

NMRからMRI , そしてfMRIへーその医療福祉技術への応用 Evolution of Magnetic Resonance Technologies from NMR to MRI, and toward fMRI ; Their Medical Applications

中井敏晴 服部峰之 平賀隆 松尾香弥子
T.NAKAI M.HATTORI T.HIRAGA K.MATSUO
黒田輝 村木茂 守谷哲郎
K.KURODA S.MURAKI T.MORIYA

Since the discovery of nuclear magnetic resonance (NMR) in 1946, the technologies originating this phenomenon have evolved in many fields. Recently, an application of magnetic resonance imaging (MRI) has extended into cognitive psychology. In this article, the major discoveries, development and applications of NMR are reviewed, and how the technologies for functional neuroimaging has been established is discussed. Furthermore, recent developments and future directions are introduced.

§ 1 はじめに

ある技術について考えるためには、その技術の発展の歴史を知ることが重要である。技術の発達は無秩序に起こるものではなく、必ず何らかの必然性に裏打ちされており、その流れを分析することにより研究開発におけるさまざまなヒントが得られる。また、ある時点で、技術的問題点と考えられていた要素の中に、新技術の種が含まれている場合もある。磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging : MRI) は、核磁気共鳴法 (nuclear magnetic resonance: NMR) が発展して成立した技術であるが、自然科学におけるさまざまな分野と関わりをもって発達してきた。MRIは、特に医学における診断技術に画期的な影響を及ぼした。研究面では認知心理学や教育工学とも関連を持ちはじめであり、産業技術開発や各種の非破壊検査への応用も考案されている^(1,2)。本稿では、まずMRIの発展の歴史を概説し、つぎに医療福祉技術としての現状を総括する。MRIの発展は、技術革新のケース・スタディとして、非常に興味ある歴史を持っている。

§ 2 NMR の歴史

2.1 黎明期

NMR現象が発見される前の先史時代では、主に磁気モーメントに関心が寄せられていた。多くの原子核は回転性の性質 (スピン) を持ち、それが角運動量と磁気モーメントとして表現される。1924年に、Sternらは、不均一な磁場内を通過する原子線が、磁場に対する電子の磁気モーメントの配向により曲がる事を示し、磁気モーメントの測定の先鞭をつけた³⁾。1939年には、NMR現象を予感させる実験が報告されている。Rabiは、水素分子線に対し、磁場中でラジオ波を照射した。そうすると、特定の周波数で分子線によるエネルギーの吸収が起こることが判明した⁴⁾。これは、核磁気共鳴現象に基づく観測であるが、真空下の分子線による、特殊な観測例であった。

普遍的な現象としてのMRIの技術的な出発点は1946年のHarvard大学のPurcellら⁵⁾、およびStanford大学のBlochら⁶⁾によるNMR現象の発見である。Purcellらはパラフィンのプロトンについて核磁気共鳴吸収信号を観測し、Blochらは水のプロトンについて核磁気誘導信号を観測している。1952年に、BlochとPurcellのNMRの発見の業績に対してノーベル賞

が贈られている。その後Blochは、緩和現象を「Blochの方程式⁷⁾として表現したが、このBlochの式は、今日でもMRIのパルス設計の基本式である。

同じ1951年にGabillardは、静磁場の不均一性が共鳴線の形に反映されることを示した¹⁰⁾。その後、発展していった高分解能NMRの世界では、この磁場の不均一性は、データの質を下げる障害要素と考えられ、磁場の均一性の向上の方に関心が向けられるようになったが、Gabillardの報告は、後に発明される傾斜磁場の原理と関連を持つ発見であった。1956

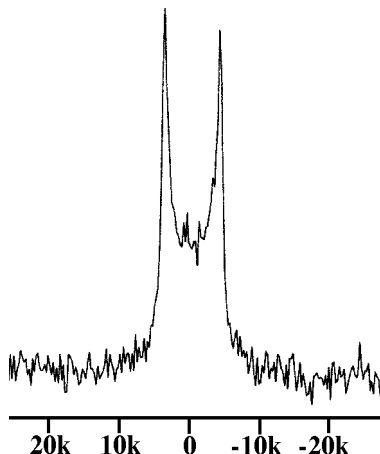


図1 塩化アルキルアンモニウム結晶の ^{35}Cl -NMRスペクトル。スプリット幅から、塩素イオンの結晶場の異方性の情報が得られる。

年には、国産初のNMR装置が日本電子（JEOL）により完成された。共鳴周波数は32MHzで、純鉄性の電磁石を使用し、オートサイン方式による信号検出法を用いていた。

2.2 NMR装置の普及

1960年代は、主として化学分析法としてのNMRの基礎が

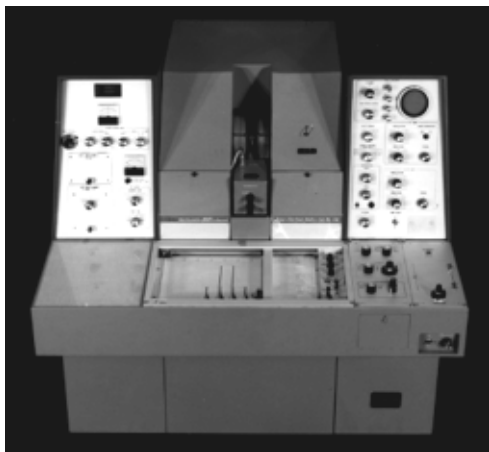


図2 日本電子による国産NMR一号機（JEOL提供）

確立された時代である。NMRは主として有機化学の研究手法として発展し、Varian（米国）やJEOL（日本電子）などの企業により、NMR装置が分析機器として製品化された。この時代のNMRは、共鳴用ラジオ波を連続的に変化させながら掃引する方法で、連続波（CW）法と呼ばれた。

60年代における測定法としての進歩は、パルス・フーリエ法の開発があげられるが、パルス・フーリエ法が普及するのは70年代に入ってからである。NMRの手法としてのフーリエ変換（FT法）の有用性については、1957年にLoweが指摘していたが¹¹⁾、計算機が未発達であったため実用化されなかった。その後、測定法としてパルス・フーリエ法を実用化したのはErnstらである¹²⁾。パルス・フーリエ法の大きな利点は、検出感度の大幅な向上と、NMR現象における時間因子を持つ現象を解析・利用できるようになったことである。

60年代のもうひとつの大きな出来事は、二重共鳴法の進歩である。二重共鳴法とは、二つのラジオ波を測定対象に対して同時に与えることにより、複雑なスペクトルの中から、ある特徴を抽出する方法を言う。初期の二重共鳴は1954年にRoydenにより報告されている¹³⁾。二重共鳴法から派生した技法としては、スピンドカップリング¹⁴⁾、核オーバーハウザー効果¹⁵⁾、スピントックリング¹⁶⁾、分極移動¹⁷⁾、飽和移動¹⁸⁾などがある。スピンドカップリングは狭い意味での二重共鳴法であるが、強いラジオ波で特定の核を照射しながら観測用のラジオ波でカップリングの消去されたスペクトルを得る方法であり、スピン結合をしている相手の核を決定する事ができる。核オーバーハウザー効果は、ある特定の核をラジオ波で照射して飽和させると、その核の近傍にある核の信号強度が変化する現象であり、その二つの核が空間的に近い位置にあるかどうかを知ることができる¹⁹⁾。このようにして、NMRのスペクトルから分子内構造を知るための技法が発展していった。磁化移動（Magnetization Transfer）は、交差緩和現象を利用して蛋白質を高濃度に含有している組織の変化を探るためのMRIの技法としても発展しているが²⁰⁾、もともとは遅い化学交換を行っている系を観測する方法であった飽和移動（saturation transfer）から発展した技法である。

2.3 2次元NMRの確立

1970年代に入ると、超電導マグネットの導入による磁場の均一性向上、高磁場装置の開発、およびパルス・フーリエ法の進歩により、NMRは計測機器として著しい進歩を遂げた。70年代は2次元NMRが進歩した時代であった。2次元NMRは、測定パラメータを順次変化させながら繰り返し測定を行うことにより、化学シフトやスピン結合定数などに基づいた2次元スペクトルを得るものであり、一次元スペクトルで重

なり合っているピークを分離する事ができる²¹⁾。1971年にJeenerは、Ampere会議のセミナーで、スピン結合している系を間隔 t_1 をはさんだ二つのパルスで励起し、順次 t_1 を変化させてゆく実験を提案した²²⁾。この新しい時間軸 t_1 と、データ取り込み時間軸 t_2 の2方向にフーリエ変換を行い、二次元スペクトルが得られるが、これはシフト相関スペクトルと呼ばれる。Jeenerの実験の重要な点は、スピンの相互作用が起る展開時間(evolution time)の概念を提唱したことである。この二次元NMRは、Ernstらにより化学分析のための一般的

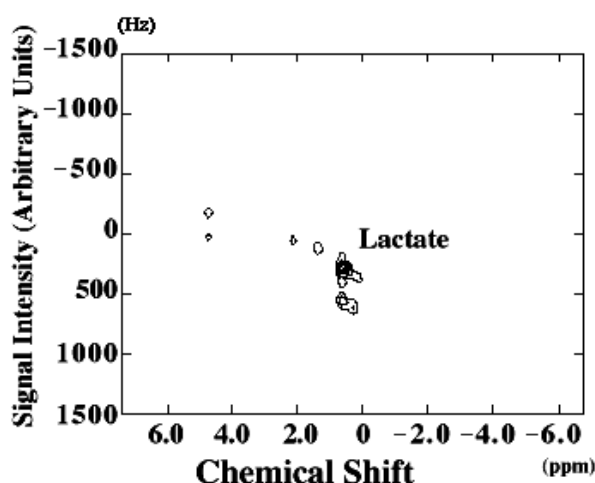


図3 二量子遷移フィルターを用いた ^1H J-spectroscopyによる乳酸の2次元スペクトル

概念として発展させられた²³⁾。なお、NMRを用いたイメージング法であるMRIは二次元NMRの特殊形と考えることができる。

1980年代になると、多次元NMR法、多核種の測定、非放射性同位元素によるラベリングや、高度なパルス・テクニクが次々と開発され、NMR装置の高磁場化も進んだ。この過程で、従来の有機化合物だけでなく、立体的に複雑な構造を持つペプチド、蛋白質、核酸などの生体高分子(生体物質)が測定・解析対象として興味を引くようになった。この様な流れの中で、生体そのものを対象としたNMR計測の研究も行われたが(後述)、我が国ではNMRの生体計測への応用に対して興味を持つ研究者は非常に少なかった。

§ 3 MRIの開発

3.1 黎明期

1980年代はコンピュータがさまざまな分野に応用され、膨大な計算量を必要とする新技術が一気に実用化された時代であった。人体の内部の構造を自由自在に画像化できる磁気

共鳴画像装置(MRI装置)は、その典型的な例であり、形態情報を得るためのイメージングの手法として医療現場に広く普及している。MRIの技術的背景には高分解能NMR発展の過程で得られたものが多く含まれているが、しかしMRI独自の技術もいくつかある。その代表は、Lauterburによる傾斜磁場を用いたイメージング法の開発である²⁴⁾。1973年、Lauterburは、NMR装置に線型磁場勾配を応用し、イメージングを行う方法を提唱し、Zeumatographyと命名した。前後して、1972年にDamadianが²⁵⁾NMRによるイメージングの可能性を示唆し、1973年に北海道大学の阿部²⁶⁾らによって、磁場焦点法によるイメージング法が発表されている。

この時期に出現した重要な関連技術として、Hounsfieldにより1972年に発表されたコンピューターによる画像再構成に基づく、X線断層画像法の出現がある²⁷⁾。これはいわゆるX線CTのプロトタイプであるが、その方法はLauterburのZeumatographyにも取り入れられている。Zeumatographyとは、静磁場と同じ方向に弱い傾斜磁場を加えることにより、位置情報を共鳴周波数の変化に置き換える方法であり、物体の投影像を形成する。これは、いわゆるprofile像と呼ばれているものであり、このprofileを回転させてゆくことにより、2次元画像が得られる。もうひとつの重要な技術開発は、選択励起法である。これは、振幅変調された励起用ラジオ波と傾斜磁場を同時に加えて、特定周波数に対応する部分を断面として取り出す方法で、Mansfieldらによって開発された²⁸⁾。

一方、Kumarらは、1975年にLauterburの方法とは異なった方法で傾斜磁場を使用して2次元画像を得ることに成功した²⁹⁾。これは、2次元フーリエ変換法と呼ばれ、現在のイメージングの基本的方法となっている。この時期は、高分解能NMRで、パルス・フーリエ法が普及した時期でもある。これらの研究がきっかけとなって、NMRによる生体イメージング法がいろいろと研究され、小動物、植物などの断層像が報告された^{30, 31)}。1977-1978年頃には、Damadianらによる人体胸部³²⁾、Hinshawらによる手首³³⁾、Mansfieldらによる頭部、腹部、手首のイメージング³⁴⁻³⁶⁾が報告され、医学応用への可能性が見いだされた。しかし、当時はX線CTの画質が著しく向上している時期であり、NMRイメージングに対する関心はあまり高くなかった。

1980年代前半にはX線CTの第4世代機器が開発され、一応の完成をみたが、この頃にNMRイメージングへの関心が高まってきた。世界で初めての本格的な人体の断層画像は1980年に、英国のAberdeen大学³⁷⁾および、Nottingham大学³⁸⁾から発表された。この年に、Oxford社が全身イメージング用の超電導マグネットを開発し、1981年にはEMI社が作製した超電導MRI装置がRoyal Hammersmith病院に設置された。我が国においては、1981年に、電総研の亀井らが疑似へ

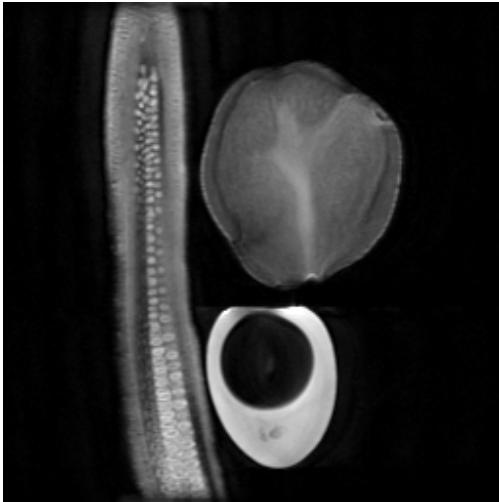


図4 MRIによる植物(じゃがいも、キュウリ)と卵の断層像。脂質の多い卵黄部分が黒く抜けて観察される。

ルムホルツ型の常電動磁石を用いた装置を作製し、人体頭部のプロトン像の描出に成功した³⁹⁾。2年後の1983年には、国産MRIの一号機が薬事認可、販売された(東芝製0.15T)。1984年には、東京大学と京都大学に1.5Tの超電導MRI装置が導入され、医療への本格的応用が開始された。



図5 我が国で最初に販売されたMRI装置 (東芝提供)

現在MRIにおいて主流となっている傾斜磁場の技術も、もともとはGabillardおよびHahnが1950年に観測した、磁場の不均一性による測定値の変動という物理現象にその源流を求める事ができる。しかし、磁場の不均一性効果を積極的に活用しようという考えは、傾斜磁場の考え方が出現するまでは、NMRによる拡散現象の測定に応用された以外には特に無かったのである。さらに、現在はこの磁場の不均一性効果を脳機能計測に応用する方法が開発され、非常に注目されている(後述)。しかし、重要な事は、磁場の高度の均一性を保

つ技術が完成されて、はじめて磁場の不均一性を利用する技術が可能になったということである。

3.2 発展期

MRIの技術は1980年代後半からかなり体系化されてきた。従来は試行錯誤に頼っていたイメージング方法の設計や、パルステクニック、コイルの作製なども、現在はかなり理論化されており、MRI技術はMedical Physics(医用物理)の大きな分野として発展しつつある⁴⁰⁾。1990年代の進歩は、1)超高磁場MRI装置の実用化、2)高性能傾斜磁場装置の開発と、超高速イメージングへの応用、3)他の診断装置、治療用装置との統合化、リアルタイム画像処理、4)生体機能計測への応用、の4つに集約される。

3.2.1 超高磁場装置(VHF)

MRIの分野でいう超高磁場全身用装置(VHF)とは静磁場が2T以上の装置を指す。すでに15T、20Tの装置が実用化されている高分解能NMRの世界とは桁数がひとつ違うが、生体への各種磁場の影響や化学シフトを考慮すると、現状では4TがMRIの実用上の限界と考えられる。VHFによるイメージングは1980年代から既に研究されていた⁴¹⁾が、1990代に入ってから実用化されるに至った。わが国では、1996年より電総研をはじめとする3施設でVHFが稼働しはじめている。VHFの一般的な特徴としては、1)T1(縦緩和)時間の延長:4T装置を用いた脳の計測では、白質で940ms、灰白質で1350ms、と約30%の延長が見られる⁴²⁾、2)化学シフト分解能の向上:特に脳の代謝計測に有用(後述)、3)S/Nの向上:S/Nは静磁場の強さに線型に比例して向上し、空間分解能の向上、計測時間の短縮が可能になる、などが挙げられる⁴³⁾。高分解能画像による関節などの微細構造の観察⁴⁴⁾や、MRSI⁴⁵⁾、生体機能計測、特に脳機能計測(fMRI)においてその利点が発揮される。fMRIの分野では、単にS/Nの向上だけでなく、毛細血管由来の信号の検出能の向上の意義が大きく、より真のBOLDコントラスト(Blood Oxygen Level Dependency; 後述)に近いデータが得られる。その結果、脳の活動部位はよりピンポイント的に検出される。奇しくも、VHFの出現、超高速撮影法であるエコー・プラナ法(Echo planar imaging: EPI)の実用化、そしてBOLD法の開発はほぼ時期が一致しており、fMRIの有用性を証明する上で超高磁場装置が大きな役割を果たしてきた。

一方、VHFの問題点は、静磁場強度が強くなるとEPIによる撮影を行うときに生じる画像の変型(geometric distortion)が強くなることである⁴⁶⁾。また、静磁場強度の上昇に伴うラジオ波による加温現象(RFデポジット)の発生や、シールド効果による画像コントラストへの影響もあげられる。従っ

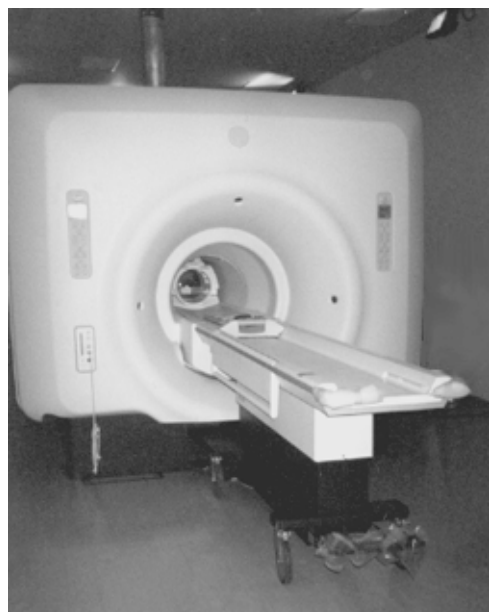


図6 電子技術総合研究所の3TMRI装置
(General Electric製)

て、VHFの使用にあたっては、医療的配慮を持って、新IEC国際規格に定められる安全基準を遵守しながら、画像の時間的、空間的分解能を考慮する必要がある。4Tを越えるMRI装置については、1998年にはオハイオ州立大学から8T装置による脳画像の報告があるが⁴⁷⁾、今後の発展が注目される。

3.2.2 傾斜磁場装置

傾斜磁場装置は、イメージングにおいて位置情報を与えるだけでなく、拡散成分由来の信号を強調したり、量子遷移の選択を行うなど、さまざまな用途に用いられている。傾斜磁場コイルの発達においてインパクトを与えたのは、Shielded Gradientの技術であった⁴⁸⁾。傾斜磁場の高速の切替えを行うと、コイル系統やその周辺の金属内に渦電流が発生し、画像の質の低下やスペクトルの劣化の原因となる。Shielded Gradientは、傾斜磁場が発生した渦電流を誘導し、その影響を相殺するように電流が流れるように設計されている。傾斜磁場装置の性能の向上に伴い、高速グラディエント・エコー法⁴⁹⁾や高速スピネコー法⁵⁰⁾、さらにはEPI法に代表されるような撮像法が実用化されていった。EPI法の理論は全身用MRI装置が完成する前の1978年にすでに発表されていたが⁵¹⁾、実際にイメージング・システムとして完成するまでに、約20年を必要とした。近年、相次いで開発された、高出力傾斜磁場装置は、傾斜磁場強度が2G/cm以上(単位時間当たりでは100mT/m/ms以上)の性能を持っており、空間分解能の向上、撮影時間の短縮、機能計測における時間分解能向上など、画像の質の改善全般に大きく貢献している。高性能傾斜磁場装置により実現される超高速イメージングは、後述す

る脳機能計測のようなMRIによる生体機能計測への応用や、心臓の動態計測、いわゆる息止めスキャンによる腹部画像の質の向上、いわゆるMRT装置(インターベンショナルMRI装置;MRT)の重要な機能であるMRI透視のために不可欠である。また、分解能の向上を目指した脱着型傾斜磁場コイルの開発も行われている⁵²⁾。

3.2.3 MRT装置

MRT装置は、MRI装置の静磁場を形成するマグネットに、静磁場内(被検者が入る空間)にアプローチするスペースを設け、MRI透視による外科的処置、超音波、レーザー、温熱、冷却、ラジオ波などの物理的方法による治療、内視鏡との併用による治療的診断などを行うものである。また、関節や脊椎の動態機能の観察に用いる事も可能であるが、従来X線では、骨だけが観察可能であり、しかも被爆の問題があったのに比べると、MR透視下で関節内構造や椎間板なども観察可能になったことは画期的である。MRT装置は「統合的治療的診断装置」を目指すシステムとも表現されるが、これは診断的治療のマルチメディアとでも言うべきものである⁵³⁾。現在使用されている開放型システムは、上下二面向向の永久磁石を用いた構造を持つものと、2個のドーナツ型の超電導磁石を組み合わせたシステムとがある⁵⁴⁾。

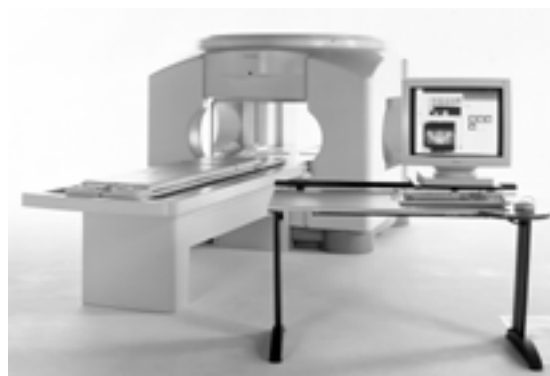


図7 開放型MRI装置(東芝提供)

3.3 Non-Medical MRI

MRIは、医学以外でもさまざまな用途に用いられている。分野としては、農業、環境、土木工学、薬学、食品科学、物性工学などである。用途としては、生体系、非生体系を含めた非破壊検査、水分や粒子の動態計測、物性計測など²⁾である。植物や多孔質の材料の中での水分の拡散の測定が代表的な用途⁵⁵⁾である。

§ 4 MRS による生体計測の展開

ここまで、NMR の発展から、MRI 技術の成立について流れを追った。NMR の生体への応用としては、もうひとつ生体代謝計測の分野があり、いわゆる磁気共鳴分光法(magnetic resonance spectroscopy: MRS)という言葉で MRI と対比的に位置づけられて来た。しかし、技術的には MRI は MRS の特殊型と考えるべきであり、今日では敢えて両者を区別する必要は無い。

4.1 NMR による測定

NMR の生体系への最初の応用は、Bloch による。彼は、自作の NMR 装置の中に自分の指を入れて、強い水素原子の信号を検出している⁵⁶⁾。その4年後、Shaw と Elskén は、じゃがいもと楓の木を対象として、その水分含有量を測定⁵⁷⁾した。1950年代には、ヒト赤血球、骨格筋やその他の哺乳類の生体組織を測定した報告が試みられている⁵⁸⁾。1959年に、Singer は麻酔したマウスの尾部をコイルの中に入れて血流量の測定を試みた⁵⁹⁾。

1960年代は、生体計測での進歩があまり無い時代であった。生体計測を行うには、装置がまだ未熟であったこともあるが、それ以前に NMR が生体代謝の研究に応用できるかもしれない、という認識が無かったためと思われる。しかし、この時代に NMR の基礎的な技術の多くが開発され、化学分析の分野では着実な進歩を遂げていた。

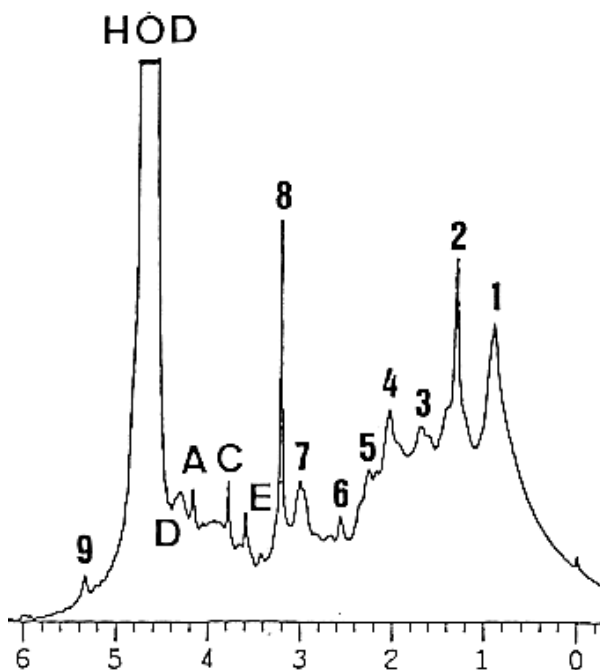


図8 培養肺癌細胞株(A549)の1Hスペクトル。膜脂質やコリンピークが観測される。

新しい動きは1970年代に入ってから起こる。1973年に、Moon および Richards が、赤血球の高分解能スペクトルについて報告した⁶⁰⁾。彼らは、細胞内の ATP や無機リンの検出だけでなく、スペクトルから pH が測定できることを示した。また、ほぼ同じ時期に¹³Cを用いた細胞内代謝計測の試みも報告されている⁶¹⁾。また、1971年に Damadian は、悪性腫瘍の¹Hスペクトルが正常組織とは異なることを示した⁶²⁾。これらの古典的研究に引き続いて、解糖系や骨格筋、心筋代謝などをテーマとした生体内代謝の研究が展開された⁶³⁻⁶⁵⁾。

1980年代に入って、主に³¹P、¹³C、¹⁹Fなどの核種を観測核として、培養腫瘍細胞、還流臓器や動物などを用いて、生体エネルギー代謝、解糖系、アミノ酸代謝、脂質代謝などのさまざまなモデルが研究されたが、その内容は多岐に渡るもので、詳細は総説を参照されたい^{66, 67)}。これらの研究は、縦型の高分解能 NMR 装置を用いて行われた。1980年代後半には、研究用の傾斜磁場を備えた横型の NMR 装置も開発され、ラットなどの小動物を用いたさまざまな基礎実験が行われるようになった⁶⁸⁻⁷⁴⁾。我が国では、このような NMR を用いた生理計測に対しては、著しく関心が低かった。ところが、1980年代後半から MRI 装置が普及しはじめた結果、むしろ臨床サイドから MRS による生体代謝計測への関心が高まった。これは、他の欧米先進国と比較すると異なる流れである。

4.2 MRS による生体代謝測定

全身用 MRI 装置を用いた MRS の生体への応用は、MRI とほぼ時を同じくして始まった。初期の段階では、単ループコイルを用いて局所の NMR 信号を収集するだけの方法が用いられていたが、その方法では測定対象としたい部分の周囲の組織からの信号も混入するため、データの信頼性に問題が残った。その後、スライス選択を併用して、特定の深さのスライス内の信号を収集する方法が考案され⁷⁵⁾、さらに特定の立方体(ボリューム)からの NMR 信号だけを選択的に収集する手法が開発された結果^{76, 77)}、関心とする部分の代謝情報のみを取り出す事が可能になり、MRS による研究は急速に発展した。特にプロトンを観測核とする¹H-MRS は、脳血管障害^{78, 79)}や脳腫瘍⁸⁰⁾、多発性硬化症⁸¹⁾に代表される変性疾患、肝性脳症⁸²⁾などの代謝異常など、主として中枢神経系へ応用されてきた⁸³⁾。

4.3 代謝マップ技術の確立

さらに、イメージングの手法が MRS に応用され、MRSI (magnetic resonance spectroscopic imaging) あるいは、単に SI (spectroscopic imaging) と表現されるようになった。MRI の開発とほぼ時を同じくして、生体内の代謝産物濃度の空間的分布状態を2次元位相エンコードにより画像化する化学シ

フト画像法 (chemical shift imaging) の原理が考案されたが⁸⁴⁾、水と脂肪の信号の分離を用いる方法⁸⁵⁾や、量子遷移フィルタ - を用いてスペクトルを単純化して2次元フーリエイメージングを行う方法もある^{86, 87)}。現在では、複数のボリューム選択を行う手間を考えると、イメージングモードでデータを収集した方が効率的であるので、従来のMRSよりもMRSIを用いた計測の方が盛んになりつつあり、脳腫瘍^{88, 89)}、脳血管障害⁹⁰⁾、てんかん⁹¹⁾などによる代謝変化が代謝マップとして報告されている。MRSIの問題点は、水の信号に比べて極めて弱い代謝産物の信号を画像化するため、データ収集に時間を要することであったが、データ収集の高速化についても開発が進んでいる⁹²⁻⁹⁴⁾。

§ 5 データ収集法のカテゴリー

ここで一度、MRIに関連する用語を整理する。まず、磁場と電磁波を用いた分析法である核磁気共鳴法(NMR)を、生体の代謝測定のために使用するものを磁気共鳴分光法(MRS)と呼ぶ。前節で解説したように、NMRの生体系への応用は、MRSから始まった。初期のMRSの手法は空間的な位置情報を持たず、ある一定容積内の信号全体の混合物を検出するものであったが、その後イメージング技術(MRI)の要素を取り入れて磁気共鳴分光画像法(MRSI)として発展したことは、既に述べた通りである。一方、MRIの特化したも

のとしては、主に生体内の水分子の熱力学的運動状態を反映する拡散強調画像法(diffusion weighted imaging: DW-I)⁹⁵⁾、造影剤を用いて毛細血管レベルの血液の流れを示す還流画像法(perfusion imaging)⁹⁶⁾、連続撮影した画像を動画として画像を構成するシネMRI⁹⁷⁾、血液の流速とNMR信号の時間成分から血流を画像化する磁気共鳴血管撮影法(magnetic resonance angiography: MRA)⁹⁸⁾などがあり、脳や体の主要部分の血流動態や心機能の計測に応用されている。一方、MRI透視下で処置を行うことを目的としたMRT(magnetic resonance image guided therapy)が近年注目を浴びている事は既に述べたとおりである。

拡散強調画像(DW-I)は、遅い流れを持つスピン由来の信号に対して感度が高くなるように傾斜磁場の切り替えを行う事により得られる。病態生理と関連する変化を検出することを目指した計測法であるが、特に脳梗塞の急性期に生じる細胞障害性の変化を鋭敏に反映するので、脳血管障害の早期診断の面で臨床的に注目されている⁹⁹⁾。

MRAには、運動によるMR信号の位相変化を利用する位相コントラスト法(phase contrast MRA: PC-MRA)¹⁰⁰⁾と、血管内に流入するスピンが相対的に不飽和になるために血管由来の信号が高信号になる事を利用した飛程時間法(Time of Flight MRA: TOF-MRA)¹⁰¹⁾がある。

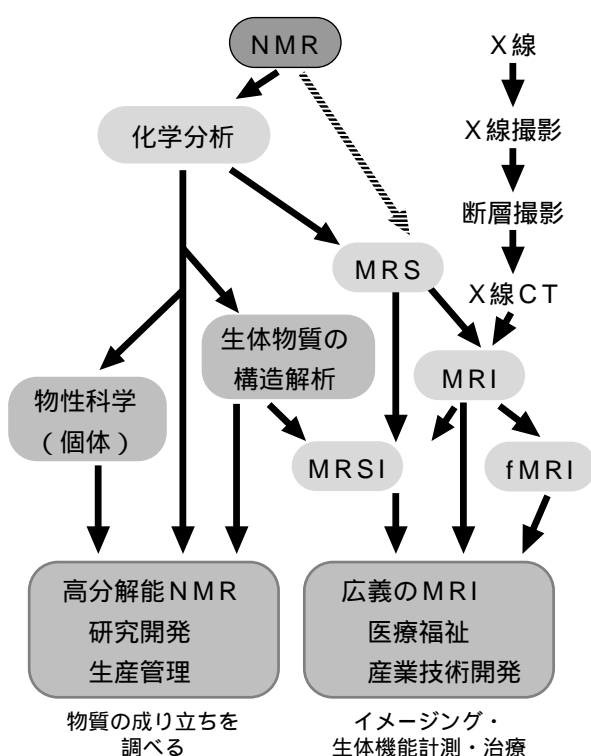
管腔性の臓器を観測する方法の例として、磁気共鳴胆道造影法(magnetic resonance cholangio-pancreatography: MRCP)がある¹⁰²⁾。MRCPは、横緩和時間(T₂)を高度に強調する事により、胆汁や膵液に含まれる自由水由来の信号を選別して3次元画像化する方法であるが、高速スピン・エコー法の出現により実用可能となった。MRCPでは、胆道・膵管描出を造影剤注入に依存しないため、閉塞機転の種類に関わらず、閉塞部の上流、下流両側で胆道膵管の描出が得られる点が、内視鏡や穿刺による直接造影法に比べ優れている。また、MRCPは、検査の安全性の向上の面で非常に意義が大きい、同様の手法が他の臓器の検査にも応用されている。

§ 6 MRIと脳機能計測

6.1 fMRIの歴史的経緯

近年はMRIを応用した脳活動の計測である磁気共鳴機能画像法(functional magnetic resonance imaging; fMRI)が注目を浴びている。その最大の理由は、ミリ単位の空間分解能により人間の脳内の活動を非侵襲的に評価することが可能になったからである。実験動物を使った脳機能モデルから得られる情報には限界があり、特に脳の高次機能については言語機能の様にヒトを研究することによってしか知ることが出

NMRを起源とする磁気共鳴計測技術の流れ



Oxy-Deoxy効果による 実効横緩和の変化

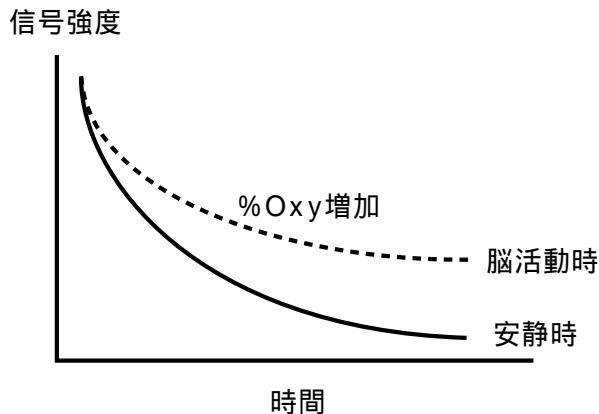


図10 デオキシ・ヘモグロビンの濃度と実行横緩和時間の関係。脳活動時にはデオキシ・ヘモグロビンの減少により、信号強度が上昇する。

来ないことが多い。従って、いかにして非破壊的にヒトの脳機能測定をおこなうかが長年の課題であった。脳機能計測のための非破壊的な方法としてはすでに脳波 (electroencephalograph: EEG), 陽電子断層撮影法 (positron emission tomography: PET), あるいは脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) などが用いられてきたが, 空間分解能や特異性の抽出, あるいは電離放射線被曝の点で限界があり, fMRI の利点の意義は大きい。

我々が fMRI で検出しているものは神経細胞の興奮に伴う酸素飽和度の変化や血流の変化である。神経興奮を一次シグナル, それに伴う代謝変化を二次シグナルと呼ぶが, そういう観点から考えれば fMRI は「三次シグナル」を測定していると言える。いわゆる BOLD 法が確立した背景として, 血液中の酸素飽和度とその血液の持つ磁性に関する重要な研究がいくつか存在した。1936年 Pauling は酸素と結合した状態のヘモグロビン (オキシヘモグロビン) と結合していないヘモグロビン (デオキシヘモグロビン) で, 磁性体としての性質 (磁化率) が異なることを示し, それが分子中に存在する不対電子の数の差によるものであることを示した¹⁰³⁾。次に特記すべき研究は 1982年 Oxford 大学の Thulborn によって発表された¹⁰⁴⁾。彼はデオキシ・ヘモグロビンとオキシ・ヘモグロビンの緩和時間を比較し, それぞれの磁化率が緩和時間の差として検出されることを NMR の実験として示した。

1985年, 電子技術総合研究所の亀井は, 差分法 NMR を用いて, 聴覚提示による脳活動を反映するスペクトルを得る事に成功し, NMR を用いた脳機能計測の概念を世界に先駆けて実証した¹⁰⁵⁾。さらに 1990年, A T & T 研究所の Seiji Ogawa は血管内にデオキシ・ヘモグロビンが増加した時に血管の信

号強度が低下して暗い線として映ることをラットを使って示し, 磁化率の差が MRI 画像の信号強度に影響することを証明した¹⁰⁶⁾。翌 1991年, NIH の Turner はネコを使った実験モデルで, 還元型ヘモグロビンの上昇に伴い脳画像信号強度が減少し, 脳に加えられた低酸素負荷を解除した直後に発生する一過性の酸素飽和度の上昇に伴い MRI 信号が増強することを差分画像として示した¹⁰⁷⁾。ここまでの研究により, 血液の酸素飽和度の変化が血液の持つ磁気的特性を介して画像化されるに至ったのである。

この BOLD 法の原理を応用して脳機能測定を行った初の報告は, 1991年の国際磁気共鳴医学会 (SMRM) においてマサチューセッツ総合病院 (MGH) のグレイブの発表である。翌 1992年には運動野¹⁰⁸⁾, 感覚野の賦活テスト¹⁰⁹⁾, 及び 4T 全身用装置を用いた脳賦活計測の結果^{110), 111)} が報告されている。1993年以後, 爆発的な勢いで BOLD 法による機能計測が展開されるようになった。一方, 血流速度の変化を指標にして, 脳機能マップを作成する方法も考案^{112), 113)} されている。

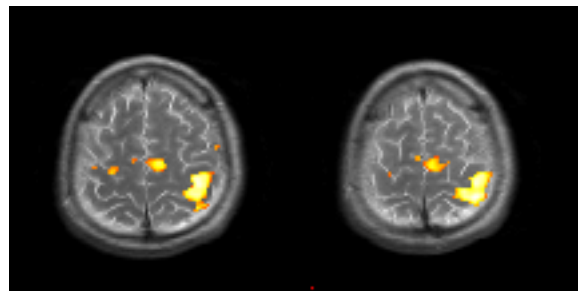


図11 3T MRI装置により得られた単純な指運動による脳賦活マップ。右の親指と人指し指の対立運動を行った。

6.2 fMRI の特徴

fMRI は被験者に課せられたパラダイム (実行課題) の周期と局所の血液動態分布の変化に伴い発生する MRI 画像の信号強度の変化との相関性を探し出し, それを神経興奮を間接的に表現するものとして測定するものである。従って fMRI は細胞の興奮や代謝を直接見ているものではない。

fMRI の利点としては以下の様な点がある。まず, 電離放射線被曝がなく, 非侵襲的であり, 連続的な長時間のデータ収集や, 同一個体で検査を繰り返すことができる。これは, PET と比較すると, 圧倒的に有利な点である。また, 脳賦活の局在については, データの再現性がよく, 空間分解能に優れた脳全体の画像が得られる。従って, 個々の脳回や核といった構造と信号の発生源の関係を高精度で解析する事が可能である。また, 装置が既に広く普及していることの意義は大き

い。

fMRI計測法はいくつか提唱されているが、実際の測定での使いやすさという点で、BOLD法が主流になっている。fMRIは、認知科学的な脳神経機構のモデル化の道具としては極めて有効であり、多くの知見が得られている。しかし、これまでのデータの多くは健常人によるものであり、血液動態の変化を伴う病態下における有用性についてはまだ不明である。また、定量性についてはまだ証明されておらず、個人差、身体的、精神的影響による課題遂行の困難、といった問題を残しており、今後の課題となっている。

6.3 医用ビジョンラボにおけるfMRI研究

当所には、1996年に静磁場強度3Tの全身用MRI装置が導入された。これまでに、3TMRI装置によるfMRI計測の特性評価¹¹⁴⁾、3T装置に適したfMRI計測法の開発¹¹⁵⁾、BOLD法により得られる信号の成分解析などを行ってきた。その結果、BOLD法による測定は、線型領域と非線型領域が認められること、それぞれの運動野は線型、非線型の領域を含むBOLD信号のダイナミックレンジの中で、異なったスケールに位置しうることなどが確認された。これは、fMRIによる脳賦活計測を定量的に考える場合に重要な前提となることがらである。また、位相補正を行いながら、低空間周波数領域を重点的にサンプリングする事により、脳賦活領域の検出が3倍向上することに成功した。一方、当所独自のデータ処理法として、独立成分解析を用いた信号解析により、脳活動成分を探る手法も開発されている¹¹⁶⁾。この手法は、脳活動が未知の時間分布を示す場合にも有効であるが、さらに賦活データに含まれるノイズの除去にも効果があると考えられている。

医用ビジョンラボのテーマとしては、ヒトの言語・コミュニケーション機能の解析を行っており、医療福祉技術としての基礎計測の確立を目指している。これまでに日本語の文字処理における運動野の役割¹¹⁷⁾や、頭頂連合野による視覚的要素の処理¹¹⁸⁾、聴覚理解の難易度による言語高次処理の変化¹¹⁹⁾などについて検討し、運動制御を行う領域が文字記憶の読みだし、意味の理解に関与しているなど、神経ネットワークが協調して我々の言語活動に寄与していることが明らかにされた。

§ 7 循環器系の機能計測

心疾患は、悪性腫瘍や脳血管障害と並んで日本人の三大死因のひとつを占めているが、MRIの先端技術はこの分野でも威力を発揮している¹²⁰⁾。MRIによる心機能解析は、超音波のように診察中にベッドサイドで施行できるような簡便さ

には欠けるが、MRI画像の3次元性が心臓のような立体的な動きのある臓器の評価には極めて有用で、単なる断層像としてだけではなく、シネの映像として心臓の動きを経時的に評価する方法として発展しつつある。また、超音波のビームの届かない部分の情報も得られる点も利点である。

初期の段階では、心拍同期させたスピン・エコー法や2次元の高速グラジエントエコー法などを用いてデータ収集¹²¹⁾し、そのシネ画像から心室の容積や、心室壁、弁などの運動を解析する方法が主流であった¹²²⁾。このような血液プールの計測は、一心拍中の左心室および右心室の容積変化を経時的に計測するものであり、心機能の重要な指標である駆出率

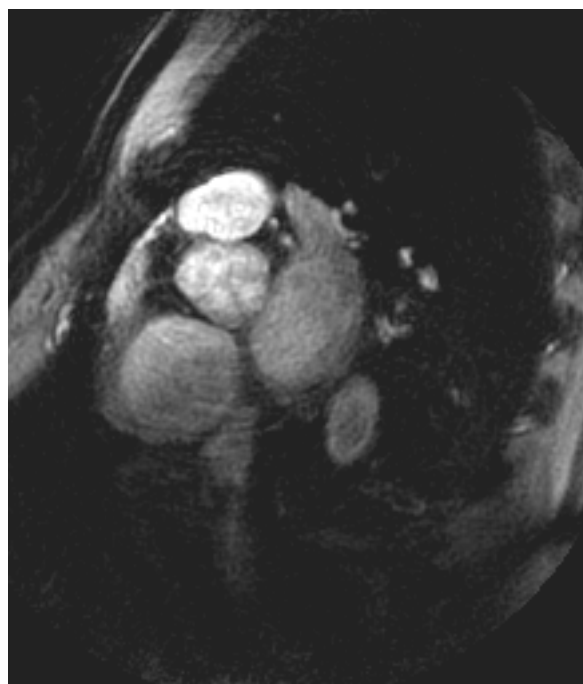


図1.2 シネMRIによる心臓内血液動態の計測

の計測に用いられる。

心筋運動の計測はタグgingと呼ばれる手法により行われ、心筋梗塞による心室局所運動の評価を行う上で有用^{123, 124)}である。原法では、画像の断層面に垂直に飽和パルスを与えて無信号領域を作成し、その移動を観測する¹²³⁾のものであったが、飽和パルスの与え方にはいくつかの変法が提案されている。心筋運動を計測するもうひとつの方法として、位相コントラスト法¹²⁵⁾が考案されているが、これは心筋の運動に伴って発生する位相変化を検出する事により、心筋の運動状態を算出する方法である。

心筋に血流を供給する冠状動脈の血流計測¹²⁶⁾は、負荷検査を行い血流予備能を計測し、虚血性心疾患の予後推定を行う上で重要な情報を提供する。従来は心臓カテーテル法によ

る侵襲的な検査を施行しなければならなかった冠状動脈の血流は、高速シネ位相コントラスト法によるMRI計測で、超音波やPETによる計測とほぼ一致する値が得られ、冠状動脈狭窄の重篤度を非侵襲的に知ることができる¹²⁷⁾。虚血性心疾患の管理において、検査による負担を大幅に軽減させる事が期待できる。

§ 8 MRIによる新しい計測

脳機能や心機能計測は、現在急速に発展しつつある分野であるが、それ以外にもMRIを用いたユニークな計測法が考案されている。

8.1 偏極ガスによるイメージング

肺、気管等の生体の空洞組織の空洞側をイメージングする手法として、ガスのNMR信号を検出する試みが行われてきた。この手法により、空洞組織の形態情報、さらに、より詳細な呼吸機能の検査への発展が期待されている。SF₆、CF₄、C₂F₆などの不活性なガスの利用が試みられてきた¹²⁸⁾が、密度が低い気体を対象としていることから、S/N比の向上が課題とされてきた。アルカリ金属原子を代表として、回転偏光により電子スピン系を励起することによりスピン偏極を行うこと(光ポンピング法)が、1950年代より行われてきたが、これを³He、¹²⁹Xeのスピン量子数1/2の核スピンを持つ希ガスと共存させると、衝突時に電子スピンの偏極が、これらの核スピン系へ移り、このスピン偏極の緩和時間が非常に長い(数時間以上)熱平衡時に比べて数万倍のNMR信号強度を得ることができることが、1980代までに、Happerにより示されていた。Albertらは、1994年にこのHyperpolarization (HP)と呼ばれている状態の¹²⁹Xeを動物の肺に導入し、MRI装置を使って画像を得た¹²⁹⁾。この発表をきっかけにして、人体を対象とした、呼吸器の画像を撮る研究が行われるようになった¹³⁰⁻¹³³⁾。

³Heは、原子半径が小さいために、衝突頻度が少なくなるので、偏極にかかる時間は長い、緩和時間が長く、空洞の形態情報を得るのに適している。¹²⁹Xeは、原子半径が大きく衝突頻度が大きくなるために、緩和時間が³Heより短くなり、高い偏極率が得られない。しかし、生体膜を構成している脂質に溶けやすく、特定のタンパク質のサイトにトラップされるという説もある。これらの機構により、動物の血液に肺から溶け込むので、循環器系診断の可能性についても研究が進んでいる。³Heの偏極については、装置は大がかりになるが、放電により生成する準安定Heを経由して偏極したガスも利用されている^{132, 133)}。

8.2 温度計測

NMRによるガラス細管内試料の温度計測は1960年代に既に実用化されていたが、MRIによる生体内温度分布の画像計測の研究は1980年初頭に始まった¹³⁴⁾。主目的は加温・冷却を利用した治療における患部付近の温度の非侵襲的な把握である。MRIの主たる温度パラメータにはプロトン密度、緩和時間、拡散定数、及び化学シフトがある。温度分布画像計測の基本原理はこれらのパラメータと温度の変化を前もって較正し、各画素で得られたパラメータの変化から温度を逆に推定するものである。初期の実験では1 T以下の磁場でも測定しやすい緩和時間が用いられた。初期の温度計測法は緩和時間を利用する方法であった¹³⁴⁻¹³⁶⁾。緩和時間の温度依存性は、しかしながら、組織の種類・状態で著しく異なるため結局実用には遥かに及ばなかった。1989年には拡散定数によりファントムにおける良好な温度画像が示されたが¹³⁷⁾、拡散定数もまた組織依存性が高いため動物組織では十分な成果が得られなかった。これらに対し1992年に生体組織における水プロトン化学シフトが純水の場合と同様の係数(-0.01 ppm/oC程度)で温度に比例することが見出された¹³⁸⁾。これを用いた温度分布画像化法(分光画像化法ならびに位相画像化法)が提案され、生きた動物においても温度分布画像化が可能なが証明された。その後、特に位相画像化法は各国で研究・利用され、現在では脳腫瘍のレーザー手術を中心に臨床試験が行われるまでに至った。しかし、温度変化前後における水プロトン化学シフトの相対変化を指標とするこの方法では体動・組織体積磁化率の温度変化が重大な誤差要因となった。この問題を解決するため温度変化を示さない化学シフトを持つ物質を内部基準として、高速かつ画像間の化学シフトの除算を必要としない方法(超高速磁気共鳴分光画像化法)が開発されつつある。

8.3 NMR顕微鏡

NMR顕微鏡は、MRI装置の信号検出系を小型化したイメージングシステムであるが、高分解能NMRに傾斜磁場装置を取りつけたものと考えると分かりやすい。静磁場強度は5-12T、分解能は4 μ mの報告があるが、通常は10 μ m-20 μ m程度の分解能で使用される事が多い。分解能としては、光学顕微鏡には及ばないが、検体を薄層にする必要が無く、そのままの状態でも3次元的にデータ収集が可能であるため、特に生体系の観察に適している。用途としては、軟骨¹³⁹⁾などの生体試料、培養細胞¹⁴⁰⁾、蚕¹⁴¹⁾などの小生物、アメフラシの神経線維¹⁴²⁾、植物⁵⁵⁾、材料などの報告がある。NMR顕微鏡のもうひとつの利点は、MRIで蓄積されたさまざまな画像コントラストの手法を用いる事ができる点で、拡散¹⁴³⁾や流速⁵⁵⁾の計測が可能である。今後、静磁場強度がさらに上昇すれば、

NMR顕微鏡の分解能が向上する可能性があるが、磁場強度の上昇とともに必要となるラジオ波や傾斜磁場も強くする必要があるので、それに伴う発熱や渦電流の問題を解決する必要がある。NMR顕微鏡の医療福祉における用途としては、病理標本の3次元的な構造解析が考えられる。現在は、標本をホルマリンなどで固定した上で薄層スライスに切ったものを観察しているため、組織の破損や固定に伴う変化がどうしても避けられない。NMR顕微鏡を用いることで、病変の拡がり具合などを、より実在に近い形で評価する事が可能になると期待される。

§ 9 医療福祉におけるMRIの役割

ここで、臨床医学の面からMRIがどのような効果をもたらしたかをまとめる。MRIの第一の意義は検査の非侵襲化である。まず、X線被曝の無い画像診断を可能とした点が重要である。これは、国民の総被曝量の抑制の面で意義が大きい。つぎに、従来はある程度の侵襲性を伴わざるを得なかった検査が非侵襲化できたことである。例えば、MRIによる胆管・膵管描出法であるMRCPは、造影剤ショックを起こす可能性のある点滴胆道造影法、高齢者や膵炎の急性期にリスクを伴う逆行性胆道膵管造影(ERCP)や、穿刺の必要な経皮経肝胆道造影(PTC)のような直接造影法に比べると、検査そのもののリスクは全く無い。また、MRT装置は、透視下に外科小手術や処置を行う事により、侵襲の範囲を狭めることを可能とした。

第二は、X線CTよりも情報量が増えたことである。中枢神経系では、MRIの画像はX線CTに比べて白質、灰白質の分離が良好で、小病変の検出率も向上した。緊急を要する脳内病変の存在診断が容易にできるようになった結果、脳血管障害への対策が非常に進歩し、国民の健康増進に大きく寄与している。例えば、X線CTでは脳梗塞が発症してから画像上の変化が表れるまで最低6時間かかったが、MRIでは2、3時間程度で初期の変化を知ることができる¹⁴⁴⁾。特に、手術前や術後に脳内の状態を詳細に知ることができるようになったことの意義は大きく、脳外科手術の成績の大幅な向上につながった。

また、四肢、骨盤部臓器の診断でもX線CTでは得られなかった情報を提供する検査法として、大きな役割を果たしている。例えば、関節内の微小構造が画像化できるようになった結果、腱の断裂や関節包内の炎症性変化の診断が容易¹⁴⁵⁾になり、関節鏡のような侵襲的な検査法の必要性が減った。また、骨盤部では子宮癌の病期診断や腫瘍性病変の質的診断がより高精度で行えるようになり、治療方針の決定に大きな役割を果たしている^{146)、147)}。

一方、肺や上腹部臓器では、X線でコントラストの発生源として重要な空気の存在が、酸素の磁化率効果によるMRIでは画像の劣化の原因となっており、X線CTによる検査は、なお重要である。また、X線では明瞭に描出できる骨そのものもMRIでは描出できない。また、体内磁性体やペースメーカー等の生命維持装置の問題などでMRI検査の施行が出来ないケースもある。従って、全体としてはX線CTとMRIとは相補的な関係にあると言える。

第三の意義は、これまでも紹介したように、画像による生体機能計測が可能になったことである。X線CTを用いた生体計測も試みられたが、造影剤を使用した、用途の限られたものにとどまった。MRIによる生体機能計測には、本稿で述べた、脳機能、心機能計測、温度計測、代謝計測以外にも、関節、消化管などの運動計測、腎機能計測、など多岐の用途が考案されており、今後は圧力や弾性計測¹⁴⁸⁾についても実用化が期待される。MRIを用いた生体機能計測は医療福祉だけでなく、人間工学的手段として、工業製品の設計や環境設計に情報を提供できる可能性もある。これまでは、形態情報から機能的な面を推測していたが、より直接的に機能情報が検出できるようになったことで、治療効果の判定や予後推定の精度の向上が期待できるとともに、生体工学の手段としても有望であろう。

§ 10 今後の展望

MRI装置に関連する技術は、MRIに特有のものとして、汎用技術とがある。前者としては1)全身用超電導マグネット、2)傾斜磁場システム、3)パルスシーケンスの設計などがあり、後者としては計算機、高周波、画像処理技術などが含まれる。ハードウェアとしてのMRI装置は1995年頃で、ほぼ一通りの発達を達成したと考えられる。すでに、MRI装置の開発においては単なるスペックの向上ではなく、医療コストの抑制につながる技術、他の診断システム、治療システムとの統合化がポイントとなっている。

10.1 装置のダウンサイジング

計算機の世界では、高性能計算機の小型化が著しい。MRI装置についても、計算機は既に小型化したものが使用されており、今後はそれぞれのサブシステムも小型化してゆくと予想される。また、マグネット本体も小型化が進んでおり、システム全体がかなり軽量コンパクトになっている。MRIの今後を予測させる事例として興味を引かれるのは、筑波大の巨勢らが発表した「アド・オン」型のMRI装置である¹⁴⁹⁾。これは、既存のMRI装置の静磁場に対して、傾斜磁場やパルス発生器、データ処理システムなどを、一時的に付加してMRI

の測定系を構築するものであり、本体システムを特に変更することなく、新しい測定システムを構築することができる。このアドオン型システムは、NMR顕微鏡、病理診断システム、研究開発用システム、あるいは、MRI装置の機能拡張の手段としての用途が考えられている。

10.2 信号検出系

ヒトを対象とした計測を行うためのMRI装置の磁場強度については、3～4 Tが限界と考えられている。これは、主として磁場の生体に対する安全性や、化学シフトの影響によるものである。NMRは、もともと検出感度の低い測定系であり、今後、代謝計測等の実用化をさらにすすめるためには、検出系のさらなるS/N改善、高感度化が必要と考えられる。コイルの超電導化¹⁵⁰⁾、多チャンネル化などの開発が必要である。また、MRTのシステムの一部として、カテーテルの先端にコイルを取りつける試みも行われている¹⁵¹⁾。

10.3 装置の統合化 治療的診断装置

治療的診断装置はすでに、MRT装置として発展しつつある。総医療費抑制の必要性が差し迫っている現在、導入、維持に高額のコストがかかる診断装置は医療機関にとって負担が大きい。しかし、医療レベルを維持するためには、最新鋭の診断装置を必要とすることも事実である。従って、低価格で高性能の装置を開発するためには、ダウンサイジングだけでなく、多機能化も必要となる。MRT装置の出現は、そのひとつの回答として提案された。磁場環境においてインターベンション(侵襲的療法)を行う上で必要な周辺機器、機材、ナビゲーションを行うためのデータ処理システムについては



図13 診断・治療モダリティの統合化
MRT装置は集約的な診断・治療システムを目指している。(GE社提供)

まだまだ開発の余地がある。経済化の実現のためには、人件費の問題も含めて、今後一層の技術開発が必要と思われる。

NMRによるイメージング技術は、既存の技術の改良ではなく、新しいコンセプトとして産まれて来た。しかし、ポテンシャルのある技術も、関連分野の情勢により、必ずしもすぐに発展するものではない。我が国では、MRIの各発展段階で、それぞれ新しい技術の萌芽があったにも関わらず、それが世界をリードするレベルまで発展したとは言い難い。特に米国では、医用物理(medical physics)がひとつの分野として確立しており、大学や研究所サイドが物理・工学スタッフを確保し、それぞれの研究目的において必要な測定系を開発するための技術能力と、そのための合理的な装置管理体制を敷いている点が、その強い競争力の源となっている。わが国ではそのような研究体制の整備が進んでおらず、これは緊急に対策が講じられねばならない点である。

謝 辞

本稿を執筆するにあたってご指導いただきました、京都大学大学院医学研究科の富樫かおり先生、松田哲也先生、三木幸雄先生、浜松医科大学の竹原康雄先生、東京大学大学院の亀井裕猛先生、また、参考資料を提供いただきました、日本電子、GEメディカル、(株)東芝の各社に感謝いたします。

文 献

- 1) Hall LD: Phys World (1991) 41-45
- 2) Hall LD and Carpenter TA: Magn. Reson. Imaging, 10 (1992) 713-721.
- 3) Stern O: J. Phys., 7 (1924) 673.
- 4) Rabi II, Millman S, Kusch P and Zacharias JR: Phys. Rev., 55 (1939) 526-535.
- 5) Purcell EM, Torrey HC and Pound RV: Phys. Rev., 69 (1946) 37-38.
- 6) Bloch F, Hansen WW and Packard M: Phys. Rev., 69 (1946) 127.
- 7) Bloch F, Hansen WW and Packard M: Phys. Rev., 70 (1946) 460-474.
- 8) Proctor WG and Yu GC: Phys. Rev., 77 (1950) 717.
- 9) Arnold JT, Dharmatti SS and Packard, ME: J. Chem. Phys., 19 (1951) 507.
- 10) Gabillard R: CR Acad. Sci. Paris, 232 (1951) 1551.
- 11) Lowe IJ and Norberg RE: Phys. Rev., 107 (1957) 46-61.
- 12) Ernst RR and Anderson WA: Rev. Sci. Instrum., 37 (1966) 93-102.
- 13) Royden V: Phys. Rev., 96 (1954) 543-544.
- 14) Bloom AL and Shoolery JN: Phys. Rev., 97 (1955) 1261-1265.

- 15) Overhauser AW: *Phy. Rev.*, 92 (1955) 411-415.
- 16) Freeman R and Anderson WA: *J. Chem. Phys.*, 37 (1962) 2053-2073.
- 17) Hartmann SR and Hahn EL: *Phy. Rev.*, 128 (1962) 2042-2053.
- 18) Forsen S and Hoffman RA: *J. Chem. Phys.*, 39 (1963) 2892-2901.
- 19) Noggle JH and Schirmer RE: *The Nuclear Overhauser Effect*, (Academic Press, New York, 1971)
- 20) Balaban RS and Ceckler TL: *Magn. Reson. Quart.*, 8 (1992) 116-137.
- 21) Bodenhausen G, Freeman R, Niedermeyer R and Turner DL: *J. Magn. Reson.*, 26 (1977) 133-164.
- 22) Jeener J: *Ampere International Summer School*, Basko Polje, Yugoslavia (1971)
- 23) Aue WP, Bartholdi E, and Ernst RR: *J. Chem. Phys.*, 64 (1976) 2229-2246.
- 24) Lauterbur PC: *Nature*, 242 (1973) 190-191.
- 25) Damadian R: US patent #3789832 (1976).
- 26) Abe Z, Tanaka K, Hotta M and Imai M: US patent #3932805, (1976) .
- 27) Hounsfield GN: Brit Patent 1283915 (1972)
- 28) Mansfield P, Maudsley AA and Baines T: *J. Phys. E*, 9 (1976) 271-278.
- 29) Kumar A, Welti D and Ernst RR: *J. Magn. Reson.*, 18 (1975) 69-83.
- 30) Mansfield P and Maudsley AA: *Phys. Med. Biol.*, 5 (1976) 847-852.
- 31) Andrew ER, Bottomley PA., Hinshaw WS, Holland GN, Moore WS and Simaraj C: *Phys. Med. Biol.*, 5 (1977) 971-974.
- 32) Damadian R, Goldsmith M and Minkoff L: *Physiol. Chem. Phys.*, 9 (1977) 97-100.
- 33) Hinshaw, WS Bottomley PA and Holland GN: *Nature*, 270, (1977) 722-723.
- 34) Mansfield P and Maudsley AA: *Br. J. Radiol.*, 50 (1977) 188-194.
- 35) Mansfield P and Pykett IL: *J. Magn. Reson.*, 29 (1978) 355-373.
- 36) Mansfield P, Pykett IL and Morris PG: *Br. J. Radiol.*, 51 (1978) 921-922.
- 37) Mallard J, Hutchison JM, Edelstein WA, Ling CR, Foster MA and Johnson G: *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 289 (1980) 519-533.
- 38) Holland G, Hawkes RC and Moore WS: *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 4 (1980) 429-433.
- 39) 亀井裕孟, 片山義朗: *NMR 医学*, 1 (1981) 45-53.
- 40) Bronskill MJ and Sprawls Peds: *The Physics of MRI*, (The American Institute of Physics, Inc., Woodbury, 1993)
- 41) Hoult DI: *J. Magn. Reson.*, 34 (1979) 425-433.
- 42) Kim SG, Hu X and Ugurbil K: *Magn. Reson. Med.*, 31(1994) 445-449.
- 43) Ugurbil K, Garwood M, Ellermann J et al.: *Magn. Reson. Quart.*, 9 (1993) 259-277.
- 44) 吉岡 大, 中井敏晴, 越後純子, 新津 守, 阿武 泉, 佐藤博司, 塚元鉄二, 板井悠二: *日磁会雑誌*, 18 (1998) 410-416.
- 45) Hetherington HP, Pan JW, Chu W, Mason GF and Newcomer BR: *NMR Biomed.*, 10 (1997) 360-371.
- 46) Jezzard P and Balaban RS: *Magn. Reson. Med.*, 34 (1995) 65-73.
- 47) Robitaille PML, Abduljalil AM, Kangarlu A et al. : *NMR Biomed.*, 11 (1998) 263-265.
- 48) Mansfield P and Chapman B: *J. Magn. Reson.*, 66 (1986) 573-576.
- 49) Haase A.: *Magn. Reson. Med.*, 13 (1990) 77-89.
- 50) Henning J, Nauwerth A and Friedburg H: *Magn. Reson. Med.*, 3 (1986) 823-833.
- 51) Mansfield P: *J. Phys. C: Solid State Phys.*, 10 (1977) L55-L58.
- 52) Wiesler D, Wen H, Wolff SD and Balaban RS: *J. Magn. Reson. Imaging*, 8 (1998) 981-988.
- 53) Jolesz FA and Blumenfeld SM: *Magn. Reson. Quart.*, 10 (1994) 85-96.
- 54) Schenck JF, Jolesz FA, Roemer PB et al.: *Radiology*, 195 (1995) 805-814.
- 55) Kuchenbrod E, Kahler E, Thurmer F, Dechman R, Zimmermann U and Hasse A: *Magn. Reson. Imaging*, 16 (1998) 331-338.
- 56) Bloch F, Hansen WW and Packard M: *Phys. Rev.*, 70 (1946) 474-485.
- 57) Shaw TM and Elsken RH: *J. Chem. Phys.*, 18 (1950) 1113-1114.
- 58) Odeblad E and Lindstrom G: *Acta Radiol.*, 43 (1955) 469-476.
- 59) Singer JR: *Science*, 130 (1959) 1652-1653.
- 60) Moon RB and Richards JH: *J. Biol. Chem.*, 248 (1973) 7276-7278.
- 61) Eakin RT, Morgan LO, Gregg CT and Matwiyoff NA: *FEBS Lett.*, 28 (1972) 259-264.
- 62) Damadian R: *Science*, 171 (1971) 1151-1153.
- 63) Hoult DI, Busby SJ, Gadian DG, Radda GK, Richards RE and Seeley PJ: *Nature*, 252 (1974) 285-287.
- 64) Ogawa S, Rottenberg H, Brown TR, Shulman RG, Catillo CL and Glynn P: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75 (1978) 1796-1800.
- 65) Cohen SM, Ogawa S and Shulman RG: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76 (1979) 1603-1609.
- 66) Avison MJ, Hetherington HP and Shulman RG: *Annu. Rev. Biophys Biophys Chem.*, 15 (1986) 377-402.
- 67) Negendank W: *NMR Biomed*, 5 (1992) 303-324.
- 68) Rothman DL, Behar KL, Hetherington HP, Den Hollander JA, Bendall MR, Petroff OA and Shulman RG: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82 (1985) 1633-1637.
- 69) Behar KL, Rothman DL and Hossmann KA: *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 9 (1989) 655-665.
- 70) de Graaf AA, Deutz NE, Bosman DK, Chamuleau RA, de Haan JG and Bovee WM: *NMR Biomed.*, 4 (1991) 31-37.
- 71) Ross BD, Merkle H, Hendrich K, Staewen RS and Garwood M: *Magn. Reson. Med.*, 23 (1992) 96-108.

- 72) Hamberg LM, Macfarlane R, Tasdemiroglu E, Boccacini P, Hunter GJ, Belliveau JW, Moskowitz MA and Rosen BR: Stroke, 24 (1993) 444-451.
- 73) van der Toorn A, Verheul HB, van der Sprenkel JWB, Tulleken CAF and Nicolay K: Magn. Reson. Med., 32 (1994) 685-691.
- 74) Nakai T, Rhine WD, Enzmann DR, Stevenson DK, Spielman DM: JMRI, 6 (1996) 445-452.
- 75) Bottomley P: Science, 229 (1985) 769-772.
- 76) Ordidge RJ, Connelly A and Lohman JAB: J. Magn. Reson., 66 (1986) 283-294.
- 77) Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, Merboldt KD, Hanicke W and Sauter R: Magn. Reson. Med., 9 (1989) 79-93.
- 78) Duijn JH, Matson GB, Maudsley AA, Hugg JW and Weiner MW: Radiology, 183 (1992) 711-718.
- 79) Welch KM, Levine SR, Martin G, Ordidge R, Vande Linde AM and Helpert JA: Neurol. Clin., 10 (1992) 1-29.
- 80) Kugel H, Heindel W, Ernestus RI, Bnke J, Mesnil R and Friedmann G: Radiology, 183 (1992) 701-709.
- 81) Sappey-Mariniere D: Magn. Reson. Med., 15 (1990) 229-239.
- 82) Kreis R, Ross BD, Farrow NA and Ackerman Z: Radiology, 182 (1992) 19-27.
- 83) Howe FA, Maxwell RJ, Saunders DE, Brown MM and Griffiths JR: Magn. Reson. Quart., 9 (1993) 31-59.
- 84) Brown TR, Kincaid BM and Ugurbil K: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79 (1982) 3523-3526.
- 85) Dixon WT: Radiology, 153 (1984) 189-194.
- 86) Hurd RE and Freeman DM: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86 (1989) 4402-4406.
- 87) Nakai T, Rhine WD, Okada T, Stevenson DK and Spielman DM: Magn. Reson. Med., 40 (1998) 629-632.
- 88) Segebarth CM, Baleriaux DF, Luyten PR and den Hollander JA: Magn. Reson. Med., 13 (1990) 62-76.
- 89) Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, Shih HHL, Raman R, Alger JR and Di Chiro G: Radiology, 185 (1992) 675-686.
- 90) Gideon P, Henriksen O, Sperling B, Christiansen P, Olsen TS, Jorgensen HS and Arlien-Soborg P: Stroke, 23 (1992) 1566-1572.
- 91) Ende G, Laxer KE, Knowlton RC, Matson GB, Schuff N, Fein G and Weiner MW: Radiology, 202 (1997) 809-817.
- 92) Webb P, Spielman D and Macovski A: Magn. Reson. Med., 12 (1989) 306-315.
- 93) Duyn JH and Moonen CTW: Magn. Reson. Med., 30 (1993) 409-414.
- 94) Posse S, Tedeschi G, Risinger R, Ogg R and Bihan DL: Magn. Reson. Med., 33 (1995) 34-40.
- 95) Le Bihan D: Magn. Reson. Quart., 7 (1991) 1-30.
- 96) Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM and Brady TJ: Magn. Reson. Med., 14 (1990) 249-265.
- 97) Foo TK, Bernstein MA, Aisen AM, Hernandez RJ, Collick BD and Bernstein T: Radiology, 195 (1995) 471-478.
- 98) Listerud J: Magn. Reson. Quart., 7 (1991) 136-170.
- 99) Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J et al.: Magn. Reson. Med., 14 (1990) 330-346.
- 100) Pelc NJ, Herfkens RJ, Shimakawa A and Enzmann DR: Magn. Reson. Quart., 7 (1991) 299-254.
- 101) Price RR, Creasy JL, Lorenz CH and Partain CL: Invest. Radiol., 27 (1992) S27-32.
- 102) Takehara Y: J. Magn. Reson. Imaging, 8 (1998) 517-534.
- 103) Pauling L and Coryell CD: Proc. Natl. Acad. Sci., 19 (1936) 210-216.
- 104) Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM and Radda GK: BBA, 714 (1982) 265-270.
- 105) Kamei H, Katayama Y and Yokoyama H: Microcirculation An Update Vol 1, Proceedings of the Fourth World Congress for Microcirculation, Tokyo (Excerpta Medica, Amsterdam, 1987) 417-420.
- 106) Ogawa S, Lee T, Nayak AS and Glynn P: Magn. Reson. Med., 14 (1990) 68-78.
- 107) Turner R, Le Bihan D, Moonen CTW, Despres D and Frank J: Magn. Reson. Med., 22 (1991) 159-166.
- 108) Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS and Hyde JS: Magn. Reson. Med., 25 (1992) 390-397.
- 109) Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89 (1992) 5675-5679.
- 110) Menon RS, Ogawa S, Kim S et al: Invest. Radiol., 27 (1992) S47-S53.
- 111) Blamire AM, Ogawa S, Ugurbil K et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89 (1992) 11069-11073.
- 112) Detre JA, Zhang W, Roberts DA et al.: NMR Biomed., 7 (1994) 75-82.
- 113) Edelman RR, Siewert B, Darby DG et al.: Radiology, 192 (1994) 513-520.
- 114) Nakai T, Matsuo K, Okada T et al.: Neuroimage, 7 (1998) S-573.
- 115) Nakai T, Okada T, Matsuo K, Kato C, Moriya T and Glover GH: Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Sixth Scientific Meeting and Exhibition, Sydney, 3 (1998) 1498.
- 116) 村木茂, 梅山伸二, 西森康則: 信学技報 PRMU99-15 (1999) 25-32
- 117) Matsuo K, Kato C, Nakai T, Moriya T and Glover GH: Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Sixth Scientific Meeting and Exhibition, Sydney, 3 (1998) 1520.
- 118) Kato C, Isoda H, Takehara Y, Matsuo K, Moriya T and Nakai T: NeuroReport, 10 (1999) 1335-1339
- 119) Nakai T, Matsuo K, Kato C et al.: Neurosci. Lett., 263 (1999) 33-36.
- 120) Haacke EM, Li D and Kaushikkar S: Top. Magn. Reson. Imaging, 7 (1995) 200-217.
- 121) Glover GH and Pelc NJ: In Magn. Reson. Annu., Kressel HY eds. (Raven Press, New York, 1988) 299-333
- 122) Pattynama P, Lamb HJ, van der Velde EA, van der Wall EE and de Roos A: Radiology, 187 (1993) 261-268.
- 123) Zerhouni E, Parish DM, Rogers WJ, Yang A and Shapiro EP: Radiology, 169 (1988) 59-63.
- 124) Axel L and Dougherty L: Radiology, 171 (1989) 841-845.
- 125) Pelc NJ, Drangova M, Pelc LR et al.: JMRI, 5 (1995) 339-

345.
126) Edelman R, Manning WJ, Gervino E and Li W: J. Magn. Reson. Imaging, 3 (1993) 699-703.
127) Sakuma H, Blake LM, Amidon TM et al.: Radiology, 198 (1996) 745-750.
128) Kuethe D, Caprihan A, Fukushima E, and Waggoner RA: Magn. Reson. Med., 39 (1998) 85-88.
129) Albert MS, Cates GD, Driehuys B, Happer W, Saam B, Springer Jr, CS and Wishnia A: Nature, 370 (1996) 199-201.
130) Kauczor H, Ebert M, Kreitner K, et al.: J. Magn. Reson. Imaging, 7 (1997) 538-543.
131) Albert MS, Tseng CH, Williamson D et al.: J. Magn. Reson., 111 (1996) 204-207.
132) Mugler III J, Driehuys B, Brookemen J et al.: Magn. Reson. Med., 37 (1997) 809-815.
133) Bachert P, Schad L, Bock M et al.: Magn. Reson. Med., 36 (1996) 192-196.
134) Parker DL, Smith V, Sheldon P, Crooks LE, and Fussel L: Med. Phys., 10 (1983) 321-325.
135) Kato H, Kano E, Tanaka H and Ishida T: Proceedings of the 6th Annual Meeting of Hyperthermia Group of Japan, Japanese Society of Hyperthermic Oncology (1984) 162.
136) Dickinson RJ, Hall AS, Hind AJ and Young I R: J. Compt. Assist. Tomogr., 10 (1986) 468.
137) Le Bihan D, Delannoy J, Levin RL: Radiology, 171 (1989) 853-857.
138) Kuroda K, Miki Y, Nakagawa N, Tsutsumi S: Proceedings of the 23rd Int. Symposium on Heat and Mass Transfer in Biomedical Engineering, International Center for Heat and Mass Transfer, (1992) 223.
139) Grunder W, Wagner M and Werner A: Magn. Reson. Med., 39 (1998) 376-382.
140) Sillerud LO, Freyer, JP, Neeman, M and Mattingly, MA: Magn. Reson. Med., 16 (1990) 380-389.
141) Mapelli M, Greco F, Gussoni M, Consonni R and Zetta L: Magn. Reson. Imaging, 15 (1997) 693-700.
142) Hsu E, Aiken NR and Blackband SJ: Magn. Reson. Med., 37 (1997) 624-627.
143) Schoeniger J, Aiken N, Hsu E and Blackband SJ: J. Magn. Reson. B, 103 (1994) 261-273.
144) Grossman RI and Yousem DM: In Neuroradiology: the requisites, Thrall J eds. (Mosby, St Louis, 1994) 105-147
145) Stoller D eds: Magnetic Resonance Imaging in Orthopaedics and Rheumatology (Lippincot, Philadelphia, 1989)
146) 河上聡, 西村一雅, 早川克己, 富樫かおり, 小西淳二: 臨床画像 SPECIAL (メディカル・ビュー, 東京, 1997) 176-191.
147) 富樫かおり, 藤井信吾: 画像診断の進め方. In 新女性醫學体系 腫瘍部門 婦人科腫瘍の画像診断, 西谷巖編 (中山書店, 東京, 1999)
148) Muthupillai R, Lomas PJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Riederer SJ and Ehman RL: Magn. Reson. Med., 36 (1996) 266-274.
149) Haishi T, Adachi N, Kose K and Anno I: Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Sixth Scientific Meeting and Exhibition, Sydney, 3 (1998)

2022.
150) van Heteren JG, James TW and Bourne LC: Magn. Reson. Med., 32 (1994) 396-400.
151) Ladd ME, Erhart P, Debatin JF, Hofmann E, Boesiger P, von Schulthess GK and McKinnon GC: Magn. Reson. Med., 37 (1997) 891-897.
(1999.3.5受付)

著者紹介



中井 敏 晴

Toshiharu NAKAI

超分子部 医用ビジョンラボ・ラボリーダー

E-mail: nakai@etl.go.jp

MRIの撮像原理, MRIを応用した生体代謝・機能計測用画像データの解析などに従事。現在は医療福祉技術としての脳機能計測法の研究に従事。



服部 峰 之

Mineyuki HATTORI

超分子部 医用ビジョンラボ

E-mail: mhattori@etl.go.jp

超分子系における粒子ダイナミクス計測法の研究に従事。現在はスピン偏極希ガスの発生法とそれを利用した超高感度NMR・MRI計測技術の確立の研究に従事。



平賀 隆

Takashi HIRAGA

超分子部 磁気スペクトロスコピーラボ

E-mail: hiraga@etl.go.jp

有機化合物のナノスケール局所構造を制御したマクロスケール機能発現、ナノスケール局所構造解析用ナノプローブNMR開発に関する研究に従事。



松尾 香 弥 子

Kayako MATSUO

科学技術特別研究員

超分子部 医用ビジョンラボ

E-mail: k-matsuo@etl.go.jp

視覚言語産出(書字)に伴う脳活動のfMRI計測の研究に従事。



黒田 輝

Kagayaki KURODA

東海大学総合科学研究所 常勤講師

E-mail: kagayaki@rist.u-tokai.ac.jp

MRIによる体内温度分布画像計測などの研究に従事。



村 木 茂

Shigeru MURAKI

知能情報部 ビジュアルコンピューティングラボ

E-mail:muraki@etl.go.jp

画像処理, コンピュータグラフィックスの研究に従事。

守 谷 哲 郎

Tetsuo MORIYA

超分子部長

E-mail:moriya@etl.go.jp

有機分子、生体関連分子を中心にした、分子反応系・複雑系の光応答、非線形現象等に関する光物性研究、光、磁気等の性質を用いた物質状態の計測技術の開発、分子エレクトロニクスに関する研究に従事。