

T₂[†]緩和速度を用いるヒト脳フェリチン鉄の定量

(国立環境研¹⁾) ○三森文行, 渡邊英宏, 高屋展宏,

Quantification of ferritin iron in human brain using apparent transverse relaxation rate of the tissue water at 4.7T

(National Institute for Environmental Studies)

F.Mitsumori, H.Watanabe, N.Takaya

We propose a quantification method of ferritin iron ([Fe]) in human brain in vivo using a high linear correlation between [Fe] and the apparent transverse relaxation rate ($R_2^\dagger = 1/T_2^\dagger$) of the tissue water at 4.7T. The estimated [Fe] based on the linear relationship in the 5 grey matter (GM) regions in 54 human subjects revealed a good interregional distribution of [Fe] as well as its age-dependent change as reported previously. Taking into account the contribution of the regional macromolecular fraction (f_M) to R_2^\dagger in addition to that of [Fe], the quantification of [Fe] in GM was significantly improved, and [Fe] in the white matter region was inclusively quantified.

【はじめに】鉄は生体にとって必須の金属元素であり、その欠乏、過剰はさまざまな疾病を引き起こすことが知られている。無セルロプラスミン血症や neuroferritinopathy など脳における鉄代謝異常症が鉄の過剰蓄積から神経変性を引き起こすことは明らかである[1]。パーキンソン病の発症にも鉄の存在が関わる疑いが持たれ[2]、最近の研究ではアルツハイマー病の老人斑を形成するアミロイドβの沈着に酸化還元能を有する鉄や銅イオンが大きく関わるということが明らかになりつつある[3]。フェリチン鉄は生体内最大の鉄の貯蔵形態であり、この鉄量を in vivo で定量することは上述の神経変性疾患の診断や治療にも重要である。我々は平成18年度の本討論会においてヒト脳組織水の見かけの横緩和速度 R_2^\dagger が非ヘム鉄の濃度[Fe]と高い直線相関($R = 0.97$)を示すことを示した[4]。今回は新たに54名の被験者の測定を行い、横緩和速度を用いて脳内のフェリチン鉄濃度をどこまで正確に定量できるか検証する。

【方法】MRI測定にはOxford Magnet Technology社の4.7T磁石(ボア径925mm)を接続したVarian Inova分光計を用いた。信号検出器は口径30cmの頭部用¹H TEM型検出器を用いた。国立環境研究所医学研究倫理審査委員会の認めた54名(男性26名, 21-71歳、女性28名, 20-64歳)の健常被験者についてMRI測定を実施し、全頭の3次元MDEFT画像、高速スピネコー画像、T₁、T₂分布画像等の測定を行った。T₂[†]の測定にはMASE (multi-echo adiabatic spin echo)法を用いた[4]。MASE測定の180°パルスには7msのhyperbolic secant型パルスを2個用いて偶数番目のエコーのみを収集し、1回の励起で6エコーを測定した。パルス繰り返し時間は4秒、最小のエコー間隔(echo spacing)は13ms、エコータイム(TE)は26~156msである。

【結果と考察】12名の男女被験者で得られた脳組織水の R_2^\dagger と[Fe]の間の相関関係、 $R_2^\dagger(s^{-1}) = 0.551 [Fe] (mg / 100 g \text{ fresh wt.}) + 14.1 (s^{-1})$ (1) を新たに測定した54名に適用し、淡蒼球(g.pallidus)、尾状核(caudate)、前頭皮質(fr.cortex)で推定された[Fe]を年齢に対してプロットした結果をFig.1(a)に示す。各部位の[Fe]値はHallgrenらの実測値[5]とよく一致するのみならず、彼らの報告する[Fe]の指数関数的な年齢依存性をも再現した。また、唯一指数関数的上昇を示さず、30歳以降で年齢とともに減少するとされる視床(thalamus)部位での年齢依存性も再現した(Fig.1(b))。この結果は、 R_2^\dagger を用いる脳組織[Fe]推定の高い信頼性を示す。しかし、視床での推定値が実測値を~40%過大評

キーワード：鉄、フェリチン、ヒト脳、T₂[†]緩和速度、分子イメージング

みつもり ふみゆき、わたなべ ひでひろ、たかや のぶひろ

価する、直線相関からずれる白質には適用できない等の問題点が残る。そこで、新たに測定した 54 名の内、30 歳以上の 38 名の脳内各部位の横緩和速度の平均値を [Fe] に対して再プロットを行った (Fig.2(a))。この結果を前回の 12 名の結果 (insert) と比べると、(1) R_2^\dagger と [Fe] の間の直線相関の再現性はきわめて高い、(2) 各部位の相関直線からのずれは 38 名群と 12 名群で完全に一致していることがわかる。(2) は、このずれがランダム誤差ではなく、 R_2^\dagger に影響を与える組織的要因が [Fe] 以外にもあることを示唆する。 R_2 の機構を考えると磁性の大きな [Fe] とともに分子運動の遅い組織内の高分子量分画の寄与が考えられる。そこで、組織内の水 (fw) を除く画分を高分子量分画 (f_M) と定義し、

$$R_2^\dagger = \alpha [Fe] + \beta f_M + \gamma \quad (2)$$

の実験式を用いて、実測 R_2^\dagger の最小 2 乗フィットを行った。なお、脳組織各部位の fw は文献値を用いた [6, 7]。この結果、 $\alpha = 0.470$, $\beta = 24.9$, $\gamma = 9.54$ を得た。Fig. 2(b) にフィッティング結果を示す。[Fe] だけで説明できなかった白質 (fr.WM) も含めて R_2^\dagger はより良い再現が得られている。 R_2^\dagger に占める [Fe]、 f_M 、定数項の寄与を破線で示す。

式(2)と最小 2 乗で得られたパラメータを用いて実測 R_2^\dagger より [Fe] の再計算を実施した。この結果、各部位で得られた [Fe] の平均値は Hallgren らの実測値と ± 2 mg/100g wet wt 以内の良い一致を示し、視床での誤差は 0.14 mg/100g f.w.、白質も 0.24 mg/100g f.w. の誤差で [Fe] の推定が可能となった。

【結 語】 4.7T 高磁場 MRI によりヒト脳で測定された横緩和速度より局所フェリチン鉄濃度を in vivo 脳で定量することが可能である。ヒト脳における組織水の横緩和は局所の鉄濃度と高分子量分画の多寡により変化している。

【参考文献】

- [1] Madsen E, Gitlin JD, Annu. Rev. Neurosci. 30, 317, 2007.
- [2] Goetz ME, Double K, Gerlach M, Youdim MBH, Riederer P, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1012, 193, 2004.
- [3] Smith DG, Cappai R, Barnham KJ, Biochim. Biophys. Acta. 1768, 1976-1990, 2007.
- [4] Mitsumori F, Watanabe H, Takaya N, Garwood M, Magn.Reson.Med., 58, 1054 (2007).
- [5] Hallgren B, Sourander P, J. Neurochem., 3, 41 (1958).
- [6] Randall LO, J. Biol. Chem., 124, 481 (1938).
- [7] Gelman N, Ewing JR, Corell JM, Spickler EM, Solomon EG, Magn. Reson. Med., 45, 71 (2001).

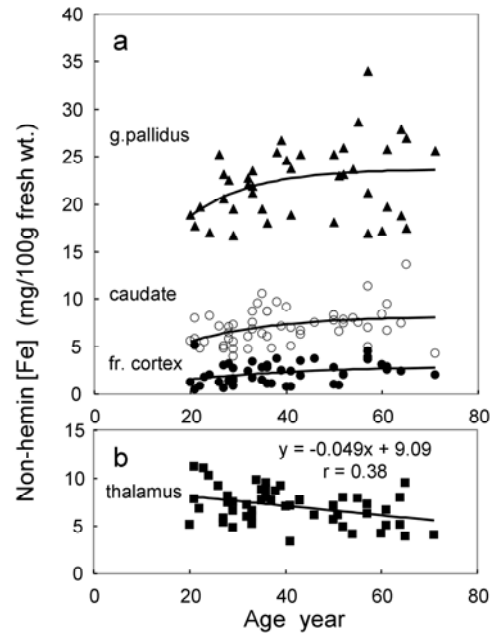


Fig.1. Age-dependent [Fe] changes in four GM regions in 54 human brains estimated from R_2^\dagger of the tissue water using equation 1.

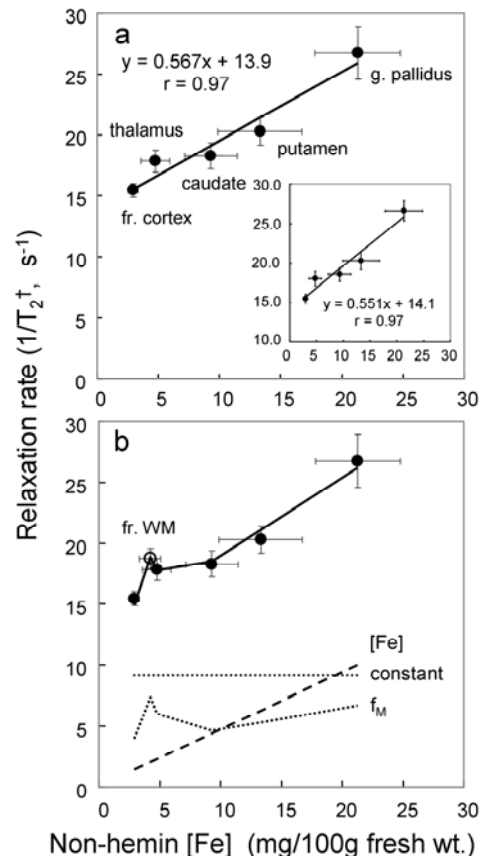


Fig.2. (a) Linear correlation between [Fe] and R_2^\dagger of the tissue water in the brain from 38 subjects over 30 years with that obtained in separate 12 subjects (insert). (b) Least-square fitting results of R_2^\dagger with considering f_M using equation 2.