

氏名(本籍地)	大竹 陽介
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	博甲第 7252 号
学位授与年月日	平成 27 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	数理物質科学研究科
学位論文題目	

9.4 T 縦型超伝導磁石を用いた MR microscope の開発とヒト胚子標本の NMR パラメタ計測

主査	筑波大学教授	理学博士	巨瀬勝美
副査	筑波大学教授	理学博士	高田義久
副査	筑波大学講師	博士(理学)	渡辺紀生
副査	筑波大学助教	博士(工学)	寺田康彦

論 文 の 要 旨

ヒトの発生学や遺伝学の研究を目的としたヒト胚子標本が、これまで、世界各地で収集されてきた。その質量ともに最大のコレクションが、1961年から1974年にかけて国内で組織的に収集され、現在は京都大学に所蔵されている数万体の京都ヒト胚子コレクションである。これらの標本は、今後、二度と得ることができない極めて貴重なものであり、その解析に関しては、標本に損傷を与えない計測手法である MR microscopy が非常に有望である。

このような状況で、1999年、京都大学と筑波大学で胚子標本を MR microscope を用いて三次元撮像し、三次元解剖学構造データベースを作成するための共同研究がスタートした。この研究においては、大量の標本を効率良く撮像する必要性から、超並列型 MR microscope が提案され、静磁場強度 2.35T、ボア径 40cm の横型超伝導磁石を用いた超並列型 MR microscope が開発され、これによって、2003年から2005年にかけて、1204体のヒト胚子標本の三次元撮像(128×128×256画素、スピノエコーT₁強調像)が行われた。

上記のヒト胚子標本は、主にブアン溶液(ピクリン酸、ホルマリン、酢酸の混合液)で化学固定され、その後、ホルマリン水溶液中で長期間保存されたものであり、撮像は、NMR 試料管の中で保存液に浸された状態で行われる。よって、この標本の撮像では、胚子標本そのもののプロトンからの NMR 信号ではなく、標本に染み込んだ水溶液のプロトンからの信号が計測されている。ところが、標本のプロトンを観測していないにもかかわらず、胚子の解剖学的構造が、染みこんだ水溶液のプロトンの MR 画像コントラストとして明瞭に描出されている。すなわち、この現象は、標本に染み込んだホルマリン水溶液のプロトンの核磁気緩和時間が、標本のタンパク質高分子などから大きな影響を受けていることを示している。よって、胚子標本の撮像においては、この状況を十分に考慮する必要がある。

さて、これまでに行われたヒト胚子標本の MR microscopy には、以下のような問題点があった。まず、

Matsuda らによって行われた 1,204 体の標本の計測では、マトリクスサイズが $128 \times 128 \times 256$ 画素、パルスシーケンスがスピンエコー T_1 強調法に限られていたため、空間分解能が限られ、緩和時間に関する情報も限られていた。また、その後 Otake らによって 9.4T で行われた $256 \times 256 \times 512$ 画素の計測では、勾配エコー法だけが使われており、緩和時間などの NMR パラメタに関する情報が限られていた。

本研究では、以上の状況を踏まえ、(1)緩和時間 (T_1 , T_2) や分子拡散テンソルなどの NMR パラメタの定量計測が可能な MR microscope を開発する、(2)ヒト胚子の発達段階にしたがって、複数の標本に関して NMR パラメタ分布の変化を計測し、NMR パラメタの決定要因を考察すると共に、高分解能解剖学的構造データベース構築のための最適なパルスシーケンスを決定する、という2点を研究の目的とした。

MR microscope には、9.4T、室温開口径 54mm の NMR 分光計用縦型超伝導磁石 (JASTEC 製) を用い、二次シムコイル、銅の無垢棒の切削による三軸勾配磁場コイル (外径 39mm, 内径 32mm), 3 種類のサイズの異なる 8 エlementバードケージコイル (直径 19.5mm \times 長さ 36mm, 直径 19.5mm \times 長さ 16mm, 直径 16mm \times 長さ 25mm) を開発した。また、デジタルトランシーバー (エム・アール・テクノロジー製, 受信デジタル分解能 16bit@60MHz) を導入した。

このシステムを評価するために、RF コイルの感度分布比較 (バードケージコイルと鞍型コイル) を水ファントム (直径 14mm, 長さ 30mm) とヒト胚子標本 (CS23) を用いて計測し、受信系のダイナミックレンジ (DR) を、ヒト胚子標本を用いて計測した。その結果、開発したバードケージコイルは、従来型の鞍型コイルに比べて 20% 程度高周波磁場の均一性が向上したことを確認した。また、DR に関しては、80dB 以上確保されており、 $256 \times 256 \times 512$ 画素の撮像に十分であることを確認した。

以上のように開発したシステムにおいて、CS18~CS23 の胚子標本を対象に、 T_1 強調 3D スピンエコー撮像 (TR=200ms, TE=12ms), T_2 強調 3D スピンエコー撮像 (TR=800ms, TE=18ms, 24ms, 36ms), プロトン密度強調 3D スピンエコー撮像 (TR=800ms, TE=12ms), T_2^* 強調 3D グラジエントエコー撮像 (TR=200ms, TE=6ms, 8ms, 10ms) を行った。いずれも、画素数は $256 \times 256 \times 512$ 画素、画素サイズは $(60\mu\text{m})^3$ とし、信号積算回数 (NEX) は 1~3 とした。そして、これらの画像より、 T_1 分布画像、 T_2 分布画像、プロトン密度 (PD) 分布画像を計算により求めた。また、CS23 に関しては、6 種類の拡散テンソル強調画像 (TR=1200ms, TE=32ms, 2NEX, $128 \times 128 \times 256$ 画素, $(120\mu\text{m})^3$ 画素) を撮像し、平均拡散係数 (MD) 分布画像と拡散異方性 (FA) 分布画像を求めた。

以上のように得られた画像から、(1) T_1 分布画像と T_2 分布画像は酷似している、(2) T_1 および T_2 分布画像と MD 分布画像も酷似している、(3)組織境界や線維質の組織では FA が高値を示す、(4)PD 分布画像は、標本の部位において、保存液の部分の約 1/3 のほぼ均一な画素強度を示す、(5)各部位の T_1 , T_2 は CS18~CS23 であまり変化しない、(6)胚子標本の部分の MD は保存液の MD の約 60% である、(7)解剖学的構造の描出には T_1 強調画像 (スピンエコー法およびグラジエントエコー法) が適しており、その最適コントラストノイズ比が得られる TR は 200ms 程度である、という結果が得られた。

以上の結果より、(1)本研究で開発した MR microscope は、ヒト胚子標本の NMR パラメタ計測に十分な性能を有する、(2)ヒト胚子標本の NMR パラメタは、肝臓を除き細胞の密度によって決定され、保存液の存在する空隙の大きさの僅かな違いによって変化し、それによって画像コントラストが決定される、(3)解剖学的構造の計測には、9.4T においては、TR=200ms の T_1 強調画像 (スピンエコーおよびグラジエントエコー) を使用するのが望ましい、と結論した。

審 査 の 要 旨

〔批評〕

発表では、研究の歴史的背景の紹介から始まり、装置構成や、各ユニットの説明、そして撮像方法や撮像結果などが、理路整然と順に述べられた。そして、この研究によって、初めて明らかになった事実もあった。また、質疑に関しても、明快な回答があった。

〔最終試験結果〕

平成27年2月19日、数理物質科学研究科学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。