

総説

神経メラニンMRIの基礎と臨床応用

柴田 恵理^{1),2)}、佐々木 真理¹⁾岩手医科大学 ¹⁾ 放射線科、²⁾ 神経精神科Neuromelanin Magnetic Resonance Imaging:
Technique and Clinical ApplicationsEri Shibata^{1),2)} Makoto Sasaki¹⁾Department of ¹⁾ Radiology, ²⁾ Neuropsychiatry, Iwate Medical University

要旨

神経メラニンは常磁性体であるが、従来のMRIでは描出困難であった。3 Tesla MRIでは、黒質緻密部や青斑核における神経メラニン由来のコントラストが初めて捉えられるようになった。Parkinson病では黒質緻密部、青斑核の有意な信号低下が認められ、病理学的に知られているこれらの神経核の変性を反映する所見と考えられた。うつ病では青斑核吻側2/3の有意な信号低下を認め、モノアミン仮説を支持する上行性ノルアドレナリン系の機能異常を示唆する所見と考えられた。神経メラニンMRIはカテコルアミン系の機能形態評価に有望と考えられ、種々の神経変性疾患、精神疾患への応用が今後さらに期待される。

Abstract

Neuromelanin MRI performed using an FSE technique at 3T can enable the direct visualization of the substantia nigra pars compacta (SNc) and locus ceruleus (LC) and their changes. In Parkinson's disease, the signal intensities of the SNc and LC are significantly decreased; this reflects a neuronal loss in these nuclei. In depression, the signal intensities of the rostral and middle parts of the LC are reduced; this suggests a dysfunction in the ascending noradrenergic system that is believed to be related to the pathogenesis of depression. Neuromelanin imaging appears to be a promising technique for the assessment of disorders that affect the SNc and LC and of those caused by the dysfunction of the dopaminergic and noradrenergic systems.

Key words : substantia nigra, locus ceruleus, neuromelanin, Parkinson's disease, depression

はじめに

3 Tesla 装置を用いた神経メラニンMRIは、脳内の神経メラニンを利用し黒質緻密部のドパミン神経細胞や青斑核のノルアドレナリン神経細胞を直接描出する新しい手法である¹⁾。本稿では神経メラニンMRIの基礎とParkinson病、うつ病における変化について述べる。

1. 黒質・青斑核の解剖と画像所見

黒質は中脳の大脳脚後部、赤核の前外側下方に位置しており、GABA作動性の網様部と神経メラニンを含むドパミン作動性の緻密部より成る。MRI T1強調画像、T2強調画像では不明瞭だが、STIR、プロトン密度強調画像では灰白質信号として描出可能である²⁾。SE T2強調画像の低信号領域は黒質網様部とは一致しないことが最近明らかとなり、現在では緻密部を選択的に特定することは困難と考えられている²⁾。

青斑核は橋被蓋部に存在する神経メラニンを含むノルアドレナリン作動性の神経核である³⁾。15×1mm大の棒状の形態をしており、視床下部、辺縁系、新皮質、小脳、脊髄などに広く投射している。行動・認知・気分

などに関与するといわれており、うつ病の病態への関与が推定されている。肉眼標本では青黒い領域として明瞭に認められるが、現在までMRIで描出に成功したとする報告は無い。

2. 神経メラニンMRIの撮像技術と正常所見

神経メラニンはカテコラミン合成の代謝物であり、霊長類の黒質緻密部、青斑核に集中して存在し、酸化ストレスからの防御機能をもつといわれている⁴⁾。その構造は末梢メラニンと類似しており、鉄や銅と結合時に常磁性体となり、濃度依存性のT1短縮効果をもつ^{4),5)}。しかし、従来の1.5Tesla MRIでは描出することは困難であった。

我々は神経メラニンの描出に3 Tesla MRIによる高解像度fast spin echo (FSE) T1強調画像 (2.5mm厚、FOV 22cm, matrix 512×320, 8NEX) を用い、良好な画像を得ている。本画像では、黒質緻密部や青斑核の神経メラニン沈着部位に一致して明瞭な高信号域を認める (図1)。SEやGREでは同様の所見は得ることができない。

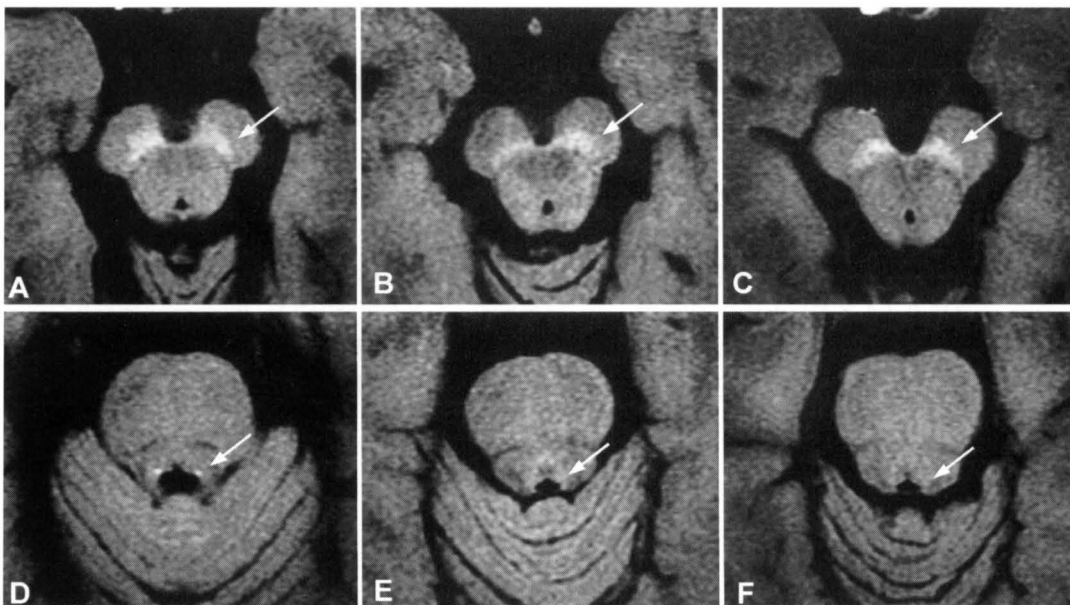


図1.
神経メラニンMRIによるParkinson病とうつ病の変化

A, B, C: 黒質、D, E, F: 青斑核、A, D: 健常者、B, E: Parkinson病、C, F: うつ病。

健常者と比較してParkinson病患者では黒質、青斑核ともに信号が不明瞭化している (B, E矢印)。うつ病では黒質は健常者とほぼ変わらないが (C矢印)、青斑核の信号は低下している (F矢印)。

本手法によって神経メラニンを描出できた理由として、3 Teslaの高いS/N比、高い解像度に加え、3 TeslaにおけるT1延長⁶⁾やFSEによる磁化移動効果に起因する脳実質の信号抑制⁷⁾が相加的に作用したものと考えられる。

青斑核は縦に長い神経核であるため、吻側部、中央部、尾側部に分けて計測すると中央部が最も高信号を呈し⁸⁾、組織学的な神経細胞密度との相関が認められる⁹⁾。また、黒質緻密部や青斑核の信号強度は加齢による神経メラニン濃度の推移に対応して変動する¹⁰⁾。このように、神経メラニンMRIの信号強度は神経細胞数や神経メラニン濃度に依存しており、定量的な解析が可能であると考えられる。

3. 変性疾患への応用 (Parkinson病)

Parkinson病では黒質緻密部や青斑核の神経細胞の脱落が主病変である。これらの変化は病理学的には明らかであるが、従来のMRIでは描出することは困難であった。神経メラニンMRIでは、Parkinson病患者において黒質、青斑核の高信号が健常者と比較して有意に不明瞭化していた(図1)¹⁾。神経メラニンMRIによってParkinson病の病理学的変化に対応する所見を初めて直接とらえることが可能となった。今後、Parkinson病類縁疾患や認知症への応用も期待される。

4. 精神疾患への応用 (うつ病)

うつ病の生化学的な発症機序としてはモノアミン仮説が提唱されている。モノアミン仮説とは脳内モノアミン神経伝達物質の減少によりうつ状態が引き起こされるというもので、青斑核のノルアドレナリン、中脳腹側被蓋野などのドパミン、縫線核のセロトニンの機能異常がうつ病の病態に複合的に関与していると考えられている¹¹⁾。

神経メラニンMRIではうつ病において青斑核の吻側部、中央部の信号が健常者に比べ有意に低下していたが、尾側部では変化を認めなかった⁸⁾。青斑核の吻側部、中央部はおもに視床下部、辺縁系、新皮質に上行性に投射し、尾側部はおもに小脳、脊髄に投射しているといわれており、今回の結果は上行性ノルアドレナリン神経路の機能異常を示唆している可能性があると考えられた。

5. 今後の課題と展望

神経メラニンMRIの課題としては、スライス厚が2.5mm厚と厚く、空間分解能が十分でないこと、RF磁場不均一による信号むらがあること、撮像時間が約12分と長いことなどがあげられる。我々は、これらを一挙に解決することのできる高速3次元gradient echo法の開発に取り組んでおり、現在最適化と検証を行っている。本手法では、高いコントラストと空間分解能を有する信号むらの無い画像が6-7分程度で取得でき、定量性の更なる向上が期待される。

現在、我々は神経メラニンMRIを用いた統合失調症を対象とした研究を進めているが、ドパミン仮説を裏付ける興味深い結果が得られつつあり、カテコラミン系の機能異常に迫る手法としても有望と考えている。今後、中脳腹側被蓋野ドパミン細胞の可視化、精神疾患の鑑別と早期発見への応用、薬剤選択や薬効評価への応用などについても取り組むつもりである。

おわりに

3 Tesla MRIでは黒質・青斑核の神経メラニンを直接描出することが可能であり、Parkinson病やうつ病における病理変化・機能変化を半定量的に評価できる。本手法は種々の変性疾患、精神疾患の評価に有望と考えられる。

参考文献

1. Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, et al: Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson' s disease. *NeuroReport* 31: 1215-1218, 2006.
2. Oikawa H, Sasaki M, Tamakawa Y, et al: The substantia nigra in Parkinson disease: proton density-weighted spin-echo and fast short inversion time inversion recovery MR findings. *AJNR* 23: 1747-1756, 2002.
3. German DC, Walker BS, Manaye K: The human locus coeruleus: Computer reconstruction of cellular distribution. *J Neuroscience* 8: 193-203, 1988.
4. Enochs WS, Petheric P, Bogdanova A, et al: Paramagnetic metal scavenging by melanin: MR imaging. *Radiology* 204: 417-423, 1997.
5. Tosk JM, Holshouser BA, Aloia RC, et al: Effects of the interaction between ferric iron and L-dopa melanin on T1 and T2 relaxation times determined by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 26: 40-45, 1992.
6. Wansapura JP, Holland SK, Dunn RS, et al: NMR relaxation times in the human brain at 3.0 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 9: 531-538, 1999.
7. Melki PS, Mulkern RV: Magnetization transfer effects in multislice RARE sequences. *Magn Reson Med* 24: 189-195, 1992.
8. Shibata E, Sasaki M, Tohyama K, et al: Reduced signal of locus ceruleus in depression on quantitative neuromelanin magnetic resonance imaging. *NeuroReport* 32: 2007 (in press) .
9. Baker KG, Tork I, Hornung JO, et al: The human locus coeruleus complex: an immunohistochemical and three dimensional reconstruction study. *Exp Brain Res* 77: 257-270, 1989.
10. Shibata E, Sasaki M, Tohyama K, et al: Age-related changes in the locus ceruleus on neuromelanin magnetic resonance imaging at 3 tesla. *Magn Reson Med* 5 : 197-200, 2006.
11. Moller HJ: Are all antidepressants the same?. *J Clin Psychiatry* 61: 24-28, 2000.

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会
〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619