

「生体での磁気共鳴イメージング (MRI) と 磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) の多様性」



技術解説

吉岡芳親*

Diversity of biological magnetic resonance imaging (MRI) and
magnetic resonance spectroscopy (MRS)

Key Words : tissue characterization, discriminant factor analysis, glutathione,
chemical shift, human brain temperature

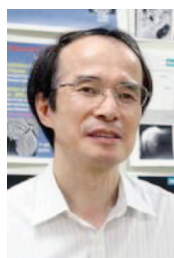
はじめに

NMR (核磁気共鳴) の発見から約 70 年が経過し、NMR の生体への応用は、医学臨床用診断機としての MRI 装置が不可欠になっているように、格段に広がっている。脳機能計測で良く用いられている fMRI (functional MRI) と呼ばれる手法もその一つである。1.5T (テスラ) や 3.0T の静磁場強度のヒト用超伝導 MRI 装置は病院を中心に国内だけでも既に 3000 台程度使用されている。装置の高磁場化が徐々に進んでおり、小動物用としては、17T の装置 (世界最高磁場) がフランスのニューロスピンドで稼働し始めた。ヒト用では、9.4T の装置が数台、7.0T が 40 台程度欧米で稼働しており、国内では、新潟大学と岩手医科大学で 7.0T の装置が臨床応用を主目的として稼働している。吹田キャンパス内の脳情報通信融合研究センター (CiNet) では、情報通信研究機構 (NICT)、国際電気通信基礎技術研究所 (ATR)、阪大の 3 者間での脳情報通信融合研究プロジェクトの主要な装置として、2013 年 6 月に、ヒト用 7.0T 装置の研究活用が開始される予定である。

MRI や MRS と書くと、NMR と違うような印象を持つが、磁気共鳴は同じであり、2 次元や 3 次元での画像化のための位置情報を付加するアクセサリが余分に付いていると考えていただければ良い。3 次元的に特定の場所から非侵襲的にスペクトルを

測定することも可能であり、特別に MRS と呼ばれている。NMR によるイメージングの考案から 10 年程度までは、NMRI (核磁気共鳴イメージング) と呼ばれていたが、徐々に、核を意味する N が無くなった。これは、NMRI の医療分野での発展が大きく、医療関係者には N (核) から連想される事柄を無くしたいということが根底にあったし、磁気共鳴の一つである ESR (電子スピン共鳴) も合わせることができるという点も N を省こうとする動きを進めた。MRI による画像診断では、組織に依存した濃淡 (組織コントラスト: 如何にして濃淡を付けるか) が重要である。炎症・ガン・腫瘍・活動などに応じて信号強度の差を強調するのであるが、最も重要な因子は、密度と NMR のパラメータである緩和時間である。現在は、緩和時間の他のいくつかの情報を盛り込んだ画像も用いられている。密度や緩和時間などの NMR のパラメータには、生体の様々な特性が反映される。更に重要なのは、電波照射、磁場勾配付加、流動、振動など様々な揺動も生体組織の特性に応じて磁気共鳴信号を変化させることができ、多彩な情報を付加できる点である。それ故、磁気共鳴信号から抽出できる情報は、他の手段に比べれば多面的でありかつ多いと思われる。

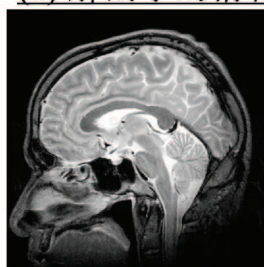
図 1 はヒトでの画像やスペクトルの例である。これらは違った情報を持っているが、全て同一の 3.0T の MRI 装置で得られたものである。解剖学的、生理学的、生化学的な情報の例であるが、これでも磁気共鳴装置を使用して得られる情報のほんの一部である。スペクトルにも代謝情報のみならず、様々な情報が含まれており、幅広い活用が可能である。本稿では、生体での磁気共鳴信号の多様性とその一部の活用としての温度測定を中心に紹介する。



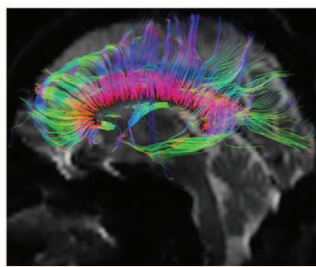
*Yoshichika YOSHIOKA

1953年9月生
大阪大学大学院理学研究科博士後期課程
無機及び物理化学専攻 (1983年)
現在、大阪大学免疫学フロンティア研究
センター 特任教授 理学博士・医学博
士 磁気共鳴
TEL : 06-6879-4923
FAX : 06-6879-4425
E-mail : yoshioka@fbs.osaka-u.ac.jp

(1) 解剖学的情報

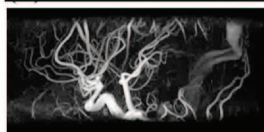


健康人の頭部画像

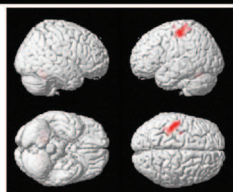


健康人の脳内神経線維の描出
(一部分のみを表示)

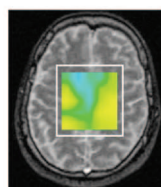
(2) 生理学的情報



血行動態
(脳血管)

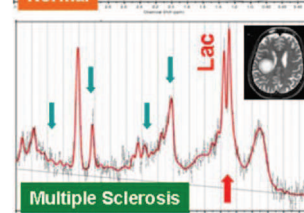
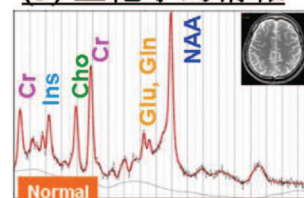


脳賦活部位の特定 (運動野)



脳内温度画像

(3) 生化学的情報



ヒト脳の¹H-NMRスペクトル
上: 健康人の灰白質より
下: 患者の病変部位より

図1 磁気共鳴法により得られるヒトの画像とスペクトルの例

1 磁気共鳴スペクトルの多様性

生体中には様々な物質が存在し、その存在状態も、固体、液体、ガスやそれ等の中間状態など様々な物理的状态にあり、それに応じた磁気共鳴スペクトル

の特徴を持っている。プロトンのスペクトルでは、図2に示すように、固体では数十～100kHz程度の半値幅になるし、膀胱に溜まった尿であれば、in vivoでも数Hz程度となる。また、常磁性物質やタ

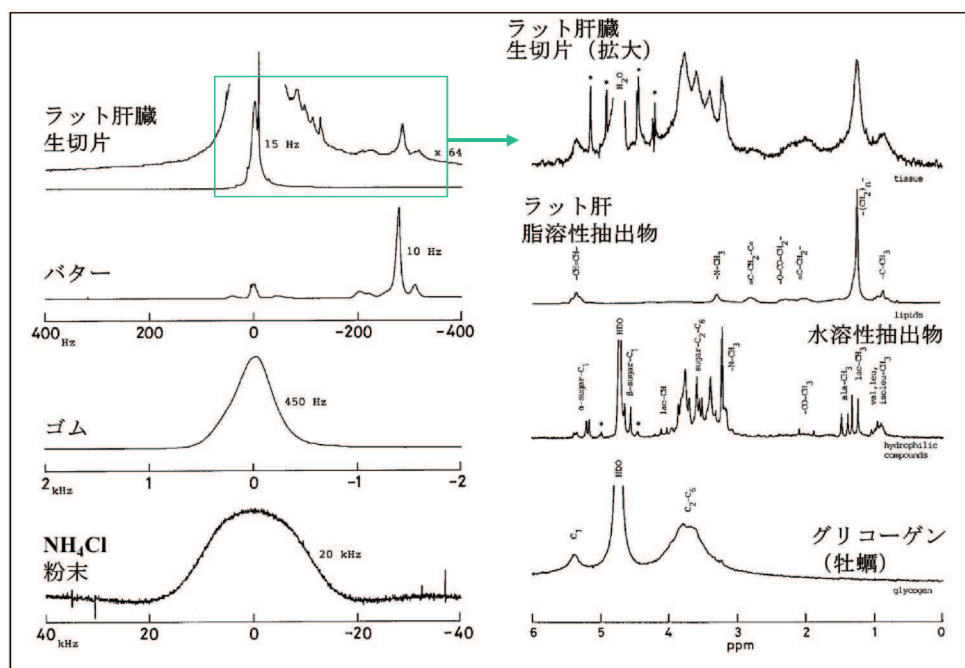


図2 磁気共鳴スペクトルの多様性

ンパクの多少でも半値幅は変わるし、pH や温度で信号位置が変わる物質もある。生体では様々な物質状態が組み合わされているが、様々な疾患や生理的条件下での変化でも、物質量が変化する場合や、半値幅、化学シフトが変化する場合もあり、これらの活用により詳細な生体の情報を得ることが可能になる。

磁気共鳴スペクトルには、図2右の肝臓抽出物のスペクトルのように複数の代謝系に属する物質を一度に測定できるという特徴を持っている。また、同一の生体試料でも測定パラメータを工夫すれば、図3のように、裾の成分の寄与を少なくし、より細かな情報を得ることができる。

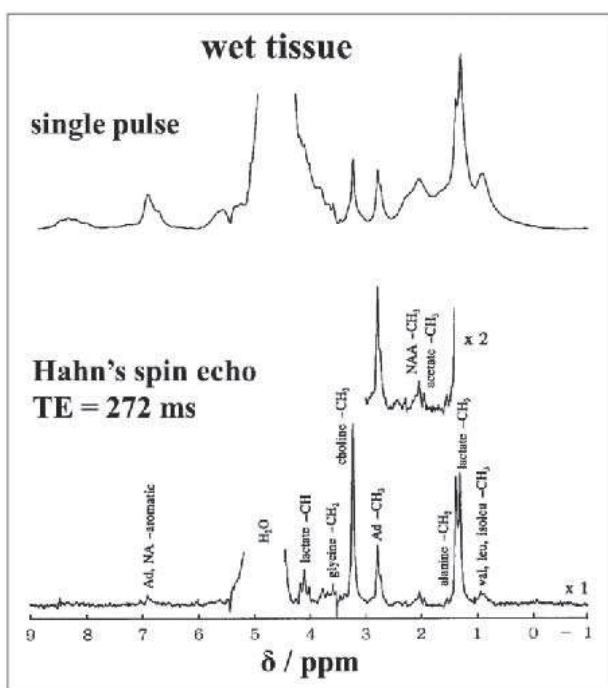


図3 副腎腫瘍（褐色細胞腫）摘出組織片のスペクトル
下側のように同一試料でもエコー時間（TE）を長くすることで線幅の狭い信号を強調できる。
アドレナリン（Ad）の信号は容易に観測できるが、更に、長いエコー時間側では、神経原性の組織に特徴的な NAA（N-アセチルアスパラギン酸）を確認できる。

図4には、肺ガンのスペクトルを示した¹⁾。組織系により、スペクトルパターンが違ふ。図5のように、各物質量を変数として、多変量解析によりガンの診断にも活用でき、4種類の肺ガンを対象にしても、的中率は8割を越えている。

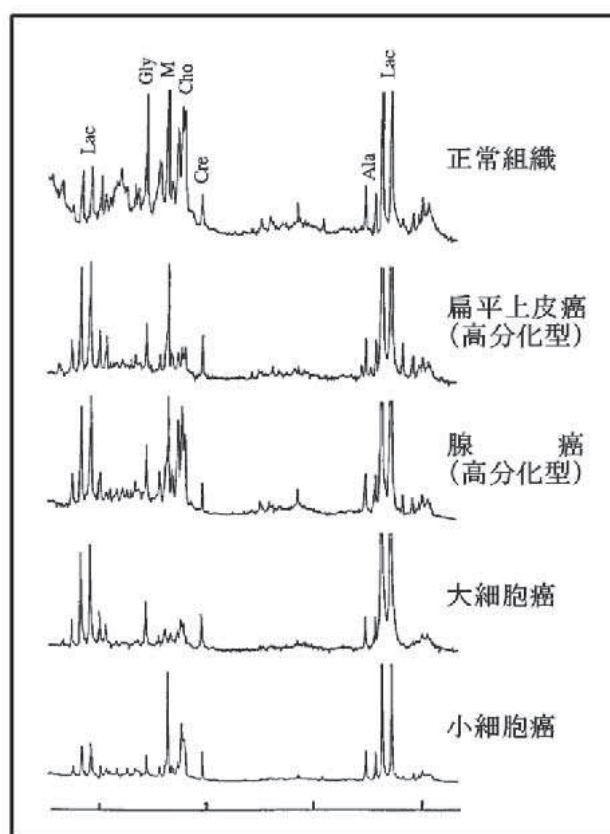


図4 肺ガン水溶性抽出物のスペクトル
ガンの種類に依存してスペクトルパターンが異なる。

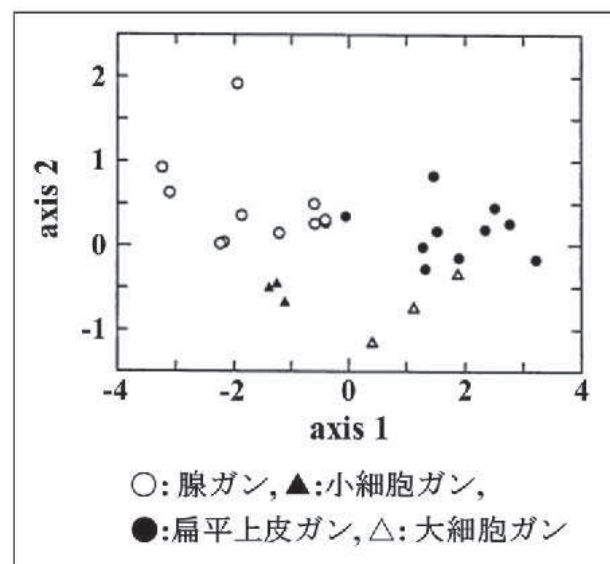


図5 スペクトル情報を用いた4種の肺ガンのパターン認識
スペクトルから得られる各物質量を変数とした多変量解析により肺ガン組織をある程度識別できる。4種の識別的中率は80%を越える。情報量を増やすことで更なる中率を上げることができる。

2 ヒトのin vivoでのスペクトル

図6には、3.0Tでのヒト脳のスペクトルと、11.7Tでのラット脳抽出物のスペクトルを示した。上側がヒト脳の灰白質からのスペクトルである。3次元的に領域を絞り、そこからのスペクトルを測定できる。In vitroでは多くの物質を分離定量できるが、in vivoでは半値幅が広がるために測定できなかったり信号の十分な分離が得られない場合も多い。目的の物質を同定・定量するためには波形分離の工夫が必要であるし、また、特殊な測定法が必要な場合もある。図3のようにエコー時間を変えることによる広幅成分の除去や信号の変調²⁾も信号の帰属や定量に役立つ。また、分析用装置では既に用いられてきた手法であるが、特定の残基の信号を飽和させて(特定の電波を照射して)測定することができるようになり、ヒトの脳内のグルタチオン、ギャバ、アスコルビン酸の測定に応用できてきた³⁾。グルタチオンは神経細胞の酸化還元で重要な働きをしており、図7にその測定例を示す。グルタチオン分子のシステインの、メチンとメチレンのカップリングを利用している。4.56ppmのメチンへの照射で、それとカップリングしているメチレンの信号が変化する。照射の有無での差スペクトルで、変化する信号のみを

取り出すことができる。2.95ppmにグルタチオンのメチレンの信号が観測できる³⁾。NAAのアスパラギン酸へも影響が出るので、2.5～2.8ppmあたりでは大きなうねりを生じる。

図8にはヒトの肝臓のスペクトルを示した。ヒトの肝臓では、水と脂肪の分離定量は容易であるが、他の物質は難しい。また、スペクトル上で見えている脂肪は、肝臓の貯蔵脂肪であり、膜由来の信号は殆ど見えていない。よって、医学臨床的に重要な貯蔵脂肪(脂肪肝)の評価には有効である。左は脂肪肝、中間は一般の健常人、右は体脂肪率の低い健常人である。他の非侵襲的手法では測定できないレベルの脂肪量でもインスリン抵抗性と相関するというような重要な知見も得られた⁴⁾。

3 特定物質の信号位置からpHや温度を測定できる

In vitroでは構造決定や立体構造、相互作用の評価等にも化学シフト(信号の位置)が活用されてきたが、in vivoでは、半値幅の広がりや他の物質との重なりが大きいため現在でも詳細な事にまでは活用できていないが、pHや温度への応用は可能である。pH測定での問題点は、生体で比較的容易に使える

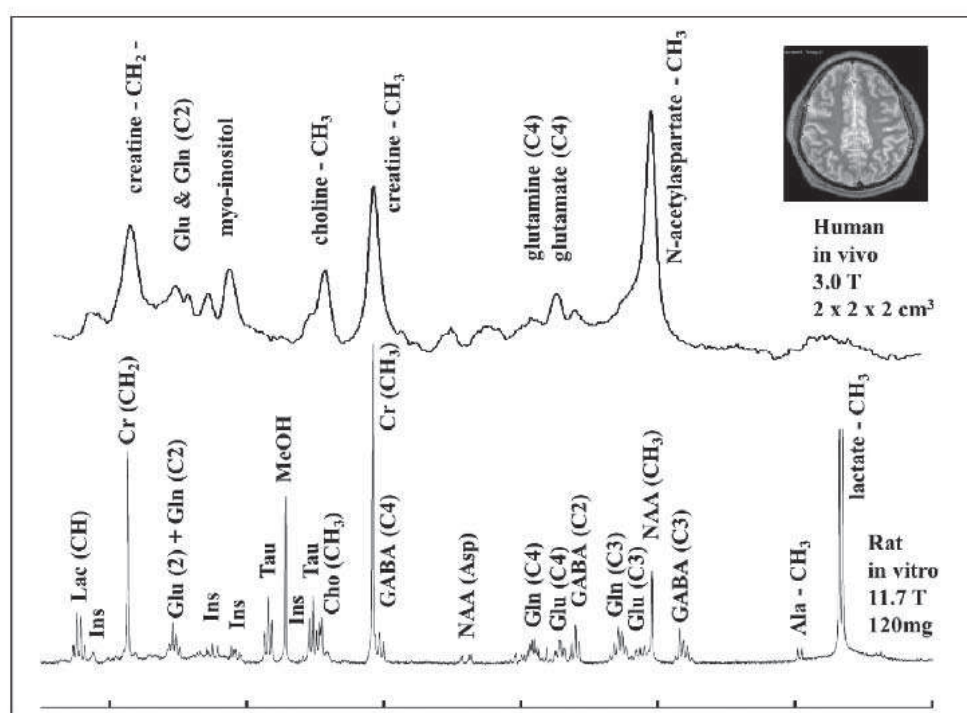


図6 ヒト (in vivo) とラット (in vitro) の脳のスペクトルの比較
上：ヒト脳の灰白質からのスペクトル、下：ラット脳水溶性抽出物のスペクトル

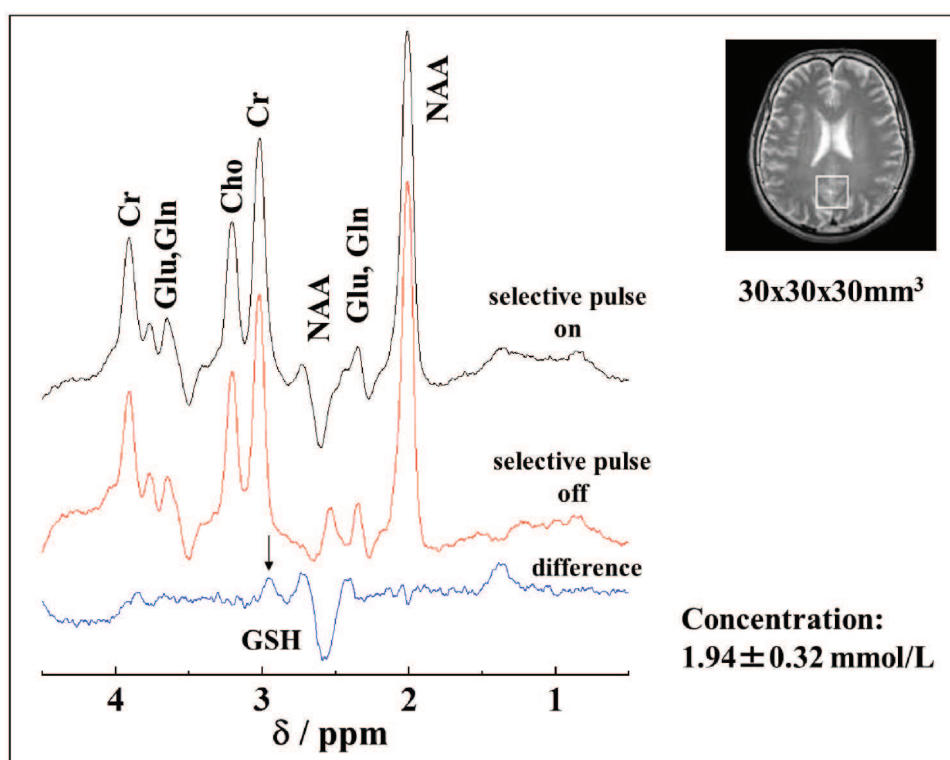


図7 ヒト脳のグルタチオンの検出

上：メチンを照射したスペクトル、中：特定の照射無しスペクトル、下：差スペクトル。
右画像はスペクトルの測定部位を示す。ヒトの脳からでも非侵襲的にグルタチオンを定量できる。

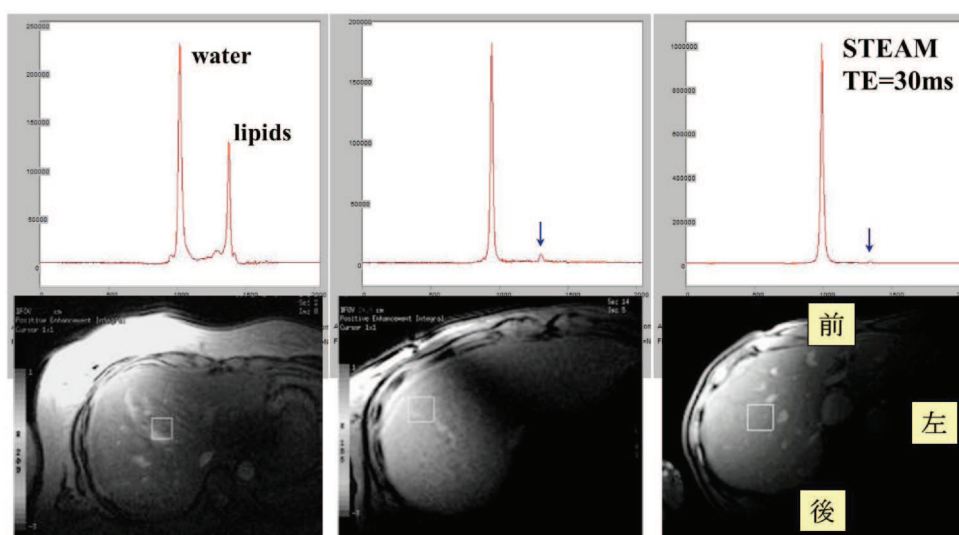


図8 ヒト肝臓の貯蔵脂肪の非侵襲的測定

左：脂肪肝の被験者、中：中肉中背の健康人、右：痩せ気味の健康人。
貯蔵脂肪の信号が観測できる。脂肪のメチレンが一番大きな信号として観測される。
詳細には、脂肪酸の多価不飽和結合由来の信号等も評価できる。

物質に限られる事と、pHが温度変化することである。磁気共鳴法でpHが測定されてきたが、深部温度の正確な測定が困難であり、殆どの測定では測定部位の温度を仮定していた。磁気共鳴法を用いた非侵襲

的な温度計測の精度は徐々に向上し、生理的条件下でのpHと温度との関係も調べることができるようになった⁵⁾。生理的条件下での評価が難しかった脳の温度も磁気共鳴法により徐々に評価できるように

なってきた^{6,7,8)}。図9は、筆者が温度測定を考えるきっかけとなったスペクトルである。ラット脳の摘出組織片を温度変化させながら得た。水より右側の

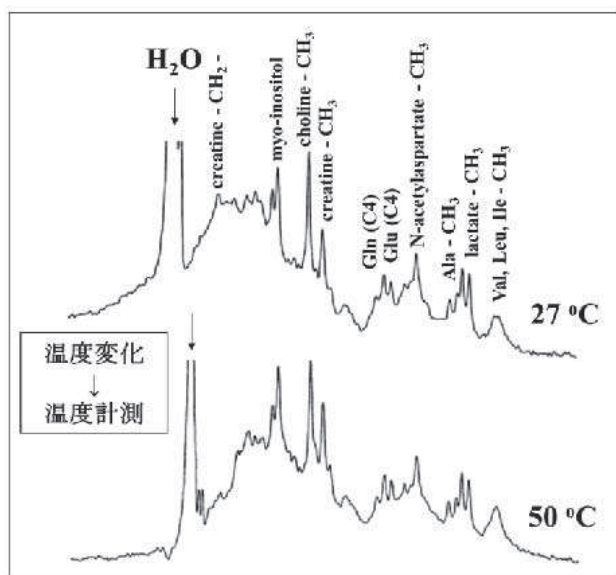


図9 スペクトルの温度変化
ラット脳の摘出組織を温度変化しながら測定した。水の信号が大きくシフトしているのがわかる。他の信号は殆ど変化しない。

代謝物質の信号位置はあまり温度変化しないが、水の信号が高温側で右にシフトしている。水の信号位置は、高温側で水素結合の割合が減ることにより右側にシフトする。水の信号位置が温度変化することは、NMR 発見後直ぐに見つかったし、NMR での磁場のロックにも温度制御が重要である事は周知であるが、ヒトにおいてどのようにして生理学的に意味のある精度で生体内の温度測定を可能にするかが問題であった。装置の安定化、コイルの高感度化、新規解析ソフトの開発により、部位差・男女差⁸⁾や、温度変化を測定できるまでになった。図10がヒトの脳で温度を測る場合のスペクトルである。一般的に代謝物のスペクトルを得る場合には、大きな水の信号をできるだけ消すようにするが、温度測定の場合には、水が重要な信号であるし、更に、温度の絶対値を求めるためには、他の代謝物質の信号を同時に測定する必要がある。このためにいくつかのパラメータを調整し最適化を行う必要がある。

生体にとって温度は重要であり、1980年代に入ってMRI装置が臨床にも導入されるようになると、ヒトでの温度計測も試みられた。緩和時間や拡散係数の温度変化を利用したが、これらには、温度外の影響が大きく効いてしまい、生理学的に意味のある

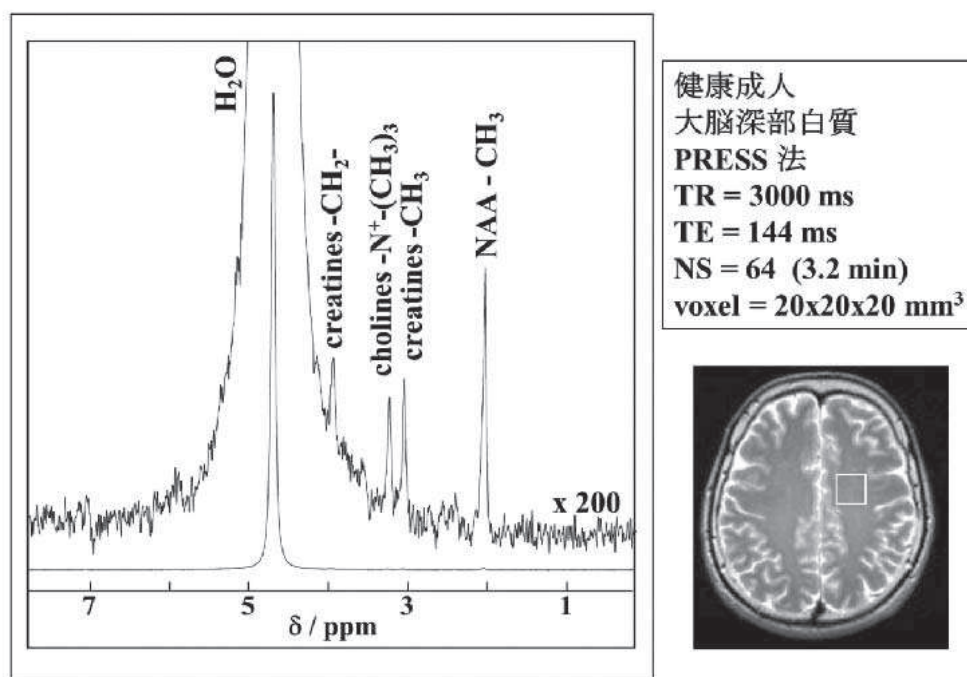


図10 温度測定用に用いるヒト脳のスペクトル
ヒト脳の深部白質からのスペクトル。代謝物は水の数千分の1程度の濃度である。精度良い測定のためには両方を同時に測定することが必要である。

精度での測定にまでは至っていない。下の表にはいくつかのパラメータの温度係数を記載した。筆者が用いている水の化学シフトの温度変化も大きくはないが、温度外の因子の影響が少なく高精度の測定ができると考えている。最も注意しなければならないのは、タンパク含量だと思われる⁷⁾。

表1 磁気共鳴パラメータの温度依存性

緩和時間 (T_1 and T_2)	1 % / °C	(分子運動)
拡散係数	2 % / °C	(分子運動)
化学シフト	水では0.01ppm / °C (水素結合の変化)	

図11には、同一被検者の日を変えた6回の繰り返し測定の結果を示した。同じ時間帯に脳内の5カ所で測定した。生理的な変動も含まれると思われるが、標準偏差は0.1～0.3℃であった⁸⁾。この被検者の場合、前頭葉側の脳温が低い傾向であったが、被検者毎にこの傾向は違っていた。

図12には、同一被検者の平熱時と発熱時の脳内温度を示した。腋窩温、食道温も同時に測定した。発熱時でも脳内温度は食道温よりも0.5～1.5℃高いと思われる。とりわけ深部白質や後頭葉での温度

上昇が顕著であった。

このような単一領域に限定した測定では、温度変化の追跡も可能であり、脳の温度が生理的条件下ではダイナミックに変化していることも分かってきた。冷たい飲み物や暖かい飲み物を飲んだときでさえ、0.5℃程度は容易に変化することが分かってきた。脳温測定の精度を上昇させ、現在は、ヒトの脳でも0.1℃程度の変化まで追跡できるようになってきた。また、脳血管障害の患者さんの安静時の脳温についても、脳循環代謝パラメータと関連付けることができてきた^{9,10)}。図13には、片側の内頸動脈（脳への重要な動脈の1つ）が狭窄している患者さんの脳内温度とPETで得られるいくつかの脳循環代謝の情報を示した。狭窄側の血流は低下しているが、脳代謝は維持されている。この場合、脳代謝に付随した熱産生は変わらず、脳血流は低下しているので脳温が上昇したと考えることができる。脳内温度は磁気共鳴で測定し、脳循環代謝に関わる量はPETで測定した。

化学シフトイメージング法（2次元や3次元でスペクトルを測定する手法）を用いる事で、図14のように脳の温度画像も得られるようになってきた。この方法では、多次元的に温度計測ができるが、測定時間が長いことやアーチファクトによる誤差が大きいという問題があり、改良を進めている。

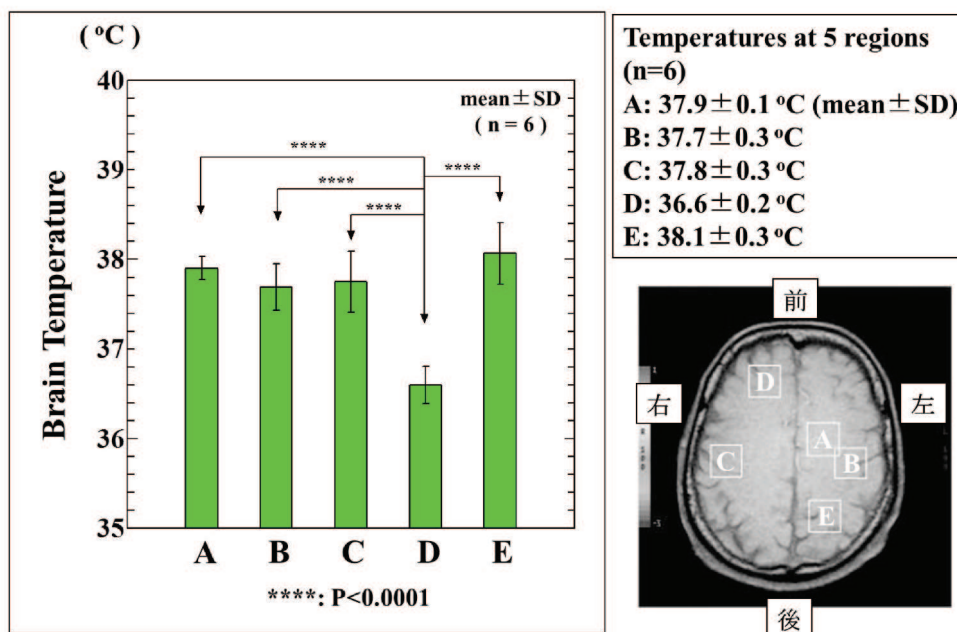


図11 同一被験者での脳内温度の繰り返し測定

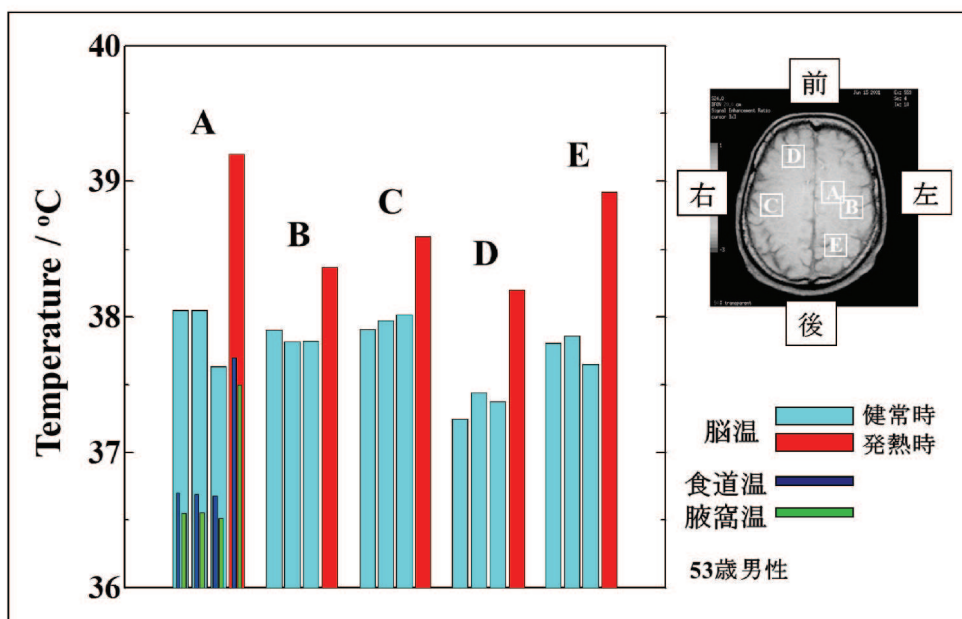


図12 同一被験者での平熱時と発熱時の脳内温度
発熱時には、深部白質 (A) や後頭葉 (E) で比較的温度上昇が大きいようだ。

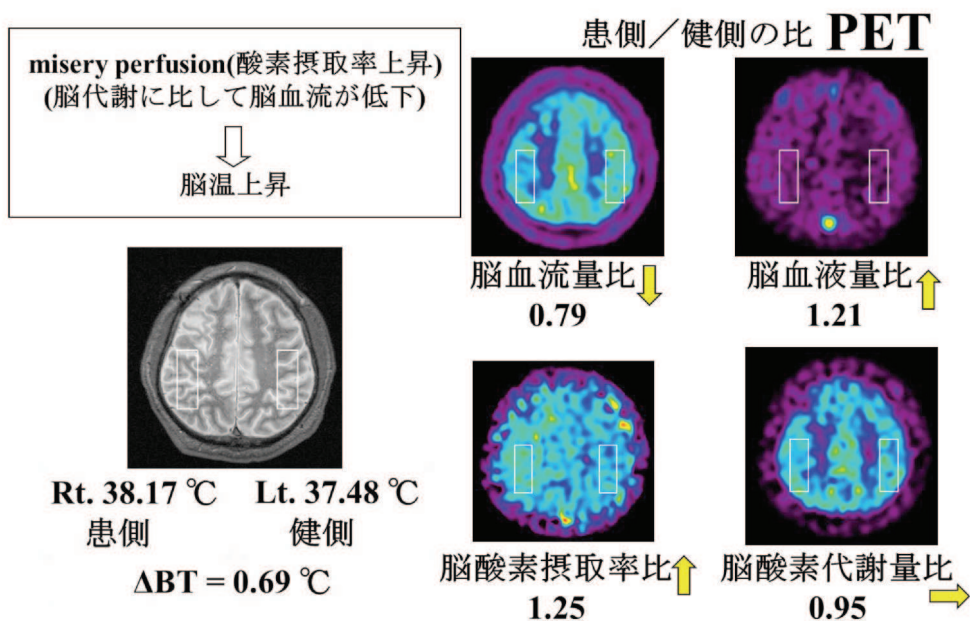


図13 右内頸動脈狭窄症での脳内温度と脳循環代謝
脳内温度は磁気共鳴で測定し、脳循環代謝に関わる量はPETで測定した。
この患者さんの場合、血流は低下しているが脳活動（代謝）は正常範囲に
維持されており、その分だけ温度が上昇していると考えられる。

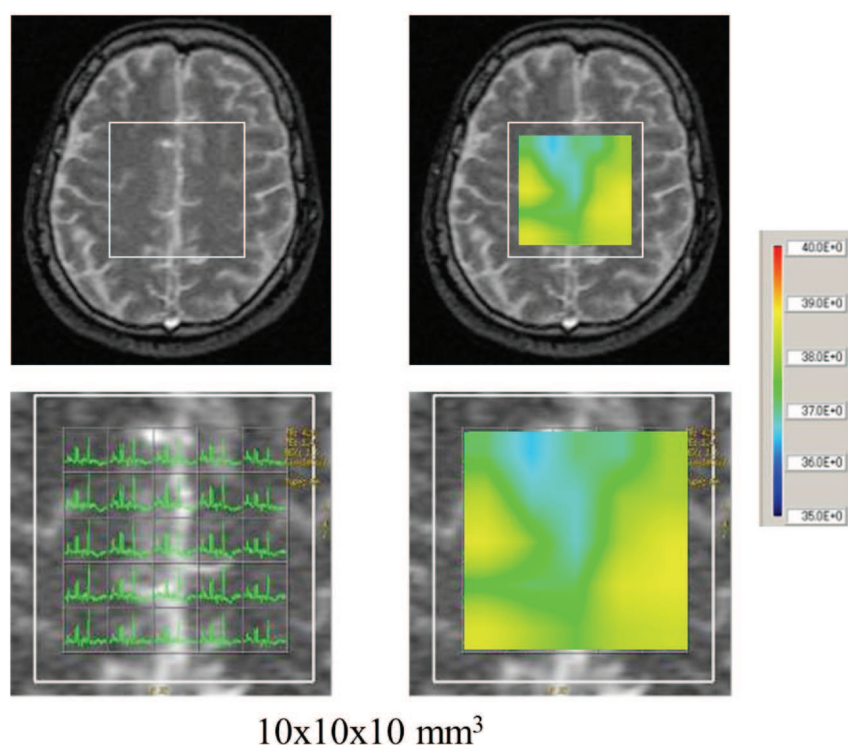


図14 ヒトの脳内温度のイメージング

磁気共鳴スペクトルは、3次元的に測定可能である。これにより、温度の3次元画像化が可能になる。ヒト脳では、正中部分がやや温度が低い。この被験者の場合、前頭葉側の温度が低い傾向にある。

4 おわりに

磁気共鳴信号は、分子運動（緩和）、電子状態（化学シフト）、生体内部の磁性（緩和）、拡散・流れ等様々な影響を受ける。これらは生体の様々な状況で変化する。そのため、画像上でコントラストを付けた構造の描出や診断が可能となるし、磁気共鳴信号から生体の様々な情報を引き出すことが可能である。一つの装置でありながら多様な情報を得ることができる特長を生かし、情報の統合による、更に、細かな生体情報の評価にも繋がると思われる。

5 謝辞

記載させて頂いた研究を遂行するために、岩手医科大学、二戸病院、岩手大学、大阪大学、情報通信研究機構、国立循環器病センター研究所、GE ヘルスケア・ジャパンの多くの方々にご協力頂きました。感謝致します。

6 参考文献

1) Hanaoka H, Yoshioka Y, Ito I, Niitu K, Yasuda N.

In Vitro Characterization of Lung Cancers by the Use of ^1H -Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy of Tissue Extracts and Discriminant Factor Analysis. *Magn Reson Med* 1993; 29(4): 436-440.

2) Sawara K, Kato A, Yoshioka Y, Suzuki K. Brain glutamine and glutamate levels in patients with liver cirrhosis: assessed by 3.0-T MRS. *Hepato Res* 2004; 30(1): 18-23.

3) Satoh T, Yoshioka Y. Contribution of reduced and oxidized glutathione to signals detected by magnetic resonance spectroscopy as indicators of local brain redox state. *Neurosci Res* 2006; 55: 34-39.

4) Ishii M, Yoshioka Y, Ishida W, Kaneko Y, Fujiwara F, Taneichi H, Miura M, Toshihiro M, Takebe N, Iwai M, Suzuki K, Satoh J. Liver fat content measured by magnetic resonance spectroscopy at 3.0 T independently correlates with plasminogen activator inhibitor-1 and body

- mass index in type 2 diabetic subjects. *Tohoku J Exp Med* 2005; 206: 23-30.
- 5) Yoshioka Y, Oikawa H, Ehara S, Inoue T, Ogawa A, Kanbara Y, Kubokawa M. Noninvasive measurement of temperature and fractional dissociation of imidazole in human lower leg muscles using ^1H -nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Appl Physiol* 2005; 98: 282-287.
- 6) Cady EB, D'Souza PC, Penrice J, and Lorek A. The estimation of local brain temperature by in vivo ^1H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 1995; 33: 862-867.
- 7) Corbett RJT, Laptook AR, Tollefsbol G, and Kim B. Validation of a noninvasive method to measure brain temperature in vivo using ^1H NMR spectroscopy. *J Neurochem* 1995; 64: 1224-1230.
- 8) Yoshioka Y, Shimada R, Oikawa H, Ehara S, Inoue T, Ogawa A, Kanbara Y, Kubokawa M. Evaluation of noninvasive measurement of human brain temperature using ^1H magnetic resonance spectroscopy at 3T. *J Iwate Med Assoc* 2003; 55: 377-384.
- 9) Ishigaki D, Ogasawara K, Yoshioka Y, Chida K, Sasaki M, Fujiwara S, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A. Brain Temperature Measured Using Proton MR Spectroscopy Detects Cerebral Hemodynamic Impairment in Patients With Unilateral Chronic Major Cerebral Artery Steno-Occlusive Disease: Comparison With Positron Emission Tomography. *Stroke* 2009; 40: 3012-3016.
- 10) Murakami T, Ogasawara K, Yoshioka Y, Ishigaki D, Sasaki M, Kudo K, Aso K, Nishimoto H, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A. Brain Temperature Measured by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Predicts Cerebral Hyperperfusion after Carotid Endarterectomy. *Radiology* 2010; 256: 924-931.

