

## 基礎研究における MRS

犬伏俊郎

滋賀医科大学分子神経生物学研究センター

### はじめに

核磁気共鳴法による生体内部の画像化法 (MRI) は今日医療診断において必要不可欠な手段の一つになってきた。これは、生体に最も多量に存在する水分子の、また、NMR ではずば抜けて感度の高いプロトン核の磁気共鳴線を利用している。しかし、人間や動物の生理的活動や病態がこの多量に存在する水分子の磁氣的、あるいは、化学的性質に及ぼす影響は決して大きくはないことが容易に想像できる。したがって、今日、MR 画像法の果たす役割の大部分は臓器の形態学的観察や病巣の検出などに留まらざるを得ないのが実状である。本稿では、化学の領域で MR を長年使用してきた者の目から、臨床応用を目指した基礎研究における MRS の基本的な様相を総括して、後に続く 3 編の論文の導入に代えたい。

### 特 徴

筆者はこれまで長年にわたって NMR スペクトロスコピーを研究に使ってきたが、この原稿の執筆にあたって改めてスペクトルの意味を確認するために Webster's をひもといてみた。すると “Any of various continua that resemble a spectrum in consisting of an ordered arrangement by a particular characteristics as frequen-

cy or energy.” とある。そして、この spectrum とは白色光をプリズムで分光したときの虹を指す。なるほど、MR のスペクトルとは周波数、すなわち化学シフトの軸に（ほぼ）連続的に表れる信号を指し、ほぼあらゆる化学種が網羅できることを意味する。

元来、NMR 法は化学の分野において、物質を同定しその化学構造を決定する優れた分析装置である。ことに最近、ハードウェアとソフトウェア両面での発展に伴い、タンパク質や核酸の MR スペクトルでは、それぞれのユニットを構成する個々の MR 信号が分離・同定でき、それらの間の磁氣的相互作用をうまく利用して、ユニット間のつながりに関する二次構造から、溶液中の三次元構造までを一気に決定できるようになってきた。一方、この NMR 法本来の特性を生かして、生体内で比較的高濃度に存在する代謝産物や投与した薬物の検出が可能となり、生体内で起こる化学反応が生きたまま追跡できるようになった。この結果、生きた動物の生理や病態の解析が可能となったことは言うまでもない。

MRS のもう一つの特徴は、その信号強度が MR 信号を創出する原子核の数に比例する、すなわち、濃度に関する情報を持ち合わせていることである。高分解能 MR では通常、試料管の内部に濃度と化学シフトが既知の基準物質を配して他の信号と同時にスペクトルを観測す

キーワード MR spectroscopy, localization, spectroscopic imaging, hardware, software

る。標的とする信号の強度、並びに、化学シフトはその基準物質のそれらと比較して信号の同定と定量化の問題が解決できる。しかしながら、生体 MRS ではスペクトルの中にこのような内部基準物質を含めることができないために手続きが複雑にはなるが、外部基準物質を採用して、目的の化学物質の濃度を決定することができる。

### MRI と異なる事項

このようにあらゆる化学物質が MR 信号として検出できる MRS ではあるが、MRI とは異なった取り扱いが必要なことに注意を喚起しておこう。前述のように、MRS では多数の信号が検出できる訳であるが、ときには必要な信号の検出を阻害するような、背景にある巨大な信号までもが検出器に同時に進入してしまふ。その代表例が  $^1\text{H}$  MRS であろう。MRI では必要不可欠な水分子の  $^1\text{H}$  MR 信号も、こと MRS においては邪魔者どころか、かえって MRS 計測の重大な阻害要因となってしまう。したがって、水の  $^1\text{H}$  MR 信号の除去、あるいは、この信号を励起せずに必要な信号領域のみを選択的に励起する方法を採用しなければならない。

もちろん、生体 MRS では水分子に比べて圧倒的に濃度の低い化学物質を取り扱う上に、 $^1\text{H}$  よりも感度の低い核種の MR を採用しなければならないので、勢い計測時間が大幅に増大してしまう。しかも、大多数の化学物質はその検出能力の限界外に置き去りにされ、相手にすることができない。この濃度と感度の問題に加えて、更に MRS を複雑にする要因は、MRI と違って化学シフトが異なる複数の MR 信号を取り扱うことである。

この化学シフトに起因するもう一つの問題は、化学物質が与える化学シフトの幅である。

$^1\text{H}$  MRS であれば、その信号分布する化学シフト領域は高々 10 ppm 程度に収まるが、その他の核の MRS (他核 MRS と呼ぶ) となると数十から数百 ppm に広がってしまう。したがって、画像を得るためにスライス選択の勾配磁場を使用すると、取り扱う信号によって検出するスライスの位置がずれてしまう、いわゆる slice displacement が起きる。

また、 $^1\text{H}$  以外の他核は共鳴周波数が低下する (ガンマ比に依存)。それによりスライス選択のための勾配磁場パルスを増強せざるを得ず、装置の制約から必ずしも標的のみを納めるスライスが使えないかも知れない。更に、他核ではその MR 信号の緩和時間、 $T_1$  や  $T_2$  が、MRI で用いる水分子の  $^1\text{H}$  MR 信号のそれに比べて極端に長かったり、あるいは短かったりする。したがって、測定中に起こる信号の飽和や信号強度の減衰・消失にも注意を払わねばならない。

MRS には上述する様々な制約があるために、その生体への応用になるとその適用例は限られてしまうが、 $^{31}\text{P}$  MRS はその足かせが比較的緩い核種であるために基礎あるいは臨床 MRS で最も盛んに利用されてきた。

### 最近の進歩

#### 1. ハードウェア面

MR 信号の強度は静磁場内で分裂したスピン状態の間の遷移モーメントの大きさに比例する。したがって、MR 装置の静磁場が高ければ高いほど、レベル間のエネルギー準位差が大きくなり、それぞれのレベルを占有するスピン数の差が拡大する、つまり、ボルツマン分布則に従うために、遷移モーメントが増大し、信号の感度が上昇する。ただでさえ、低濃度の物質、低感度の核種を扱う MRS では、この高磁場化が必須である。事実、化学分析用の高分解能

MR ではこの高磁場化が絶えず追求され、既に、20 テスラに届かんばかりの超伝導磁石が出現してきた。生体や臨床 MR でも感度向上のための高磁場化に向かう時代が始まったといえよう。これにより今まで、検出限界の外に追いやられていた化学物質が生理や病態解析に活用されることも起こりうる。

信号検出の高感度化はこの高磁場化とともに、信号検出器の改良、殊にフェイズド・アレイコイル<sup>1)</sup>の出現によってかなり改善されてきた。これらによる感度の向上はもちろん、MRI でその恩恵に浴すのは当然である。

## 2. ソフトウェア面

このようなハードウェアによる検出感度向上の努力と相まって、検出方法、すなわち、ソフトウェアの改良も同時に進められた。先に述べた、水をはじめとする不要信号の除去、殊に、水の信号領域を含まない周波数領域を選択的に励起するソフトパルスや DANTE パルス<sup>2)</sup>、あるいは、1-1<sup>3)</sup>や 1-3-3-1、更にはそのエコー等のバイノミアルパルス系列<sup>4)</sup>は、この <sup>1</sup>H MRS で盛んに用いられる周波数選択パルスの代表格である。

他核の低感度核を検出する方法にも著しい進歩が見られる。ことに MR における <sup>13</sup>C や <sup>15</sup>N 標識法は広範な有機代謝産物に応用でき、またその同位体の天然存在比が低いために、選択的に標識物質の時間的、並びに化学的消長を追跡できることから、生理、病理学分野でも様々な応用が展開されてきた。その反面、それらの MR 感度が極めて低いことから、生体中の挙動を追跡するためには、その標識化合物の大量投与や、長時間の測定を余儀なくされ、動物を利用した生理学的実験や、医療、臨床方面への普及の妨げになっている。この <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N MR の弱点を克服するために、それぞれの核に直結した <sup>1</sup>H 核の MR 信号を検出して、間接的に他核 MR 信号の情報を得る方法が生体 MR でも一般化している<sup>5)~6)</sup>。これにより、<sup>1</sup>H 核の高感度性とその比較的短い緩和時間からの早

い繰り返し測定が可能となり、低感度かつ長い緩和時間を持つ <sup>13</sup>C や <sup>15</sup>N 核の直接測定より飛躍的に測定時間を短縮でき、生体における NMR によるこれらの核の標識法としての可能性が期待できる。しかしながら、測定感度の向上をもたらす反面、<sup>1</sup>H MR の持つ化学シフト領域の狭さから来る <sup>1</sup>H MR 信号の分離度の低下といった短所も合わせ持つ。

これまでに述べてきた、検出感度の問題が解決できれば、単一のヴォクセルからの MRS ではなく、より多くのヴォクセルから MRS の情報を一気に集めて特定の信号を画像化し、化学物質の分布や部位間での比較も可能になる。この方法は Truman Brown ら<sup>7)</sup>によって最初に提唱され、MR スペクトルの中に多数の信号が存在している場合でも、個々の信号での画像を構築することができる。一連の RF パルス系列と位相エンコーディング勾配磁場パルスの組み合わせによって、関心領域内で多数のヴォクセルのスペクトルを多次元 FT 法で得る方法である。したがって、RF パルス系列には、複数の RF パルスからなる信号抑制パルス、周波数選択パルスや多量子選択のためのパルス等、様々なパルスが選択でき、また、必要に応じて一〜三次元の FT 法を選ぶことによって、空間分解能も思いのままに調節ができる。このようなことから、<sup>1</sup>H 核を含めあらゆる核種の他核測定に応用が期待できる。ただし、フーリエ変換の次元が増えれば増えるほど測定に要する時間が長くなるのはいうまでもない。この弱点を克服しようと、最近特に進歩したエコー・プランナー法をはじめとする高速 MRI 法のこの方面への応用が始まったばかりである<sup>8),9)</sup>。

## ま と め

MRI が水という単一分子の核磁気共鳴信号に基づくモノクロの単色光の情報だとすると、化学シフトの軸に広がる MR のスペクトルはまさにカラーの情報といえない訳でもない。何

よりも、MR法の第一の特徴は、ただ一つの装置で多数の化学種や核種が測定できる訳で、言い換えれば、MR感度を持つ原子核を含有する多方面の化学種が同時に観測できる点にある。形態学的情報と代謝反応や薬物の反応動態といったMRSによる多次元の情報を組み合わせることから病態の解析や治療の評価に更に一步踏み込めるのではないかと筆者は期待している。

## 文 献

- 1) Hayes CE, Hattes N, Roemer PB : Volume imaging with MR phased arrays. *Magn Reson Med* 1991 ; 18 : 309-319
- 2) Morris GA, Freeman R : Selective excitation in Fourier transformation nuclear magnetic resonance. *J Magn Reson* 1978 ; 29 : 433-462
- 3) Clore GM, Kimber BJ, Gronenborn AM : The 1-1 hard pulse : a simple and effective method of water resonance suppression in FT  $^1\text{H}$  NMR. *J Magn Reson* 1983 ; 54 : 170-173
- 4) Turner DL : Binominal solvent suppression. *J Magn Reson* 1983 ; 54 : 146-148
- 5) Knuettel A, Spohn K-H, Kimmich R : Indirect  $^{13}\text{C}$  tomography and volume-selective spectroscopy via proton NMR. I. Spectroscopic technique. *J Magn Reson* 1990 ; 86 : 526-541
- 6) Hurd RE, John BK : Gradient enhanced proton-detected heteronuclear multiple-quantum coherence spectroscopy. *J Magn Reson* 1991 ; 91 : 648-653
- 7) Brown TR, Kincaid BM, Ugurbil K : NMR chemical shift imaging in three dimensions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982 ; 79 : 3523-3526
- 8) Posse S, DeCarli C, Le Bihan D : Three-dimensional echo-planar MR spectroscopic imaging at short echo times in the human brain. *Radiology* 1994 ; 192 : 733-738
- 9) Posse S, Tedeschi G, Risinger R, Ogg R, Le Bihan D : High speed  $^1\text{H}$  spectroscopic imaging in human brain by echo planar spatial-spectral encoding. *Magn Reson Med* 1995 ; 33 : 34-40

## MR Spectroscopy in Basic Research

Toshiro INUBUSHI

*Molecular Neurobiology Research Center, Shiga University of Medical Science  
Seta, Otsu, Shiga 520-2192*

Basic aspect of clinical MR spectroscopy has been overviewed in this article. NMR spectroscopy has been developed in a field of chemistry to the point that the identification of unknown chemical compounds and the determination of 3-dimensional structure can be performed simultaneously by a measurement with NMR alone. Some of the outstanding features to characterize chemical nature *in vivo* have been widely utilized for a clinical evaluation of diseases and an analysis of physiological event in combination of unique techniques in MR imaging, such as localization and phase encoding. Recent development of MR spectroscopy is also summarized in terms of hardware and software.