

核磁気共鳴と近赤外分光画像法を統合した 脳機能障害の非侵襲的検出法の開発

課題番号：国11694262

平成11年度～平成12年度科学研究補助金

(基盤研究B(2)一般) 研究成果報告書

平成13年 3月

研究代表者 犬伏 俊郎

(滋賀医科大学・分子神経科学研究センター・教授)

核磁気共鳴と近赤外分光画像法を統合した 脳機能障害の非侵襲的検出法の開発

課題番号 国11694262

平成11年度—平成12年度科学研究補助金（基盤研究B(2)一般）研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 犬伏 俊郎

（滋賀医科大学・分子神経科学研究センター
・教授）

滋賀医科大学附属図書館



2000018446

はしがき

脳の機能障害は早期の正確な診断とそれに基づく迅速な処置が必須であることはいうまでもない。この目的に大がかりな装置を必要としない脳機能計測法が待望されている。しかし、核磁気共鳴画像診断法（MRI）や陽電子断層法（PET）をはじめ、今日、人脳機能が計測できる装置は大がかりで、その計測は簡便には行えない。そこで、可視や近赤外光など人体には無害な媒体を利用し、脳機能発現の根幹となる組織内酸素の動態が血中酸素濃度として画像化できる光CT技法の確立が待たれている所以である。人脳ではその大きさと複雑な形態からくる境界効果や散乱により、脳実質における光量子伝搬は複雑をきわめ、その上信号強度の減衰が甚だしく、高解像度画像の達成には多くの障壁を乗り越えなければならない。そこで比較的光の散乱が少ない脳表層に限定して、頭部表面に光ファイバーで光源から近赤外光を導き、また脳組織内を透過した光信号は光ファイバーを経て検出器へと伝送されるシステムでこれらの問題を克服することから、局所の血中酸素濃度が計測でき、空間分解能にも優れた分光光度計の設計・試作を目指した。

本研究ではペンシルヴァニア大学、生物物理学科、チャンス教授の研究室において開発された人脳用多チャンネル近赤外分光高度計を利用し、脳内酸素動態を計測した。本装置は6 cm × 13 cmのスペースに750と830 nmのそれぞれ2対の光源とそれを取り囲む13個の検出器から構成され、それぞれの検出器で検出される信号強度から2波長の吸光度画像が構築できる。一方、この分光学的手法では酸素しか計測できないため、脳組織内の代謝過程を無侵襲でモニターできる核磁気共鳴（NMR）法の併用を試みた。ラットに虚血の病態モデルを作成し、核磁気共鳴（MR）装置による断層画像の撮影から、脳内代謝産物濃度マップを構築し、病態の進行や回復過程との関連を解明する。さらに、脳局所におけるグルコースの取り込みとそれに続く解糖系代謝反応ならびにTCA回路内の回転速度など細胞内の化学反応過程を¹³CによるNMR安定同位体標識を利用して非侵襲的に解析した。

以上、非侵襲的画像法における最新の電磁分光技術を集積・統合することから、さらに迅速、簡便でしかも正確に脳機能代謝が計測できる実用的装置の開発が可能なることを示唆するものであった。最後に、このような研究を可能にした文部省科学研究費補助金の交付に対し、深く感謝の意を表します。

研究組織

研究代表者：犬伏 俊郎（滋賀医科大学、分子神経科学研究センター、教授）

研究分担者：森川 茂広（滋賀医科大学、分子神経科学研究センター、
助教授）

研究分担者：椎野 顯彦（滋賀医科大学、医学部、講師）

研究分担者：Takashi Yonetani（ペンシルヴァニア大学、医学部、教授）

研究分担者：Britton Chance（ペンシルヴァニア大学、医学部、名誉教授）

研究経費

平成11年度	3,000千円
平成12年度	2,200千円
合計	5,200千円

研究発表

- (1) 学会誌等（発表者名、テーマ名、学会誌名、巻号、年月日）
- (2) 口頭発表（発表者名、テーマ名、学会等名、年月日）

学会誌等

1. Takaoka A, Nakae I, Mitsunami K, Yabe T, Morikawa S, Inubushi T, Kinoshita M. Renal ischemia/reperfusion remotely improves myocardial energy metabolism during myocardial ischemia via adenosine receptors in rabbits: effects of "remote preconditioning". *J. Am. Coll. Cardiol.* 33, 556-564, 1999.
2. Katsuyama K, Ozawa K, Morikawa S, Iwata S, Mori A. Myocardial high-energy phosphates and hepatic redox state in jaundiced rats. *J. Surg. Res.* 82, 88-94, 1999.
3. Murashita J, Kato T, Shioiri T, Inubushi T, Kato N. Age-dependent alteration of metabolic response to photic stimulation in the human brain measured by ³¹P MR-spectroscopy. *Brain Res.* 818, 72-76, 2-6-1999.
4. Akiguchi I, Nakano S, Shiino A, Kimura R, Inubushi T, Handa J, Nakamura M, Tanaka M, Oka N, Kimura J. Brain proton magnetic resonance spectroscopy and brain atrophy in myotonic dystrophy. *Arch. Neurol.* 56, 325-330, 1999.
5. Morikawa S, Inubushi T, Ishii H, Nakasu Y. Effects of blood sugar level on rat transient focal brain ischemia consecutively observed by diffusion-weighted EPI and ¹H echo planar spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 42:895-902, 1999.
6. Shiino A, Nakasu S, Matsuda M, Handa J, Morikawa S, Inubushi T. Noninvasive evaluation of the malignant potential of intracranial meningiomas performed using proton magnetic resonance spectroscopy. *J. Neurosurg.* 91:928-934, 1999
7. Kato-T; Murashita-J; Shioiri-T; Inubushi-T; Kato-N: Relationship of energy metabolism detected by ³¹P-MRS in the human brain with mental fatigue. *Neuropsychobiology.* 1999 May; 39(4): 214-8
8. Hamakawa H, Kato T; Shioiri-T; Inubushi T; Kato N. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the bilateral frontal lobes in patients with

- bipolar disorder. *Psychol Med.* 29: 639-44, 1999.
9. Shiino A, Haida M, Beauvoit, Chance B. Three-dimensional redox image of the normal gerbil brain. *Neuroscience* 91: 1581-1585, 1999.
 10. Ramanujam N, Long H, Rode M, Forouzan I, Morgan M, Chance B. Antepartum, transabdominal near infrared spectroscopy: feasibility of measuring photon migration through the fetal head in utero. *J Matern Fetal Med.* 1999;8(6):275-88.
 11. Kitai T, Miwa M, Liu H, Beauvoit B, Chance B, Yamaoka Y. Application of near-infrared time-resolved spectroscopy to rat liver—a preliminary report for surgical application. *Phys Med Biol.* 1999;44(8):2049-61.
 12. McCully K, Chance B, Giger U. In vivo determination of altered hemoglobin saturation in dogs with M-type phosphofructokinase deficiency. *Muscle Nerve.* 1999;22(5):621-7
 13. Chance B. The kinetics of the enzyme-substrate compound of peroxidase. 1943. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* 1999;73:3-23.
 14. Nagatomo S, Nagai M, Tsuneshige A, Yonetani T, Kitagawa T. UV resonance Raman studies of alpha-nitrosyl hemoglobin derivatives: relation between the alpha 1-beta 2 subunit interface interactions and the Fe-histidine bonding of alpha heme. *Biochemistry.* 1999;38(30):9659-66.
 15. 犬伏俊郎 基礎研究におけるMR S 日磁医誌 19:63-66, 1999.
 16. Suzuki E; Kashiwagi A; Hidaka H; Maegawa H; Nishio Y; Kojima H; Haneda M; Yasuda H; Morikawa S; Inubushi T; Kikkawa R. ¹H- and ³¹P-magnetic resonance spectroscopy and imaging as a new diagnostic tool to evaluate neuropathic foot ulcers in Type II diabetic patients. *Diabetologia.* 2000, 43(2): 165-72.
 17. Murashita J; Kato T; Shioiri T; Inubushi T; Kato N. Altered brain energy metabolism in lithium-resistant bipolar disorder detected by photic stimulated ³¹P-MR spectroscopy. *Psychol Med.* 2000, 30(1): 107-15.

18. Suzuki E; Kashiwagi A; Nishio Y; Kojima H; Maegawa H; Haneda M; Yasuda H; Morikawa S; Inubushi T; Kikkawa R. Usefulness of waveform analysis of popliteal artery type II diabetic patients using gated magnetic resonance 2D-cine-PC imaging and ^{31}P spectroscopy. *Diabetologia*. 2000, 43: 1031-1038.
19. Kato T, Inubushi T, Kato N. Prediction of lithium response by ^{31}P -MRS in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharm* 3: 83-85, 2000.
20. Zourabian A, Siegel A, Chance B, Ramanujan N, Rode M, Boas DA. Trans-abdominal monitoring of fetal arterial blood oxygenation using pulse oximetry. *J Biomed Opt*. 2000;5(4):391-405.
21. Li X, Pattanayak DN, Durduran T, Culver JP, Chance B, Yodh AG. Near-field diffraction tomography with diffuse photon density waves. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*. 2000;61(4 Pt B):4295-309.
22. Licha K, Riefke B, Ntziachristos V, Becker A, Chance B, Semmler W. Hydrophilic cyanine dyes as contrast agents for near-infrared tumor imaging: synthesis, photophysical properties and spectroscopic in vivo characterization. *Photochem Photobiol*. 2000;72(3):392-8.
23. Jacques SL, Ramanujam N, Vishnoi G, Choe R, Chance B. Modeling photon transport in transabdominal fetal oximetry. *J Biomed Opt*. 2000;5(3):277-82.
24. Holboke MJ, Tromberg BJ, Li X, Shah N, Fishkin J, Kidney D, Butler J, Chance B, Yodh AG. Three-dimensional diffuse optical mammography with ultrasound localization in a human subject. *J Biomed Opt*. 2000;5(2):237-47.
25. Zhu Q, Conant E, Chance B. Optical imaging as an adjunct to sonograph in differentiating benign from malignant breast lesions. *J Biomed Opt*. 2000;5(2):229-36.
26. Zhang Q, Ma H, Nioka S, Chance B. Study of near infrared technology for intracranial hematoma detection. *J Biomed Opt*. 2000;5(2):206-13. Review.
27. Chen Y, Zhou S, Xie C, Nioka S, Delivoria-Papadopoulos M, Anday E,

- Chance B. Preliminary evaluation of dual wavelength phased array imaging on neonatal brain function. *J Biomed Opt.* 2000;5(2):194-200.
28. Ramanujam N, Vishnoi G, Hielscher A, Rode M, Forouzan I, Chance B. Photon migration through fetal head in utero using continuous wave, near infrared spectroscopy: clinical and experimental model studies. *J Biomed Opt.* 2000;5(2):173-84.
 29. Vishnoi G, Hielscher AH, Ramanujam N, Chance B. Photon migration through fetal head in utero using continuous wave, near-infrared spectroscopy: development and evaluation of experimental and numerical models. *J Biomed Opt.* 2000;5(2):163-72.
 30. Hamaoka T, Katsumura T, Murase N, Nishio S, Osada T, Sako T, Higuchi H, Kurosawa Y, Shimomitsu T, Miwa M, Chance B. Quantification of ischemic muscle deoxygenation by near infrared time-resolved spectroscopy. *J Biomed Opt.* 2000;5(1):102-5.
 31. Ntziachristos V, Kohl M, Ma H, Chance B. Oximetry based on diffuse photon density wave differentials. *Med Phys.* 2000;27(2):410-21.
 32. Ntziachristos V, Yodh AG, Schnall M, Chance B. Concurrent MRI and diffuse optical tomography of breast after indocyanine green enhancement. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(6):2767-72.
 33. Bruno S, Bettati S, Manfredini M, Mozzarelli A, Bolognesi M, Deriu D, Rosano C, Tsuneshige A, Yonetani T, Henry ER. Oxygen binding by $\alpha(\text{Fe}^{2+})_2\beta(\text{Ni}^{2+})_2$ hemoglobin crystals. *Protein Sci.* 2000;9(4):683-92.
 34. Morikawa S; Inubushi T. Fast ^{13}C -Glucose Metabolite Mapping in Rat Brain Using ^1H Echo Planar Spectroscopic Imaging Technique at 2T. *J Magn Reson Imaging* (in press)
 35. Morikawa S, Inubushi T, Kurumi Y, Naka S. Feasibility of Microwave ablation for MR-guided interstitial thermal therapy - an Experimental Study Using 2T MR System – *Jpn J Magn Reson Med* (in press)

36. 来見良誠、谷徹、仲成幸、目方英治、田村祐樹、小玉正智、石塚義之、新谷寛、馬場忠雄、山崎道夫、古川顕、村田喜代史、森川茂廣、犬伏俊郎 MRガイド下肝腫瘍穿刺術におけるスペーサーの有用性 肝臓 41:507-508, 2000
37. 来見良誠、谷徹、花澤一芳、仲成幸、小玉正智、馬場忠雄、村田喜代史、野坂修一、森川茂廣、犬伏俊郎 リアルタイム画像を用いた垂直アクセスによるMRガイド下肝腫瘍マイクロ波凝固壊死療法 臨床外科 55:1199-1202, 2000
38. 犬伏俊郎、森川茂廣、松田昌之、来見良誠、藤村昌樹、村田喜代史 インターベンショナルMRIの動向：本邦初のダブルドーナツ型MRIによるインターベンションの報告 Innervision 15:80-84, 2000
39. 森川茂廣、犬伏俊郎、松田昌之、来見良誠、藤村昌樹、野坂修一、村田喜代史、Viswanathan Seshan. インターベンション治療における縦型オープンMR装置の初期経験 日磁医誌 (in press)

出版物

1. Morikawa S, Inubushi T, Ishii H. Diffusion-weighted EPI and ¹H Echo Planar Spectroscopic Imaging Studies on Rat Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Model. In: S. Naruse and H Watari (Eds.) Ultrafast Magnetic Resonance Imaging in Medicine, Elsevier, Amsterdam; 1999: pp209-212

口頭発表

国際学会

1. S. Morikawa, T. Inubushi, H. Ishii. Effects of Hyperglycemia on Rat Transient Focal Brain Ischemia Consecutively Observed by Diffusion-Weighted EPI and ¹H Echo Planar Spectroscopic Imaging. 7th Scientific Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Philadelphia, 22-28 May, 1999.

2. S. Morikawa, T. Inubushi, H. Ishii, T. Sawada. Fast ^{13}C -Glucose Metabolite Mapping in Rat Brain Using ^1H Echo Planar Spectroscopic Imaging Technique. 8th Scientific Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Denver, 3-7 April, 2000.
3. S. Morikawa, T. Inubushi, Y. Kurumi, T. Tani. Microwave Ablation, as a Feasible Tool for MR-Guided Interstitial Hyperthermia. 8th Scientific Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Denver, 3-7 April, 2000.
4. Morikawa S, Inubushi T, Kurumi Y, Tani T, Seshan V, Kubo K. Preliminary Clinical Experience with MR-guided Microwave Ablation for Metastatic Liver Tumors. Third Interventional MRI Symposium, Leipzig, Germany, 12-13 May, 2000.
5. Sawada T, Nakamura J, Kani K, Morikawa S, Inubushi T. Measurement by MRI of rabbit eye volume before and after D-mannitol infusion. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale, Florida, April 30 - May 5, 2000.

国内学会

1. 森川茂廣、犬伏俊郎、石井久成 ラット脳内 ^{13}C グルコースNMR代謝画像の高速化への試み。第27回日本磁気共鳴医学会大会、東京、1999年9月16-18日
2. 石井久成、荒井俊之、森川茂廣、犬伏俊郎、福田和彦。ラット中大脳動脈閉塞再灌流モデルの脳内乳酸蓄積に対するPropofolの影響。第27回日本磁気共鳴医学会大会、東京、1999年9月16-18日
3. 鈴木英司、柏木厚典、西尾善彦、小島秀人、前川聡、森川茂廣、犬伏俊郎、吉川隆一。高血糖、虚血、末梢神経障害によるラット下腿筋エネルギー代謝障害時の細胞内pHの定量とその画像化。第27回日本磁気共鳴医学会大会、東京、1999年9月16-18日
4. 澤田智子、中村二郎、可児一孝、森川茂廣、犬伏俊郎 MRIによるD-マニトール投与時の家兎眼球体積の測定。第65回日本中部眼科学会、

京都、1999年11月20-22日

5. 森川茂廣 術中監視用縦型オープンMR装置のインターベンション治療への臨床使用経験 第28回日本磁気共鳴医学会大会 (シンポジウム) 2000.10.2-4 京都。
6. 来見良誠、仲成幸、谷徹、花澤一芳、山崎道夫、古川颯、村田喜代史、新谷寛、石塚義之、馬場忠雄、野坂修一、森川茂廣、犬伏俊郎 MRガイド下肝腫瘍治療 第28回日本磁気共鳴医学会大会 (シンポジウム) 2000.10.2-4 京都。
7. 鈴木英司、柏木厚典、西尾善彦、小島秀人、前川聡、森川茂廣、犬伏俊郎 ^{31}P -磁気共鳴スペクトロスコピーと位相画像(2D-cine-PC法)による糖尿病患者の下肢末梢循環障害の新しい評価法の検討。第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。
8. 澤田智子、中村二郎、可児一孝、森川茂廣、犬伏俊郎 MRIによるD-マンニトール投与時の家兎眼球体積の減少。 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。
9. 椎野顯彦、森田恭生、大橋経昭、松田昌之、森川茂廣、犬伏俊郎 高血圧症例における大脳白質変化と脳循環予備能 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。
10. 椎野顯彦、鈴木文夫、中洲敏、大橋経昭、中島正之、田中俊樹、初田直樹、森川茂廣、犬伏俊郎 脳神経外科手術における垂直開放型MR装置の有用性の検討 滋賀医科大学 脳神経外科 椎野顯彦 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。
11. 森川茂廣、犬伏俊郎、来見良誠、仲成幸 MRガイド下マイクロ波凝固壊死療法の有効性の基礎的検討 —2T、0.5T MR装置を用いて 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。
12. 藤野昇三、井上修平、紺谷桂一、澤井聡、花岡淳、尾崎良智、高橋雅士、村田喜代史、森川茂廣、犬伏俊郎 胸壁腫瘍に対するZone 1 Interventional MRIガイド下針生検の経験 —胸部領域におけるIVMRの応用— 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。

13. 山本育男、藤村昌樹、平野正満、木下隆、森川茂廣、犬伏俊郎、古川 颯、村田喜代史 直腸癌骨盤内再発に対するInterventional MRI (IVMR) ガイド下マイクロ波凝固療法の経験 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。
14. 森川茂廣、犬伏俊郎 縦型オープンMR装置、0.5T SIGNA SP/iのMRガイド下インターベンション治療への有用性 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。
15. 仲成幸、来見良誠、谷徹、花澤一芳、山崎道夫、古川颯、村田喜代史、新谷寛、石塚義之、馬場忠雄、野坂修一、森川茂廣、犬伏俊郎 MRガイド下肝腫瘍マイクロ波凝固壊死療法 第28回日本磁気共鳴医学会大会 2000.10.2-4 京都。
16. 椎野顯彦、森田恭生、松田昌之、森川茂廣、犬伏俊郎 Functional MRの手法を用いた脳血流予備能の検査 第41回日本脈管学会総会 2000.11.8-10 甲府
17. 森川茂廣、犬伏俊郎、来見良誠、仲成幸 MRガイド下microwave surgeryにおけるノイズの問題とその対策。第19回Microwave Surgery研究会 2000.10.14 大阪
18. 来見良誠、仲成幸、谷徹、花澤一芳、森川茂廣、犬伏俊郎 多方向アクセスによるMRガイド下肝腫瘍マイクロ波凝固壊死療法 第19回Microwave Surgery研究会 2000.10.14 大阪
19. 来見良誠、谷 徹、花澤一芳、仲 成幸、目片英治、遠藤善裕、小玉正智、森川茂廣、犬伏俊郎、古川 颯、山崎道夫、村田喜代史、福井 聖、野坂修一、石塚義之、新谷 寛、馬場忠雄 MRガイド下肝腫瘍マイクロ波凝固壊死療法 第35回滋賀肝疾患研究会 2000年4月1日 大津市
20. 来見良誠、花澤一芳、仲 成幸、目片英治、堀川尚子、谷 徹、小玉正智、森川茂廣、犬伏俊郎 MRガイド下肝腫瘍穿刺術 第12回日本肝胆膵外科学会 2000年5月17日～19日 名古屋市

21. 来見良誠、花澤一芳、仲 成幸、目片英治、小松周平、谷 徹、小玉正智、森川茂廣、犬伏俊郎 垂直アクセスによるMRガイド下肝腫瘍穿刺術 第25回日本外科系連合学会 2000年6月24日～25日 東京都
22. 来見良誠、谷 徹、花澤一芳、仲 成幸、目片英治、遠藤善裕、小玉正智、森川茂廣、犬伏俊郎、村田喜代史、野坂修一、馬場忠雄 リアルタイム画像を用いた垂直アクセスによるMRガイド下肝腫瘍マイクロ波凝固壊死療法 第55回日本消化器外科学会総会 2000年7月20日～22日 宮崎市
23. 仲 成幸、来見良誠、目片英治、遠藤善裕、花澤一芳、谷 徹、森川茂廣、犬伏俊郎、久保浩一郎、Seshan Viswanathan リアルタイム温度画像を用いたMRガイド下肝腫瘍マイクロ波凝固壊死療法 第62回日本臨床外科学会総会 2000年11月16日～18日 名古屋市
24. 山本育男、藤村昌樹、平野正満、木下 隆、森川茂廣、犬伏俊郎、古川 顕、村田喜代史、来見良誠 再発巨大肝癌に対するInterventional MRI (IVMR)ガイド下鏡下手術下マイクロ波凝固療法(Microwave coagulation therapy;MCT)の経験 第3回近畿外科病態研究会 2000年10月14日 大阪