

氏名(本籍)	くまがいの 熊谷 恵(青森県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2943号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	脳 Functional MRI における Mn^{2+} コントラスト法の改良
主査	筑波大学教授 医学博士 坂井 悠二
副査	筑波大学教授 医学博士 能勢 忠男
副査	筑波大学助教授 理学博士 照井 直人
副査	筑波大学講師 医学博士 大越 教夫

論文の内容の要旨

(目的)

現在、脳機能測定には、Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) 法による脳機能MRIが広く用いられている。これは、脳賦活に伴うデオキシヘモグロビンの単位体積あたりの量変化を内因性造影剤として利用するため非侵襲的である。しかし、デオキシヘモグロビンの量変化を測定しているということは、測定対象が神経活動自体ではないことを意味する。それに対し、1997年にLinらにより Mn^{2+} を造影剤として用いる脳機能MRI法を発表された。この方法は、 Mn^{2+} が生体内で Ca^{2+} アゴニストとして働くことを利用している。神経興奮により脱分極がおこり、細胞外の Ca^{2+} が細胞内に流入し細胞内の Ca^{2+} 濃度が上昇すると、神経伝達物質が放出され興奮が伝搬される。このとき、常磁性体の Mn^{2+} が Ca^{2+} とともに神経細胞内に流入すると、その部位の水の T_1 は短縮する。つまり、興奮により Ca^{2+} とともに Mn^{2+} が流入した神経細胞集団のみが T_1 強調画像においてエンハンスされるので、BOLD法と異なり、神経活動の結果そのものを測定することになる。しかし、毒性を有する Mn^{2+} を投与しなければならない。そこで Mn^{2+} 減量モデルの構築を目的に実験を行うとともに、各種神経伝達物質の投与により、本手法の神経薬理的 fMRI としての利用も試みた。

(対象と方法)

雄 Wistar 種ラット ($n=24$) を用い、ハロタン麻酔下で右総頸動脈-内頸動脈間にバイパスを設置した。賦活試験は α クロラロース 30mg/kg + ウレタン 300mg/kg (腹腔内投与) による麻酔下で行った。60mM 塩化マグネシウム溶液を 1.4ml/h で①血液脳関門 (BBB) を開いた後に10分間注入、あるいは②BBBを開く前後に6分間ずつ注入、のいずれかの方法で投与した。 Mn^{2+} は、傷害されていないBBBを通過できないので、25%マンニトール液 5ml/kg をバイパスから投与し、右大脳半球のBBBを選択的に開いた。 Mn^{2+} 投与後に、バイパスから右大脳半球へグルタミン酸 ($n=14$) または N-Methyl-D-Aspartic acid (NMDA) ($n=4$) を投与し、脳を賦活した。コントロールとして生理食塩水を投与した ($n=10$)。MRI撮像には、2.35テスラ水平ボア磁石を用い、 T_1 強調の冠状断像をスピエンコー法で撮像した (TR/TE300/13ms)。脳賦活の前後で撮像した画像の引き算により、賦活による信号増加分を抽出した。また、preliminary な段階ではあるが、上述の神経伝達物質以外にドーパミン $21\ \mu\text{mol}$ 、ノルアドレナリン $0.12\ \mu\text{mol}$ 、アセチルコリン $22\ \mu\text{mol}$ 、セロトニン $19\ \mu\text{mol}$ の投与も行った。この4種類に関しては、 Mn^{2+}

減量モデル構築のための実験と並行して行われており、 Mn^{2+} 投与量・麻酔量・MRI撮像条件は、一部異なった。

(結果)

T_1 強調画像で、グルタミン酸およびNMDAによる賦活をうけて、BBBを開いて Mn^{2+} を投与した右大脳全体がエンハンスされた。右大脳皮質の信号増加率は40～50%であった。このとき、左半球の信号変化はほとんどなかった。一方、生理食塩水投与の場合には、左右半球とも脳内の信号は変化しなかった。賦活前後の画像の引き算により、賦活によって増加した信号分だけ抽出することができた。ドーパミンやセロトニンの投与では、グルタミン酸による賦活の結果とは異なるエンハンス像が得られた。ノルアドレナリンやアセチルコリンの投与では、信号増加はなかった。

(考察)

Mn^{2+} コントラスト法は、 Ca^{2+} の細胞内流入という生理学的事象を直接的に画像化できる点で優れている。 Mn^{2+} を頸動脈から直接脳に投与することで減量に成功し、原法の1/10以下の投与量でも、薬物による脳機能賦活画像が得られることが確認された。信号変化は原法に比べると小さかったが、十分判別可能であった。グルタミン酸レセプターアゴニスト以外の神経伝達物質による賦活試験では、投与する薬物により特徴的なエンハンス像が得られた。エンハンス像の違いは、その神経伝達物質の Ca^{2+} チャネルへの関与の有無による差であると考えられた。新たに構築された Mn^{2+} 減量モデルは、薬物を用いた脳機能賦活による脳機能MRIが実施可能であることを示した。

審 査 の 結 果 の 要 旨

(批評)

現在広く脳functional MRIに用いられるBOLD法には、信号変化が少なく、かつ局所血液量の増加が直接的に脳の賦活を示すものでないなどの難点がある。 Mn^{2+} をコントラスト源とし、神経賦活部位の Ca^{2+} 動態を見ることにより、脳機能の局在を画像化したLinの報告に基づき、毒性のある Mn^{2+} 使用量を減らし、より安全性を高めた実験系の確立を目指して行われた本研究は、右頸動脈-内頸動脈内バイパスの設置などにより、原法に比し1/10以下の Mn^{2+} の投与量で、差分法を用いた信号変化をMR画像上に描出できる系がつくられた。実験条件の設定に多くの時間を費やしたため、マニトールにて血液脳関門を開くことによりグルタミン酸およびNMDA賦活により全脳のグルタミン酸レセプター分布の画像化には成功したが、より狭い局在性分布を示すレセプターの描出や脳機能画像と呼べる事例の明確な呈示は今後に残された。BOLD法以外の広義のfunctional MRI像を、より少量の Mn^{2+} 投与で可能な系をつくった労作ではあるが、有用性の証明は今後に残され、ヒトへの応用には多くの困難が予想される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。