

学 位 論 文 題 名

Magnetic resonance axonography of the rat spinal cord:postmortem effects

(ラット脊髄における磁気共鳴軸索強調画像：死後変化について)

学位論文内容の要旨

緒言：神経外科領域においては、脊髄の詳細な解剖学的構造を画像化する非侵襲的な方法が要求されている。我々が発表した光の三原色の混合則を利用した磁気共鳴画像は、生きている動物の脊髄の解剖学的構造を鮮明に描出できる。3次元非等方性コントラスト(3DAC)といわれるこの手法は、拡散テンソルに対する新しい処理アルゴリズムにより、等方成分を消去することによって、拡散テンソルから非等方拡散ベクトルを抽出することができる。このアルゴリズムは非常に簡単なプロセスで実現でき、臨床応用がすぐに可能である。必要なのは、空間の3軸について拡散強調をおこなった非等方性拡散強調画像三枚のみである。光の三原色の混合則、すなわち三原色を等量ずつ混ぜ合わせると無色になり、また、三原色の混合比率の違いが色の違いとなる特性がすなわち 3DAC 処理の二つの重要な点を解決してくれる。つまり、拡散の等方成分の消去と非等方成分のベクトル表示である。その結果できるイメージは脊髄の水平断のフルカラー表示であり、その色のスペクトルは神経線維の走行方向と密度を表す（磁気共鳴軸索強調画像、MR axonography）。この論文で、我々は心停止直後からのラットの脊髄の MR axonography の変化を追うことにより、病理学的変化に対する 3DAC の感度を検証した。三原色の混合比率を計測することにより三次元空間における非等方拡散ベクトルの変化を追跡し、脊髄の特定の部位における非等方性の経時的変化を定量的に解析した。

対象および方法：保温装置により体温を 37℃に維持され麻酔された Sprague-Dawley ラットを使用した。心停止は KCl の静脈内投与によってひきおこされ、経時的に撮像がおこなわれた。7 テスラーの磁気共鳴実験装置を使い、Stejskal-Tanner シーケンスによって空間 3 軸にそれぞれ拡散強調傾斜磁場をかけたラット頸髄の非等方拡散強調画像を得た。グレイスケールで表示されたこれら 3 つの x,y,z 軸方向の非等方拡散強調画像にそれぞれ赤、緑、青の三原色を割り当てた画像を作った。さらにこれら 3 つの三原色画像を画素子ごとに重ね合わせ一枚のフルカラー画像を作った。この際、光の三原色の混合則により三色が等量存在する部分は白く抜ける（等方成分の消去）。最後にこのフルカラー画像の白黒を反転する。こうすることによって赤、緑、青の色の強さの比率が非等方拡散ベクトルの方向を表すようにした。

結果：脊髄の正常解剖構造が良好な解像度を持って描出された。非等方成分によってカラーコードされた方向は、線維束の走行とよく一致していた。後索、前索、側索は青みを帯びて（Z 軸方

向)描出され、更に、後索の二次構造である背側皮質脊髓路、楔状束、薄束もまた良好に描出された。Rexed による灰白質の細胞層構造の区別(5、6層と1-4、7層の区別)もまた可能であった。楔状束や側索、前索の様に、生前に拡散の非等方性が強かった部分は、心停止後2時間で速やかにその非等方性を失い、心停止後4時間までにはプラトーに達した。これらの領域は完全に等方拡散には最後までならず、その非等方性をいくらか残していた。死後ごく早期には、通常の組織診断でも形態学的変化をとらえるのは困難とされており、死後2時間までに3DACによってとらえられるこの所見は、神経線維の形態学的変化よりも機能的変化を反映していると考えられた。

考察：画素子内の水分子の非等方運動は、拡散強調画像における輝度の低下をもたらすが、これは拡散強調傾斜磁場をかけた方向に依存する。このような方向依存性は、神経線維の水の非等方運動に起因しており、神経線維の走行方向の決定に役立つと言われている。厳密には、非等方性の拡散係数はスカラー量としてではなく、二階テンソル量として扱わなくてはならず、従って、神経線維束の走行方向の決定のためには拡散テンソルの厳密な計算が必要であるが、この計算プロセスは、臨床応用のためには複雑で非現実的である。3DAC法を使用することにより、光の三原色の混合理論により簡単に等方成分を消去し、非等方拡散ベクトルを抽出する事ができ、すぐに臨床応用が可能である。3DAC理論に基づいたMR axonographyは、磁気共鳴画像の一部として、非侵襲的であり容易に実現可能である。脊髄は種々の長い線維束、伝導路で構成されており、3DACによってコントラストがつきやすい組織である。この実験でも、脊髄、特に線維束、伝導路の病的変化に対する3DACの高い感度が示されており、種々の脊髄疾患に対する応用が期待される。3DACで検出された非等方性の変化が、形態的よりも機能的な神経線維の変化を反映していることを考えると、MR axonographyは、軸索の変性疾患等の描出法として期待される。この手法で観測された非等方性の原因となっているものは主に二つ考えられ、軸索流と髄鞘による制限拡散である。この拡散強調で使用した拡散時間から計算すると、一次元方向の拡散距離は12から18 μm である。軸索や樹状突起の直径は2から10 μm 程度であるから、軸索内の水分子は、軸に垂直な方向にかなりの程度拡散の制限を受けていると考えられる。軸索内の細胞内小器官は一日あたり最大400mmの速度で移動している。基質の軸索輸送は軸索流と呼ばれるこの細胞質内の水分子の運動によっておこなわれている。軸索流が拡散係数の方向依存性の原因となっている画素子内の非等方運動の代表的なものであろう。この論文で示した非等方性の経時的变化は、神経線維の非等方性の変化には二つの要素が同時に関わっている事を示唆している。心停止直後から2時間の間に起こる急激な非等方性の減衰はおそらく軸索流の変化に起因するものであり、心停止4時間後にもまだ見られる非等方性は制限拡散によるものであろう。

結論：磁気共鳴画像における3DACを利用したMR axonographyは、生きている動物の脊髄の解剖を高精度に画像化できる強力な非侵襲的手法であり、3DACはまた病的変化に対しても敏感であった。今回の実験では、少なくとも二つの独立した要因が神経線維の水分子の運動の非等方性に関与している事が示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 阿 部 弘

副 査 教 授 田 代 邦 雄

副 査 教 授 宮 坂 和 男

学 位 論 文 題 名

Magnetic resonance axonography of the rat spinal cord: postmortem effects

(ラット脊髄における磁気共鳴軸索強調画像：死後変化について)

3次元非等方性コントラスト(3DAC)と名付けた光の三原色の混合則を利用した磁気共鳴画像では、拡散テンソルに対する新しい処理アルゴリズムにより、等方成分を消去することによって、拡散テンソルから非等方拡散ベクトルを抽出することができる。光の三原色の混合則、すなわち三原色を等量づつ混ぜ合わせると無色になり、また、三原色の混合比率の違いが色の違いとなる特性がすなわち 3DAC 処理の二つの重要な点を解決してくれる。つまり、拡散の等方成分の消去と非等方成分のベクトル表示である。その結果できるイメージの色のスペクトルは神経線維の走行方向と密度を表す(磁気共鳴軸索強調画像、MR axonography)。本研究では心停止直後からのラットの脊髄の MR axonography の変化を追うことにより、病理学的変化に対する 3DAC の感度を検証した。三原色の混合比率を計測することにより三次元空間における非等方拡散ベクトルの変化を追跡し、脊髄の特定の部位における非等方性の経時的変化を定量的に解析した。7 テスラーの磁気共鳴実験装置を使い、Stejskal-Tanner シーケンスによって空間 3 軸にそれぞれ拡散強調傾斜磁場をかけたラット頸髄の非等方拡散強調画像を得た。グレイスケールで表示されたこれら 3 つの x,y,z 軸方向の非等方拡散強調画像にそれぞれ赤、緑、青の三原色を割り当てた画像を作り、画素子ごとに重ね合わせ一枚のフルカラー画像を作った。この際、三色が等量存在する部分は白く抜ける(等方成分の消去)。最後にこのフルカラー画像の白黒を反転する。こうすることによって赤、緑、青の色の強さの比率が非等方拡散ベクトルの方向を表すようにした。この結果できた画像では、脊髄の正常解剖構造が良好な解像度を持って描出された。非等方成分によってカラーコードされた方向は、線維束の走行とよく一致していた。後索、側索、前索、あるいは後索の二次構造である背側皮質脊髄路、楔状束、薄束もまた良好に描出された。Rexed による灰白質の細胞層構造の区別もまた可能であった。後索や側索、前索の様に、生前に拡散の非等方性が強かった部分は、心停止後 2 時間で速やかにその非等方性を失い、心停止後 4 時間までにはプラトーに達した。これらの領域は完全に等方拡散には最後までならず、その非等方性をいくらか残していた。死後 2 時間までに 3DAC によってとらえられるこの所見は、神経線維の

形態学的変化よりも機能的変化を反映していると考えられた。非等方性の拡散係数は厳密には、スカラー量としてではなく、二階テンソル量として扱わなくてはならず、神経線維束の走行方向の決定のためには拡散テンソルの正確な計算が必要であるが、この計算プロセスは、臨床応用のためには複雑で非現実的である。3DAC法を使用することにより、光の三原色の混合理論により簡単に等方成分を消去し、非等方拡散ベクトルを抽出する事ができる。3DACで検出された非等方性の変化が、形態的よりも機能的な神経線維の変化を反映していることを考えると、MR axonographyは、軸索の変性疾患等の描出法として期待される。この手法で観測された非等方性の原因となっているものは主に二つ考えられ、軸索流と髄鞘による制限拡散である。本研究で示した非等方性の経時的変化は、神経線維の非等方性の変化には二つの要素が関わっている事を示唆している。心停止直後から2時間の間に起こる急激な非等方性の減衰はおそらく軸索流の変化に起因するものであり、心停止4時間後にもまだ見られる非等方性は制限拡散によるものであろう。磁気共鳴画像における3DACを利用したMR axonographyは、脊髄の解剖を高精度に画像化できる強力な非侵襲的手法であり、病的変化に対してもまた敏感であった。

公開発表において、宮坂和男教授より、拡散係数の定量性に関する質問、臨床応用に際して考えられる限界につき質問があった。ついで田代邦雄教授より、運動線維と感覚線維の鑑別の可能性について、また、人間の脱髄疾患に臨床応用したとき予想される所見について質問があった。さらに阿部弘教授から、脊損ラットなどの疾患モデルを用いた実験の今後の展開につき質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自らの研究に基づく経験や過去の論文の結果を引用し、豊富な知識に基づいて明解に回答した。

本研究により、非等方拡散を利用した伝導路の精密な描出が可能となり、脊髄における非等方拡散の死後変化の詳細が明らかになった。今後本研究の成果は、人間の脳、脊髄疾患における伝導路障害の画像診断や治療効果判定のうえで、役立つものと期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、また研究者として誠実かつ熱心であり、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。