

研究成果

サブテーマ名：高偏極XeMRIによる多重脳機能計測技術 小テーマ名：3-2-1abcd 動物による脳機能計測基礎データの取得		MRI
サブテマリーダー（所属、役職、氏名）		
秋田県立脳血管研究センター	副研究局長	菅野 巖
研究従事者（所属、役職、氏名）		
a 3-1-1で記載		若井篤志
3-1-2で記載		D.K Wright
b (財)あきた企業活性化センター	雇用研究員	中村和浩
(財)あきた企業活性化センター	雇用研究員	J.B kershaw
c 秋田県立脳血管研究センター	主任研究員	近藤 靖
秋田県立脳血管研究センター	研究員	水沢重則
(財)あきた企業活性化センター	雇用研究員	鈴木順子
d 秋田県立脳血管研究センター	研究局局長兼病理学研究部部長	吉田泰二
秋田県立脳血管研究センター	研究員	佐々木 広
研究の概要、新規性及び目標		
研究の概要		
<p>a.高偏極キセノンスペクトラムの動態解析により、組織縦緩和時間や脳血流量の測定方法を確立する。基本的に分離不可能なこの2つの変数を分離させる解析的手法を開発することが目標となる。b.高偏極キセノンスペクトラム測定上でのハードウェアおよびソフトウェアの最適化をおこない、受信感度を向上させる。また、スペクトラムに出現するピークの帰属を明らかにする実験をおこなう c.ラット脳虚血モデルに対する実験をおこなう。ケミカルシフトイメージ法や動態解析法により局所的な組織縦緩和時間や脳血流量が脳虚血時にどのように変化するかを観察する。また、解析モデルに対する生物学的側面を検討する。d.組織学的データをもとにMRIの脳機能所見と形態学的所見との対応を行う。</p>		
研究の独自性・新規性		
<p>高偏極キセノンを実験動物に吸入させそのスペクトラムを測定した例は1990年代から複数の報告例がある。その大部分が偏極キセノンをトレーサーとして利用し、脳血流量の計測を目指す研究である。核磁気共鳴画像においてトレーサーを用いた解析手法が使われてこなかったのは、本質的に熱平衡状態における偏極率がわずかに10%程度と低い値であることが問題である。トレーサーのように極わずかな量の核種からの核磁気共鳴信号は測定が不可能であるというのが常識であった。しかし、高偏極化したキセノンをトレーサーとして利用することで、わずかな量から非常に大きい信号が得られる。非常に感度が高く高空間分解能が期待される脳血流計測法であり、新規性の高い研究課題である。秋田県立脳血管研究センターでは古くから塞栓子を利用した閉塞モデルラットを利用した実験を進めてきており、物理学者が中心になって研究をすすめている他のグループに比べ、脳梗塞モデルラットへの高偏極キセノンの適用実験が容易に可能という有利な点を有している。こうした点から、独自性の高い研究成果が期待できる。</p>		
研究の目標（フェーズ毎に数値目標等をあげ、具体的に）		
<p>フェーズⅠ：動物用MRI装置内での高偏極キセノンからの信号取得方法を確立すると共に、ラット脳梗塞実験モデルおよび、基本的なMRI測定システムについてそのパラメータの最適化をはかる。</p> <p>フェーズⅡ：動物モデルを用いて正常・梗塞それぞれの脳機能画像からその臨床的有用性を実証することを目的とする。具体的には、高偏極キセノンを用いた脳血流量計測法、組織縦緩和時間の計測手法を確立し、偏極キセノン特有の機能情報を解析的手段により得ることを目標とする。</p>		
研究の進め方及び進捗状況（目標と対比して）		
<p>フェーズⅠではMRIメーカーより購入のキセノン用コイルを使用し、キセノンガスの信号検出条件の最適化をおこなった。測定目的に応じて適切なRFコイルを利用しないと、有意な信号強度が得られないことが判明し、ソレノイドコイルや表面コイルを自作することにより対応している。また、ソフトウェアに関してはパルスシーケンスを検討し、従来プロトンMRIで用いられている手法では撮像時間が長く偏極キセノン撮像に用いるには不十分であることが判明した。また、T2画像、拡散強調画像といった基本的なMRI測定システムについてはパラメータを最適化し日常的に使える状態とした。</p> <p>フェーズⅡではスペクトラム上に現れる複数のピークについてその帰属を明らかにする実験をおこなった。脳梗塞モデルラットを作成する知識を生かし、ECA/PPAを閉塞するモデルラットで測定をおこなったところ195ppm付近のピークが脳組織由来であり、189ppm付近のピークは脳組織以外の頭部筋肉組織等に由来することを世界で初めて発見した。この成果はMRIの研究成果が掲載される雑誌の中では最も著名な雑誌であ</p>		

るMagnetic Resonance in Medicine に掲載され、査読者から非常に高い評価を戴いている。CCAを閉塞するモデルラットでは191ppm付近の小さいピークがやはり脳組織に由来するピークであることが確認され、ヒトにおける実験結果と合わせて理解すると195ppm付近のピークが灰白質由来であり、191ppm付近のピークは白質由来であると推測している。

動物実験モデルでは脳血流量を様々な手法で変化させることが可能であり、動態計測の解析において、脳血流量と組織縦緩和時間を分離させることが可能である。50匹近い動物実験をおこない、ラット脳組織の組織縦緩和時間を生きたままの状態で計測することに成功している。

主な成果

具体的な成果内容：

ラットを用いた高偏極キセノン信号測定を可能にする動物実験システムを確立した。

MRI装置内で遠隔的に中大脳動脈閉塞を作製する実験モデルを完成させた。

血流量画像を得るためにFAIR法を検討したが、Bodyコイルでは十分なS/Nが得られないことが判明したECA/PPA閉塞モデルラットによりスペクトラムの帰属を世界で初めて同定した。

動態解析によりラット脳組織の組織縦緩和時間を生きたままの状態で計測することに成功している。

特許件数：3件

論文数：5件

口頭発表件数：10件

研究成果に関する評価

1 国内外における水準との対比

偏極キセノンガスのMRIへの応用は肺の画像化が先行している状態であり、脳への応用研究をおこなっている実験施設はそれほど多くはない。こうした中われわれのグループは動物用MRIの知識すら全くない状態からスタートしたにも関わらず、わずか数年で世界屈指の実験成果を得るにいたっている。高偏極キセノンの応用実験だけでなく、プロトンを用いた実験動物計測でも、国内屈指の実験施設となっており、FAIR法やCASL法による脳血流量計測が可能となっている施設は国内でも数施設である。物理学や生理学といった全く異なる分野の研究者がひとつのグループを構成し、有意義な議論ができたからこそこうした成果をあげるにいったと感じている。

2 実用化に向けた波及効果

高偏極キセノンを用いたMRI装置開発は臨床医学、ソフトウェア工学分野にとどまらず、電気・電子工学、核物理学、量子化学、基礎医学といった多種多様の専門家が結集しなければならない学際分野である。この計測法の開発には、幅広い企業の参加が可能であり、この過程での技術発展がおおきな経済効果を生む可能性を秘めている。

残された課題と対応方針について

実験動物に対するケミカルシフトイメージ法に関して最適化が不十分であり、脳梗塞モデルラットを用いて、梗塞部位に対する偏極キセノンの振る舞いがまだ測定できていない。また、MRI内における脳賦活実験の進捗状況も不十分である。フェーズIIIにおける外部資金について一部目途がついたため、今後3年間は継続して研究が可能となっている。研究を進めていきたい。

	J S T負担分(千円)							地域負担分(千円)							合計
	H12	H13	H14	H15	H16	H17	小計	H12	H13	H14	H15	H16	H17	小計	
人件費	937	3,843	6,707	9,577	10,138	7,203	38,405	7,235	19,981	20,267	19,891	23,744	15,924	107,042	145,447
設備費	4,471	8,253	1,995	287	5,565	0	20,571	0	0	0	0	0	0	0	20,571
その他研究費 (消耗品費、 材料費等)	1,999	1,174	1,677	783	2,691	2,545	10,869	500	20,000	20,000	10,000	5,000	5,000	60,500	71,369
旅費	246	561	1,314	971	1,124	1,573	5,789	0	0	0	0	0	0	0	5,789
その他	0	181	75	112	341	373	1,082	0	0	0	0	0	0	0	1,082
小計	7,653	14,012	11,768	11,730	19,859	11,694	76,716	7,735	39,981	40,267	29,891	28,744	20,924	167,542	244,258

代表的な設備名と仕様 [既存(事業開始前)の設備含む]

J S T負担による設備：血液ガス分析装置、スピンラベルコイル、バードケージコイル

地域負担による設備：小動物用実験施設

複数の研究課題に共通した経費については按分する。