

# 超高磁場 MRI における脳磁化率コントラストの 生成メカニズム [大会長賞記録]

福永雅喜<sup>1,3</sup>, Tie-Qiang Li<sup>1</sup>, Jongho Lee<sup>1</sup>, 松浦英治<sup>2</sup>,  
Peter van Gelderen<sup>1</sup>, Jacco A. de Zwart<sup>1</sup>, Hellmut Merkle<sup>1</sup>, Jeff H. Duyn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Advanced MRI, LFMI, <sup>2</sup>Neuroimmunology, NINDS, National Institutes of Health, USA

<sup>3</sup>大阪大学免疫学フロンティア研究センター生体機能イメージング

## 目 的

近年、磁化率効果を用いた脳 MRI が注目されている<sup>1)</sup>。特に 7T などの超高磁場 MRI では、組織内（灰白質内、白質内）でもコントラストのバリエーションが顕著となる。また、その特長を生かした周波数（位相）画像では、強度画像の数倍もの組織コントラストを得ることも可能である<sup>2)</sup>。しかしながら、そのコントラスト生成メカニズムは明確になっていない。本報告では、脳磁化率コントラストの主要な成因と考えられている、①微小血管内の血液に含まれるヘモグロビン、②リン脂質由来のミエリン、③フェリチン内に貯蔵される非ヘム鉄と MRI 画像コントラストについて検討を行った。

## 方 法

検討①では、ラットを対象にデオキシヘモグロビンの 4~8 倍の常磁性効果をもつ USPIO (ultrasmall paramagnetic iron oxide particles) を静脈注入し、その濃度上昇に伴う組織コントラストの変化について、動物実験用 7T MRI を用いて検討した。

検討②および③では、神経疾患を伴わないヒト病理剖検脳 2 症例から得た一次視覚野、一

次運動野、視放線を含む後頭葉白質部を対象に、各種染色像（非ヘム鉄染色：Perls'-DAB、ミエリン染色：Luxol Fast Blue、免疫二重染色：鉄貯蔵たんぱくであるフェリチンおよびミエリンの主構成たんぱくである Myelin Basic Protein に対する抗体）と MRI 像の比較を行った。いずれの例も死後 12 時間以内に摘出・フォルマリン固定を施行し、3 から 6 か月の固定期間後、MRI を実施した。MRI 撮像は、GE Signa 7.0T および組織撮像用に設計した自作の 24 チャンネル受信コイルを使用した。3D GRE 法にて測定を行い、得られた画像から  $R_2^*$  map, 周波数（位相）画像を算出した。撮像パラメータは以下のとおり（TR : 500 ms, TE : 17~44 ms (2~3 echoes), voxel size : 8  $\mu\text{m}^3$ , scan length : 8~10 時間)。また一次視覚野を含む組織を対象に、酸化還元剤および鉄キレート剤による化学的脱鉄操作を行い、その前後での組織コントラストの相違を検討した。

## 結果と考察

ラット USPIO 実験の結果、対デオキシヘモグロビン比で 4~8 倍の常磁性効果をもつ高濃度の USPIO の血管内注入にもかかわらず、組織間（灰白質・白質）コントラストには、ほとんど変化が見られなかったため、組織間コント

キーワード magnetic susceptibility, contrast, ultra high field MRI, iron

ラストの成因にデオキシヘモグロビンの関与は大きくないと考えられた<sup>3)</sup>。

ヒト1次視覚皮質では、ミエリンを豊富に含む層状構造(Gennari 線条)が特徴的であり、MRI で明瞭に描出された<sup>4)</sup>。この層状構造を含む灰白質内組織コントラストは、非ヘム鉄染色像、ミエリン染色像とも類似し、MRI 像とよく一致した。またヒト一次運動皮質では、一次体性感覚野や周辺の皮質領域に比較して、灰白質内 MRI コントラストは増強しており、層状構造も確認できたが、これらの MRI 像は、非ヘム鉄染色像、ミエリン染色像とよく一致していた。免疫染色では、皮質内のミエリンとフェリチンの分布、局在がほぼ一致していることが分かった。また、脱鉄操作により磁化率強調撮像(グラジエントエコー法、強度画像・周波数画像・ $R_2^*$ 計算画像)で見られた組織内の層状コントラストが消失・減弱した。この結果、皮質内の磁化率コントラストは、ミエリンと共存する鉄由来の可能性が高いと考えられた。

一方、視放線とその周囲の白質部を比較すると、 $R_2^*$ の上昇とミエリン染色の強度上昇は一致したが、鉄染色とは反する傾向を示したため、鉄よりもミエリンに由来する可能性が高いと考えられた。

## 結 語

本研究より脳磁化率コントラストの生成メカニズムをまとめると、その成因にヘモグロビンの関与は小さくなく、皮質内コントラストは、ミエリンに共存するフェリチン内の鉄に由来す

る。一方、白質の線維束では鉄とミエリンの分布に乖離がみられ、磁化率コントラストはミエリンに類似する傾向があり、組織の微細構造や高分子に起因する可能性があると考えられた<sup>5),6)</sup>。

## 文 献

- 1) Li TQ, van Gelderen P, Merkle H, Talagala L, Koretsky AP, Duyn J: Extensive heterogeneity in white matter intensity in high-resolution  $T_2^*$ -weighted MRI of the human brain at 7.0 T. *Neuroimage* 2006; 32: 1032-1040
- 2) Duyn JH, van Gelderen P, Li TQ, de Zwart JA, Koretsky AP, Fukunaga M: High-field MRI of brain cortical substructure based on signal phase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 11796-11801
- 3) Lee J, Hirano Y, Fukunaga M, Silva AC, Duyn JH: On the contribution of deoxy-hemoglobin to MRI gray-white matter phase contrast at high field. *Neuroimage* 2010; 49: 193-198
- 4) Fukunaga M, Li TQ, van Gelderen P, et al.: Layer-specific variation of iron content in cerebral cortex as a source of MRI contrast. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 3834-3839
- 5) Lee J, Shmueli K, Fukunaga M, van Gelderen P, Merkle H, Silva AC, Duyn JH: Sensitivity of MRI resonance frequency to the orientation of brain tissue microstructure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 5130-5135
- 6) Li TQ, Yao B, van Gelderen P, Merkle H, Dodd S, Talagala L, Koretsky AP, Duyn J: Characterization of  $T(2)^*$  heterogeneity in human brain white matter. *Magn Reson Med* 2009; 62: 1652-1657

**Possible Origins of the Susceptibility Contrast in the Brain**  
**[Presidential Award Proceedings]**

Masaki FUKUNAGA<sup>1,3</sup>, Tie-Qang Li<sup>1</sup>, Jongho LEE<sup>1</sup>,  
Eiji MATSUURA<sup>2</sup>, Peter van GELDEREN<sup>1</sup>, Jacco A. de ZWART<sup>1</sup>,  
Hellmut MERKLE<sup>1</sup>, Jeff H. DUYN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Advanced MRI, LFMI, NINDS, National Institutes of Health 10 Center Drive  
B1D-723A, Bethesda, MD 20892, USA*

<sup>2</sup>*Neuroimmunology, NINDS, National Institutes of Health*

<sup>3</sup>*Biofunctional Imaging, Immunology Frontier Research Center, Osaka University*

The magnetic susceptibility contrast derived from high resolution T<sub>2</sub>\*-weighted magnetic resonance (MR) imaging at ultra high field strength has been used to reveal laminar contrast in the gray matter (GM) and fiber bundle-like structure in the white matter (WM) of the human brain. This contrast has been attributed to subtle variations in the magnetic properties of brain tissue, which possibly reflect varying iron and myelin content and haemoglobin in the microvasculature. To investigate the origin of this contrast, MRI data from postmortem brain samples were compared with histological staining for iron and myelin. The laminar susceptibility variations in GM strongly correlate with local iron content, which generally co-localized with myelin. On the other hand, fiber bundles in white matter, shows strong susceptibility contrast in the absence of iron while myelin is high. The results suggest that iron contributes significantly to susceptibility contrast across the cortical GM, but myelin is the dominant source of susceptibility in WM bundles.