

# 高分解能 3D q-space map の生体適用[大会長賞記録]

疋島啓吾<sup>1,2</sup>, 沼野智一<sup>2</sup>, 本間一弘<sup>1</sup>, 新田尚隆<sup>1</sup>,  
中谷 徹<sup>1</sup>, 兵藤行志<sup>1</sup>, 八木一夫<sup>2</sup>

<sup>1</sup>独立行政法人産業技術総合研究所人間福祉医工学研究部門医用計測グループ

<sup>2</sup>首都大学東京保健科学部放射線学科

## はじめに

MRIにおいて生体系の拡散測定対象となるスピンの多くは様々な拡散制限場（巨大分子，ミエリン鞘，細胞膜，細胞内小器官など）に起因した異常拡散の挙動を取る．近年 high b-value DWI を用いて制限拡散の可視化が試みられており，拡散強調信号が multi-exponential に減弱することが確認される．これは1ボクセル内に存在する ADC が多成分であることを意味し制限拡散と関連付けられる<sup>1)~3)</sup>．またこの減弱曲線を利用してスピンの絶対的な変位量を求める方法が q-space である．q-space は，スピンの与える位相変化ベクトル  $q$  (Table 参照) でプロットされた拡散減弱曲線を指す．ここで半径  $R$  [m] の剛球による制限拡散を仮定する．q-space では q-value が  $0.71/R$  [m<sup>-1</sup>] の大きさにおいて極端な信号減衰 (diffraction minimum) が表れる (Fig. 1)．これは剛球中に存在するスピンと剛球壁との衝突によって生じるものでありさらに強い q-value を印加するとスピンは壁衝突を繰り返し衝突の数だけ表れる．つまり制限拡散に対し非常に大きな q-value を使用することでその構造サイズ  $R$  を知る事が可能となる．この考え方は古く 1991 年の Callaghan PT による細孔材料の構造メカニクス解析の報告<sup>4)</sup>が最初である．生体適用の報告は 1994 年の King MD によってラットを用いた研究<sup>5)</sup>がある．理論上厳密に q-

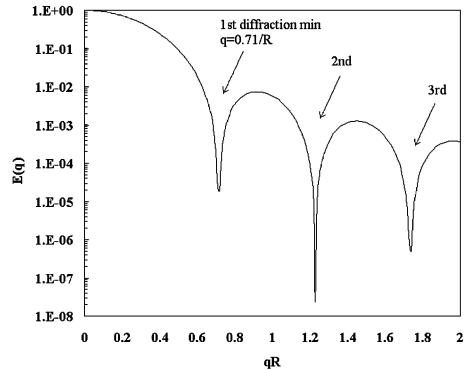


Fig. 1. Signal simulation for diffusion in a hard sphere of a radius  $R$  ( $=10\ \mu\text{m}$ ) as represented by  $E(q) = 9[2\pi qR \cos(2\pi qR) - \sin(2\pi qR)]^2 / (2\pi qR)^6$ .

space imaging を行う場合，非常に強力な傾斜磁場強度を必要とするため生体安全性上適用が困難である．しかし臨床用 MRI 装置が有する傾斜磁場システムであっても長い MPG 印加時間を使用することで high q-value (= high b-value) の達成は可能である<sup>6)</sup>．この場合観測信号は，long TE ( $T_2$  減衰) により SNR の低下や，1ボクセル内に様々な微細構造が含まれることから diffraction の検出は難しい．しかしながら q-space の利点はフーリエ変換を用いてスピンの変位分布を取得可能な点である．

以下に一般的な拡散減弱式を示す．

キーワード 3D DWI, high b-value, q-space imaging

$$\ln E(b) = -\gamma^2 G^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) D = -bD \dots (1)$$

ここで  $\delta/3$  は MPG が拡散理論上のデルタ関数と成り得ないための補正項であり、 $\Delta_{eff} = \Delta - \delta/3$  が実効的な拡散時間として適用される。式(1)の  $q$  による変換は式(2)のように表され

$$\ln E(q) = -4\pi^2 q^2 \Delta_{eff} D \dots (2)$$

さらに式(2)のフーリエ変換は、

$$P(R, \Delta_{eff}) = \frac{1}{\sqrt{4\pi D \Delta_{eff}}} \exp\left(-\frac{R^2}{4D \Delta_{eff}}\right) \dots (3)$$

となる<sup>7)</sup>。式(3)は拡散係数  $D$  と実効拡散時間  $\Delta_{eff}$  で表される拡散変位のガウス分布である。つまり high b-value 拡散強調信号は、q-value でプロットしたデータのフーリエ変換によって直接的にスピンの変位分布を求めることができる。さらにスピンの変位分布は拡散を制限する構造以上の広がりを見せないため制限構造  $R$  の大きさを変位分布から以下のように導くことが可能である。

正規ガウス分布の半値幅 (FWHM) は  $\sqrt{4D \Delta_{eff} \ln 2}$  であり、変位量  $R$  は1次元での拡散において  $\sqrt{2D \Delta_{eff}}$  と表される<sup>8)</sup>。つまり変位量  $R$  は変位分布の FWHM に 0.425 を掛けた値となる。

このように簡易な方法によって制限構造サイズ  $R$  を観測できることから q-space の生体適用の関心が高まっている。実際の対象としては白質病変の報告<sup>9)</sup>が多く、神経線維の generation / degeneration における構造変化の観測<sup>10),11)</sup>や複雑神経走行場における多軸解析<sup>12)</sup>にも展開されている。

このような q-space の利点に対し欠点の一つには、観測する空間分解能の大きさの問題がある。q-space によって特定可能な構造範囲は 10 nm~100  $\mu$ m とされており、k-space によ

Table. A Comparison of k-space and q-space

	k-space	q-space <sup>7)</sup>
Reciprocal vector	$k = \gamma G_t t$	$q = \gamma G_q \delta$
Encoding	Position	Displacement
Profile	Density profile	Displacement profile

$\gamma$  : gyromagnetic ratio of <sup>1</sup>H ( $2.7 \times 10^{-8}$  rad s<sup>-1</sup> T<sup>-1</sup>),  $G_q, \delta$  : amplitude and duration of the MPG

て得られる空間分解能よりはるかに微小である。しかしながら画素 (変位量  $R$ ) を観測するボクセルは k-space から得られる空間分解能である。そのため 2D DWI における厚いスライスによって生じるパーシャルボリューム効果や選択励起スライス間で生じるクロストークの影響は変位量  $R$  の信頼性を大きく損ねる場合がある。

一方、3D DWI の利点は良好な信号プロファイルを有した薄いスライス厚を取得できる点と、連続的な断面を取得できる点である。これらは q-space imaging にはもちろん、種々の diffusion 解析<sup>13)</sup>において非常に重要である。

我々が開発を行っている高速 3D DWI (3D DW MP-RAGE<sup>14),15)</sup>) は、EPI に比してゆがみが少なくかつ比較的短時間に拡散強調画像のボリュームを取得できる。3D imaging を high b-value, q-space に展開した例はなく計測される拡散信号特性も未知である。

本研究では high b-value 3D DWI によって構築したデータ特性の評価を行い、高分解能 q-space map の取得を目的とする。

## 方法と対象

### 1. ラットの計測

3D q-space の生体適用のため Crj : Wistar ラット (10 週齢, 220 g) を用いて実験した。

なお、ラットの実験は産業技術総合研究所動物実験委員会の承認に基づいたものである。

MRI 装置は BRUKER 社製 Biospec (2.0 T), 最大傾斜磁場強度 100 mT/m の傾斜磁場コイルを使用した。解析に使用する 3D DWI の撮像条件は  $TR_{\text{eff}}/TE_{\text{eff}}$  5000/30.74 ms,  $TR/TE/FA$  8.91/4.7 ms/35°, Isotropic FOV 38.4 mm および Matrix64, MPG の印加時間 ( $\delta$ )/間隔 ( $\Delta$ ) 24 ms/31.2 ms. MPG 強度 ( $G_q$ ) 0 ~ 92.2 mT/m 10steps の可変強度 (最大 b-

value 8300 s/mm<sup>2</sup>, 最大 q-value 935.96 cm<sup>-1</sup>, q-resolution (=1/q<sub>max</sub>) 10.68 μm), MPG 印加軸: X (ラットの脳梁における神経走行に対し垂直) 軸とした。

麻酔は、塩酸ケタミン 100 mg/kg, キシラジン塩酸塩 10 mg/kg の腹腔内注射, 同時に唾液や痰などによる呼吸困難を防ぐために硫酸アトロピン 0.05 ml を腹腔内注射による。撮像時ラットはアクリル製固定具に固定して, シリンジポンプで持続的に塩酸ケタミン 50 mg/kg,

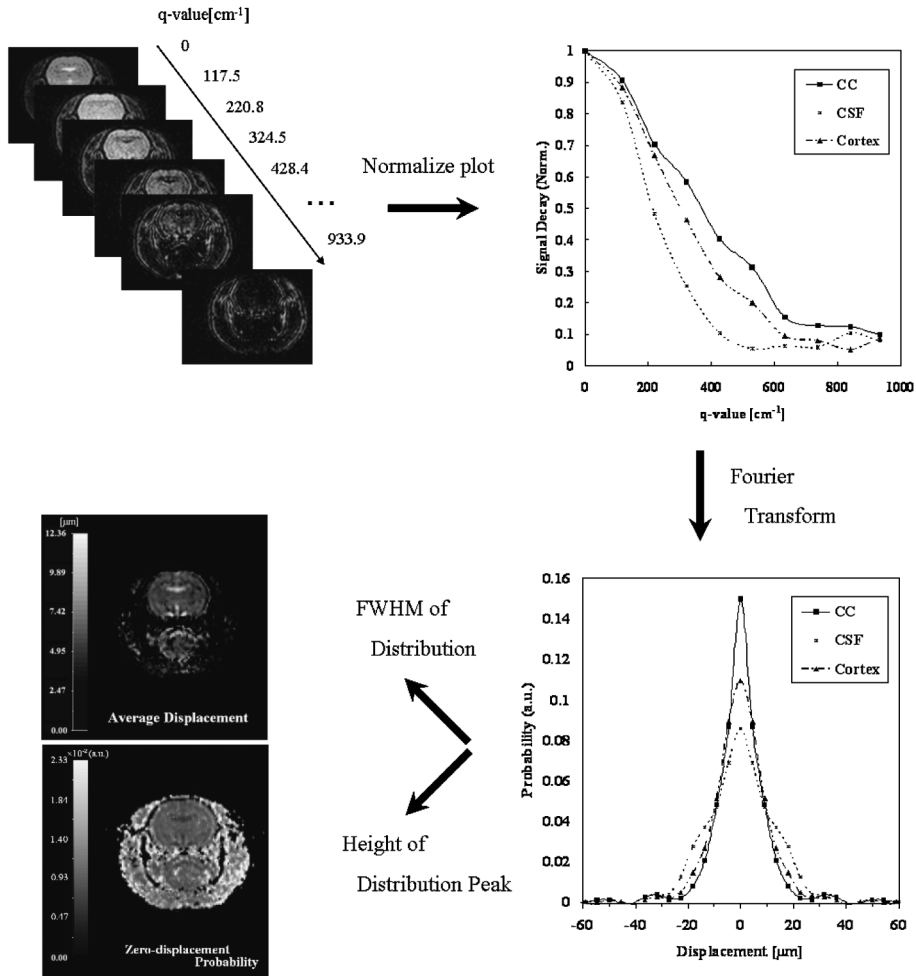


Fig. 2. A chart for obtaining q-space analytical maps from DWI data set

キシラジン塩酸塩 5 mg/kg の腹腔内投与を行った。

2. 画像解析

撮像した拡散強調画像のマトリックスは再構成の際に2倍の $128 \times 128 \times 128$  (ボクセルサイズ:  $0.3 \times 0.3 \times 0.3 \text{ mm}^3$ ) に変換した。各ボクセルにおいて、MPG強度  $G_q$  が 0 mT/m の信号 ( $T_2$  強調信号) により  $G_q$  の可変サンプリングにより計測した拡散強調信号を規格化した。また減弱曲線のフーリエ変換時に生じる打

ち切りアーチファクトを抑制するため bi-exponential フィッティングにより b-value 9000 ~ 45000  $\text{s/mm}^2$  の信号を外挿した。さらに q-value で再プロットし、各ボクセルにおいてこの作業を必要とするため 3D マトリックス数である  $128^3$  回繰り返す行い、算出した値を再び 3D マトリックスに戻し表示した (Fig. 2)。これらの解析、表示ソフトウェアは IDL (RSI) によって作成した。

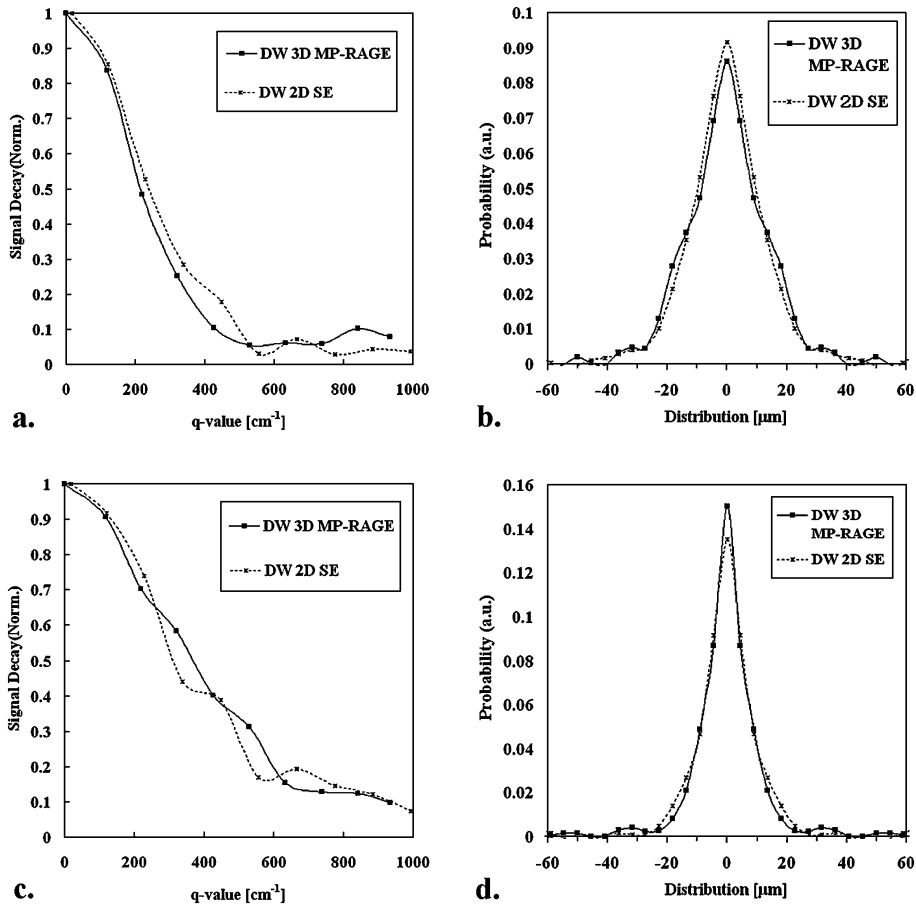


Fig. 3. The normalized signal decay (left) and the displacement profile (right) obtained from cerebrospinal fluid (CSF) (upper row) and corpus callosum (CC) ROI (lower row) by 3D (slice thickness: 0.3 mm) and 2D (1.25 mm) DWI in the x-direction (perpendicular to long axis of CC).

結果および考察

動物実験

Fig. 3 にラットの脳脊髄液 (cerebrospinal fluid ; CSF), 脳梁 (corpus callosum ; CC) に ROI を置いたときの結果を示す. MPG の印加軸方向は CC に対しほぼ垂直軸である. 3D DWI (slice thickness : 0.3 mm) による減弱曲線は 2D DWI (1.25 mm) に比して, q-value の増加

に伴う滑らかな減弱を示し, 2D DWI (1.25 mm) によって計測された CC の信号は減弱の変動が激しい. この原因には 2D imaging に起因する低い SNR およびパーシャルボリューム効果の影響が考えられる. 次に部位における減弱曲線の違いを示す. 側脳室 (lateral ventricle ; LV) は制限構造が少ないため CSF の信号が比較的ガウス形に減弱するのに対し, CC のように制限が強い部位では信号減弱が小さい.

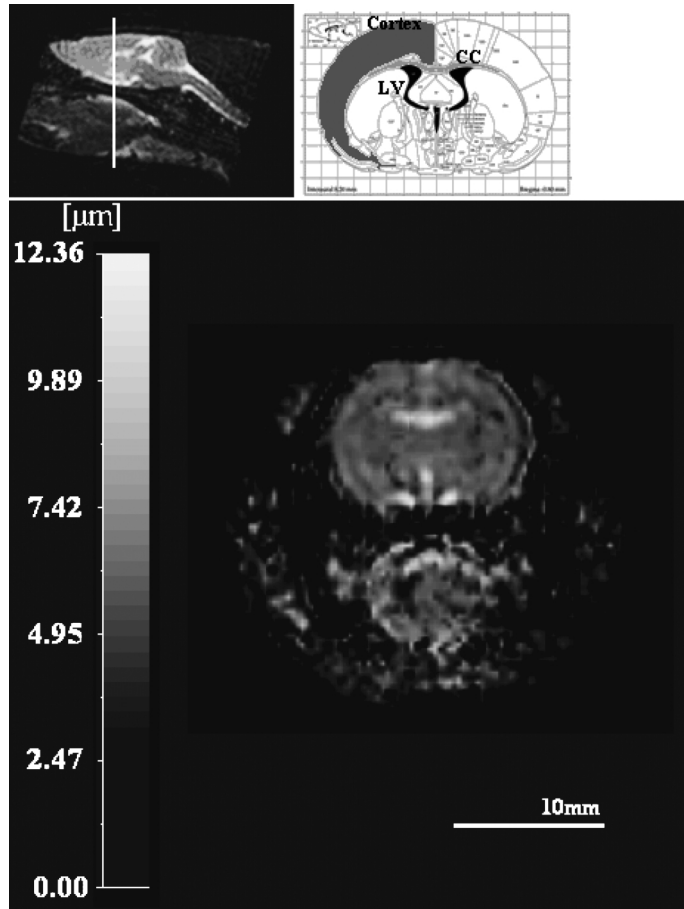


Fig. 4. The 3D average displacement map of the rat brain when MPG was in the x-direction ( $\perp$ ). This image section was chosen from one slice section of the 3D dataset (128 images) to correspond approximately to the same stereotaxic atlas of Paxinos and Watson<sup>16)</sup> (right upper).

解析によって得られた変位分布ではフーリエ変換の性質上、CCの変位プロファイルはスペクトル幅が狭くCSFではスペクトル幅が広いといった減弱曲線とは逆の傾向を示す。

Fig. 4 に変位量 R の 3D map (128 スライス) からの 1 スライスを示す。選択したスライス断面はラットの脳地図<sup>16)</sup>に近い断面を選択表示した。画像より、制限構造の少ない脳室は信号が大きく ROI (15pixel) 値は  $10.26 \pm 1.02 \mu\text{m}$ 、灰白質は  $6.78 \pm 0.27 \mu\text{m}$ 、脳梁が  $5.22 \pm 0.76 \mu\text{m}$  であり、脳梁部が最も拡散を制限する構造であった。このように 3D q-space map では高分解能で構造情報を定量することが可能である。

## 結 語

高分解能でマイクロ構造の可視化を行う 3D q-space map は、撮像シーケンスおよび解析手法からのアプローチによる NMR マイクロプローブと成り得る。

## 謝 辞

本研究は科学技術振興機構 (JST) 重要課題解決型研究の推進プログラム『組織医工学における材料・組織評価法の確立』および日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金 (No. 18790902) の援助の一部によった。

## 文 献

- 1) Niendorf T, Dijkhuizen RM, Norris DG, van Lookeren Campagne M, Nicolay K: Biexponential diffusion attenuation in various states of brain tissue: implications for diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Med* 1996; 36: 847-857
- 2) Yoshiura T, Wu O, Zaheer A, Reese TG, Sorensen AG: Highly diffusion-sensitized MRI of brain: dissociation of gray and white matter. *Magn Reson Med* 2001; 45: 734-740
- 3) 佐野真人, 関野正樹, 荻上真理, 上野照剛: Diffusion MRI を用いた生体内水分子の制限拡散に関する研究. *日本応用磁気学会誌* 2004; 8: 458-462
- 4) Callaghan PT, Coy A, MacGowan D, et al.: Diffractionlike effects in NMR diffusion studies of fluids in porous solids. *Nature* 1991; 351: 467-469
- 5) King MD, Houseman J, Roussel SA, van Bruggen N, Williams SR, Gadian DG: q-space imaging of the brain. *Magn Reson Med* 1994; 32: 707-713
- 6) 青木茂樹, 阿倍 修, 増谷佳孝. 新版 これでわかる拡散 MRI. 東京; 秀潤社, 2005
- 7) Callaghan PT. Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy. Oxford; Clarendon Press, 1993
- 8) 荒木 力. 拡散 MRI. 東京; 秀潤社, 2006
- 9) Assaf Y, Ben-Bashat D, Chapman J, et al.: High b-value q-space analyzed diffusion-weighted MRI: application to multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 2002; 7: 115-126
- 10) Assaf Y, Mayk A, Eliash S, Speiser Z, Cohen Y: Hypertension and neuronal degeneration in excised rat spinal cord studied by high b value q-space diffusion magnetic resonance imaging. *Exp Neurol* 2003; 184: 726-736
- 11) Weng JC, Chen JH, Chen DY, Tseng WY. Magnetic resonance diffusion diffractogram in the assessment of microstructure sizes of rat corpus callosum during brain maturation. In: Proc. of 13th Ann Meeting of ISMRM, Miami, 2005; 841
- 12) Tuch DS: Diffusion MRI of complex tissue structure. Doctoral Dissertation, Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology. 2002
- 13) Xue R, van Zijl PC, Crain BJ, Solaiyappan M, Mori S: *In vivo* three-dimensional reconstruction of rat brain axonal projections by diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* 1999; 42: 1123-1127
- 14) 本間一弘, 中谷 徹, Dawant B, Price RR, Lorentz C: 三次元 Diffusion Imaging の基礎的検討. *日磁医誌* 1993; 13(suppl): 218
- 15) Numano T, Homma K, Hirose T: Diffusion-weighted three-dimensional MP-RAGE MR

imaging. Magn Reson Imaging 2005 ; 23 : 463-468

16) Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Orlando, Academic Press, 1998

### ***In Vivo* High-Resolution q-space Map [Presidential Award Proceedings]**

Keigo HIKISHIMA<sup>1,2</sup>, Tomokazu NUMANO<sup>2</sup>, Kazuhiro HOMMA<sup>1</sup>,  
Naotaka NITTA<sup>1</sup>, Tetsu NAKATANI<sup>1</sup>, Koji HYODO<sup>1</sup>,  
Kazuo YAGI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Biomedical Sensing and Imaging Group, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)*

*AIST Tsukuba East, Tsukuba-shi, Ibaraki, 305-8564*

<sup>2</sup>*Department of Health Science, Tokyo Metropolitan University*

By applying q-space analysis, high b-value diffusion magnetic resonance (MR) imaging enables detection of far smaller architectures than does spatial resolution. One q-space parameter, average displacement, reflects architecture size quantitatively. However, diffusion-weighted images (DWI) are generally measured by 2D multi-slice with any slice thickness and slice gap, and partial volume effect makes detection of the q-space signal difficult. On the other hand, 3D DWI has the advantage over 2D DWI of very thin slices with no slice gap (contiguous slices), and the 3D imaging allows volumetric evaluation acquired in a small isotropic voxel. Little is known about applying isotropic high-resolution 3D DWI to q-space analysis. In this study, we developed and implemented a high b-value 3D DWI sequence and q-space analysis *in vivo*.