

令和元年5月20日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09013

研究課題名（和文）グラビティMRIによる臨床用頭蓋内環境モニタリング法の確立

研究課題名（英文）Establishment of Intracranial-Condition Monitoring Method for Clinical Practice using Gravity MRI

研究代表者

宮地 利明（Miyati, Tosiaki）

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：80324086

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、頭蓋内環境の恒常性や脳の組織物性などを非侵襲的にモニタリングして臨床に役立たせるために、グラビティ磁気共鳴イメージング（MRI）システムを開発した。磁気共鳴イメージング（MRI）装置において体位を変化させて（立位または座位と臥位及び頭低位、仰臥位と腹臥位、右側臥位と左側臥位）、グラビティMRI手法によって重力代償能（体位変化時おける脳血流、頭蓋内圧、脳内水分子揺動等の変化から算出）や変位変形度（対称体位画像間の変位変形度から算出）を評価した。グラビティMRIによって、脳の恒常性及び組織物性のより詳細な情報が取得可能になった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人類が地球上で生活する限り人体は必然的に重力の影響を受けるため、重力が脳に及ぼす形態の変化や生理的な作用は、座位、臥位などの体位によって異なる。そこで脳が体位変換時に重力によって変位変形や機能変化が生じることを利用して、磁気共鳴イメージング（MRI）検査時に体位を変えて、脳の恒常性及び組織物性の情報（例えば脳血流や頭蓋内圧の代償能や脳自体の固さ）を取得することに成功した。このグラビティMRIの手法によって、脳の恒常性及び組織物性の変化が関係する病態の解明が可能になると予想される。

研究成果の概要（英文）：In this study, to noninvasively monitor the regulation and biomechanics of the brain, and to apply those in medicine, we developed a gravity magnetic resonance imaging (MRI). We assessed the gravity compensation function and the regional deformation of the brain by changing the patient position (eg; upright, supine, and head down tilt; supine and prone; and right and left lateral) using the gravity MRI system. The gravity MRI made it possible to noninvasively obtain more detailed information on the regulation function and biomechanics of the brain.

研究分野：磁気共鳴医学，放射線科学

キーワード：磁気共鳴画像（MRI） 頭蓋内環境 脳 重力 物性

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

人類が地球上で生活する限り、人体は必然的に重力の影響を受ける。そのため重力が脳に及ぼす形態の変化や生理的な作用は、座位、臥位などの体位によって異なる。脳は体位変換時に重力によって変位変形や血流変化が生じるのに加えて、脳脊髄液の循環動態、頭蓋内コンプライアンス、頭蓋内圧などが変化することも動物実験等によって解明されつつある。さらに近年、宇宙飛行士が宇宙空間の微小重力下滞在時に特異性頭蓋内圧亢進症と同症状をきたすことが問題となっており、米国航空宇宙局を始め多くの研究者が重力環境変化によって発症する中枢神経系疾患の病態解明に取り組み始めている。

### 2. 研究の目的

本研究は、座位、臥位、軽度頭低位など、体位によって重力の頭蓋内環境に及ぼす作用が異なることに着目し、磁気共鳴イメージング (MRI) 装置において体位を変化させ、そこから重力代償能や変位変形度など、脳局所の新たな機能情報を非侵襲的に取得する頭蓋内環境モニタリング法「グラビティ MRI」を開発することを目的とする。そしてグラビティ MRI 解析システムを構築して、頭蓋内環境が変化する中枢神経系疾患において頭蓋内環境の恒常性や脳の組織物性などを非侵襲的にモニタリングし、診断と病態の解明に役立てることである。

### 3. 研究の方法

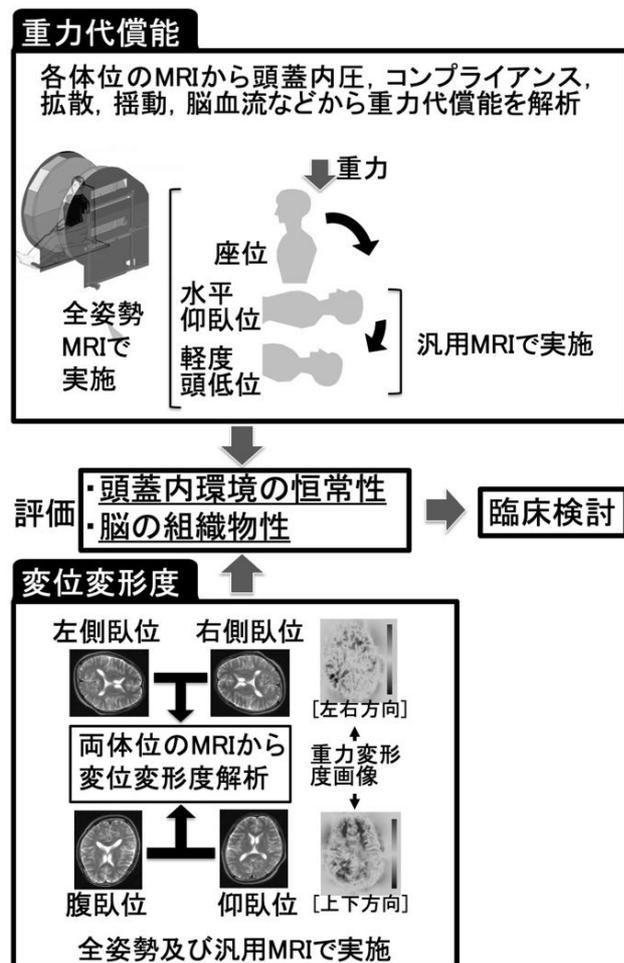
最初にグラビティ MRI の撮像及び解析手法を開発した。このグラビティ MRI 手法によって、研究代表者等が開発した任意の姿勢保持が可能な MRI (全姿勢 MRI) と、手法の汎用性確認のために一般の MRI 装置 (汎用 MRI) において、以下の撮像及び解析手順で重力代償能と変位変形度を求めた。

重力代償能の解析に関しては (右図 上段)、全姿勢 MRI の場合は座位と水平仰臥位で、汎用 MRI の場合は水平仰臥位と軽度頭低位 (6 度および 12 度とし、宇宙空間と同じ頭蓋内環境を想定) において、頭蓋内圧、頭蓋内コンプライアンス、髄液拍動 (髄液ストロークボリューム)、脳血流、脳内水分子拡散並びにその心周期における変化 (脳内水分子揺動量) に関する物理量を研究代表者等の独自手法によって一度に求めた。各値の変化量を、重力代償能 (頭蓋内圧代償能、頭蓋内コンプライアンス代償能、水分子揺動代償能、血流代償能) として評価した。

変位変形度の解析 (右図 下段)

に関しては、左側臥位と右側臥位または仰臥位と腹臥位の各体位において、MRI を使用して脳の形態画像 (三次元フーリエ変換 T<sub>1</sub> 強調像) を取得し、開発した画像処理プログラムによって重力の作用による相対変形度を計算してピクセル値に割り振り、重力変形度画像を算出した。

以上から求めた重力代償能と変位変形度との関係から、頭蓋内環境の恒常性と脳の組織物性



グラビティ MRI の概要。

体位を変化させて重力代償能や変位変形度などの脳局所の新たな機能情報を非侵襲的に求めて、脳の組織物性と頭蓋内環境の恒常性をモニタリングして臨床に役立てる。

を、新規に開発したファントムで検証した後、健常ボランティアにおいて評価するとともに特発性正常圧水頭症例 (iNPH) と比較した。

#### 4. 研究成果

重力代償能の研究に関して、全姿勢 MRI 装置を使用して立位時と臥位時における脳血流、髄液拍動、脳の水分子拡散、脳内水分子揺動量を比較した結果、仰臥位と比較して、座位の椎骨動脈、内頸静脈血流量及び頭蓋脊髄腔境界部の髄液ストロークボリュームは有意に低下し、脳内水分子揺動量、椎骨及び硬膜外静脈血流量が有意に増加した。これらの立位時と座位時における変化量から重力代償能を評価可能なことが判明した。また脳内水分子揺動量が仰臥位よりも座位の方が大きくなる原因を解明するために、脳内水分子揺動量のドライビングフォースである動脈血流波形も調べた。その結果、脳血流量とその心周期最大拍動変化量が座位と仰臥位において有意に変わらなかったにもかかわらず、座位時は仰臥位と比較して脈拍が有意に増加していた。この脈拍の増加、すなわち脳血流の拍動周期が短くなったために脳内水分子に伝播する運動エネルギーが増加したことが、脳内水分子揺動を増加させる一因であると考えた。さらに頭蓋脊髄腔境界部と中脳水道の髄液ストロークボリュームを測定して比較検討した結果、座位の頭蓋脊髄腔境界部の髄液ストロークボリュームは仰臥位と比較して有意に低下したが、中脳水道においては両姿勢に有意な差が認められなかった。この理由として頭蓋腔と脊髄腔では圧代償能が異なるために（座位時に頭蓋内圧が低下して脊髄腔圧が上昇）測定位置における違いが生じたと考えられ、座位と臥位において頭蓋脊髄腔境界部と中脳水道の両方を測定すれば、頭蓋脊髄腔の重力代償能に関してより詳細な情報が得られることが判明した。次に汎用 MRI を使用して水平仰臥位と軽度頭低位で健常ボランティアにおいて比較した結果、軽度頭低位の頭蓋内環境に及ぼす急性作用として、髄液圧力勾配および内頸静脈流量は増加するが、脊髄腔から頭蓋腔に髄液の移動は認められないことが明らかになった。このことから汎用 MRI を使用する場合は、軽度頭低位によって頭蓋脊髄腔の重力代償能を評価可能と結論付けた。以上の各測定値に関して本研究用に開発したファントムで検証した結果、これらの正当性を確認することができた。

脳の変位変形度の研究に関しては、左側臥位と右側臥位、仰臥位と腹臥位の各体位の組み合わせにおいて検討した結果、左側臥位と右側臥位の組み合わせよりも仰臥位と腹臥位の組み合わせの方が被験者の負担と画質において優れていた。次に特発性正常圧水頭症例と健常例において重力による脳局所変位量を比較した結果、症例数は十分でないものの両者において変わらない可能性が高かった。そこで、特発性正常圧水頭症例としばしば鑑別が困難とされる無症候性脳室拡大例もしくは脳萎縮例と比較する準備を整えて検討を開始している。

以上の様に頭蓋内環境の恒常性や脳の組織物性を重力代償能や変位変形度から評価可能になり、これらの成果は下記の論文や国際学術集会を中心に報告し、現在、複数の海外研究施設および国際学会から共同研究と招待講演の依頼を受けている。今後は本研究の成果を活用しながら、iNPH を中心に臨床例を重ねる同時に、頭蓋内だけでなく全身における組織・臓器の環境恒常性と物性をモニタリング可能な臨床用のグラビティ MRI 解析システムを構築する予定である。

#### < 引用文献 >

- Klarica M, Rodoš M, Erceg G, Petošić A, Jurjević I, Orešković D. The influence of body position on cerebrospinal fluid pressure gradient and movement in cats with normal and impaired craniospinal communication. *PLoS One*, 9: e95229, (2014).
- Roberts DR, Albrecht MH, Collins HR, Asemani D, Chatterjee AR, Spampinato MV, Zhu X, Chimowitz MI, Antonucci MU. Effects of spaceflight on astronaut brain structure as indicated on MRI. *N Engl J Med*, 377: 1746-1753, (2017).
- Miyati T, Mase M, Banno T, Kasuga T, Yamada K, Fujita H, Koshida K, Sanada S, Onoguchi M. Frequency analyses of CSF flow on cine MRI in normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol*, 13: 1019-1024, (2003).
- Miyati T, Mase M, Kasai H, Hara M, Yamada K, Shibamoto Y, Soellinger M, Baltes C, Luechinger R. Noninvasive MRI assessment of intracranial compliance in idiopathic

normal pressure hydrocephalus. *J Magn Reson Imaging*, 26: 274-278, (2007).

Ohno N, Miyati T, Mase M, Osawa T, Kan H, Kasai H, Hara M, Shibamoto Y, Hayashi N, Gabata T, Matsui O. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: temporal changes in ADC during cardiac cycle. *Radiology*, 261: 560-565, (2011).

Ohno N, Miyati T, Kobayashi S, Gabata T. Modified triexponential analysis of intravoxel incoherent motion for brain perfusion and diffusion. *J Magn Reson Imaging*, 43: 818-823, (2016).

Ohno N, Kan H, Miyati T, Aoki T, Ishida S, Gabata T. Water and lipid diffusion MRI using chemical shift displacement-based separation of lipid tissue (SPLIT) magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*, 39: 144-148, (2017).

Ohno N, Miyati T, Suzuki S, Kan H, Aoki T, Nakamura Y, Hiramatsu Y, Kobayashi S, Gabata T. Hybrid quantitative MRI using chemical shift displacement and recovery-based simultaneous water and lipid imaging: a preliminary study. *Magn Reson Imaging*, 50: 61-67, (2018).

Takatsuji-Nagaso M, Miyati T, Ohno N, Mase M, Kasai H, Shibamoto Y, Kobayashi S, Gabata T, Kitagawa K. Hemodynamically self-corrected ADC analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Br J Radiol*, 27: 20180553, (2019).

Ohno N, Miyati T, Chigusa T, Ishida S, Hiramatsu Y, Kobayashi S, Gabata T, Alperin N. Development of cranial phantom for assessing perfusion, diffusion, and biomechanics. *Med Phys*, 44: 1646-1654, (2017).

Ohno N, Miyati T, Hiramatsu Y, Yamasaki M. Quantitation of venous blood flow in gravity MRI: a phantom study. *Med Imag & Info Sci*, 34: 141-143, (2017).

## 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 16 件 : 英語論文のみ)

Takatsuji-Nagaso M, Miyati T, Ohno N, Mase M, Kasai H, Shibamoto Y, Kobayashi S, Gabata T, Kitagawa K. Hemodynamically self-corrected ADC analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Br J Radiol*, 27: 20180553, (2019).

DOI: 10.1259/bjr.20180553

査読有

Ohno N, Miyati T, Suzuki S, Kan H, Aoki T, Nakamura Y, Hiramatsu Y, Kobayashi S, Gabata T. Hybrid quantitative MRI using chemical shift displacement and recovery-based simultaneous water and lipid imaging: a preliminary study. *Magn Reson Imaging*, 50: 61-67, (2018).

DOI: 10.1016/j.mri.2018.03.013

査読有

Ohno N, Kan H, Miyati T, Aoki T, Ishida S, Gabata T. Water and lipid diffusion MRI using chemical shift displacement-based separation of lipid tissue (SPLIT) magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*, 39: 144-148, (2017).

DOI: 10.1016/j.mri.2017.02.006

査読有

Ohno N, Miyati T, Chigusa T, Ishida S, Hiramatsu Y, Kobayashi S, Gabata T, Alperin N. Development of cranial phantom for assessing perfusion, diffusion, and biomechanics. *Med Phys*, 44: 1646-1654, (2017).

DOI: 10.1002/mp.12182

査読有

Ohno N, Miyati T, Hiramatsu Y, Yamasaki M. Quantitation of venous blood flow in gravity MRI: a phantom study. *Med Imag & Info Sci*, 34: 141-143, (2017).

査読有

Ohno N, Miyati T, Kobayashi S, Gabata T. Modified triexponential analysis of intravoxel incoherent motion for brain perfusion and diffusion. *J Magn Reson Imaging*, 43: 818-823, (2016).

DOI: 10.3390/diagnostics5020210

査読有

〔学会発表〕(計 27 件：国際学会のみ)

Ohno N, Miyati T, Uehara M, Hiramatsu Y, Okamoto R, Mase M, Kobayashi S, Gabata T, Dynamic ADC analysis of the brain in the supine and upright postures, 104th RSNA Meeting, Chicago (USA), (2018).

Ohno N, Miyati T, Hiramatsu Y, Shimizu R, Mase M, Kobayashi S, Gabata T, The effect of respiration on apparent diffusion coefficient of the brain, ISMRM 26th Scientific Meeting and Exhibition, Paris (France), (2018).

Yamamori R, Miyati T, Ohno N, Hiramatsu Y, Kurita T, Miki S, Sekiya A, Hoshina Y, Gabata T, Dynamic ADC change during cardiac cycle in human brain in sleep state, ISMRM 25th Scientific Meeting and Exhibition, Honolulu (USA), (2017).

Yamamori R, Miyati T, Ohno N, Mase M, Osawa T, Ishida S, Kasai H, Shibamoto Y, Change in ADC during cardiac cycle in idiopathic normal pressure hydrocephalus decreases with shunt surgery, 102nd RSNA Meeting, Chicago (USA), (2016).

Ohno N, Miyati T, Takatsuji M, Mase M, Osawa T, Kan H, Shibamoto Y, Gabata T, Self-correction of blood flow effect for fluctuation MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus, 102nd RSNA Meeting, Chicago (USA), (2016).

Ohno N, Miyati T, Hiratsuka S, Ishida S, Alperin N, Kobayashi S, Gabata T, Quantification of the effect of head-down tilt posture on intracranial condition using MRI, ISMRM 24th Scientific Meeting and Exhibition, Singapore (Singapore) (2016).

〔その他〕

ホームページ等

Miyati Laboratory ホームページ

<http://miyatilab.w3.kanazawa-u.ac.jp/publications/index.htm>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

間瀬 光人 (MASE, Mitsuhiro)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：60238920

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。