

論文の内容の要旨

論文題目 **Magnetic Resonance Imaging and Numerical Simulations of Electric Phenomena in Living Bodies**
(生体における電氣的現象の磁気共鳴イメージングおよび数値解析に関する研究)

氏名 関野 正樹

本論文では、生体における電氣的現象の磁気共鳴イメージング(magnetic resonance imaging: MRI)および数値解析に関する新しい手法を提案する。電磁場を用いた治療におけるメカニズムの理解や、最適な治療条件の検討、電磁場の生体影響の定量的な評価のためには、生体における電氣的現象を非侵襲的に計測あるいは推定することが必要である。MRIを用いて磁場や導電率を画像化する試みはいくつか報告されているが、これらはデータ処理の煩雑さや長い測定時間、測定対象に関する制約などのため、実用化されるまでに至っていない。流体運動は、電気化学反応における重要な輸送機構であるにも関わらず、流速分布を定量的に画像化した報告はない。脳内ニューロンの電気活動の時間的、空間的な分布を測定することは、脳機能の研究において非常に重要であるが、時間分解能、空間分解能ともに優れた画像化手法はまだ確立されていない。精神疾患の治療のために行われる電気痙攣療法(electroconvulsive therapy: ECT)を、より侵襲の小さい経頭蓋的磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: TMS)で代替する試みが行われているが、両者の脳内電流分布の違いは明らかにされていない。これらの問題を解決するために、本論文では、磁場および導電率、流体運動を画像化するための、MRIを用いた新しい方法を提案し、さらに ECT および TMS における電流分布の数値解析を行った。

磁場イメージングの手法では、測定対象内の磁場の強さに比例する磁気共鳴周波数のシフトと、その結果として生じる信号低下を利用した。Bloch 方程式にもとづいて、電流および励起パルスの印加時における巨視的磁化の運動を定式化した。その式を数値的に解いて、電流が発生する磁場と画像の信号強度との関係を求めた。本手法の有効性を実験的に確認するため、主磁場 4.7 T の MRI 装置を用いて、ファントムの測定を行った。球形のファントムの中央に設置した直線状の導線に、100 mA の電流を流した場合と流さない場合について、画像を測定した。電流を流した場合は、発生する磁場により共鳴周波数のシフトが生じ、導線の周囲の信号強度が低下した。数値解析から求めた磁場と信号強度の関係を利用して、ファントム内部の磁場分布画像を得た。測定から得られた磁場分布画像は、理論的な予測値とよく一致した。本手法の実現により、測定対象内部の磁場分布を 3 次元的に画像化することが可能となった。本手法は、診断や治療を目的として生体に外部から加えら

れる電流，例えば骨の低周波電気刺激，心臓の電氣的除細動，電気痙攣療法などの画像化に応用できる。

導電率イメージングの手法では，水の拡散係数と導電率との関係を利用して，拡散テンソル MRI の信号から導電率を推定した．ラットの脳およびヒトの脳を対象として，測定を実施した．MPG (motion probing gradient) を 6 方向に加えた．拡散の速い成分は細胞外空間に由来するというモデルに基づき，b factor の増加による信号減衰から，細胞外空間の割合とその拡散係数を推定した．イオン伝導における静電気力と粘性抵抗の釣り合いの式および Stokes-Einstein の式を用いて，細胞外空間の導電率を求め，さらに細胞外空間の割合による補正を行って，組織の実効的な導電率を計算した．導電率異方性の高い領域は，白質中に多く認められた．大脳皮質，脳梁，錐体路に置いた関心領域において，MC はそれぞれ $0.10 \pm 0.03 \text{ S m}^{-1}$ ， $0.12 \pm 0.02 \text{ S m}^{-1}$ ， $0.08 \pm 0.01 \text{ S m}^{-1}$ であり，AI (anisotropy index) はそれぞれ 0.07 ± 0.03 ， 0.60 ± 0.07 ， 0.65 ± 0.05 であった．脳梁および錐体路は大脳皮質に比べて高い導電率異方性を示した．推定されたヒトの脳の導電率は，組織を切り出して直接的に測定した結果とよく一致した．生体組織の導電率を得るために，従来は，目的とする臓器あるいは組織の中の一点を切り出して導電率を決定し，その値で臓器や組織の全体を代表させるという方法がとられていた．しかし，この方法は非一様な導電率を持つ組織(例えば脳の白質)には必ずしも適用できなかつた．本研究で提案された手法により，異方性を持った導電率の組織内での分布を画像化することが，初めて可能になった．

電気化学反応に伴う流体運動の測定を，pulsed-gradient spin-echo (PGSE) 法および time-of-flight 法を利用して行った．円柱形反応槽に 0.1 M ZnSO_4 水溶液を満たし， $500 \mu\text{A cm}^{-2}$ の直流電流を印加した．q gradient を最大 $1.1 \times 10^2 \text{ mm}^{-1}$ まで印加し，q gradient のパルス間隔 $\Delta = 45 \text{ ms}$ における流体の変位の確率分布(average propagator)を求めた．対流運動が生じた場合は，対流によるスピンの輸送のため，average propagator の半値幅が広がった．円柱軸方向について，対流が生じていない場合と生じている場合の半値幅は，それぞれ $(8.5 \pm 1.3) \times 10^{-2} \text{ mm}$ ， $(4.1 \pm 0.3) \times 10^{-2} \text{ mm}$ であった．さらに，流速の各方向成分を磁気共鳴信号の位相変化から計算し，流速分布画像を得た．円柱軸方向の流速の最大値は 2.9 mm s^{-1} であった．続いて，生理食塩水のファントムに電流を流した場合の対流を，time-of-flight 法により測定した．円柱形反応槽に生理食塩水を満たし，両端に白金電極を置いた．円柱軸が水平になるように MRI 装置に置き，電流を 1.0 mA cm^{-2} まで加えた．流れが生じた領域は，スライス面への不飽和スピンの流入のため，画像の信号強度が増加した．電流 1.0 mA cm^{-2} における最大流速は 0.85 cm s^{-1} であった．これらの手法の実現により，流体運動に影響を与えることなく，速度分布を 3 次元的に画像化することが可能になった．電気化学反応において，流体運動は反応速度に大きな影響を与える．本手法は，電気化学反応系における輸送現象の評価に応用が可能である．

ラットの脳を対象として、ニューロンの電気活動に由来する微弱な磁場の検出を試みた。一对の白金線電極を、坐骨神経上に 4 mm の間隔で置き、電気刺激を加えた。大脳皮質体性感覚野と交わるように厚さ 2 mm のスライスを設定し、T2*強調画像を測定した。励起パルスの印加を、電気刺激と同時、30 ms 後、60 ms 後、90 ms 後、・・・270 ms 後と 10 段階に変化させた。左の体性感覚野では、刺激時の信号強度と非刺激時の信号強度との間に、ほとんど差が認められなかった。右の体性感覚野では、刺激時の信号強度が、非刺激時の信号強度に比べて大きかった。これは、右の体性感覚野の活動に由来する、BOLD 効果による信号の増加である。右の体性感覚野において、刺激後 0~30 ms の信号強度が一時的に減少した。検出感度の理論的な予測から、ラットの脳に発生する 10^{-10} T またはそれ以下の磁場まで検出が可能であると予測される。したがって、右の体性感覚野において刺激後 0~30 ms に認められた信号の低下は、ニューロンの電気活動に由来するものであると考えて矛盾はない。脳内ニューロンの電気活動の時間的、空間的な分布を測定することは、脳機能の研究において重要である。従来の方法を使って、例えば機能的 MRI から得た空間的な情報と、脳磁図から得た時間的な情報を組み合わせたとしても、活動部位が刻々と移り変わっていく様子を完全に画像化することはできなかった。本手法により、脳活動のダイナミックな変化を画像化することが初めて可能になった。

ECT および TMS の数値解析は、単純化した 3 層モデルおよび詳細なモデルの 2 種類を用いて行った。3 層モデルは MRI をもとに作成し、導電率の異なる脳、頭蓋、頭皮の 3 層から構成した。ECT のモデルでは一对の電極間に 100 V の電圧を与えた。TMS のモデルでは直径 6 cm の 8 字コイルを頭頂に置き、コイルに 3.0 kA、4.2 kHz の交流電流を流した。ECT では頭蓋の持つ大きな抵抗のため、電流は大部分が頭皮を伝わって流れ、脳内では小さい電流密度で広範囲に分布した。脳内の最大電流密度は 234 A m^{-2} であった。TMS は頭蓋の影響を受けず、脳内に効率的に渦電流を誘導した。脳内の最大電流密度は 322 A m^{-2} であり、ECT と同程度の電流が脳内に誘導された。続いて、詳細な頭部モデルを用いて、ECT に近い電流分布を与えるような、TMS の条件を求めた。モデルの空間分解能は 4 mm であり、各点が 24 種類の組織に分類された。TMS は直径 50 mm、75 mm、100 mm の 8 字コイルにて行った。コイル位置を頭頂から前頭へ向けて移動させた。ECT と TMS における電流分布の差を評価するための関数を定義した。この関数に最小値を与えるような TMS の条件を求めた。今回計算した条件の中では、直径 100 mm のコイルに電流 87 kA を加えた場合に最適な結果が得られた。これらの解析により、電気痙攣療法と経頭蓋的磁気刺激における電流分布の相違が、初めて明らかになった。また、精神疾患の治療に適した磁気刺激の条件が決定された。

以上の結果から、生体における電氣的現象の理解や電磁場の医療応用を目的とした諸研究

に、特に手法面での前進がもたらされた。