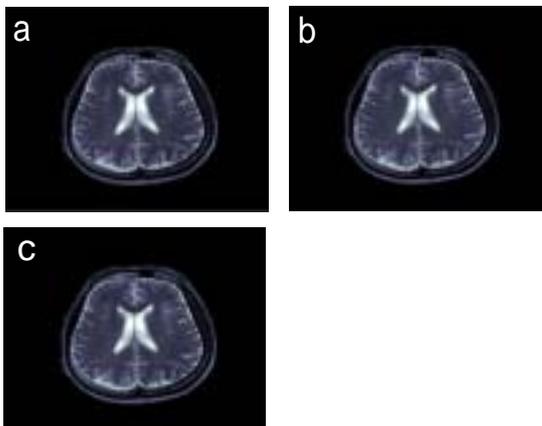
TE=20ms



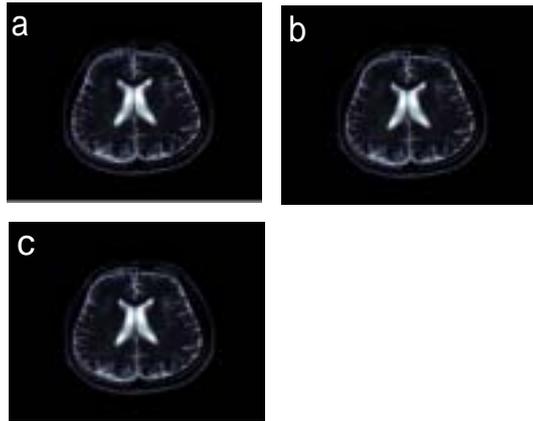
TE=40ms



TE=80ms



TE=160ms



TE=320ms

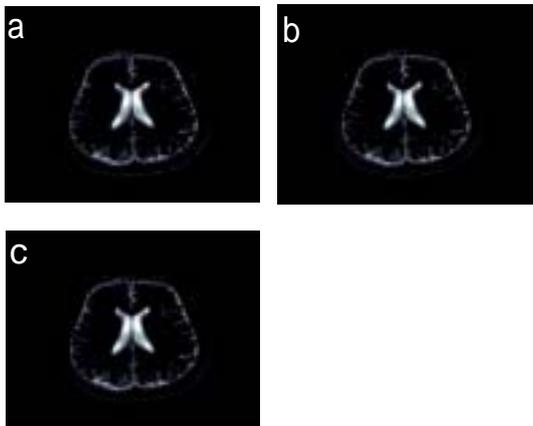


図 3: 時間経過ごとに a) ラット脳幹組織水モデルを基に作られた人工的画像、b) 実際に撮像した MR 画像、c) ラット大脳半球組織水モデルを基に作られた人工的画像を示す。

5. 主な発表論文等

[学会発表](計2件)

木村雅子 竹森重 田中宏 浅井竜一
米山正巳 井上祐二 MRI 解析からみた
細胞内水の分類と組織・細胞機能 第85
回日本生理学会大会 H20年3月25 -
27日 東京/新宿

木村雅子 竹森重 プロトン核磁気共
鳴法(NMR)で得られた組織水動態に基
づくMR(magnetic resonance)画像 第
85回日本生理学会大会 名取の会談踊
り場談話会 筋肉の構造と機能のシンポ
ジウム H20年3月24日 東京/新宿

5. 研究組織

研究代表者

木村 雅子(KIMURA MASAKO)
東京慈恵会医科大学・医学部・助教
研究者番号:30328314