



Title	ラット脳の発達に伴うMagnetization Transfer Ratio の変化
Author(s)	李, 松柏; 紀ノ定, 保臣; 奥田, 康之 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(13), p. 955-960
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19071
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

ラット脳の発達に伴うMagnetization Transfer Ratioの変化

李 松柏 紀ノ定保臣 奥田 康之 馬 寧* 中川 毅

三重大学医学部放射線医学教室 * 同解剖学教室II

Changes of Magnetization Transfer Ratio According to Rat Brain Development

Li Song Bai, Yasutomi Kinoshita,
Yasuyuki Okuda, Ma Ning*
and Tsuyoshi Nakagawa

We assessed the age-related changes in magnetization transfer ratio (MTR) value and the ratio of water content in rat brain (frontal lobe and pons) during normal development. All studies were done on 42 normal Wistar rats. MTR was calculated by using the equation $(M_{\text{off}} - M_{\text{on}}) / M_{\text{off}}$, where M_{off} and M_{on} were the measured signal intensities on the conventional and MT-prepared SPGR images, respectively. The ratios of water content were measured by comparing the wet weight with the dry weight of the frontal lobe and the pons, which were extracted from a rat brain soon after MTR measurements. The ratio of water content was calculated by using the equation $100 \times (\text{wet weight} - \text{dry weight}) / \text{wet weight} (\%)$.

The ratio of water content decreased markedly during the first 30 days, but the decrease was very slight thereafter both in the frontal lobe and the pons. The change in MTR was similar to that of the ratio of water content, though the direction of change was opposite. Statistically significant inverse relationships existed between MTR and the ratio of water content both in the frontal lobe and the pons.

MTR could be a new parameter with which to assess brain development.

Research Code No. : 503.9

Key words : MR imaging, Magnetization transfer, Rat

Received Feb. 21, 1996; revision accepted May. 31, 1996

Department of Radiology, Mie University School of Medicine

*Department of Anatomy II, Mie University School of Medicine

はじめに

各種画像診断装置の技術進歩により、脳機能の評価手法や視覚化技術は著しく発展しつつある。特に、magnetic resonance imaging (MRI) はこのような脳機能の評価には不可欠な診断手段であり、従来より組織のプロトン密度、縦緩和時間(T_1)、横緩和時間(T_2)を通して日常臨床に有用な情報を提供して来た。また、Le Bihanらによって提案された拡散強調画像¹⁾や水拡散定数(apparent diffusion constant; ADC)²⁾を通して新生児の脳機能の発達を評価する試みもある³⁾。

しかし、このような拡散強調画像を利用した脳発達の評価手法には、いくつかの欠点も存在する。拡散現象はmicroscopicな水の動きを検出しなければならないため対象とする組織の動きに非常に敏感であり、拡散強調画像を画質良く取得するためにはnavigation echo法のような動き補正が必要であった⁴⁾。また、ADCにはanisotropyがあり⁵⁾、個体間でADCを比較するためにはanisotropyを除いた固有値(eigen valueあるいはtrace)画像の作成が必要であった⁶⁾。さらに、拡散現象は水の動きを検出するものであり、計測されたADCは神経の髄鞘化のみを表現するものではない、などの多くの問題点も指摘されている。

magnetization transfer (MT)法は高分子の水の交差緩和現象を利用する新しいMR撮像手法であり、time of flight (TOF) MR angiography などにおいてコントラスト向上などに利用されている^{7), 8)}。また同一部位において、off resonanceのMT用radio frequency (RF)パルスを照射した場合の信号強度と照射しなかった場合の信号強度比から、各組織ごとの交差緩和率(MT ratio; MTR)を定量的に算出し、MRIにおける新しい機能評価パラメータにしようとする試みも多く提案されている⁹⁾⁻¹¹⁾。Loevnerらは多発性硬化症患者を対象に、MRI画像上正常に見える脳白質領域のMTRは正常脳白質のMTRと比較して有意に低値を示し、MTRは通常の T_2 強調画像よりも病変描出に敏感であると報告している¹²⁾。このことは、MTRは従来のMRIパラメータに比して脳白質の質的变化を鋭敏に反映するパラメータであることを示唆している。榎本らは新生児・乳児の脳を対象に、白質MTRの月齢に伴う増加は髄鞘形成を反映することを示した¹³⁾。奥田らは新生児・乳児の脳内視床、内包、放線冠、皮質灰白質を対象に、MTRは脳の発達に伴って増加するが、その傾

向は各部位によって異なること、MTRの変化はADCを用いた研究結果と類似した傾向を示すことを報告した¹⁴⁾。このようにMTR計測は方法論的にもADC算出に比して容易であり、またanisotropyも存在しないため¹⁵⁾、脳発達あるいは白質の髄鞘形成を評価するのに適した手法であることが明らかになりつつある。しかし、従来のMTRを用いた脳機能評価は人を対象にしたこともあり、脳発達に伴うMTRの変化を現象論的に計測しただけであり、またMTRの計測精度についても充分言及しなかった。

本研究では、ラット脳内のMTR計測を行い、MTRは脳の発達とともに変化すること、MTRは脳の発達に伴う脳内含水率の変化と相関すること、MTRの計測精度は十分に高いことを明らかにし、MTRは脳発達の新しい機能パラメータになり得ることを示す。

方 法

本研究はラット脳内のMTR計測、含水率測定、MTR計測精度の検討、の3つの部分からなる。研究に際し、Wistar系ラット42匹を対象とした。これらラットは雄3匹と雌3匹からなる合計6匹を1組とし、生後1日、1週間(7日)、2週間(14日)、1カ月(30日)、2カ月(60日)、3カ月(90日)、4カ月(120日)の7組に分けた。すべてのラットはネブタール(40mg/Kg)麻酔下にてMTR計測を行った。さらに、その直後に脳組織を摘出し、脳内の含水率を測定した。なお、本研究の実施に際し、ラットの取り扱いにはその生命倫理の観点から充分な配慮を行った。

脳内MTR計測には、ラット脳の冠状断面を選択した。同一撮像部位においてoff resonanceのMT用RFパルスを照射した場合の信号強度(S_{on})と照射しなかった場合の信号強度(S_{off})の比率を次式で求め、本研究におけるMTRと定義した。

$$MTR = (S_{off} - S_{on}) / S_{off}$$

なお、本論文ではMTRを百分率で示すこととし、そのために上記値を100倍した値を用いている。また、本研究では臨床用のMRI装置でラットを撮像したため、ラットの脳が小さいこと、MRIの空間分解能がラット脳内の微細構造を描出するのに充分でないことなどの理由により、MTR計測に際しては灰白質の多い前頭葉と白質の多い橋部のできるだけ広い範囲を関心領域とした。

MTR計測に用いたMRI装置はSigna advantage (GE社製, 1.5T)である。画像撮像にはMT用RFパルスを付加したSPGR (RF spoiled gradient recalled acquisition in the steady state) パルス系列を使用した。撮像条件はいずれも65/5/1 (TR/TE/excitations), Flip Angle = 30degree, Matrix = 256 × 192, FOV = 8 cm, slice thickness = 1.5mm, 使用したコイルはSigna用の3.5inch サーフェイスコイルである。また、MT用RFパルスとしてsinc波形のoff resonanceパルスを用いた。そのときのoff resonanceパルスの条件はoff resonance = 1.2KHz, sinc cycle = 1.0, RF power は Flip Angleに換算して900度, である。なお、この条件は日常臨床のTOF MR angiographyでコントラスト向上に用いられているMT用RFパルスと同一条件であり、specific absorption ratio (SAR) 上昇などの点では問題はないと考えた。

脳内含水率の測定は以下の手順で行った。まず、MTR計測直後にラットを上記麻酔下で断頭し、速やかに前頭葉と橋部を摘出、注意深く組織表面の血液を取り除き、それぞれの湿重量を測定した。さらに、それぞれの組織を液体窒素で凍結し、次いでfreeze dryer FDU-830 (東京理器株式会社製)を用いて12時間乾燥後、組織の乾燥重量を測定し、以下の式で脳内含水率を算出した。なお、組織重量は電子天秤 SATORIUS GMBH GOETTINGEN Type 1702 (made in Germany, カールツァイス社販売)を用いて計測した。

$$\text{脳内含水率} = 100 \times (\text{組織の湿重量} - \text{組織の乾燥重量}) / \text{組織の湿重量} (\%)$$

脳内MTR計測精度の検討は、本研究でのMTR計測には3.5inch サーフェイスコイルを用いたことを考慮し、サーフェイスコイル表面からMTR計測面までの距離に依存してMTRがどの程度変化するかをゼラチンファントムを用いて計測することで行った。ゼラチンファントムは直径7mm, 長さ100mmのガラス管に様々な濃度(ゼラチン濃度が0, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20%)のゼラチンを入れたものを作成し、MTRは3.5inchサーフェイスコイル表面から11mm, 14mm, 17mm, 21mmの場所で計測し、その時のMTRの値の変動を検討した。MTR測定は脳内MTR計測時と同一の撮像条件および算出式を用いた。

結 果

3.5inchサーフェイスコイルを用いたラット脳内MTR計測時の設定状態をFig.1に示す。また、ラット脳の通常SPGR画像および同一断面でのMTコントラスト付きSPGR画像(MT-SPGR画像)の例をFig.2に示す。Fig.2において、下段はラット脳内前頭葉での関心領域の設定を、上段は橋部での関心領域の設定を示す。また、各段の左は通常のSPGR画像を、右はMT-SPGR画像を示す。通常のSPGR画像に比し、MT-SPGR画像では脳全体に信号が低下し、MTコントラストの効果を認めることができる。しかし、各画像上の信号強度

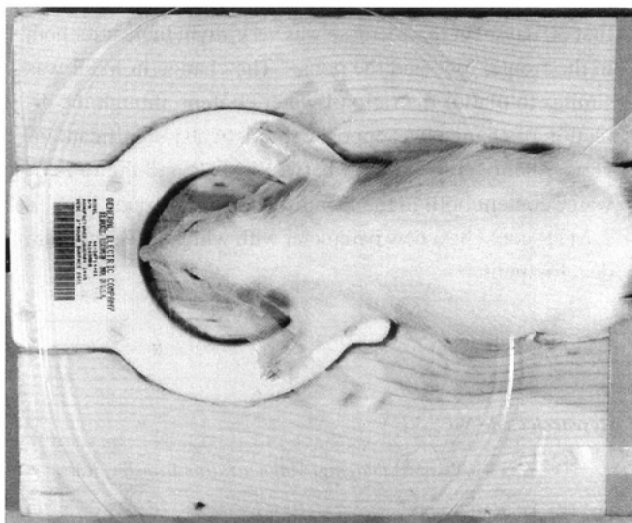


Fig.1 The brain of a rat is located on the center of a 3.5 inch surface coil, when obtaining MR images or measuring MTRs.

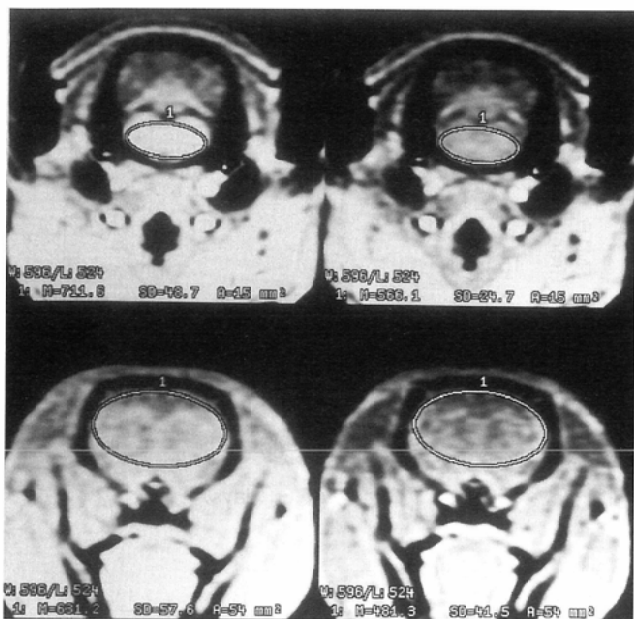


Fig.2 Coronal MR images of a rat brain. Shown on the images are the locations of the region of interest (ROI, ellipse) for measuring the signal intensities. Lower and upper images demonstrate ROIs on the frontal lobe and the pons, respectively. Left and right images are obtained without and with MT-prepared pulses, respectively. The images acquired with MT-prepared pulse show a reduction of the signal intensity according to the MT mechanism clearly in comparison with the images obtained without MT-prepared pulse.

はサーフェイコイルからの距離に応じて変化し、MTR計測時の深さ方向への精度の検討が不可欠であることを示唆した。

ラット脳内前頭葉(frontal lobe)における年齢(AGE)に伴う含水率(Ratio of Water Content)およびMTRの変動を、橋部(pons)における年齢に伴う含水率およびMTRとの変動をそれぞれFig.3(A), (B)と(C), (D)に示す。同図は、各年齢群(6例)ごとの含水率およびMTRの平均値と標準偏差(平均値の上下に±標準偏差としてその範囲を示す)、および隣り合う年齢群間での有意差検定(二標本のt検定)の結果を示す。前頭葉内含水率、および前頭葉と橋部内MTRの一部において年齢群間に有意差を認めない場合があったが、一般的な傾向として年齢とともに脳内含水率およびMTRが有意に変化する傾向が観察された。

前頭葉および橋部のいずれにおいても、含水率は年齢とともに減少する傾向にあった。特に、生後30日までの含水率の減少は顕著であった。しかし、生後30日以降の含水率の変化は非常に緩やかであった。また、灰白質の多い前頭葉では含水率の平均値は88%(生後1日)から78%(生後120日)と変化したのに対し、白質の多い橋部では含水率の平均値は88%(生後1日)から70%(生後120日)と変化した。前頭葉に比して橋部での含水率の減少が大きかった。一方、MTRは前頭葉および橋部のいずれにおいても年齢とともに増加する傾向にあった。MTRの変化は生後30日までは顕著であった。しかし、それ以降の上昇は非常に緩やかであった。また、MTRの平均値は前頭葉では10%(生後1日)から21%(生後120日)へと変化したのに対し、橋部では11%(生後1日)から24%(生後120日)へと上昇し、前頭葉に比して橋部

でのMTR上昇が若干大きかった。

ラット脳内前頭葉と橋部において、観察された年齢とともに変化する含水率とMTRの関係をFig.4(A)と(B)に示す。ラット前頭葉および橋部において、MTRと含水率はともに良好な有意の相関を示した($p < 0.01$)。MTRを y 、含水率を x 、 R^2 を相関係数の二乗としたとき、前頭葉と橋部における回帰式はそれぞれ、 $y = -1.2623x + 122$ ($R^2 = 0.9247$)、 $y = -0.6729x + 71.877$ ($R^2 = 0.8246$)であった。両者は回帰式において差が見られるものの、いずれも R^2 が高く、MTRは脳の発達に伴う脳内含水率の変化を含む脳組織構造の変化を反映したパラメータに成り得ることが明らかになった。

Fig.5は0, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20%の濃度を有するゼラチンファントムを用いて、3.5inchサーフェイコイル表面から11mm, 14mm, 17mm, 21mmの場所で計測したMTRおよびそれら4計測値の平均MTR(図中の実線)とそのときの標準誤差(平均MTRの上下に±標準誤差としてその範囲を示す)を示したものである。各ゼラチン濃度においてMTR計測値は平均MTRの近傍に分布し、そのときの標準誤差は0.21~0.64%の間(標準誤差の平均は0.43%)であった。これより、サーフェイコイル表面からの距離に依存したMTRの変動は少なく、サーフェイコイルを用いたMTR計測の測定精度は十分に信頼できる範囲にあることが示された。また、平均MTRはゼラチン濃度に依存して上昇した。なお、2~20%のゼラチン濃度(x とする)とこれに対応する平均MTR(y とする)間の回帰式(回帰直線を図中の破線で示す)は、 $y = 0.3458x + 5.6455$ ($R^2 = 0.9819$)であり、ゼラチン濃度と平均MTRとの間の高い相関も認められた。

考 察

脳の発達に応じてその組織構造や水分子の運動状態などには変化が生じる。MT法はこのような水分子の状態変化を観測するのに適した手法である。以下に、MTR計測の生理学的な意味付け、その特徴、本研究の結果について考察する。

MT法は高分子と水の相互作用を利用した新しい撮像手法であり、生体組織の分子構造や水分子の状態変化を反映した情報が得られると期待されている。本研究ではMTコントラストを得るためにsinc波形からなるpreparation RFパルスを用いた。通常のMR撮像は水の共鳴周波数下で行われ、その時に得られる画像は見かけの T_1 値(自由水の T_1 値と高分子に結合したプロトンの T_1 値との平均値)を反映している。一方、MT法はoff resonanceのpreparation RFパルスを用いて高分子に結合したプロトンを飽和させるため、その時に得られる画像は高分子に結合したプロトンの結合状態を反映し、通常画像に比して T_1 値が短縮したものとなる。したがって、同一撮像部位においてoff resonanceのMT用RFパルスを照射しなかった場合(通常画像)の信号強度と照射した場合の信号強度の差($S_{off} - S_{on}$)は高分子に結合したプロトン量あるいはプロトンのmobility(T_1 値の変化)を反映した値となる。また、MT用RFパルスの照射によるプロトンの交差緩和速度はプロトン間の距離の6乗に反比例するため¹⁶⁾、

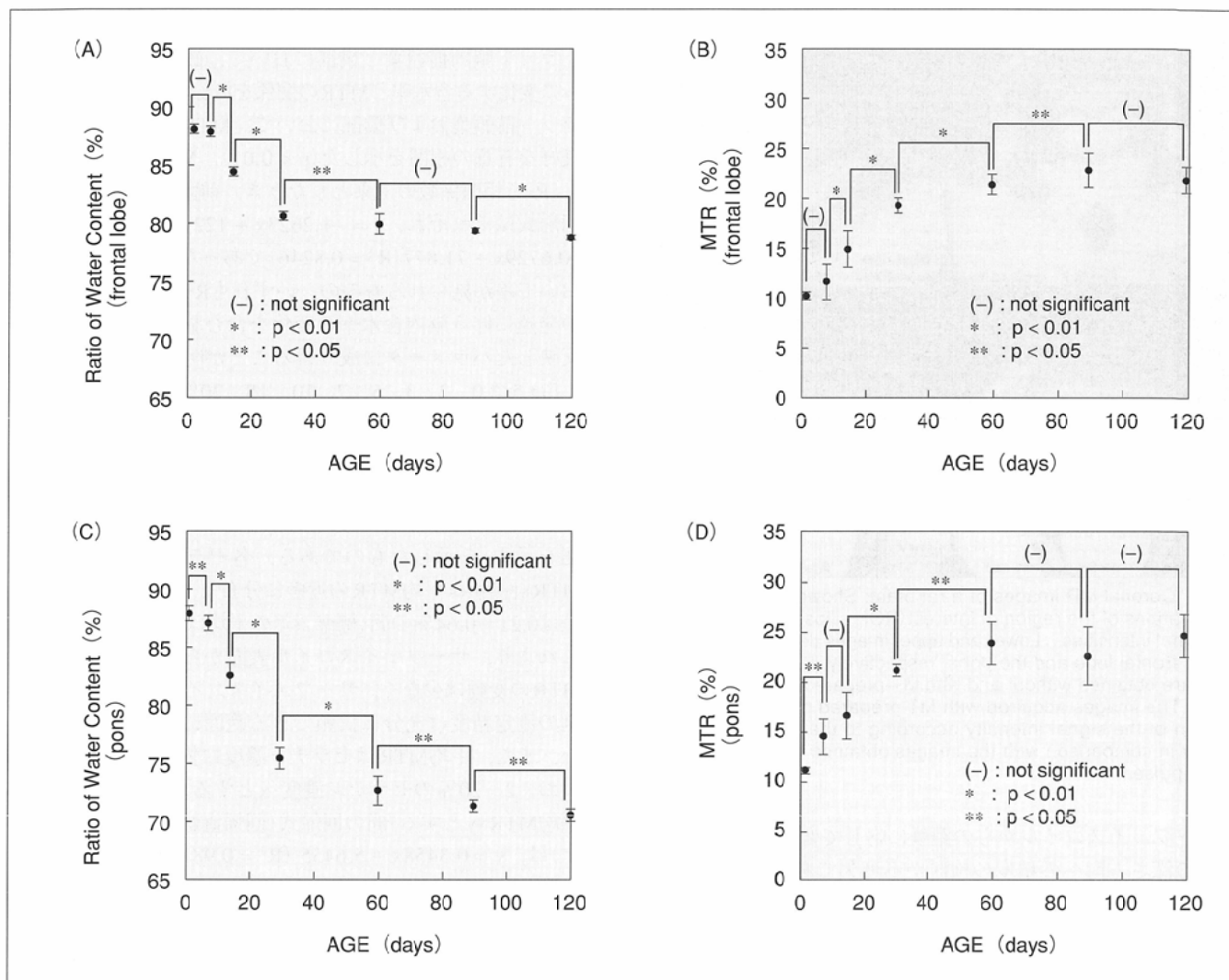


Fig.3 The alterations as the function of age of the ratio of water content (A: at the frontal lobe, C: at the pons) and the MTR (B: at the frontal lobe, D: at the pons). P values show the results of two sample unpaired t-test between adjacent data, and the (-) means being non-significant.

($S_{\text{off}} - S_{\text{on}}$)はADCの逆数(プロトン間の距離が大きくなるとADCが高くなるため)と類似した情報を提供する。この結果、高分子に結合するプロトン量が増加すると考えられる事象、あるいはプロトンのmobilityを制約すると考えられる事象はすべてMTRの上昇として観測することが可能である。Fig.5はゼラチン濃度とMTRとの間の高い相関を示した。また奥田らの研究で、新生児および乳児の脳発達においてADCを用いた研究とMTRを用いた研究が類似した結果を示した。このような結果は上述のMT法の原理から推測される内容と一致する。

MRIにおける組織パラメータとして従来よりプロトン密度、 T_1 、 T_2 、ADCが用いられてきた。また、これらパラメータのうちADCのみがanisotropyについて積極的に議論され、その応用が考えられてきた。しかし、Henkelmanらは T_1 や T_2 にもanisotropyが存在すること、プロトン密度やMTRにはanisotropyは観測されなかったことを報告している¹⁵⁾。プロトン密度、 T_1 、 T_2 、ADCあるいはMTRなどの組織パラメータを用いた定量的な研究では、それらにanisotropyが存在する場合にはその固有値を考慮した考察が必要であり、ま

たこのような考察は研究結果を複雑にする可能性がある。しかし、MTRにはanisotropyはなく、また組織を構成する高分子や水分子の状態を反映するパラメータであり、その算出は比較的容易である、などの特徴を有している。

Wistar系ラットは雄雌双方とも10週齢までに体重や脳重量が大きく増加する。性成熟期も約10週齢前後である。また、脳重量は5週齢までに10週齢時の約82% (雄) ~ 90% (雌) にまで急速な重量増加を遂げる¹⁷⁾。したがって、脳重量の変化が脳機能の発達を反映するとすれば、5週齢(生後35日)頃までに脳組織の構造変化や白質の髄鞘化が急速に進み、水分子の運動状態が大きく変化することが推測される。本研究で明らかにした生後30日までの顕著な脳内含水率の減少とMTRの上昇は、このような脳内組織の構造変化を示すものであると考えられる。すなわち、脳発達に応じて脳重量は増加するが、脳重量は組織を構成する高分子と細胞内外の水分子重量から成るとすると、また生後30日までの顕著な脳内含水率の減少を考慮すると、脳重量増大の主因は高分子組織の増加であると考えられる。松前らはラット中脳における細胞内外水分子プロトンの T_2 計測と電子

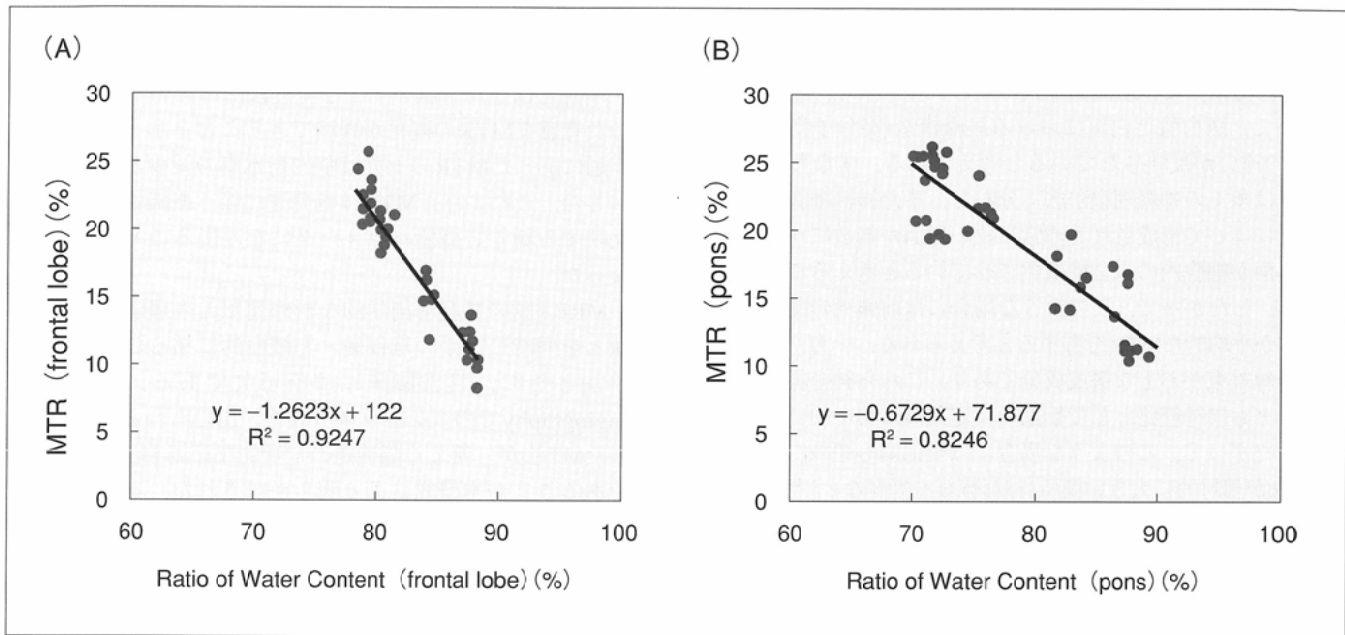


Fig.4 The relationships between the ratio of water content and the MTR at the frontal lobe (A) and the pons (B), respectively.

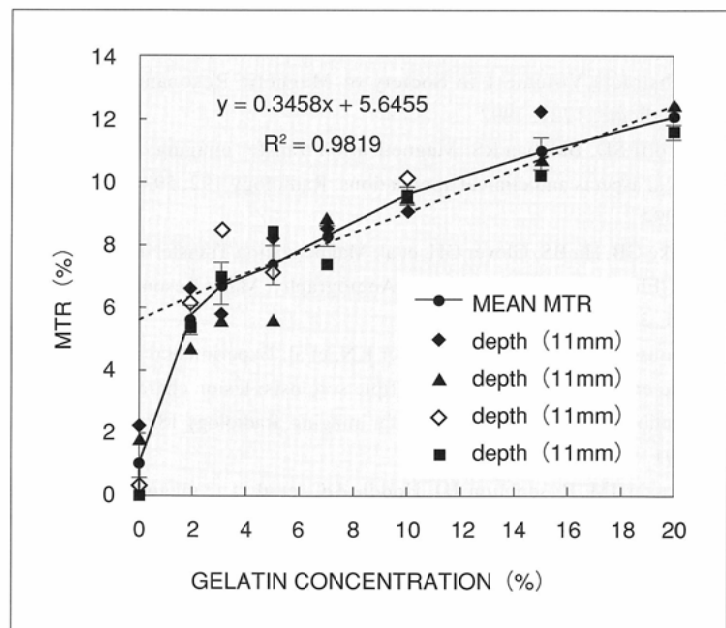
顕微鏡による形態学的観察から、中脳の成熟とともに細胞外水分子が減少したことを報告した¹⁸⁾。本研究で関心領域に設定した前頭葉や橋部でも同様の現象が起こっているとすると、脳内高分子組織の増加に伴ってこれに結合するプロトン量も増加し、また細胞外水分子の減少はプロトンの mobility 制約として観測されるため、生後30日までの顕著な MTR の上昇はこれら脳発達に伴う脳組織の構造変化と水分子の運動状態の変化を反映したものであると考えられる。

脳機能の発達は組織の構造化とともに進むが、神経線維網の発達やその髄鞘化は特に著名な変化である。このような変化は前頭葉や橋部ではすでに生下時から始まっていると考えられている¹⁹⁾。また、新生児の場合には橋部を含む脳幹では生下直後の比較的早い時期から神経線維の髄鞘化が顕著であるのに対し、前頭葉での髄鞘化は後頭葉よりもさらに遅れて進むとされている^{3), 20)}。一方、脳内を白質と灰白質の領域に分けると、前者は神経線維束から、後者は神経細胞から構成されている。神経線維網の発達やその髄鞘化を白質成分(ミエリン、脂質を含む物質)の増加とみなすとき、白質成分の増加およびこれに伴う結合プロトン量の増大は MTR の上昇をもたらす。また、本研究で関心領域に設定した前頭葉および橋部は成長に伴って白質成分が増加するものの、生下直後は前頭葉では灰白質成分が、橋部では比較的白質成分が多い組織であると考えられる。

Fig.5 The dependency of the MTRs both on the distance from the surface coil and the concentration of the gelatin in gelatin-phantoms. MTRs are measured at the different distances (11 mm, 14mm, 17mm, and 21mm) from the surface coil using the gelatin-phantoms with various concentrations (0, 2, 3, 5, 7, 10, 15, and 20%) of the gelatin. The solid line and the error bar show the mean MTR and the standard error calculated from MTRs at four kinds of distances for each concentration of gelatin, respectively. The broken line demonstrates the regression line (the equation shown on the graph) estimated from a set of mean MTRs (of 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20% concentration of gelatin).

Fig.3は以下のことを示した。前頭葉の含水率は橋部のそれに比して高く、両組織とも年齢とともに含水率が有意に減少した。一方、橋部の MTR は前頭葉のそれに比して高く、両組織とも年齢とともに MTR は有意に上昇した。このような結果は、前頭葉と橋部での構成成分の違い、特に灰白質および白質成分の成分比率の差を反映したものであると考えられる。また Fig.4 は前頭葉と橋部のどちらにおいても、含水率と MTR は高い相関係数を有する負の相関を示した。これは、脳発達に伴う含水率の減少は、単なる自由水の減少のみではなく、結合プロトン量の増大にも起因することを示していると考えられる。

Fig.4で示した含水率と MTR との間の回帰式において、その傾きに差が見られた。一方、Fig.5ではゼラチン濃度と MTR との間に高い相関が認められた。ゼラチン濃度と前頭葉



や橋部での高分子物質の組成量とを同じように比較することはできないが、高分子物質の量とMTRとは相関すると予想される。したがって、上記回帰式の傾きに差が生じた原因の一つとして、灰白質と白質における組織構造(高分子物質の分布)上の違いが反映されていると考えられる。すなわち、前頭葉では多くの神経細胞が広く分布し、また神経細胞内では蛋白質によって形成される非常に狭い界面が無数に存在し、この界面が細胞内の水を構造化させていると考えることができる²¹⁾。したがって、このような場合には前頭葉の関心領域内全体が平均的なMTRを有すると考えられる。一方、橋部では神経線維束がおもな構成成分であり、これら神経線維は脳発達とともに神経路として橋部の特定領域に集中的に分布する。したがって、このような場合には橋部関心領域内においてMTRが相対的に大きい箇所(神経線維や髄鞘など)と小さい箇所(間質液など)が混在するため、含水率の著しい低下の割にはMTRの上昇の程度が低いと考えられる。

まとめ

本研究はラット脳の正常な発達段階において、年齢に応じた有意なMTRの変化が観測できることを示した。また、年齢に応じたMTRの上昇は脳内含水率の減少と高い相関を示した。これより、MTRは脳発達に伴う組織構造の変化を反映する新しい機能パラメータになり得ることが明らかになった。

MRIは脳の神経解剖学的な形態情報と生理学的な機能情報とを同時に、かつ無侵襲・非観血的に知ることができる手法として、日常臨床には不可欠である。従来、MR angiographyでのコントラスト改善に用いられることが多かったMT法が、新しく脳機能の定量的な評価手法として有用であることが本研究により明らかにされた。本研究の成果は、diffusion研究とも相まって今後の神経放射線領域の研究に貢献すると考えられる。

文 献

- 1) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al: MR Imaging of intravoxel incoherent motions: Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161: 401-407, 1986
- 2) Stejskal EO, Tanner JE: Spin diffusion measurements: Spin-echoes in the presence of a time-dependent field gradients. *J Chem Phys* 42: 288-292, 1965
- 3) 奥田康之: 生後1歳までの脳の発達—ADC画像を用いた定量的評価—. *日本医放会誌* 54: 1245-1251, 1994
- 4) Ordidge RJ, Helpert JA, Qing ZX, et al: Correction of motional artifacts in diffusion-weighted MR images using navigator echoes. *Magn Reson Imaging* 12: 455-460, 1994
- 5) Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, et al: Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 176: 439-455, 1990
- 6) Basser PJ, Le Bihan D: Fiber orientation mapping in an anisotropic medium with NMR diffusion spectroscopy. *Book of Abstracts Volume 1 in Society of Magnetic Resonance in Medicine*: 1221, 1992
- 7) Wolff SD, Balaban RS: Magnetization transfer imaging: practical aspects and clinical applications. *Radiology* 192: 593-599, 1994
- 8) Pike GB, Hu BS, Glover GH, et al: Magnetization Transfer Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography. *Magn Reson Med* 25: 372-379, 1992
- 9) Dousset V, Grossman RI, Ramer KN, et al: Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: lesion characterization with magnetization transfer imaging. *Radiology* 182: 483-491, 1992
- 10) Prager JM, Rosenblum JD, Huddle DC, et al: The magnetization transfer effect in cerebral infarction. *AJNR* 15: 1497-1500, 1994
- 11) Tomiak MM, Rosenblum JD, Prager JM, et al: Magnetization transfer: a potential method to determine the age of multiple sclerosis lesions. *AJNR* 15: 1569-1574, 1994
- 12) Loevner LA, Grossman RI, Cohen JA, et al: Microscopic disease in normal-appearing white matter on conventional MR images in patients with multiple sclerosis: assessment with magnetization-transfer measurements. *Radiology* 196: 511-515, 1995
- 13) 榎本京子, 天沼 誠, 松本玲子, 他: 髄鞘形成過程における脳白質・灰白質のMTC (Magnetization Transfer Contrast) の変化. 第23回日本磁気共鳴医学会大会講演抄録集 15: 272, 1995
- 14) Okuda Y, Nakagawa T, Hattori T, et al Y: Normal Brain Development Assessed with Magnetization Transfer Effects. Abstract in Radiological Society of North America 81th Scientific Assembly and Annual Meeting: 196, 1995
- 15) Henkelman RM, Stanisz GJ, Kim JK, et al: Anisotropy of NMR properties of tissues. *Magn Reson Med* 32: 592-601, 1994
- 16) Israelachvili JN, Pashley RM: Molecular layering of water at surface and origin of repulsive hydration forces. *Nature* 306: 249-250, 1983
- 17) 日本クレア株式会社: 実験動物臓器重量資料, 1994
- 18) 松前光紀, 佐藤 修, 津金隆一, 他: ラット中脳における細胞内外水分子プロトンの観察. 第23回日本磁気共鳴医学会大会講演抄録集 15: 234, 1995
- 19) Dobbing J, Sands J: Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Human Development* 3: 79-83, 1979
- 20) Nomura Y, Sakuma H, Takeda K, et al: Diffusional anisotropy of human brain in assessed with diffusion-weighted MR imaging: relation with normal brain development and aging. *AJNR* 15: 231-238, 1994
- 21) Clegg JS: Intracellular water, metabolism and cell architecture. (In) Froehlich H, Kremer F ed: Coherent Excitations in Biological System. p.162-177, 1983, Springer-Verlag, Berlin