

令和元年6月27日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K12888

研究課題名（和文）超高磁場MRSを用いたヒトの脳内温度の高分解計測

研究課題名（英文）High resolution measurement of human brain temperature using ultra-high magnetic field MRS

研究代表者

東 高志（Azuma, Takashi）

京都大学・工学研究科・特定研究員

研究者番号：40378899

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は侵襲の低い検査装置であるMRIを用いて、MRS法における、プロトンの化学シフトが温度に依存して変化することに着目した脳内温度計測法の構築を目的とした。ヒトの脳や生体組織に対して高い温度分解能・高い空間分解能での計測と解析の手法の構築を目指し、ファントムとヒトの計測を行い、計測データの解析を行った。MRI装置はWhole bodyの3T-MRI、7T-MRIを用いて計測実験を行った。ヒト計測では、生体ノイズも高くなりその対応策が必要不可欠であるとなることが判明した。生体ノイズの対策を行うことで脳の局所的なプロトン化学シフト差による計測によって高精度に脳内温度を計測できることが検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、BOLD-fMRI法を用いた脳機能研究がなされている。脳の温度計測法が確立され、脳機能の研究と脳内温度との間に因果関係が発見されれば、脳機能と脳のエネルギー代謝などの関係が分かり、脳機能計測だけでは判別できない脳の働きの解明に寄与できるものと考えられ、脳科学の発展に貢献できると期待される。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to construct a brain temperature measurement method focused on the change of chemical shift of proton depending on temperature in MRS method using MRI which is a low invasive examination device. In order to construct measurement and analysis methods with high temperature resolution and high spatial resolution for human brain and living tissue, measurement of phantom and human was performed and analysis of measurement data was performed. The MRI apparatus performed measurement experiment using 3T-MRI and 7T-MRI of Whole body. In human measurement, it turned out that the biological noise also becomes high and the countermeasure is indispensable. We have investigated the measurement of temperature in the brain with high accuracy by measuring the local proton chemical shift difference of the brain by taking measures against biological noise.

研究分野：医用生体工学

キーワード：MRS Temperature Brain

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

### 1. 研究開始当初の背景

水の化学シフトを用いた生体における温度計測は、1995年にファントムモデルや動物実験により確認された。1997年にはヒトの頭部において、空間分解能が $40 \times 40 \times 40$  mm、温度分解能が1.2での温度計測が行われた。1998年にはヒトの頭部において空間分解能を $10 \times 20 \times 20$  mmと向上させた温度計測報告がなされた。その後、空間分解能をさらに上げる研究として、2009年に動物実験でMRS imaging法により空間分解能を $1.56 \times 0.78 \times 5$  mmで計測しているが、計測時間は4分36秒かかる報告であった。しかし、脳組織のようにある領域に神経や血管などが混在する組織の計測の場合、計測領域から温度に影響を与える血管を避ける必要があるため、正確な温度分解能を維持するためにも、短い計測時間で高い空間分解能での計測が求められる。

### 2. 研究の目的

本研究は侵襲の低い検査装置であるMRIを用いて、MRS法における、プロトンの化学シフトが温度に依存して変化することに着目した脳内温度計測法の構築を目的とした。ヒトの脳や生体組織に対して高い温度分解能・高い空間分解能での計測と解析の手法の構築を目指し、ファントムとヒトの計測を行い、計測データの解析を行った。MRI装置はWhole bodyの3T-MRI、7T-MRIを用いて計測実験を行った。超高磁場MRI装置を用いて、超高磁場MRIの持つ問題点を克服しながらこれらのMRIの利点である高い信号強度を最大に得る方法を検討して、高い温度分解能・高い空間分解能で脳の深部の温度計測法を実現させることを目標とした。この手法の確立によって、脳内の温度機能と脳機能との関連を示すことができ、脳活動の解明に対して新たな方向から寄与できるものと考えられる。

### 3. 研究の方法

MRS法による温度計測の原理は水のプロトンの化学シフトが温度によって変化することにある。水の分子間水素結合状態が温度の影響を受けて変化して水のプロトンの化学シフトが変化する。しかし、このスペクトルは磁場状態に依存しており、MRI装置の磁場は色々な要因で数ppmレベルの時間変動している。従って、MRSの温度計測は、磁場の変動も計測しながら水のプロトン化学シフトを計測する必要がある。この磁場変動を計測する方法は分子間水素結合を保有しない物質のスペクトルを計測することで可能となる。よって、水のプロトンの化学シフトと分子間水素結合を保有しない物質のスペクトルを計測して差分することで正確な化学シフトの計測が可能となる。Whole bodyの3T-MRI、7T-MRI(シーメンス社製)を用い、脳内物質であるN-acetyl aspartate (NAA)を含んだファントム水溶液を用いて、水とNAAのプロトン化学シフトの分析を行い、脳の局所的なプロトン化学シフトによる高分解温度計測における最適条件について検討した。

3T-MRI、7T-MRI装置においてプロトンの化学シフトの時間的な変化や分解能の分析に対して、ファントム水溶液を用いて行い、MRSのrawデータの処理方法の構築やデータ分析と解析の研究を進めソフトウェアの開発を行った。

また、ヒトの脳の温度計測においては、ファントムとは異なりヒト計測における問題点が存在する。実験を繰り返したところ、ヒトの計測には常に生体ノイズが存在し、超高磁場MRIにおいては大きな影響を与えることが判明した。

そこで、今回、生体ノイズの分析を中心に行い、温度変化の影響を受ける水プロトンについて分析を行った。用いたMRS計測シーケンスはPoint Resolved Excitation Spin-echo Sequence (PRESS), single voxel spectroscopy、パラメータは、TR = 2000-10000 ms, TE = 30 ms, Bandwidth = 2500-4000 Hz, Vector size = 2048, Voxel size =  $20 \times 20 \times 20$  mm<sup>3</sup>, Averages = 1.

### 4. 研究成果

長時間室温に放置されたNAAを含んだファントム水溶液を用いて、3T-MRIにおいてTR = 3000 ms、TE = 30 ms、30回連続MRS計測した時の水の化学シフトピークの変化を図1に示した。同様に長時間室温に放置されたNAAを含んだファントム水溶液を用いて、7T-MRIにおいてTR = 5000ms、TE = 30 ms、19回連続MRS計測した時の水の化学シフトピークの変化を図2に示した。

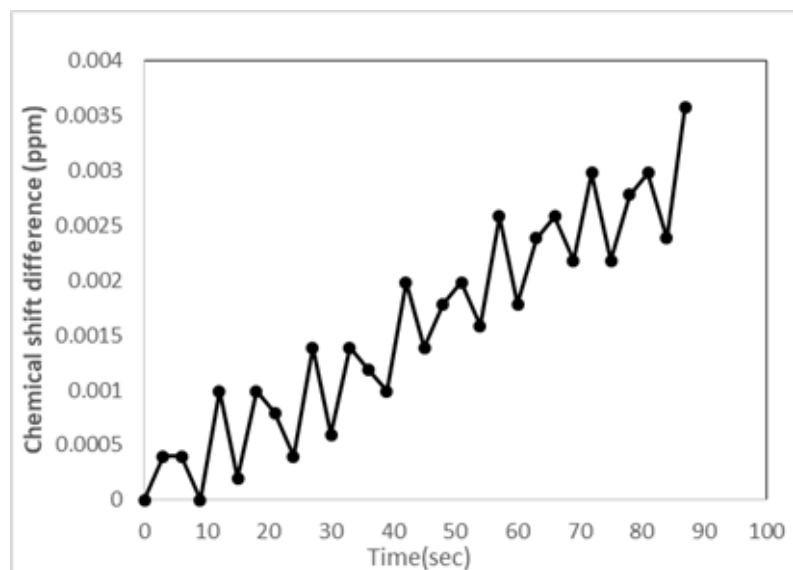


図1.3T-MRIによるファントム計測における水の化学シフトの変化

3T-MRI の最大変化量は 0.0035 ppm で 7T-MRI の最大変化量は 0.00066 ppm であった。このことはファントム計測において 7T-MRI の方が高い周波数分解能を持っていることを示している。しかし、ヒトの脳の温度計測において、ファントム計測では存在しない生体ノイズが発生するので、7T-MRI の方が生体ノイズの影響を受けやすく正確な信号を得ることは困難であった。ヒトの脳計測における生体ノイズを低減させる方法の一つに、特に Whole body の様なボア径が大きい高磁場の MRI 装置ではシミングが重要である。

そこで、高精度なシミングを繰り返し行い、その後、MRS 計測を行った。ヒトの脳に対して、3T-MRI において 18Hz のシミングを行い、TR = 2000ms、TE = 30 ms、30 回連続で MRS 計測した時の水の化学シフトピークの変化を図 3 に示した。同様に 7T-MRI において 10Hz のシミングを行い、TR = 10000ms、TE = 30 ms、10 回連続の MRS 計測した時の水の化学シフトピークの変化を図 4 に示した。

3T-MRI での最大変化量は 0.0089 ppm で 7T-MRI の最大変化量は 0.0260 ppm であった。このことはヒトの脳計測において 3T-MRI の方が高い周波数分解能を持っていることを示している。今回、ヒトのノイズ計測において、高精度なシミングのみによって 3T-MRI、7T-MRI で高い分解能で MRS 計測が可能であることが判明し、基礎的な計測法が構築できた。今後、さらに高分解 MRS を進めて行くには、高精度なシミングをさらに向上させ、生体ノイズを低減させるために 3T-MRI、7T-MRI それぞれに特化した計測法などを構築すること

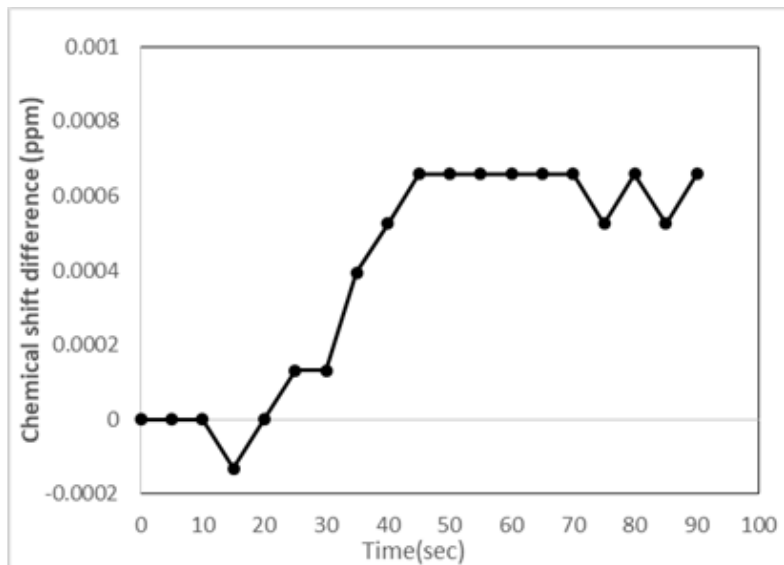


図 2. 7T-MRI によるファントム計測における水の化学シフトの変化

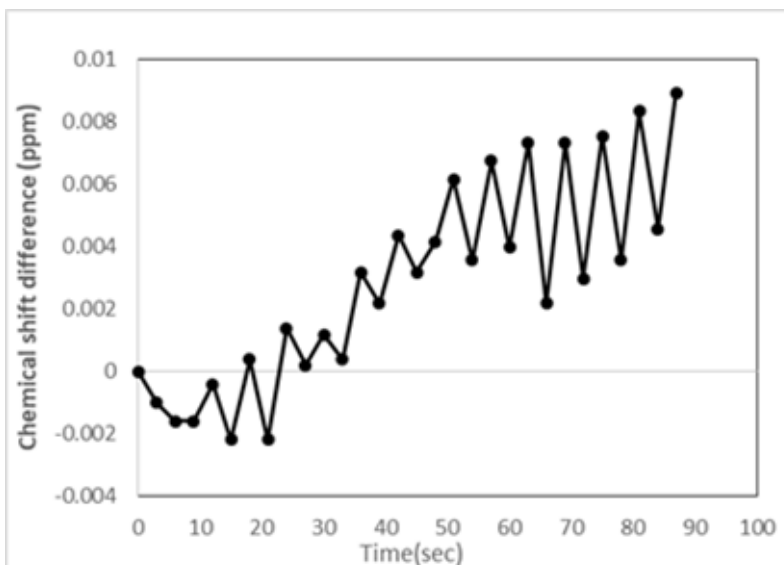


図 3. 3T-MRI によるヒト脳計測における水の化学シフトの変化

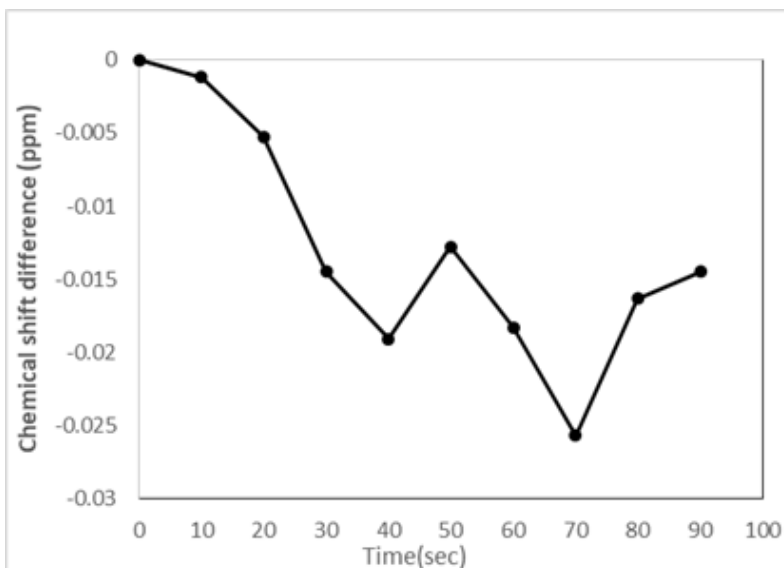


図 4. 7T-MRI によるヒト脳計測における水の化学シフトの変化

でヒトの脳の温度計測が可能となり得る。

Whole body 3T-MRI、7T-MRI の装置において、高分解計測の検討に対して静磁場強度が高ければ高いほど信号強度が高くなり分解能は高くなるが、ファントム計測とヒト計測を比較すれば、生体計測では生体ノイズも高くなりその対応策が必要となることが判明した。今後、3T-MRI、7T-MRI における生体ノイズの対応策を検討していく予定である。

#### <引用文献>

K. Kuroda et al. Soc Magn Reson. 1994:1994(S3):1569.

Cady EB et al. Magn Reson Med. 1995:33(6):862-7.

#### 5 . 主な発表論文等

[学会発表](計 15 件)

古橋直也、奥畑志帆、東高志、中井隆介、小林哲生、淡蒼球とその内部構造の明瞭な判別が可能 MRI 撮像シーケンスの検討、第 21 回日本ヒト脳機能マッピング学会、東京 2019.3.15-16

Nakai R, Toda M, Azuma T, Kodama T, Iwata H, development and evaluation of a single-phase alloy with magnetic susceptibility equivalent to that of mammalian tissue for coil embolization of a cerebral aneurysm, Joint Annual Meeting ISMRM & ESMRMB 2018、2018.6.17-21 Paris

Nakai R, Azuma T, Togaya T, Iwata H, Analysis of the relationship between mandibular joint motion trajectory and masticatory muscle properties (volume, shape, T1&T2 value) with MR dynamic imaging, Joint Annual Meeting ISMRM & ESMRMB 2018、2018.6.17-21 Paris

東高志、奥畑志帆、中井隆介、古橋直也、小林哲生、3T-MRI を用いた基底核組織の高分解 3D イメージング、第 46 回日本磁気共鳴医学会大会、金沢 2018.9.7-9

中井隆介、山口誠二、戸田満秋、東高志、高玉博朗、物質の化学組成による磁化率アーチファクト変化の解析、第 46 回日本磁気共鳴医学会大会、金沢 2018.9.7-9

奥畑志帆、古橋直也、東高志、中井隆介、小林哲生、拡散 MRI に基づく淡蒼球内節・外節の自動セグメンテーションに関する検討、第 2 回ヒト脳イメージング研究会、岡崎 2018.9.7-8

古橋直也、奥畑志帆、東高志、中井隆介、小林哲生、淡蒼球とその内部構造の明瞭な判別が可能 MRI 撮像シーケンスの検討、第 21 回日本ヒト脳機能マッピング学会、東京 2018.3.15-16

Azuma T, Nakai R, Optimization in biomedical measurement and analysis study of the MR spectroscopy, CME2017、2017.11.22-26 Shenzhen

Nakai R, Azuma T, Development of a measurement method for the mandibular movement using MRI, CME2017、2017.11.22-26 Shenzhen

古橋直也、井田和希、奥畑志帆、中井隆介、小林哲生、高精度の白質神経線維束解析に向けた dMRI のマルチバンド撮像プロトコルの検討、第 20 回日本ヒト脳機能マッピング学会、横浜 2018.3.2-3

浪田和樹、東高志、小林哲生、バイオニックアームに向け MRI に基づく前腕回転運動の解析に基づく前腕回転運動の解析、電子情報通信学会 ME とバイオサネティクス研究会、北海道 2018.6.30

東高志、中井隆介、プロトン 7T-MRS における磁気共鳴周波数のドリフトと生体温度計測、生体医工学シンポジウム 2017、上田 2017.9.15-16

Nakai R, Yamaguchi S, Toda M, Azuma T, Hashimoto H, Takadama H., Evaluation of the susceptibility artifacts by various materials using MRI、第 45 回日本磁気共鳴医学会大会、宇都宮 2017.9.14-16

Okuhata S, Nakai R, Azuma T, Kobayashi T., Appropriate b-value and number of gradient directions for high-angular-resolution diffusion-weighted imaging in multiband MRI acquisitions for clinical setting、第 40 回神経科学学会大会、千葉 2017.7.20-23

中井隆介、東高志、若槻麻里子、橋本英樹、山口誠二、高玉博朗、下顎運動の MRI 動的撮像法における撮像パラメータの分析、第 44 回日本磁気共鳴医学会大会、大宮 2016.9.9-11

#### 6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：中井 隆介

ローマ字氏名：NAKAI ryusuke

所属研究機関名：京都大学

部局名：こころの未来研究センター

職名：特定講師

研究者番号（8桁）：10576234

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。