

# 臨床 MR 脳機能シンポジウム

- 日時： 2014 年 4 月 5 日（土） 14:00-18:00
- 場所： 新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センター 6F セミナーホール
- 参加費： 無料
- 主催： 統合脳機能研究センター 中田力、 脳神経外科 藤井幸彦

# プログラム

## 総合テーマ「MR 研究の歴史と未来」

### 開会の辞 (14:00 - 14:05)

中田力 (新潟大学 脳研究所 統合脳機能研究センター)

### I 一般演題 (14:05 - 14:45)

座長 木村浩彦 (福井大学医学部 病態解析医学講座 放射線医学)

#### 1. fMRI を用いた求心路遮断下に生じる感覚運動野皮質活動の急性変化についての検討

<sup>1</sup>新潟大学 脳研究所 脳神経外科学講座、<sup>2</sup>新潟大学 脳研究所 統合脳機能研究センター

倉部聡<sup>1</sup>、伊藤浩介<sup>2</sup>、松澤等<sup>2</sup>、中田力<sup>2</sup>、藤井幸彦<sup>1, 2</sup>

#### 2. 拡散テンソル画像を用いた小児期被虐待経験者の脳発達評価

<sup>1</sup>新潟大学 脳研究所 統合脳機能研究センター

<sup>2</sup>国立成育医療研究センター病院 こころの診療部

山田謙一<sup>1</sup>、鈴木雄治<sup>1</sup>、奥山真紀子<sup>2</sup>、中田力<sup>1</sup>

### ♪ コーヒーブレイク (14:45 - 15:00)

### II シンポジウム「MR 研究の歴史と未来」(15:00 - 17:50)

座長 湯浅龍彦 (鎌ヶ谷総合病院 千葉神経難病医療センター)

#### 1. 脳神経疾患の解析法としての NMR/MRI の開発の経緯

元・京都府立医科大学 脳神経外科・放射線科 (現・第二岡本総合病院)

成瀬昭二

#### 2. ヒト脳組織水の横緩和機構から鉄マッピングへ

国立環境研究所

三森文行

#### 3. MR 信号にあらわれる原子・分子レベルの現象

シーメンス・ジャパン株式会社 イメージング&セラピー事業本部 R&C Group

滝沢修

#### **4. MRIとMRSで見る生体の代謝と物質の輸送**

明治国際医療大学・医療情報学ユニット

**梅田雅宏**、渡邊康晴、河合裕子、村瀬智一、樋口敏宏、田中忠蔵

#### **5. MRSの臨床有用性と限界及び将来性について**

徳島大学大学院 HBS 研究部放射線科科学分野

**原田雅史**、阿部考志、久岡園花、宇山直人、船越康宏、山内千明

#### **6. 総合討論**

#### **閉会の辞 (17:50 – 17:55)**

**藤井幸彦** (新潟大学 脳研究所 脳神経外科学)

# 抄録集

## 【一般演題】

### fMRI を用いた求心路遮断下に生じる感覚運動野皮質活動の急性変化についての検討

<sup>1</sup>新潟大学 脳研究所 脳神経外科学講座

<sup>2</sup>新潟大学 脳研究所 統合脳機能研究センター

倉部聡<sup>1</sup>、伊藤浩介<sup>2</sup>、松澤等<sup>2</sup>、中田力<sup>2</sup>、藤井幸彦<sup>1,2</sup>

片側手の感覚入力を急性遮断すると、対側手の運動感覚機能が短期間のうちに向上する現象が起きることが経験的に知られているが、その機構については未だ不明な点が多い。そこで我々は 14 名の右利き正常被験者を対象とし、左前腕に非侵襲的な一過性虚血神経ブロックを行い、その前後で fMRI による左感覚運動野皮質の運動賦活変化を解析した。虚血神経ブロックを行う前の撮像では、予想されたとおり、右手指運動により左感覚運動野の賦活が確認された。虚血神経ブロック 20 分後、右手指運動による左感覚運動野賦活体積は有意に増加していた。さらに、虚血神経ブロック解除 10 分後、右手指運動による左感覚運動野の賦活体積は、ブロック前と同程度にまで戻っていた。本研究では fMRI を用いた評価で、急性の片側求心路遮断により、対側手随意運動を遂行する神経基盤に急性かつ可逆性の変化がもたらされることが明らかになった。これらの急性変化は、シナプス造成による新しい神経ネットワークの構築によるものではなく、通常は抑制されている潜在的ネットワークの脱抑制機序によると考えられた。

## 【一般演題】

### 拡散テンソル画像を用いた小児期被虐待経験者の脳発達評価

<sup>1</sup>新潟大学 脳研究所 統合脳機能研究センター

<sup>2</sup>国立成育医療研究センター病院 こころの診療部

山田謙一<sup>1</sup>、鈴木雄治<sup>1</sup>、奥山真紀子<sup>2</sup>、中田力<sup>1</sup>

【目的】小児期虐待による人生早期の過酷な体験は、以後の精神神経発達に、一連の行動発達異常パターンとして永続的な影響を与えうる。早期経験に関連した脳発達異常が想定されるが、詳細は未だ不明な点が多い。本研究の目的は、共通した行動発達の問題を呈している小児期被虐待経験者を対象に、臨床的介入の指標検索を目指した脳病態解明のために、高磁場 MR 装置を用いた拡散テンソル画像 (DTI) を用いて脳発達を評価することである。

【方法】(対象) 国立成育医療研究センター病院こころの診療部外来に通院中の、小児期虐待経験者 6 名 (12-18 才、全例女性) (以下 CM 群)。CM 群の共通特徴: 1) 早期に愛着障害症状を呈し、次第に解離症状に変遷、以後も自己調節の問題が持続している、2) 精神遅滞や自閉症スペクトラム障害の特性を認めない、3) 撮影時の薬物内服なし。対照は年齢と性別が一致した健常被験者 9 名。本研究は、各施設倫理委員会にて承認の上、本人及び保護者への十分な説明と同意を得て施行した。(DTI 撮像パラメータ) GE Excite 3 Tesla MRI、QD head coil、SE-EPI、断面厚 3.8mm、FOV 200mm、Matrix 128、TE 64.3ms、TR 5000ms、NEX 8、b-value 1000、MPG 6 方向。軸位断面における深部灰白質 (被殻、尾状核、視床)、白質 (前頭葉、頭頂葉白質、脳梁等) に関心領域を設定し、Trace value (Tr) と Fractional anisotropy (FA) を算出して、対照群と比較した。撮影前に MR preparation system “Zero Tesla” を使用し、撮影は無鎮静で施行した。

【結果と考察】CM 群において、左被殻の Tr が健常群と比較して有意に上昇し、右頭頂葉白質の FA が低下していた。いずれの領域においても、Tr の低下または FA 上昇は認めなかった。観察された指標値の相違は脳成熟遅延を示唆し、皮質下構造における connectivity の異常を反映している可能性がある。

【結論】小児期虐待による人生早期の過酷な経験が脳発達に与える影響の評価に、高磁場 MR 装置を用いた DTI が有用である可能性がある。多くの被験者を対象とした系統的・経時的解析が求められる。

## 【シンポジウム】

### 脳神経疾患の解析法としての NMR/MRI の開発の経緯

元・京都府立医科大学 脳神経外科・放射線科（現・第二岡本総合病院 健診科）  
成瀬昭二

1970 年代初頭に開発された CT にて臨床画像診断法に革命的発展が続いている中、1970 年代後半から次の断層画像法の有力候補として NMR 法が注目され、数多くの医療機器メーカーにて競って装置の開発が進められてきた(当初 NMR-CT と呼ばれていた)。元来、NMR 法は分析法としての優れた特徴を有しており、FT-NMR の実用化とともに主に化学・生化学分野で活用されて発展してきた。この分析法としての NMR 法の特徴をいかして生体の生理学的、代謝学的情報を in vivo で解析する研究や方法の開発も NMR-CT の開発とともに訪米を中心に進んできた。我々のグループもこの点に着目して、同時期の 1979 年から NMR による脳神経疾患の病態解析の研究を開始し、 $^1\text{H}$  緩和時間による脳浮腫・脳梗塞の病態解析、MRS による脳虚血・脳腫瘍などの代謝解析、拡散強調画像の開発、臨床装置による fMRI の実用化等などを行ってきた。研究開始当初は NMR 法そのものが医学分野ではなじみのない方法であったために、多くの試行錯誤を繰り返すこととなったが、研究を続けるにつれ病態解析としての NMR 法の有用性をより強く認識できるようになった。また、1987 年から国内外で目的を同じくする研究者が集まって、NMR による病態解析の研究に関する自由で活発な意見交換を行う場として「臨床 MRS 懇話会」が毎年開催されるようになった。それが、現在の「臨床 MR 脳機能研究会」に引き継がれて活発な研究会となって続いている。これらの初期の経験から、我々は既に 1990 年初頭の MRI/MRS の総説で次のように述べている。

『元々、核磁気共鳴法(NMR)には分析計測としての多種多彩な技法があり、これらの分析法としての機能が最近の高性能臨床用 MRI 装置に備えられ、広く脳の病態解析に用いられることが可能となってきた。それらには、(1)広範囲から磁気共鳴スペクトル(MRS)を測定して代謝物質の脳内分布画像を得る化学シフト画像法(CSI 法)、(2)脳組織内の水分子の拡散情報を画像化する拡散強調画像法(DWI) 及び神経線維走行を画像化する方法(FTI)、(3)脳血管床および脳血流の情報が得られる脳灌画像法(PWI)、(4) 脳の賦活部位を画像化する脳機能磁気共鳴画像法(fMRI)、などがある。』

これらは当時としてはいずれも最先端の技法で、臨床装置では実現困難なものが多かったと思われるが、現在の装置では MRI の常套の方法として実用化されており、この間の技術的発展に目を見張るものがあるといえる。

今回のシンポジウムでは、NMR 法による脳神経疾患の病態解析研究の初期の頃の経験を中心に Archive 的に述べる予定ですが、それが単に懐古趣味的に終わるのではなく、今後の新たな方法の開発に何らかのお役に立つことになれば幸甚と願うところであります。

## 【シンポジウム】

### ヒト脳組織水の横緩和機構から鉄マッピングへ

国立環境研究所

三森文行

NMRの最大の弱点である検出感度の低さと裏腹の関係にある遅い緩和過程はMRIの草創期からその画像に多大な恩恵を与えてきている。理論的に緩和はスピンの双極子や電気四極子の相互作用、また分子運動に伴うこれら相互作用の変調により解析されるが [1]、人体のような複雑系において、実際にそのような解析が可能になるとは筆者は予想していなかった。しかし、私たちのこの10年間にわたる研究から、その機構についての手がかりが得られるようになり、横緩和速度の定量評価は新たな鉄マッピング法を可能とするに至った。本講演ではこの点について詳述したい。

MRIの高磁場化に伴い、得られる $T_2$ 強調画像が脳内の鉄分布と相関するという知見は早くから得られていた [2]。私たちは4.7T装置を使うようになって以来この点に注目し、脳組織の見かけの横緩和速度 $R_2^+$ が局所の鉄濃度 $[Fe]$ 、高分子量分画 $f_M$  ( $1-f_w$ と定義、 $f_w$ は水分画)、及び定数項の線形和で定量的に $R_2^+ = \alpha[Fe] + \beta f_M + \gamma$  (式1)と表せることを実験的に示した [3]。ここで、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ は係数である。さらに、1.5Tから7Tまで5段階の磁場強度での解析から、 $\alpha$ は磁場強度に比例して、 $\beta$ は磁場強度の二乗に比例して増大するが、 $\gamma$ はほぼ一定であることを見出した。・の挙動は水溶液中におけるフェリチン鉄が水プロトンに与える緩和効果と全く同じである [4]。 $\alpha$ の挙動は高分子とバルクの水の間の2種類の交換反応を考えることによりほぼ説明可能である。これより、ヒト脳組織水の横緩和速度は、鉄の超常磁性、高分子成分と水の交換反応、定数項の和で説明できることがわかった [5]。最後の定数項は水プロトン同士の古典的な双極子相互作用によると考えられる。

上記の式1より実測した脳の横緩和速度マップを用いて脳内の鉄分布画像が計算可能であることは容易に想像できる。さまざまな神経変性疾患、とりわけ患者数が激増するアルツハイマー病の診断や、病態解析のために脳の鉄分布画像法の確立には多大な関心が寄せられている。このためには、 $T_2$ 、差分 $T_2$ 、 $T_2^*$ 、 $T_2^{*}$ の位相画像、さらにこれをもとにした磁化率画像と鉄濃度の一次相関を用いる方法が提案されている。しかし、いずれの方法でも鉄とそれ以外の要因との分離が大きな問題となり、いまだ解決されていない。一方、式1を用いる方法では、実測の緩和速度画像より鉄の寄与のみを取り出すことができ、より正確な鉄分布画像が得られる。講演では、無セルロプラスミン血症により鉄沈着を起こした患者脳、および健常被験者における鉄蓄積の年齢依存変化の様子等を紹介したい。

#### 文献

- [1] Bloembergen N, Purcell EM, Pound RV: Phys Rev 1948; 73: 679-746.
- [2] Drayer B, Burger P, Darwin R, Riederer S, Herfkens R, Johnson GA: Am J Roentgen 1986; 147: 103-110.
- [3] Mitsumori F, Watanabe H, Takaya N: Magn Reson Med 2009; 62: 1326-1330.
- [4] Gossuin Y, Muller RN, Gillis P: NMR in Biomed. 2004; 17: 427-432.
- [5] Mitsumori F, Watanabe H, Takaya N, Garwood M, Auerbach EJ, Shalom M, Mangia S: Magn Reson Med 2012; 68, 947-953.

## 【シンポジウム】

### MR 信号にあらわれる原子・分子レベルの現象

シーメンス・ジャパン株式会社 イメージング&セラピー事業本部 R&C Group  
滝沢修

80年代にMRIが臨床現場に導入されて以来、MRIは他の画像や機能診断の装置と並んで、臨床診断の重要な要素になっている。一方で、生体の磁気共鳴信号の持っている多くの可能性を考えると、生体情報を得る技術としてのMRはまだ発展途上にあると考えられる。今までの発展の中で磁気共鳴信号がどのように利用されているかを考察し、今後の発展方向を考えてみたい。

MR画像診断装置としては、空間および時間的な分解能が高く、また例えば生体特有の動きや変化に強いような画像が求められ、一方でスキャン時間の短縮も重要なターゲットである。このような目標を達成するために、磁石や傾斜磁場装置またRF技術や多チャンネルコイルなどハードウェアの高性能化と高精度化によってさまざまな特徴を持った撮像法が利用されるようになった。

このようにハードウェアが高性能化したことから、より詳細なスピンのダイナミクスを利用できることが予想される。これらを利用してより詳細な水などの分子レベルの情報を、どのようなプロセスを通してMR信号に関連させるかが、MRの分野を広げていくための課題である。

磁気共鳴現象の発見以来、量子論的なモデルによって記述される物理現象がそのまま磁気共鳴信号として実験的に観察できることから、物理や化学の研究者の注目を浴び、分子・原子の挙動について理論・実験両面から多くの研究が行われた。拡散現象の応用は磁気共鳴が生体の分子レベルの挙動に対するプローブとなっている典型的な例で、拡散の効果は磁気共鳴の初期の論文で既に説明されている。その後の磁気共鳴現象に関係する研究により、分子および原子の動きや化学交換などに関して、非常に多くのデータが蓄積されている。原子間の距離や立体的な配位が、dipole-dipole相互作用を通して信号に影響を与える現象は、高分解能NMRという分野を開きDNAの構造の解明にも用いられている。このような原子・分子間の相互作用は、Magnetization Transfer効果のようなものにも表れているが分子間やさらに化学交換などが信号の増強や減衰として利用でき、より複雑な分子状態に関するプローブとして利用できる可能性を示唆している。

磁気共鳴法が開発されて以来積み重ねられた多くの研究の結果を応用し、それを信号変化として画像あるいはスペクトルとして取り込むことによって、さらに生体機能と関係する情報として応用への道が開けることが期待できると思われる。

## 【シンポジウム】

### MRI と MRS で見る生体の代謝と物質の輸送

明治国際医療大学 医療情報学ユニット

梅田雅宏、渡邊康晴、河合裕子、村瀬智一、樋口敏宏、田中忠蔵

核磁気共鳴画像法は水素原子をはじめ多くの核種を観測できる分光装置である NMR(nuclear magnetic resonance)が生体観測用に発展したものである。他の分光法に比較して低い感度が欠点であるが、ケミカルシフトと化学結合という分子種を分離できる特徴を持つ。また、これらの情報に加えて傾斜磁場を用いて位置情報を盛り込むことで MRI(magnetic resonance imaging)と呼ばれる画像法に発展した。分子種を分離する方法は、生体の比較的濃度の高い代謝物を観測する技術である MRS(magnetic resonance spectroscopy)と呼ばれている。今日、MRIは診断医学では欠くことのできない装置として臨床に用いられ、磁場強度が 3 テスラの装置までが臨床装置として利用されている。今日ではヒト用の 7 テスラまでの磁石を持つ装置が国内で稼働しており、海外ではさらに高磁場の装置が稼働している。MRI が今日のような発展を遂げたのは磁石、電磁場コイル、測定法などの数多くの技術的革新と発見のたまものである。さらに MRI に象徴されるように、生体に多く含まれる元素である水素原子( $1\text{H}$ )が、他の核種に比べ高感度で観測しやすい核種であったことも理由である。MRI で画像化される  $1\text{H}$  の信号は水と脂肪が中心である。それ以外の代謝物質は水に較べると濃度が低く MRS でも観測しにくい。このため、MRI が開発された当初、代謝物の観測には主にリン( $31\text{P}$ )や炭素( $13\text{C}$ )の MRS が利用されていた。その後磁場均一性の調整技術(シム調整)や傾斜磁場装置の技術が向上した。さらに、MRI で培われた傾斜磁場と狭帯域周波数を持つラジオ波(RF)パルスの組み合わせによる領域選択法を用いて  $1\text{H}$  の MRS が観測できるようになった。 $1\text{H}$  の MRS の利点は MRI と同じハードウェアを利用できる点である。一方、 $31\text{P}$  や  $13\text{C}$  の MRS は共鳴周波数が異なり、 $1\text{H}$  用とは別の発信器や RF 増幅器が必要となる。これらの理由から  $1\text{H}$  以外の核種の研究報告が以前に比較し減少した。最近になって、7 テスラなどの超高磁場装置の導入を引き金に、他核種の研究も散見されるようになった。ここでは、生体の営みに関係する物質を中心に、代謝物質の輸送とその代謝を捉える MRI や MRS の方法について簡単にまとめることとする。

## 【シンポジウム】

### MRS の臨床有用性と限界及び将来性について

徳島大学大学院 HBS 研究部放射線科科学分野  
原田雅史、阿部考志、久岡園花、宇山直人、船越康宏、山内千明

MRS の歴史は MRI より古く、臨床応用については MRI 装置の開発当初から MRS の技術が取り入れられていたが、MRI の臨床現場における重要性が急速に高まったのに対して、測定時間の長さや煩雑性もあり、MRS の診療への普及は遅れているのが実情である。MRI の臨床応用が始まった 1980 年代には、MRS の主力は  $^{31}\text{P}$  を対象としたものであったが、感度の低さと専用のコイルの必要性から、現在では  $^1\text{H}$  のみに対応した臨床用装置が多くなっている。Proton MRS の臨床有用性については、2013 年に改訂したコンセンサスガイドラインを日本磁気共鳴医学会のプロジェクト研究として発表した。このガイドラインから proton MRS の有用な疾患としては、脳腫瘍性病変、脳虚血性疾患、小児神経疾患の一部、アルツハイマー病等の退行性変性疾患と多発性硬化症等の脱髄・炎症疾患及び前立腺腫瘍が代表的なものとして挙げる事ができる。一方で、MRS の限界としては、多施設や異なる装置間での再現性や一致性の担保が困難で、絶対値としての評価が難しい点が挙げられる。また、同一装置での再現性を検討した結果でも 1 割前後のばらつきが存在することも報告されており、臨床用装置における精度向上も課題と考えられる。

最近では、比較的濃度の低い代謝物である GABA や GSH 等の検討報告も増加しているが、再現性と精度の問題はさらに大きくなっているように思われる。MRS の将来性を広げるためには、より多くの代謝物の評価を可能とすることと、必ずしも定量値にこだわらない解析方法の必要性もあるかもしれない。メタボローム解析に用いられるスペクトルパターン分析の応用等も今後検討していくことが望ましいと考えられる。