

学 位 論 文 題 名

中枢神経系における核磁気共鳴法による拡散テンソル解析

学位論文内容の要旨

磁気共鳴画像の 1 画素子内のごくわずかな水分子の動きを感知し、信号低下の程度として画像に反映させる拡散強調画像は、浮腫の状態や虚血性変化などを非侵襲的に観察する有力な方法として、すでに臨床の場で広く用いられているが、その多くは、3 軸同時に拡散傾斜磁場パルスをかけて拡散の“大きさ”を観察するものであった。生体においては、拡散強調画像で強調される因子には、粒子の Brown 運動による本来の拡散現象に加えて、組織灌流や微小循環、軸索原形質流なども含まれており、ここで観察される水分子の物理特性は微視的並進運動の総和となっている。そこで、拡散強調画像で扱う拡散係数を一般に“みかけの拡散係数”(ADC)と呼び、傾斜磁場パルスの条件を変えながら信号強度の変化を求めることによって、この ADC を測定するということが従来行われてきた。

一方、選択的な方向に傾斜磁場パルスを与えて取得した拡散強調画像では、同一組織の拡散係数が傾斜磁場パルスのかけられた方向に依存しており、その長軸方向に拡散傾斜磁場パルスがかけられた時に、最も大きい拡散係数が計測されるという事実がある。この傾向は脳白質などのように、方向性を持った組織でより顕著に表れる。つまり、本来の拡散現象が方向性を持たない“等方性拡散”であるのに対して、生体で観察される“みかけの拡散”は“不等方性拡散”であり、その方向性も重要な物理特性となっているのである。これは、細胞膜による自由な拡散運動の制限や、種々の微視的並進運動が加味されていることに由来するものであり、特に軸索による繊維性の組織構築が特徴である神経組織においては、この不等方性拡散は軸索の走行と密接に関連していると考えられている。ただし、方向性を考慮に入れた場合、拡散係数はテンソル量として扱う必要がある。例えば浮腫や梗塞などのように、方向性を失った破壊された組織の場合は、スカラー量としての拡散係数 ADC を測定することで組織の状態を観察することができるが、拡散での方向性という物理特性を正確に観察することは ADC の測定では不可能であり、拡散テンソルを扱うことによって初めて達成されるものである。

拡散テンソルの対角成分は、単軸方向に拡散傾斜磁場パルスをかけることにより測定することができるが、拡散の方向性を正確に把握するためには、拡散テンソルの非対角成分の果たす役割も重要であり、従って拡散テンソルの全ての成分を知る必要がある。しかし、その扱いには実際には煩雑な数学的演算処理操作を必要とするため、核磁気共鳴の分野においてその具体的方法はいまだ試行の段階であり、疾患例での拡散テンソルの観察は人間も実験動物も含めて過去には全く行われていないのが現状である。そこで、拡散テンソルを扱う具体的方法を確立し、臨床への応用を模索することを、本研究の目的とした。

拡散テンソルは、3次元空間における応力を表現するために9つの成分量をもつ2階のテンソルとして扱われ、生体において水分子を対象とする場合、正の実数の対称行列であらわされる。本研究では、単軸方向に拡散傾斜磁場パルスをかける方法と2軸に傾斜磁場をかけて拡散傾斜磁場パルスを45°の方向にかける方法を用いて、7種類の拡散強調画像の信号強度から、各ピクセルごとに7つの連立一次関数を解くことにより、それぞれのピクセルの持つ拡散テンソルを算出した。拡散テンソルは3つの固有値と3つの固有ベクトルを持ち、固有ベクトルで構成される基本軸は、実験室座標系とは無関係で各拡散テンソルごとに独自の方向を向いている。そして固有値は、それぞれの基本軸方向の拡散係数を表しており、これにより定量的評価が可能となる。また固有値と固有ベクトルを用いて橢円体を形成することで、その拡散テンソルの持つ物理特性を視覚的に表現できるので、各ピクセルのテンソル橢円体を求め、その配置マップ図を作成した。この一連の計算処理過程は、自作のプログラムに画像信号強度の数値データを読み込んで行った。使用装置はGE社製の3テスラ磁気共鳴装置で、正常ボランティアと錐体路障害例を対象とした。錐体路障害例は、片麻痺を呈する皮質下梗塞や基底核出血などの慢性期で、錐体路そのものには病変はないが、そこにWaller変性をきたしていると思われるものである。

結果として得られたテンソル橢円体の配置マップ図により、神経核などの細胞体が多く存在する部分や脳脊髄液などでは、橢円体は球に近い形をしているのに対して、錐体路や交連繊維などの主として軸索で構成される部分では、その走行にそった細長い形をしているのが観察された。前述のように、中枢神経系における拡散の不等方性は軸索の走行と関連していると考えられ、その起源としては、ミエリンによる軸索に直交する方向への拡散の制限や軸索原形質流が挙げられるが、この結果もまたそのことと矛盾しない。またさらに、疾患例での患側の錐体路では、橢円体が球に近い形となり、その不等方性を失っているのが観察された。このことは、拡散の不等方性が軸索の機能をも反映している可能性を示唆している。

算出される拡散テンソルをより正確なものとするには、エコー信号の測定誤差およびテンソルの計算誤差を極力小さくしなければならない。そのためには磁場の均一性やmotion artifactの程度、拡散傾斜磁場パルスの大きさと方向の正確さなど、ハードウェアの調整が重要であり、また拡散テンソルの算出に、より数多くの拡散強調画像を用いて統計処理を経ることなどが必要となってくる。しかし、理論は既存のものでありながら従来なかなか行い得なかったこの拡散テンソル解析を、今回実際に具体的方法を確認して試行し、障害部位での変化を観察することができた意義は非常に大きく、今後、神経繊維の定量的な走行解析としてのみならず、非侵襲的な軸索の機能解析としても発展していくことが期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 阿 部 弘
副 査 教 授 宮 坂 和 男
副 査 教 授 田 代 邦 雄

学 位 論 文 題 名

中枢神経系における核磁気共鳴法による拡散テンソル解析

生体においては、拡散強調画像で強調される因子には、粒子の Brown 運動による本来の拡散現象に加えて、組織灌流や微小循環、種々の水分子の微視的並進運動も含まれており、これを“みかけの拡散”と呼ぶ。本来の拡散現象は方向性を持たない“等方性拡散”であるが、生体で観察される“みかけの拡散”は“不等方性拡散”であり、その方向性も重要な物理特性となっている。これは、細胞膜による自由な拡散運動の制限や、軸索原形質流などの微視的並進運動が加味されていることに由来するものであり、特に軸索による繊維性の組織構築が特徴である神経組織においては、この不等方性拡散は軸索の走行と密接に関連していると考えられている。ただし、方向性を考慮に入れた場合、拡散係数はテンソル量として扱う必要がある。しかし、その扱いには実際には煩雑な数学的演算処理操作を必要とするため、核磁気共鳴の分野においてその具体的方法はいまだ試行の段階であり、疾患例での拡散テンソルの観察は人間も実験動物も含めて過去には全く行われていないのが現状である。そこで、拡散テンソルを扱う具体的方法を確立し、臨床への応用を模索することを、本研究の目的とした。

拡散テンソルは、3次元空間における応力を表現するために9つの成分量をもつ正の実数の対称行列であらわされる。本研究では、7種類の拡散強調画像の信号強度から、各ピクセルごとに7つの連立一次関数を解くことにより、それぞれのピクセルの持つ拡散テンソルを算出した。拡散テンソルは3つの固有値と3つの固有ベクトルを持ち、固有ベクトルで構成される基本軸は、実験室座標系とは無関係で各拡散テンソルごとに独自の方向を向いている。そして固有値は、それぞれの基本軸方向の拡散係数を表しており、これにより定量的評価が可能となる。また固有値と固有ベクトルを用いて楕円体を形成することで、その拡散テンソルの持つ物理特性を視覚的に表現できるので、各ピクセルのテンソル楕円体を求め、その配置マップ図を作成した。この一連の計算処理過程は、自作のプログラムに画像信号強度の数値データを読み込んで行った。使用装置はGE社製の3テスラ磁気共鳴装置で、正常ボランティアと錐体路障害例を対象とした。

結果として得られたテンソル楕円体の配置マップ図により、神経核などの細胞体が多く存在する部分や脳脊髄液などでは、楕円体は球に近い形をしてのに対して、錐体路や交連繊維などの主として軸索で構成される部分では、その走行にそった細長い形をしてい

るのが観察された。前述のように、中枢神経系における拡散の不等方性は軸索の走行と関連していると考えられ、その起源としては、ミエリンによる軸索に直交する方向への拡散の制限や軸索原形質流が挙げられるが、この結果もまたそのことと矛盾しない。またさらに、疾患例での患側の錐体路では、楕円体が球に近い形となり、その不等方性を失っているのが観察された。このことは、拡散の不等方性が軸索の機能をも反映している可能性を示唆している。

この公开发表に際して、宮坂教授からは、細胞体を多く含む部位ではむしろ 2 番目の固有値が大きいという結果の解釈や、脊髓横断面で繊維の方向が錯綜する部分での予想される結果などについて質問があり、申請者は、拡散に関わる粘度の問題や得られる拡散テンソルがピクセル全体での値であることについて言及した。田代教授からは、パーキンソン病の黒質変性への応用の可能性などについて質問があり、申請者は、本方法の定量性を利用することについて述べた。また、阿部教授からは、脳梗塞急性期に本方法を行うことで予後の判定をすることが可能かという質問があり、申請者はその第 1 歩として、不等方性が失われ球になっていく経時的变化を今後調べていく予定であることを述べた。

この論文は、北海道医学雑誌に掲載予定であり、拡散テンソルを扱う具体的な方法を確立させ、さらに障害された錐体路における変化を観察し得たことで高く評価されており、今後の中枢神経系における微小解剖学的評価法や、軸索の機能的評価法として発展していくものとして期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。