

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10411

研究課題名（和文）MR位相画像情報と拡散情報を用いた現実的な高精度白質定量化法の確立

研究課題名（英文）Study on high accurate quantitative method to measure white matter using phase and diffusion information of MRI

研究代表者

米田 哲也（Yoneda, Tetsuya）

熊本大学・大学院生命科学研究部（保）・准教授

研究者番号：20305022

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は人の脳内の神経同士を接続する役割がある白質を取り巻き、信号伝達に重要な役割を果たすミエリンを、MRI位相情報を用いて定量評価する新たな方法を確立する研究である。本研究によって、従来法より高い空間分解能でミエリンの定量評価を行うことが可能になり、微少なミエリン変化を高感度に捉えることが可能になった。これにより、従来では発見が難しかった初期の脱髄疾患を、本技術により発症前に捉えることが可能になるのではないかと期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳内ミエリンを定量的に高空間分解能で測定可能にする本技術は、発症前の段階にある脱髄疾患病変を検出することを可能にするため、多くの脱髄疾患の発症抑制や進行抑制に寄与することが予想され、医科学的に重要な進展である。また高齢化社会において、加齢に伴うリスクとしての脱髄疾患を抑制することは、健康年齢と労働年齢の延伸を実現する意義があり、社会的意義においても重要な技術であるといえる。さらに本技術は臨床用MRIを用いることができるため、利用者の所得に依存せずに開発された技術を利用可能にしている。

研究成果の概要（英文）：This study was to quantitatively detect myelin in the human brain using MRI phase information. The myelin surrounding axon plays important role to transport neuronal signal, therefore, quantitative tool for myelin is highly needed in many clinical cases such as neurodegenerative disorders caused by demyelination. We realized a high-spatial resolution imaging technique quantifying myelin as the result of this study, which enables us detect subtle myelin change in the brain. This technique may help clinical assessment for very initial stage of neurodegenerative disease resulting in delaying or avoiding development of disease.

研究分野：磁気共鳴画像学

キーワード：MRI ミエリン MRI位相情報

1. 研究開始当初の背景

脳内ミエリン（髄鞘）は、脳の信号伝達をになう白質の軸索周囲を覆い、信号伝達の効率と軸索の保護を行う重要な物質（細胞）である。このため、ミエリンが何らかの理由で脱落する脱髄が発生すると、脱髄疾患と呼ばれる運動障害を伴うほぼ不可逆な疾患を招来することになる。このような脱髄は、研究開発当初では脱髄発生の初期を高感度に検出することが難しく、脱髄疾患の予防や抑制のために必要な技術の開発が待たれている状況であった。特に画像上での検出の問題点は、定量性の問題以外にも、画像の空間分解能の低さのために、微少な脱髄を早期に検出することが難しい点が指摘されていた。こうした背景の中、本研究の開発端緒となった技術は、MRI 位相画像情報に反映される、組織の磁性（磁化率）を定量解析する技術を申請者らが開発したことにある。特にミエリンは軸索を取り囲む特徴的な構造と、白質線維の走行方向がそろいやすいという脳組織の特性のため、白質ミエリンが作る磁性は揃いやすいという科学的背景を元に、申請者らは本研究の技術開発の着想に至った。

2. 研究の目的

上記のように、MRI 位相画像情報は、白質ミエリンの磁性に対して鋭敏であるため、空間分解能を向上させて定量評価に用いることが可能であると考えた。そこで本研究の目的は、MRI 位相画像情報を用いた、高空間分解能な脳内ミエリンの定量評価法の確立を目的として研究を進めた。また、研究の到着点として、ごく早期の脱髄疾患部位の検出を目標として開発を進めた。

3. 研究の方法

脱髄疾患を早期に検出する定量化技術の開発が目的であるため、脱髄部位の特定と評価を早期脱髄を模擬するマウスモデルで最初に評価を行った。マウスモデルは多発性硬化症を呈する experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)マウスを作成して、脳を摘出した。月齢をコントロールした wild type マウス脳も比較のために摘出し、動物用 7T-MRI (Bruker Biospin) で撮像を行った。撮像は位相画像を収集するため、multi-echo GRE 法で行い、TE は 2ms からはじめ echo space を変化させて、30~60 echo 取得した。TR は最長 TE に合わせて、最短 TR となるように設定した。得られたマウス脳の magnitude 画像と位相画像から high-pass filter を用いて位相 unwrap を行い、得られた位相画像情報中のノイズを Double Gaussian Model を用いて除去した。このようにして得られた位相情報に、Nam Y¹⁾らの報告に従って three-pool complex model を適用してミエリンの定量値を算出した。算出では非線形最小二乗法とともに Levenberg-Marquardt アルゴリズムを利用して、近似精度向上と算出時間短縮を試みた。

リファレンスには、MRI 撮像に利用したマウス脳を、冷凍切片にて作成したスライスに、Black-Gold II にてミエリン染色を行い、MRI 画像と比較を行った。

4. 研究成果

図 1 は、作成したマウス脳の脳梁部分の位相ヒストグラムである。黄色で示される位相ノイズ成分の右側（正值）に、ミエリン位相に相当する分布が累積している。平滑化の後に、Gauss モデルでノイズ除去を行うことで、three-pool complex model の近似精度が向上した。先行研究ではこのような除去を行わなかったため、ノイズ成分の影響がミエリン測定に大きく影響し、多くの echo データを用いなければならな

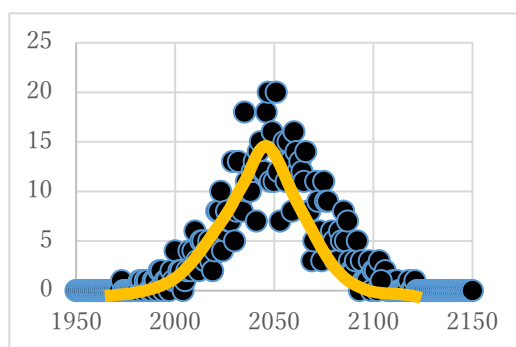


図 1：位相ヒストグラム

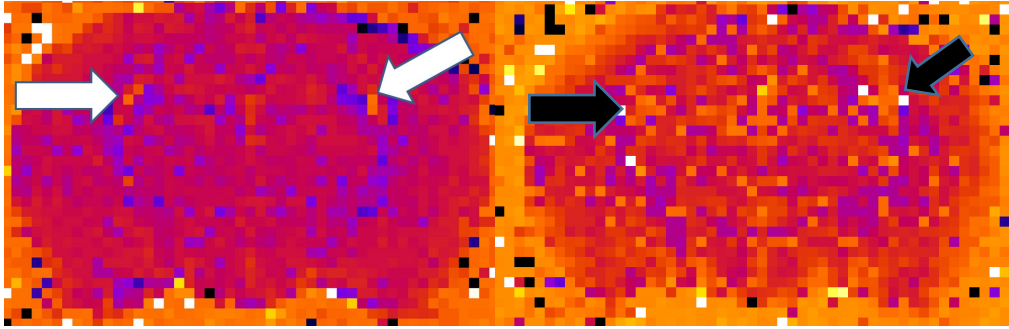


図 2 : ミエリンフラクショナルマップ ノイズ除去前 (左) に対して、ノイズ除去後 (右) は、明らかに高ミエリンの部位 (高信号) が広がった (矢印)

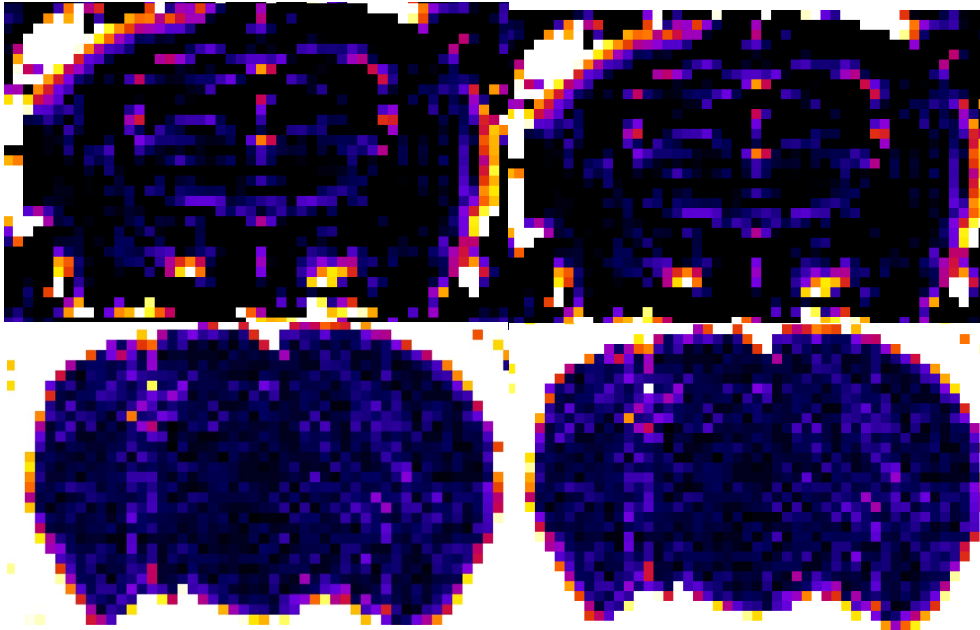


図 3 : ミエリンマップ (上段) と residual マップ (下段) 非線形最小二乗近似で再構成した場合 (左) と Levenberg-Marquardt アルゴリズムで再構成した場合 (右)。Levenberg-Marquardt アルゴリズムで再構成することで、信号はそのままに、再構成時間を短縮できる。



図 4 : Black-Gold II 染色によるミエリン染色結果

ったが、本研究で行われたノイズ除去のため、echo 数は 5 つまで下げても、ミエリンマップの作成は可能であることがわかった。これにより、撮像時間が従来の報告に比べて約 1/3 程度まで短縮可能であった。また、フラクショナルマップからミエリンマップを作成するに当たって、Levenberg-Marquardt アルゴリズムを用いた近似により、精度はそのままに、再構成時間を約 25% 短縮して、ミエリンマップを作成することができた (図 3)。これらを染色画像 (図 4) と比較してみると、高ミエリン部位に対応した高信号がミエリンマップに現れており、同じ高信号部位を得たフラクショナルマップ (図 2) に比べて、ノイズが少なく、より明瞭にミエリン密度を区分できることがわかる。

以上より、本研究によって達成されたミエリンマップは、Gaussian 近似を取り入れたノイズ低減によって echo 数を減少させた短い撮像時間と、Levenberg-Marquardt アルゴリズムによって、再構成時間を短縮することにより、従来法より 1/4 の時間短縮を実現しつつ、高空間分解能な定量画像を提供できる技術を得ることができたと考えられる。このため低ミエリン部位である脱髄が、より高コントラストで空間分解能が高いミエリンマップを、撮像時間と解析時間を短くして提供することが可能になり、より臨床応用により近い技術となった。

参考文献

- 1) Nam Y, Lee J, Hwang D, Kim DH. Neuroimage 2015;116:214-221.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Mari Miyata, Shingo Kakeda, Tetsuya Yoneda, Satoru Ide, Kazumasa Okada, Hiroaki Adachi, Yukunori Korogi	4. 巻 419
2. 論文標題 Signal intensity of cerebral gyri in corticobasal syndrome on phase difference enhanced magnetic resonance images: Comparison of progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 117210
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Doishita Satoshi, Sakamoto Shinichi, Yoneda Tetsuya, Uda Takehiro, Tsukamoto Taro, Yamada Eiji, Yoneyama Masami, Kimura Daisuke, Katayama Yutaka, Tatekawa Hiroyuki, Shimono Taro, Ohata Kenji, Miki Yukio	4. 巻 9
2. 論文標題 Differentiation of Brain Metastases and Gliomas Based on Color Map of Phase Difference Enhanced Imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 788
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2018.00788	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Miyata, M. Kakeda, S. Yoneda, T. Ide, S. Watanabe, K. Moriya, J. Korogi, Y.	4. 巻 39(5)
2. 論文標題 Signal Change of Acute Cortical and Juxtacortical Microinfarction on Follow-Up MRI	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 AJNR Am J Neuroradiol	6. 最初と最後の頁 834-840
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3174/ajnr.A5606	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tesu Niwa Tetsuya Yoneda Masaharu Hayashi Keiji Suzuki Shuhei Shibukawa Takashi Okazaki Yutaka Imai	4. 巻 45(6)
2. 論文標題 Characteristic phase distribution in the white matter of infants on phase difference enhanced imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 374-379
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neurad.2018.03.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 近藤大祐 米田哲也 野田誠一郎 豊成信幸 秋山怜那 肥合康弘
2. 発表標題 脱髄疾患の拡散および磁化率を再現した白質ファントムの開発
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米田哲也
2. 発表標題 磁化率強調画像の基礎
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅村敦史 中原一樹 米田哲也
2. 発表標題 パーキンソン病患者のMR位相差強調画像とドパミントランスポーターSPECT
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀧石龍太 田中隆太郎 舘脇康子 武藤達士 石木愛子 富田尚希 高野由美 山本修三 荒井啓行 瀧靖之 米田哲也
2. 発表標題 MR位相情報を用いた脳内アミロイド蓄積の左右差AD臨床評価に関する研究
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中隆太郎 瀧石龍太 舘脇康子 武藤達士 石木愛子 富田尚希 高野由美 山本修三 荒井啓行 瀧靖之 米田哲也
2. 発表標題 帯状回を用いたAD評価の可能性
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米田哲也 篠原彩恵 牧野圭太郎 李相侖 島田裕之
2. 発表標題 簡易的MRIアミロイドイメージングの開発
3. 学会等名 第9回認知症予防学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 犬童大貴、米田哲也、舘脇康子、呉花楠、武藤達士、石木愛子、富田尚希、荒井啓行、瀧靖之
2. 発表標題 MRI位相画像情報を用いた定量的認知症評価法の基礎検討
3. 学会等名 日本認知症予防学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 米田哲也、犬童大貴、舘脇康子、呉花楠、武藤達士、石木愛子、富田尚希、荒井啓行、瀧靖之
2. 発表標題 臨床評価と相関する新しいMRI位相画像情報の探索
3. 学会等名 日本認知症予防学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroki Indo, Tetsuya Yoneda, Nan Kurehana, Yasuko Tatewaki, Tatsushi Mutoh, Aiko Ishiki Naoki Tomita Hiroyuki Arai Yasuyuki Taki
2. 発表標題 MR-phase with double gaussian analysis approaches amyloid plaque accumulation in the human brain
3. 学会等名 European Congress of Radiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Indo, Tetsuya Yoneda, Nan Kurehana, Yasuko Tatewaki, Tatsushi Mutoh, Aiko Ishiki Naoki Tomita Hiroyuki Arai Yasuyuki Taki
2. 発表標題 Quantitative MR-Phase Information Enables Classification of AD stages
3. 学会等名 European Congress of Radiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Kondo, Tetsuya Yoneda, Nan Kurehana, Seiichiro Noda, Nobuyuki Toyonari, Rena Akiyama, Yasuhiro Hiai
2. 発表標題 Investigation of visualization capability of demyelinated lesions using phase information: a phantom study
3. 学会等名 European Congress of Radiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Kondo, Tetsuya Yoneda, Nan Kurehana, Seiichiro Noda, Nobuyuki Toyonari, Rena Akiyama, Yasuhiro Hiai
2. 発表標題 Anisotropic diffusion phantom for evaluating demyelination disease
3. 学会等名 European Congress of Radiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuya Yoneda, Nan Kurehana, Hiroki Indo, Saki Tajima, Saki Nozoe, Miki Sawano, Koji Hashimoto, Akihiko Kuniyasu
2. 発表標題 Study on MR-Phase Distribution of Iron to Detect Amyloid-beta Plaque
3. 学会等名 The 11th Australian and New Zealand Society for Magnetic Resonance Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Yoneda, M. Iwata, H. Indo, N. Kurehana, S. Yoshinaga, M. Takeda, H. Terasawa
2. 発表標題 ROI-based phase analysis for neuronal current MRI
3. 学会等名 European Congress of Radiology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 画像処理方法	発明者 米田哲也	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-037332	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	橋本 弘司 (Hashimoto Koji) (20237936)	熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・助教 (17401)	
研究分担者	北島 美香 (Kitajima Mika) (60305018)	熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・教授 (17401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	國安 明彦 (Kuniyasu Akihiko) (90241348)	崇城大学・薬学部・教授 (37401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関