

[別紙 1]

## 論文内容の要旨

論文題目 電流印加による拡散強調磁気共鳴画像に関する研究

指導教官 上野 照剛 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 11 年 4 月入学

医学博士課程

生体物理医学専攻

氏名 山口 喜久雄

拡散強調 MRI (Magnetic Resonance Imaging) は各ピクセルの“みかけの拡散係数” (Apparent Diffusion Coefficient; ADC) を反映した画像である。しかし ADC はこれまで組織固有の値であるため、ADC を人工的に変化させて拡散強調 MRI を撮像する試みはほとんど行われてこなかった。本研究は外部電流を用いることで ADC を積極的に変化させて撮像を行い、さらにテンソルを用いて解析を行なうことで、拡散強調 MRI の新たな可能性を示した。

### 【方法および結果】

#### 1. ファントムにおける電流印加時の ADC 増加

内部に生理食塩水を充填し両端に白金電極を設置したプラスチック製のファントム

の両端から 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6 mA/cm<sup>2</sup> の直流電流をファントムの両端から印加した。拡散強調 MRI の手法を用いてファントム内の水分子の ADC を測定した。ファントムの長径方向は、0.6 mA/cm<sup>2</sup> の電流印加で ADC は 20.7 倍増加した。電流と垂直な方向、すなわちファントムの短径方向は、0.6mA/cm<sup>2</sup> の電流印加で 18.6 倍の ADC の増加を示した。

## 2. ダイポールの電流イメージング

内部に生理食塩水を充填したプラスチック製の直径 45 mm の球型ファントムの中央に電流ダイポールを設置した。電流ダイポールの先端部の間隔は 3 mm である。このファントムを用いて、5  $\mu$ A、10  $\mu$ A、20  $\mu$ A の電流を印加しながら、溶液中の電流がどのように拡散強調 MRI 上に効果をあらわすかを検討した。MPG (Motion Probing Gradient)を電流と平行に印加して拡散強調 MRI を撮像すると、5  $\mu$ A、10  $\mu$ A、20  $\mu$ A と電流を大きくしていくにしたがって画像上で信号強度の低下した部分がダイポール間に徐々に広がっていった。すなわち、電流の影響によりダイポール間で水分子の移動の促進が起こり、結果的に ADC が増加して信号強度が低下したことがわかった。電解質溶液内を流れる電流のイメージを ADC の増加として捉えることで拡散強調 MRI の手法を用いて画像化することが可能となった。

## 3. ラットの脳における電流印加効果

ファントムで認めた電流印加時の ADC 増加効果が生体組織で認められるかどうかを動物実験で検証した。大脳半球に ROI (Region of Interest)を設定し、電流印加時の信号強度の変化をカラーマップとヒストグラムで表示した。その結果、電流と平行に MPG を印加した場合、ヒストグラムのピークは左方移動したが、電流と垂直に MPG を印加した場合にはヒストグラムのピークの移動はおこらなかった。したがって、電流による脳内の ADC 増加効果は電流と平行な方向にあらわれることがわかった。

## 4. 脳の電流密度分布イメージング

電流の強さと ADC 増加の関係を利用して脳内の電流密度分布のイメージングを行なった。ラットの脳の電流印加による ADC 増加効果を MD (Mean Diffusivity) と FA

(Fractional Anisotropy)のテンソル表示を用いて定量的に解析した。電流を印加した場合の MD、FA 値から電流を印加していない場合の MD、FA 値をそれぞれ差分して subtraction 画像を作成した。subtraction MD map は電流印加による ADC の変化分を抽出しているため、電流密度分布を反映した画像であるといえる。また、subtraction FA map によって電流印加の強さに応じて、脳内の異方性が増すことを示した。

## 5. 脳梗塞領域における ADC 増加効果の応用

ナイロン糸で中大脳動脈を閉塞することによりラットの脳梗塞を人工的に作成した。傷害領域と正常領域で電流印加しながら撮像した拡散強調 MRI において信号強度がどのように変化するかを検討した。脳梗塞領域では正常領域に比べ、信号強度低下効果が少なかった。電流印加による ADC 増加の程度の差を利用して画像を取得することができた。subtraction - diffusion MRI はこれまで同定が困難であった超急性期の脳梗塞や微細な脳腫瘍を検出できる可能性がある。

### 【考察】

電流を印加することによりファントムで ADC が顕著に増加する現象を見出し、その効果を生体組織でも確認した。ファントムでは ADC 増加は電流と垂直な方向でも、電流と平行な方向を基準とした場合の 75%の増加効果を認めた。しかし、脳では電流と平行な方向のみの ADC が増加し、電流と垂直な方向の ADC はほとんど増加しなかった。

電流を印加しながらファントムの拡散強調 MRI を撮像すると不均一な信号強度をもつ断面の画像を取得できた。これらはファントム内で対流ともいべき水分子の移動が起こっていることを示している。電解質溶液に電流を印加することにより対流が生じる現象は電気化学の分野では知られていたことであるが、この対流現象を MRI の手法を用いて画像化した報告はこれまでなかった。

電流印加により水分子の移動が発生するメカニズムについて以下考察する。食塩水に電流を印加することにより電気分解が起こる。陽極では  $\text{Cl}^-$  イオンが塩素となるため、陽極付近では  $\text{Cl}^-$  イオン消費され、ファントム内で  $\text{Cl}^-$  イオンの濃度勾配が生じる。

一方、陰極では水が電気分解される。電気分解によって生じた  $\text{H}^+$  イオンは陰極に電

子を供給し、自身は水素となる。したがって、 $H^+$ イオン濃度は陰極付近で減少し、 $Cl^-$ イオンと同様ファントム内に $H^+$ イオン濃度の勾配が生じる。これらの化学的なイオン濃度勾配に重力の力学的影響が加わり、対流が発生しうると考えられる。

また、 $Na^+$ イオンと  $Cl^-$ イオンに着目すると、 $Na^+$ イオンは陰極に引き付けられ、 $Cl^-$ イオンは逆方向の陽極に引き付けられる。多くの水分子が水素結合により  $Na^+$ イオンと  $Cl^-$ イオンの周囲に結合している。電気的な力によりイオンは電極に引き付けられるが、それに伴って、周囲の水分子もイオンとともに移動することで水分子の移動が発生しうる。

生体は主に細胞間隙を電流が流れるので、生体組織で ADC が増加する主たるメカニズムは電流印加に伴う細胞間隙でのイオンの移動によると考えられる。

#### 【結論】

本研究では拡散強調 MRI の手法を用いて、電解質溶液および生体組織に電流を印加することで ADC が顕著に増加することを示した。ファントム実験とラットの脳での検討により、電流値と ADC 増加の程度には相関が認められた。

ラットの脳の電流印加効果をテンソルを用いて定量的に解析し、MD、FA 値から電流を印加していない場合の MD、FA 値をそれぞれ差分して subtraction 画像を作成した。subtraction MD map は電流印加による ADC の変化分を抽出しているため、電流密度分布を反映していると考えられた。この研究により、外部から電流を印加した場合の生体の電流密度分布を非侵襲的に画像化する手法を示した。

ラットの脳に人工的に脳硬塞を作成し、傷害領域と正常領域で電流印加により信号強度がどのように変化するかを検討した。脳硬塞領域では正常領域に比べ、信号強度低下効果が少なかった。したがって、ADC 増加の程度の差を利用して画像を取得することができた。この subtraction - diffusion MRI はこれまで MRI で検出困難であった微細な脳腫瘍や超急性期の脳硬塞の検出に応用可能である。

以上より、本研究では電流印加による拡散強調 MRI を用いることにより、生体組織の ADC 増加効果を利用した非侵襲的な脳内の電流密度分布の画像化、及び脳梗塞等により発生した障害部位の新しい検出方法を提示した。