

学 位 論 文 題 名

Studies on the Origin of Blood Oxygenation Level Dependent
Signals in Magnetic Resonance Imaging for
Understanding of Cerebral Hemodynamics

(脳血行動態解釈のための MRI における BOLD 信号発現機序の研究)

学位論文内容の要旨

近年、高次脳機能測定を行う手法としてMRIが用いられ、急速に神経生理学的・神経心理学的な研究に利用され始めている。総称してfunctional MRI (fMRI) と呼ばれている。MRIは完全無侵襲かつ安全に測定でき、従来画像診断に使用されることからわかる通り、脳機能測定でよく使用されているPETよりも空間分解能に優れ、またEcho planar Imagingで測定することにより神経活動の変動による脳血行動態の変化を測定できる時間分解能を持つ。fMRIは、主に血液中の常磁性体である脱酸素化ヘモグロビン(deoxyHb)と酸素化ヘモグロビンとの磁性の違いを利用している(BOLD(Blood Oxygenation Level Dependent)効果)。その違いにより、血管とその周辺の組織との間に磁化率の不均一を作り出し、局所磁場変化に敏感な画像化を行うグラジエントエコー法の信号強度の減少をもたらす。fMRIは主にBOLD効果を利用しているが、パラメーターによって血流を強調し(流入効果)、真の神経活動から離れた部位を誤認する場合もある。神経活動によって、血流量、血液量、血管径、酸素消費などの脳血行動態が複雑に絡み合って変化するため、fMRIにより観測される信号の詳細な解釈については最終的な結論には達していない。

本研究では、fMRIの発現機序とされるBOLD効果の信号源についてより深い解釈を行うために、血液中の酸素化状態および細胞内の代謝レベルを測定できる近赤外分光法(NIRS)を利用した。MRIとNIRSの同時測定法を確立し、得られたMRIの信号とNIRSで得られたdeoxyHb量の変化とを比較することにより、BOLD効果発現機序の解明を試みた。さらに、BOLD効果に脳血行動態以外の影響、例えば代謝の変化による影響を受けているか否かを検討した。また、信号源を明らかにした後、MRIにおいてBOLD効果を応用した脳血行動態の測定を試みた。

実験は、酸素消費の高いラット脳を測定対象とした。人工呼吸器とガス流量計を用いて、麻酔ラットの吸入ガスの酸素分圧を調節することにより血液中の酸素化状態を変化させ、各呼吸状態でMRI(グラジエントエコー法)とNIRSを同時に測定した。吸入ガスの酸素分圧を下げると、MRIで得られた画像は、静脈洞・細静脈がある部位とその周辺の信号強度が顕著に小さくなった。100%酸素吸入時のMRI信号強度を1、100%窒素吸入時に0になるような規格化を行った結果、吸入ガスの酸素分圧を下げるに従い、NIRSで4つの波長の吸光度から演算して得られたdeoxyHb量の変化とMRIで得られた静脈洞、皮質、基底核の規格化した値の変化は一致した傾向を示した。また、これは、BOLD効果は小川らの理論通り血液中の酸素飽和度に依存することを示している。また、MRIで得られた静脈洞の信号より計算される見かけの横緩和時間

の逆数 (ΔR_2^*) は、実際に静脈洞より採血した酸素飽和度と比例関係にあり、採血を行わずMRIの信号強度より脳静脈血の酸素飽和度が得られることを確認した。NIRSから得たCyt.ox.の酸化還元変化の結果より、MRIの信号強度は、生理的条件下ではヘモグロビンの酸素解離曲線のシフトによる酸素飽和度の変化は受けていないことを確認した。さらに、MRIとNIRSの同時測定により、MRIで得られた脳実質の ΔR_2^* は生理的条件下でNIRSのdeoxyHb量と比例関係にあることを示した。これは、NIRSのdeoxyHb量を基準にとることにより、皮質・基底核などの領域における動静脈それぞれの酸素飽和度の影響を、初めて定量的に明らかにした。

脳血行動態の研究は、血管拡張が起こり血流量変化の大きいHypercapniaに注目した。また近年、Hypercapniaの血管拡張には一酸化窒素(NO)の関与が示唆されているので、Hypercapniaの血管拡張に対してのNOの関与についても検討した。NOは寿命が短く直接測定は困難であるので、NOに関連する研究にはしばしばNO合成酵素阻害剤が用いられる。しかし、これらの測定法は放射性トレーサーを用い、連続測定が困難なラジオアイソトープ法あるいは脳実質を測定できないクラニアルウインドウ法でのみしか行われていない。無侵襲で空間分解能も高く、連続測定ができるMRIを用いて、酸素飽和度、血液量をそれぞれ評価した。

測定は、MRIで得られる信号強度から酸素飽和度、血液量を分離して評価するためにBOLD効果と流入効果をそれぞれ強調する異なるフリップ角を用いて測定した。麻酔ラットのNormocapniaとHypercapnia状態でそれぞれ撮像し、HypercapniaでNO合成酵素阻害剤を投与して2時間、10分毎に撮像した。さらに血管内酸素飽和度を0にするためKClを投与した後、撮像した。NormocapniaからHypercapniaにした時の ΔR_2^* 差より、Hypercapnia時の静脈洞の酸素飽和度はほぼ完全に酸素化されていることを示した。さらに、血管拡張による血流の増加についても示した。NO合成酵素阻害剤投与により、血圧の上昇とともにBOLD効果と流入効果をそれぞれ強調するフリップ角で撮像し得られた ΔR_2^* はともに増加した。これは脳実質の酸素飽和度の減少と考えられる。また、皮質、基底核などの血管に注目すると酸素飽和度と血流両者の減少が確認された。これは、Hypercapnia時のNO合成酵素阻害の効果を示しており、血管拡張にNOの関与が示唆される。また、従来の方法では明らかにできない脳実質内において皮質、基底核、海馬など、部位によるNO合成酵素阻害剤の効果の時間変化の違いを示した。

本研究で確立したMRIとNIRSの同時測定法は、fMRI単独では得られない信号強度変化に新たな知見を与えることを示した。また、MRIにおいてBOLD効果と流入効果を利用し、適切な撮像パラメーターを選択することにより、血流、酸素飽和度を個々に測定できることを示した。BOLD効果と流入効果によるMRIの信号強度変化と脳血行動態変化の更なる検討を行い、ヒト高次脳機能測定へと発展させたい。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 田 村 守
副 査 教 授 小 中 重 弘
副 査 教 授 谷 口 和 弥
副 査 教 授 矢 澤 道 生

学 位 論 文 題 名

Studies on the Origin of Blood Oxygenation Level Dependent Signals in Magnetic Resonance Imaging for Understanding of Cerebral Hemodynamics

(脳血行動態解釈のための MRI における BOLD 信号発現機序の研究)

近年、高次脳機能測定を行う手法としてMRIが用いられ、急速に神経生理学的・神経心理学的な研究に利用され始めている。総称して functional MRI (fMRI) と呼ばれている。MRI は完全無侵襲であり、神経活動の変動による脳血行動態の変化を測定できる時間分解能を持つ。fMRI は、主に血液中の常磁性体である脱酸素化ヘモグロビン (deoxyHb) と酸素化ヘモグロビンとの磁性の違いを利用している (BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) 効果)。しかしながら、神経活動によって、血流量、血液量、血管径、酸素消費などの脳血行動態が複雑に絡み合って変化するため、fMRI により観測される信号の詳細な解釈については最終的な結論には達していない。

本研究は、このBOLD効果の信号源についてより深い解釈を行うために、近赤外分光法 (NIRS) との同時測定法を確立し、得られたMRIの信号とNIRSで得られた deoxyHb 量の変化とを比較検討した。さらに、BOLD効果に脳血行動態以外の影響、例えば代謝の変化による影響を受けているか否かを検討した。また、信号源を明らかにした後、MRI において BOLD 効果を応用した脳血行動態の測定を試みた。

実験は、酸素消費の高いラット脳を測定対象とした。人工呼吸器とガス流量計を用いて、麻酔ラットの吸入ガスの酸素分圧を調節することにより血液中の酸素化状態を変化させ、各呼吸状態でMRI (グラジエントエコー法) とNIRSを同時に測定した。吸入ガスの酸素分圧を下げると、MRI で得られた画像は、静脈洞・細静脈がある部位とその周辺の信号強度が顕著に小さくなった。100%酸素吸入時のMRI信号強度を1、100%窒素吸入時に0になるような規格化を行った結果、吸入ガスの酸素分圧を下げるに従い、NIRSで4つの波長の吸光度から演算して得られた deoxyHb 量の変化とMRI で得られた静脈洞、皮質、基底核の規格化した値の変化は一致した傾向を示した。これは、小川らの理論通りBOLD効果は血液中の酸素飽和度に依存することを示すものである。MRI で得られた脳実質の DR_2^* は生理的条件下でNIRSの deoxyHb 量と比例関係にあることを示した。次に、NIRSの deoxyHb 量を基準にとることにより、皮質・基底核などの領域における動静脈それぞれの酸素飽和度の影響を、初めて定量的に明らかにした。

本研究で確立したMRIとNIRSの同時測定法は、fMRI単独では得られない信号強度変化に新たな知見を与え、更にBOLD効果と流入効果を利用し、適切な撮像パラメーターを選択することにより、血流、酸素飽和度を個々に測定できることを示すことが出来た。

よって申請者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。