

## 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 25 年 6 月 1 日現在

機関番号：33916

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010 年度～2011 年度

課題番号：22650086

研究課題名（和文） 脳局所神経細胞の膜透過性と制限拡散の変化に基づく新しい脳機能的 MRI 法の基礎研究

研究課題名（英文） Basic research of a brain functional magnetic resonance imaging based on restrictive water diffusion by using a q-space imaging method

研究代表者 山田 雅之 (YAMADA MASAYUKI)

藤田保健衛生大学・医療科学部・准教授

研究者番号：40383773

研究成果の概要（和文）：MRI の拡散強調画像法(diffusion weighted imaging: DWI)の一種である q-space imaging (QSI)を用いた脳機能的 MRI 法(fMRI)に関する基礎検討を行った。健常ラットおよび中大脳動脈閉塞モデルラットを対象に、梅沢らが提案する新しい QSI 法による要約統計量の算出と、それによる脳マッピングを試みた。QSI から得られた尖度マップでは、虚血部位が明瞭に描出された。また本法を fMRI に応用するための検証手段として、神経賦活に伴う  $\text{Ca}^{2+}$  の細胞内流入を  $\text{Mn}^{2+}$  の挙動として直接観察する神経賦活マンガン造影 MRI 法 (activity-induced manganese-enhanced MRI : 以下, AIM-MRI) についても検討を重ねた。本研究ではいずれの方法についても有用性が示唆される知見を得たが、今後もさらに検討を継続的する必要があったと考えた。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to seek application of a novel q-space magnetic resonance imaging (QSI) method for detecting neural activity in rat brain. In this study, we attempted to utilize the QSI method to an imaging analysis of middle cerebral artery occlusion (MCAO) rat model as an initial work and to visualize ischemic area by using "Kurtosis" mapping. Furthermore, activity induced manganese enhanced magnetic resonance imaging (AIM-MRI) was also optimized as a tool to confirm the neural activity in rat brain in vivo. Results of this initial study suggest that the QSI is a useful tool for noninvasive neuroimaging analysis in rat brain, albeit further study is needed.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,200,000	0	2,200,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	240,000	3,240,000

研究分野：統合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・融合脳計測科学

キーワード：脳機能計測

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、Le Bihan らは fMRI の代表的な手法である BOLD 法に変わる方法として、拡散強調 MRI 法を応用した非 BOLD fMRI を実験的に検証し、同法の優位性を報告している。

(2) 拡散強調 MRI 法の応用として、脳局所における水分子の微視的な振る舞いを種々の確率統計量として鋭敏に捉え、微細な神経構造を定量的に可視化する QSI 法が近年開発された。

## 2. 研究の目的

(1) 脳局所神経細胞の興奮に伴う膜透過性の変化が、細胞内外における水分子の微視的な振る舞いに影響を与える可能性に着目し、従来法の QSI 法に比して大幅にデータ収集時間を短縮した新しい撮像法と、その解析から得られる確率統計量の拡散尖度 (diffusion kurtosis) を組み合わせた fMRI の探究と他法との比較検証を目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 実験小動物用 7T-MRI 装置 (Biospec 70/16, Bruker BioSpin) を用いてラット脳を対象とした QSI マッピングを試みた。撮像法には拡散強調型 SE-single shot EPI (TR/TE=5000/50ms, FOV=30mm, Matrix=128, No. of Slice=1, Slice thickness=1.5mm MPG=1dir (z) or 3dir (x, y, z),  $\delta=3\text{ms}$ ,  $\Delta=31\text{ms}$ , b-factor=0, 400, 800, 1200 s/mm<sup>2</sup>, Total scan time=20-180s) を使用した。また、画像演算解析ソフトウェアに MATLAB (ver. 6, Mathworks) を使用し、プログラムは自作した。健康な SD ラットを対象として MPG 印加軸 (装置座標系: X, Y, Z) による各種要約統計量の変化を確認した。次に、左中大脳動脈閉塞ラット (in-bore MCAO model) の Dynamic QSI を実施し、各種要約統計量による虚血脳部位の描出を試みた。

(2) QSI 法による fMRI の検証手段として、Mn<sup>2+</sup> の特性を利用して脳の神経活動を直接可視化する AIM-MRI に着目し、高磁場装置に比して磁化率効果の影響を受けにくい実験動物用永久磁石型 1.5T-MRI 装置 (MR mini SA MRT-A1508AC, DS ファーマバイオメディカル) における実験系の樹立を試みた。撮像シーケ

ンスは、T1 強調 2D-SE 法 (TR/TE=400/9ms, Slice thickness=2mm, FOV=30mm, Matrix size=128, NEX=4), T1 強調 3D-GRE 法

(TR/TE=50/6ms, FOV=25mm, Matrix size=128 × 128 × 64, FOV=25mm, NEX=4) を使用し、グルタミン酸投与による薬理的神経賦活法に基づく AIM-MRI を実施した。

## 4. 研究成果

(1) 健康ラットを対象とした QSI による脳マッピングでは、傾斜磁場座標系の各軸に独立して MPG を印加し 3 軸合成処理を施すことにより、従来の拡散強調画像と同様に組織構造に伴う拡散異方性の影響を低減できることが示唆された。また、本法により各種要約統計量によるマッピングが可能であった。

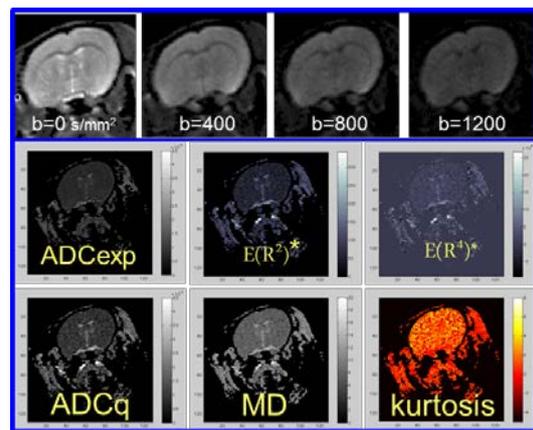


図1 QSIによる健康ラット脳のマッピング

(2) 脳局所における水分子拡散の確立密度関数を求めることなく直接的に中心モーメントを求める本法では、臨床機でも利用可能な数個の b 値に対応する拡散強調画像から要約統計量を算出することができ、従来の QSI 法に比して撮像時間の大幅な短縮が可能と考える。本研究ではこの QSI 法を in-bore MCAO ラットモデルの超急性期脳虚血に応用し、dynamic study により左脳半球虚血部の経時的变化を捉えることに成功した。虚血部の範囲は拡散強調像や従来の ADC 画像とほぼ一致しているが、これらの要約統計量が反映する病態の詳細やその意義については今後の検討が必要である。また、本法が制限拡散環境の変化に鋭敏であることを利用した fMRI への応用が期待される。

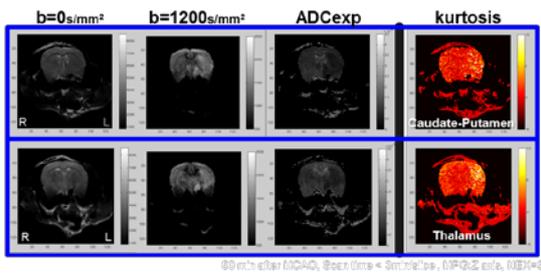


図2 左中脳動脈閉塞ラットのQSI

(3) 薬理的神経賦活に基づく AIM-MRI を実験小動物用永久磁石型 1.5T-MRI 装置において実現し、左大脳半球における BBB の破綻とグルタミン酸による神経賦活を反映した  $Mn^{2+}$  による信号増強を明瞭に可視化した。また、磁場強度が超伝導磁石型装置に比して小さい本装置では、磁化率効果が比較的小さく、 $Mn^{2+}$  の脳内分布を画像化する AIM-MRI においても GRE 法による高速 3D 撮像が利用可能であり、高いスライス分解能により薄いスライス厚での観察が可能であることが示された。さらに検討を重ね、最適化することにより、本法が QSI との比較検証法として利用可能と考えられた。

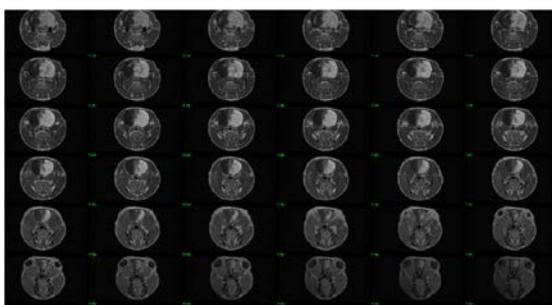
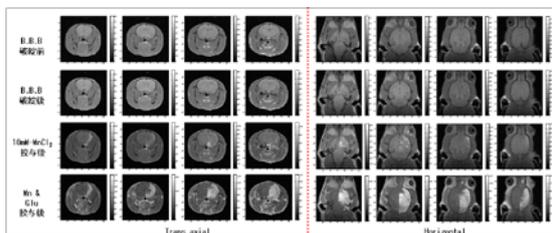


図3 薬理的神経賦活に基づく AIM-MRI

## 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)

[学会発表] (計 4 件)

- ① 山田雅之、常富千晶、梅沢栄三、安野泰史、麻酔薬に塩酸メドミジン (ドミトール) を用いた神経賦活マンガン造影 MRI の試み、第 39 回日本磁気共鳴医学会大会、2011 年 9 月、リーガロイヤル小倉
- ② 梅沢栄三、小笠原 陵、山田雅之、常富千晶、安野泰史、Diffusion kurtosis は CHARMED MRI が検出した微視的構造変化を検出できるか、第 39 回日本磁気共鳴医学会大会、2011 年 9 月、リーガロイヤル小倉
- ③ 常富千晶、山田雅之、梅沢栄三、安野泰史、実験動物用 1.5T-MRI 装置を用いた Activity-induced Manganese-enhanced MRI による神経賦活の検出、第 39 回日本磁気共鳴医学会大会、2011 年 9 月、リーガロイヤル小倉
- ④ 山田雅之、常富千晶、梅沢栄三、他 9 名、数個の b 値に対応する拡散強調画像から算出した高次モーメント統計量によるラット脳マッピングの試み、第 38 回日本磁気共鳴医学会大会、2010 年 9 月、つくば国際会議場

[その他]

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者 山田 雅之 (YAMADA MASAYUKI)  
藤田保健衛生大学・医療科学部・准教授  
研究者番号：40383773