

平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

◆ 記入に当たっては、「平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書記入要領」を参照してください。

ローマ字		NAKADA TSUTOMU					
①研究代表者氏名		中田 力		②所属研究機関・部局・職 新潟大学・脳研究所・教授			
③研究課題名	和文	7テスラ磁気共鳴装置による高分解臨床画像の開発					
	英文	High-resolution Clinical Imaging on 7.0T MR system					
④研究経費		平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	総合計
18年度以降は内約額 金額単位：千円		18,100	16,700	19,700	19,700	19,900	94,100
⑤研究組織（研究代表者及び研究分担者） *平成18年3月31日現在							
氏名	所属研究機関・部	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）				
中田 力	新潟大学・脳研究所・教授	磁気共鳴学 脳神経学	研究全体の企画・検索・統括				
西澤 正豊	新潟大学・脳研究所・教授	神経内科学 分子生物学	神経内科臨床症例				
藤井 幸彦	新潟大学・脳研究所・助教授	脳神経外科学	脳神経外科臨床症例				
鈴木 清隆	新潟大学・脳研究所・助教授	磁気共鳴学 情報工学 磁気共鳴学	画像処理アルゴリズムの開発				
Ingrid L. Kwee	カリフォルニア大学・教授	脳神経学	臨床画像評価				
Robert T. Knight	カリフォルニア大学・教授	認知神経科学	臨床画像評価				
⑥当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）							
<p>すべての医学研究の目的は、より良き医療への貢献に集約される。医療の原点は診断学にあり、古来、医師たちは、より負担の少ない、それでも、信頼性の高い診断法の確立に、多大なる努力を払ってきた。20世紀に登場した、磁気共鳴画像（MRI）は、脳神経診断学に革命的な変革を齎し、構造のみならず機能までも映し出す、究極の臨床画像法を確立しつつある。理論上、MRで到達可能な空間分解能の最小値は4μであり、従って、MR画像学の最終ゴールは、顕微鏡レベルの臨床画像を提供することにある。この、MR microscopyと呼ばれる手法は、小動物、切り出された組織での施行は可能であることは理解されているが、ヒトを対象として、それも、撮像条件の極めて厳しい臨床の場において施行することは、不可能に近い。しかし、臨床診断に必要な情報は、解剖学的解像度（anatomical resolution）で決定される要素であり、それが、空間分解能（spatial resolution）、コントラスト分解能（contrast resolution）、生理学的分解能（physiological resolution）の複合効果であることを思い出せば、検出すべき対象を絞り、その組織特性を利用しながら、それぞれの病態に特化した、それぞれの画像法を開発することにより、組織標本解析に匹敵する解剖学的分解能を、臨床の場で達成することも可能であることが理解される。本申請者の主催するチームは、世界でも数の少ない、装置開発と医療実践とを同時に行うことのできるMRの専門家集団として、常に、ヒトを直接対象とし、臨床への直接的な還元を目的とする研究を続けて来た。本研究はMR技術の最終兵器として登場した7T装置をbaseとして、targetとする病態に特化したhardwareおよびalgorithmの開発を行い、臨床診断に必須の組織病変の検出を可能とする臨床画像法の確立を目的としている。</p>							

⑦これまでの研究経過（研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。）

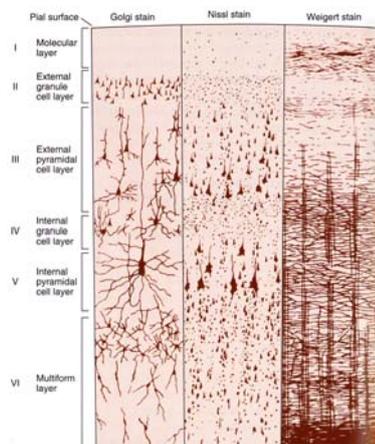
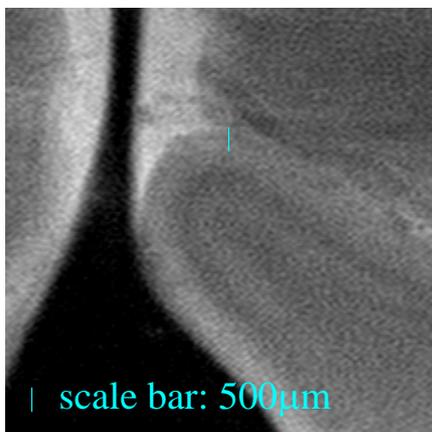
技術開発

初年度である平成 16 年度は、まず、技術的なインフラ整備に主眼が置かれた。hardware 整備においては、7T に特化した circuitry を持つ RF coil の導入と、gradient driver の改良を行った。Software 対策としては、3T 装置 platform の 7T 装置への移植を行った。画像評価のための virtual laboratory のインフラ整備は、平行して遂行している Oracle を base とする多目的医療 data base system 構築 (Digital Medicine) との有機的連携を図り、CPU の増設にともない、vector contrast および、informatics base の画像処理の高速化を実現した。これらのインフラを活用することにより、anatomical resolution として、normal volunteer で $98 \mu\text{m} \times 98 \mu\text{m} \times 5 \text{mm}$ の submicro 画像まで到達し得た。平成 17 年度は、hardware において多チャンネル phased array RF receiver coil (右図) を開発、導入することに成功した。これにより、spatial resolution を $49 \mu\text{m} \times 49 \mu\text{m} \times 2 \text{mm}$ まで落とすことに成功し、かつ、300MHz にも達する 7T 磁気共鳴装置における共鳴周波数の特性より、人用超高磁場 MRI では安定した撮像が困難と考えられていた脳深部の submicro 画像の撮影もなし得ている (後述)。これらの技術的成果は、MRI 装置開発における leading 学会である国際磁気共鳴学会 (ISMRM) において、順次、報告を行っている (⑨参照)。



臨床画像の実践

臨床検索の実践として、平成 16 年度は、7T 装置への移行による解剖学的解像度の micro 化を念頭に入れ、3T 装置を base とした、微細構造検索が進められた。具体的には、hippocampus CA1 の delayed neuronal loss、精神科疾患における前頭葉 connectivity analysis、神経内科領域の変性疾患の connectivity analysis (Multiple System Atrophy, Spino-Cerebellar Degeneration)、を対象とした解析を行った。平成 17 年度は Alzheimer 病に target を絞った技術開発をすすめた。Knock out mouse の研究から、Alzheimer 病の老人班の摘出には、 $80 \mu\text{m} \times 80 \mu\text{m} \times 200 \mu\text{m}$ の spatial resolution が必要なことが理解されている。平成 17 年度は、直接ヒトを対象とした検索で、この spatial resolution に到達することを目標に、様々な技術開発がなされた。具体的には、多チャンネル phased array RF receiver coil の開発導入 (上述)、極小サイズの FOV に対応可能な anti-aliasing algorithm の開発、導入を行い、現在までに、 $49 \mu\text{m} \times 49 \mu\text{m} \times 2 \text{mm}$ の spatial resolution を獲得することに成功している。また、低 SAR 値を実現するための 7T に適合した tailored RF pulse の導入を達成し、7T では不可能であると思われていた脳深部の multiple slice 撮像に成功している (後述)。来年度に開始予定の Alzheimer 病患者における臨床 trial を前に、現在、様々な臨床例での microscopy の実践撮像を進めている。

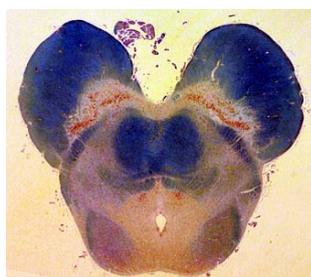
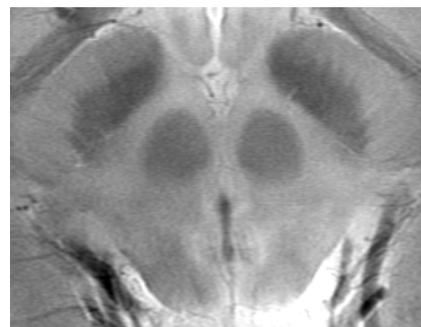


500 μm

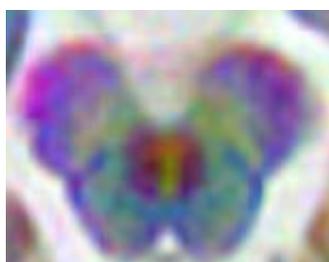
⑧特記事項 (これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。)

深部構造の微細画像

これまで、300MHz という 7T の磁気共鳴周波数の高周波数特性により、安定した撮像が困難と考えられていた脳深部（脳幹部、中脳）の T2R submicro 画像（解像度 $98\mu\text{m}$ ）の撮影に成功した（右図）。これは、Alzheimer 病における老人斑検出と同等に最大限の努力を払っている target である、Parkinson 病における substantia nigra zona compact の neuron 定量法の開発に向けて、大きな一歩を踏み出したことを意味する。3T 装置ですでに完成している 3DAC PROPELLER が与える微細構造画像（下図）を考慮すれば、7T への 3DAC 導入により、目標達成が射程距離に入ったことを物語っている。



Histology



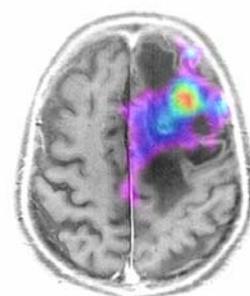
3DAC PROPELLER

現時点で空間解像度 $50\mu\text{m}$ を切った大脳皮質画像（前述）と、この深部構造画像との組み合わせにより、これまで詳細な画像診断の対照となっていなかった疾患、例えば、ALS などの症例で、客観的な脳神経機能の定量解析が可能となる。その応用を種々の臨床症例で検討するための実践段階に移行するために、現在、撮像法の安定化、routine 化を目指して、微調節が続けられている。

MRI Molecular Imaging

微細構造画像（MR microscopy）の完成後に MRI 技術が目指すものは、MRI を用いた molecular imaging である。四半世紀以前のことであるので、先駆者の業績を余り評価しない現在の研究者の間ではあまり良く知られていないが、MRI を用いた世界で最初の molecular imaging は、本申請者によって報告された glucose metabolic imaging であった。（Nakada T, Kwee IL. Heterogeneity of regional cerebral glucose metabolism demonstrated in situ by ^{19}F FDG NMR rotating frame zeugmatography: One dimensional chemical shift imaging of normal and gliosarcoma implanted brain. Magn Reson Imaging 1987;5:259-266.）以来、本申請者は、MRI による構造、機能、代謝のすべてにおける臨床画像の確立を目指して、研究を進めている。本申請のメインテーマは MR microscopy に匹敵する臨床画像の構築であるが、これは同時に、臨床応用の可能な MRI molecular imaging 開発の布石ともなっている。構造画像開発同様、MRI 技術の開発は、更なる S/N を必須とする段階までは、更に高い磁場強度の装置への移行を行わない。Molecular imaging でも然りで、現在、3T 装置を用いた metabolite mapping の臨床化を進めている。Choline 画像は腫瘍診断に、NAA 画像は、neuron density を間接的に示す画像法として重要であり、現在、その high resolution 化を行っている（右図）。

Molecular imaging の 7T 化は、本申請者が 1980 年代初頭から求めていた、high resolution metabolic imaging の臨床化に迫るものである。しかし、それには、更なる detection sensitivity の向上が必須であり、現在、hyperpolarization 技術の導入に向け、基礎実験を進めている。その詳細は省くが、 ^{13}C 、 ^{19}F などを利用した metabolic imaging を microscopic level で可能とする技術である。その第一歩として、動物用小型 7T 装置の導入による、動物実験を開始する。



腫瘍の Choline 画像



認知症の NAA 画像

⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

英文論文

- Nakada T., Kwee I. L., Fujii Y., Knight R. T. High-field, T2 reversed MR imaging of the hippocampus in transient global amnesia. *Neurology* 2005;64:1170-1174.
- Nakada T., Nabetani A, Kabasawa H, Nozaki A, Matsuzawa H. The passage to human MR microscopy: A progress report from Niigata on April 2005. *Magn Reson Med Sci* 2005;4: 83-87.
- Itoh K, Fujii Y, Kwee IL, Nakada T. MT+/V5 Activation without Conscious Motion Perception: A High-Field fMRI Study. *Magn Reson Med Sci.* 2005;4:69-74.
- Kitamura H, Matsuzawa H, Shioiri T, Someya T, Kwee IL, Nakada T. Diffusion tensor analysis in chronic schizophrenia A preliminary study on a high-field (3.0T) system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;255:313-318.
- Matsuzawa H, Nakayama N, Kwee IL, Nakada T. Isotropic component trace analysis. *J Neuroimaging.* 2005;15:233-239.
- Itoh K, Suwazono S, Arao H, Miyazaki K, Nakada T. Electrophysiological Correlates of Absolute Pitch and Relative Pitch. *Cereb Cortex.* 2005;15: 760-769.
- Sorimachi T, Fujii Y, Tsuchiya N, Nashimoto T, Saito M, Morita K, Ito Y, Tanaka R. Blood pressure in the artery distal to an intraarterial embolus during thrombolytic therapy for occlusion of a major artery: a predictor of cerebral infarction following good recanalization. *J Neurosurg.* 2005;102:870-878.
- Ishikawa A, Piao YS, Miyashita A, Kuwano R, Onodera O, Ohtake H, Suzuki M, Nishizawa M, Takahashi H. A mutant PSEN1 causes dementia with Lewy bodies and variant Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2005;57:429-34.
- Tan CF, Piao YS, Kakita A, Yamada M, Takano H, Tanaka M, Mano A, Makino K, Nishizawa M, Wakabayashi K, Takahashi H. Frontotemporal dementia with co-occurrence of astrocytic plaques and tufted astrocytes, and severe degeneration of the cerebral white matter: a variant of corticobasal degeneration? *Acta Neuropathol* 2005;109:329-338.
- Morita K, Matsuzawa H, Fujii Y, Tanaka R, Kwee IL, Nakada T. Diffusion tensor analysis of peritumoral edema using lambda chart analysis indicative of the heterogeneity of the microstructure within edema. *J Neurosurg.* 2005;102:336-341.
- Sorimachi T, Fujii Y, Tsuchiya N, Nashimoto T, Harada A, Ito Y, Tanaka R. Recanalization by mechanical embolus disruption during intra-arterial thrombolysis in the carotid territory. *Am J Neuroradiol.* 2004;25:1391-1402.
- Kanazawa M, Shimohata T, Terajima K, Onodera O, Tanaka K, Tsuji S, Okamoto K, Nishizawa M. Quantitative evaluation of brainstem involvement in multiple system atrophy by diffusion-weighted MR imaging. *J Neurol.* 2004;251:1121-1124.
- Nakada T., Fujii Y, Kwee IL. Coerced training of the non-dominant hand resulting in cortical reorganization: A high-field functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg.* 2004;101:310-313.
- Huang K, Itoh K, Suwazono S, Nakada T. Electrophysiological correlates of grapheme-phoneme conversion. *Neurosci Lett.* 2004;366:254-258.
- Nakayama T, Fujii Y, Suzuki K, Kanazawa I, Nakada T. The primary motor area for voluntary diaphragmatic motion identified by high field fMRI. *J Neurol* 2004;251: 730-735.
- Nakada T. Brain Chip: A Hypothesis. *Magn Resonance Med Sci* 2004;3: 51-63.
- Sorimachi T, Fujii Y, Tsuchiya N, Saito M. Striatal hyperintensity on T1-weighted magnetic resonance images and high-density signal on CT scans obtained in patients with hyperglycemia and no involuntary movement. Report of two cases. *J Neurosurg.* 2004;101:343-346.
- Nakayama T, Fujii Y, Suzuki K, Kanazawa I, Nakada T. The primary motor area for voluntary diaphragmatic motion identified by high field fMRI. *J Neurol.* 2004;251:730-735.

⑨研究成果の発表状況（続き）（この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（掲載が確定しているものを含む。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。）

- Kimura T, Sako K, Tanaka K, Gotoh T, Yoshida H, Aburano T, Tanaka T, Arai H, Nakada T. Evaluation of the response of metastatic brain tumors to stereotactic radiosurgery by proton magnetic resonance spectroscopy, 201TlCl single-photon emission computerized tomography, and gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. J Neurosurg. 2004; 100:835-841.
- Ohtake H, Shimohata T, Terajima K, Kimura T, Jo R, Kaseda R, Iizuka O, Takano M, Akaiwa Y, Goto H, Kobayashi H, Sugai T, Muratake T, Hosoki T, Shioiri T, Okamoto K, Onodera O, Tanaka K, Someya T, Nakada T, Tsuji S. Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter with a missense mutation in EIF2B5. Neurology 2004;62:1601-1603.

国際学会

- Nakada T. MR microscopy and *in vivo* clinical neuropathology. 58th Annual Meeting of American Academy of Neurology, San Diego, CA, April 2006 (Accepted)
- Nakada T, Kwee IL. Human specific organization of the motor cortex determined by high-field fMRI ICS analysis. 58th Annual Meeting of American Academy of Neurology, San Diego, CA, April 2006 (Accepted)
- Nabetani A, McKinnon G, Nakada T. Performance comparison with 15cm long and 23cm long birdcage coil on 7T. International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 14th Scientific Meeting, Seattle, WA, May 2006 (Accepted)
- Kabasawa H, Nabetani A, Matsuzawa H, Nakada T. Imaging optimization for in-vivo human micro imaging at 7T. International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 14th Scientific Meeting, Seattle, WA, May, 2006 (Accepted)
- Terumitsu M, Fujii Y, Kwee IL, Nakada T. Reduced synchronicity of primary motor cortices in persistent developmental stuttering. 2005 Annual Meeting of Society for Neuroscience. Washington, DC, Nov 2005.
- Yamada K, Matsuzawa H, Fujii Y, Kwee IL, Nakada T. Brain developmental abnormalities in Prader-Willi syndrome detected by diffusion tensor imaging. 2005 Annual Meeting of Society for Neuroscience. Washington, DC, Nov 2005.
- Nakada T. Staff of Ailanthus. Keynote Lecture of The National Institute of Radiological Sciences (NIRS) International Symposium: Present Status and Future Trends of Ultra-high Magnetic Field MRI, Tokyo, Oct 2005
- Nabetani A, Watkins RD, Beranek GM, Nakada T. 8 Channel Multi-coils and Transmit Coil with Dynamic Disabling Switches for 7T Head Imaging. 13th Scientific Meeting, Miami, MI, May 2005
- Nakada T. Clinical Application of High-field MRI: In search of a better anatomical resolution. Workshop of High-field MRI, Tsukuba, May 2004
- Nakada T, Kwee IL. Role of dual representation of digits in human primary motor cortex. 2004 Annual Meeting of Society for Neuroscience. San Diego, CA, Nov 2004.
- Terumitsu M, Fujii Y, Suzuki K, Kwee IL, Nakada T. Primary motor cortex of dominant hemisphere shows greater functional differentiation for speech production. 2004 Annual Meeting of Society for Neuroscience. San Diego, CA, Nov 2004.
- Itoh K, Fujii Y, Kwee IL, Nakada T. MT+/V5 activation is necessary but insufficient for conscious motion perception: Subliminal perception? 2004 Annual Meeting of Society for Neuroscience. San Diego, CA, Nov 2004.