

令和 4 年 6 月 4 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15564

研究課題名（和文）短い拡散時間を用いた拡散MRIによる鑑別診断のための基礎的検討と臨床応用

研究課題名（英文）Feasibility study and clinical application for differential diagnosis using diffusion MRI with short diffusion time

研究代表者

越野 沙織（Koshino, Saori）

順天堂大学・医学部・非常勤助手

研究者番号：50801552

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：組織中の水分子の拡散運動を画像化する拡散強調像は、画像診断の上で必要不可欠なMRIのシーケンスである。従来の拡散強調像は腫瘍の良悪性の診断に役立つ。OGSE法は従来の拡散強調像よりも拡散時間を短くしたものであり、拡散制限が腫瘍内部の構造によるものか、あるいは腫瘍内の粘稠度によるものかを区別しうる。多種多様な脳腫瘍をOGSE法で観察し、良悪性が分からない脳腫瘍に遭遇したときに、OGSE法が良悪性の判断の一助になりうるか検討した。基礎的検討や脳腫瘍の観察を行い、国内外の学会や論文で発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

類上皮腫を観察しMagnetic Resonance in Medical Sciences誌(17(3):269-272, 2018)に掲載された。基礎的検討はJapanese Journal of Radiology誌(36(7):415-420, 2018)に掲載された。脈絡叢嚢胞の観察はMagnetic Resonance Imaging誌(57:323-327, 2019)に掲載した。良悪性の脳腫瘍を評価しMagnetic Resonance Imaging誌(72:34-41, 2020)に掲載された。OGSE法は良悪性の判断を助け、手術等の患者の侵襲を減らすことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Diffusion-weighted images, which visualize the diffusion motion of water molecules in tissue, are an essential MRI sequence for diagnostic imaging. Conventional diffusion-weighted images are useful for the diagnosis of benign and malignant tumors. OGSE technique uses a shorter diffusion time than conventional diffusion-weighted images and can distinguish whether diffusion limitation is due to the internal structure of the tumor or the viscosity within the tumor. We observed a wide variety of brain tumors using the OGSE method and investigated whether the OGSE method can help determine the malignancy of brain tumors when the malignancy is not known. Basic studies and observations of brain tumors were conducted and presented at domestic and international conferences and papers.

研究分野：放射線診断学

キーワード：拡散時間 放射線学的病理学的相関 脳梗塞 脳腫瘍 拡散MRI 拡散強調像

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

組織中の水分子の拡散運動を画像化する拡散強調画像(DWI: diffusion weighted image)は、画像診断の上で必要不可欠な MRI のシーケンスである。特に急性期脳梗塞の診断においては、CT では描出できない病変を DWI の高信号域として可視化することができ、有用である。水分子の拡散運動が何らかの形で制限されると、高信号域として描出される。しかし、従来の DWI は拡散時間が長いため、急性期脳梗塞も膿瘍もいずれも高信号域となり、制限拡散の機序を明らかにすることができなかった。

国内唯一の振動磁場勾配スピネコー法(OGSE: oscillating gradient spin echo)を用いた 3 テスラ MRI により、拡散時間を短縮化し、制限拡散の機序を解明する手法を得た。そこで、本研究では OGSE 法により拡散を評価し、細胞内の変化や微細構造の可視化を行う。あらゆる疾患の病態生理を分子レベルで視覚化することで、従来の MRI では困難であった診断を可能とし、効果的な治療に役立つことが期待される。

2. 研究の目的

拡散時間を短くする OGSE 法により拡散を評価し、細胞内の変化や微細構造の可視化を行う。様々な疾患の機序を明らかにして、鑑別困難であった疾患を診断することをゴールとして、このゴールに向けて次の 3 つの目標を設定した。

- (1) OGSE 法によりヒトの細胞内の構造変化を明らかにする前段階として、ファントム実験を行うことで、拡散時間と信号強度、見かけの拡散係数(ADC: apparent diffusion coefficient) 粘稠度の相関を明らかにする。
- (2) 急性期脳梗塞、類上皮腫、脈絡叢嚢胞の症例における拡散時間と信号強度、ADC 値の関係を調べる。
- (3) 様々な脳疾患において、OGSE 法を用いた DWI や ADC 値を観察することで、拡散制限の機序を解明する。

3. 研究の方法

研究には、現有設備である臨床用 3 テスラ MRI (Siemens 社 MAGNETOM Prisma) を用いて、T1 強調像、T2 強調像、DWI などの通常の撮影に加えて、拡散時間を変えた MRI の撮像を行った。温度は拡散の程度に影響するため、MRI 室内の温度は一定に保った。得られた MRI 画像データについては、数学解析ソフトである MATLAB 上で実装する画像解析ソフト SPM (Statistical Parametric Mapping) や FSL (FMRIB Software Library) 、FreeSurfer を用いて画像解析を行った。また、関心領域での ADC 値の比較には、DICOM ビューワーソフトの OsiriX を用いた。

- (1) ファントムとして、アルカンを用いた。アルカンの濃度を変えることにより、粘稠度が異なる液体を生成した。b 値を一定にした状態で拡散時間を変化させて、信号強度や ADC 値の変動を分析した。
- (2) 超急性期～急性期脳梗塞の症例を集め、経時的に評価することで、発症からの時間と拡散時間、信号強度、ADC 値との相関を調べた。また、類上皮腫や脈絡叢嚢胞の症例において、拡散時間や信号強度、ADC 値の関係を検討した。
- (3) 様々な脳疾患を持つ患者において、OGSE 法を用いた DWI や ADC 値を観察することで、種々の脳疾患の拡散制限の機序を比較した。実際に手術で病変が摘出された症例については、病理検体と画像所見を照らし合わせた。

4. 研究成果

(1) OGSE 法を用いて、急性期脳梗塞の病態を初期検討した。従来の拡散 MRI では示すことのできない見え方の差異を発見し、第 45 回日本磁気共鳴医学会大会で大会長賞を受賞したものを、日本磁気共鳴医学会雑誌に掲載した。同内容は韓国磁気共鳴学会より招聘され、日本代表としてソウルで開催された 6th International Congress on Magnetic Resonance Imaging でも発表した。

(2) 頭蓋内の類上皮腫を OGSE 法で観察して制限拡散の機序を明らかにし、Magnetic Resonance in Medical Sciences 誌 (17(3):269-272, 2018) に掲載された。

(3) 粘稠度の違いに着目した基礎的検討は Japanese Journal of Radiology 誌 (36(7):415-420, 2018) に掲載され、類上皮腫の制限拡散の機序を考える礎となった。

(4) 2次元シミュレーションを用いて類上皮腫の制限拡散を再現し、パリで開催された 26th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine にて発表した。最先端の内容は「画像診断 2018 年増刊号 頭部の鑑別診断のポイント (学研メディカル秀潤社出版)」でも執筆した。

(5) (1)から(4)の研究成果と今後の OGSE 研究の展望について、第 46 回日本磁気共鳴医学会大会で招待講演を行った。

(6) 様々な脳腫瘍を OGSE 法で観察して、画像所見と病理所見を比較検討した。また、放射線学的病理学的相関に関する総説をシカゴで開催された 104th Annual Meeting of Radiological Society of North America にて発表した。(2), (4)でも取り組んだ頭蓋内の類上皮腫の一例を図 1 に示す。発表内容を「Rad Fan 2019 年 2 月号 (メディカルアイ出版)」で紹介した。

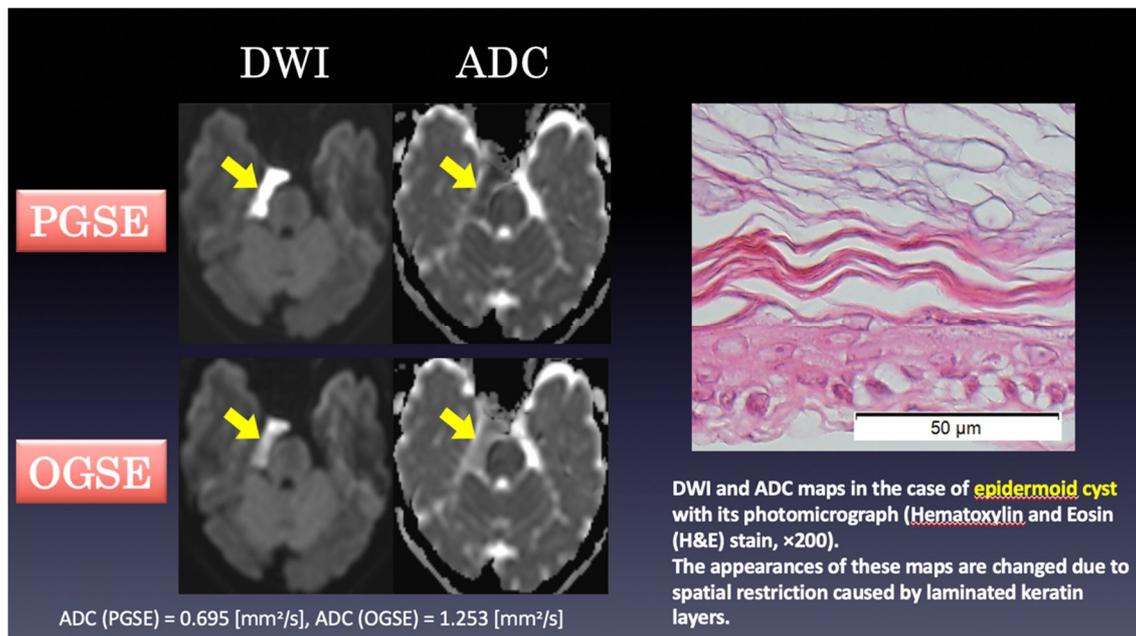


図 1 頭蓋内の類上皮腫における従来の拡散強調像 (PGSE 法) と短い拡散制限を用いた拡散強調像 (OGSE 法) の見え方の差異

(7) (4)で 2次元シミュレーションを用いて頭蓋内の類上皮腫の制限拡散を再現したが、3次元モンテカルロシミュレーションに拡張した。類上皮腫の多層構造や粘稠度、細胞膜内外での水分子の交換等のパラメーターを調整し、実際の症例に近づけることができた。カナダのモントリオールで開催された 27th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine にて発表した。本研究において Educational Stipend Award を受賞した。

(8) (2), (3)の結果を踏まえ、頭蓋内の脈絡叢嚢胞を観察し、Magnetic Resonance Imaging 誌 (57:323-327, 2019) に掲載された。

(9) 症例数が蓄積されたことから、良性の脳腫瘍と悪性の脳腫瘍とで OGSE 法を用いた拡散強調像の見え方の差異を観察することができ、Magnetic Resonance Imaging 誌 (72:34-41, 2020) に掲載された。

今回は研究の性質上、手術や生検等による病理所見から良悪性の診断がついた腫瘍を後方視的に比較した。今後は腫瘍を取り出す前に、あらかじめ OGSE 法を用いれば良悪性の判断の一助になりうることから、OGSE 法は手術や生検等の患者への侵襲を減らすことが期待される。また、乳房の腫瘍で OGSE 法を用いた良悪性の鑑別を行う研究も報告されており、脳腫瘍に限らず他臓器の腫瘍でも OGSE 法を拡張すれば、新たな知見が得られる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tomoko Maekawa, Masaaki Hori, Katsutoshi Murata, Thorsten Feiweier, Kouhei Kamiya, Christina Andica, Akifumi Hagiwara, Shohei Fujita, Saori Koshino, Toshiaki Akashi, Koji Kamagata, Akihiko Wada, Osamu Abe, Shigeki Aoki	4. 巻 72
2. 論文標題 Differentiation of high-grade and low-grade intra-axial brain tumors by time-dependent diffusion MRI	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 34-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2020.06.018	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 該当する

1. 著者名 Tomoko Maekawa, Masaaki Hori, Katsutoshi Murata, Thorsten Feiweier, Christina Andica, Issei Fukunaga, Saori Koshino, Akifumi Hagiwara, Kouhei Kamiya, Koji Kamagata, Akihiko Wada, Osamu Abe, Shigeki Aoki	4. 巻 57
2. 論文標題 Choroid plexus cysts analyzed using diffusion-weighted imaging with short diffusion-time	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 323-327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2018.12.010	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 該当する

1. 著者名 越野沙織、クリスティナ・アンディカ、堀正明、鈴木通真、萩原彰文、神谷昂平、前川朋子、入江隆介、福永一星、村田渉、堀田萌子、武中祐樹、青木茂樹	4. 巻 38
2. 論文標題 Oscillating Gradient Spin Echo (OGSE) 法を用いた拡散時間の短い拡散強調像による急性期脳梗塞の病態分析 (大会長賞[最優秀賞]記録)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本磁気共鳴医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 11-14
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 前川朋子、福永一星、堀正明、村田勝俊、越野沙織、クリスティナ・アンディカ、入江隆介、萩原彰文、村田渉、濱崎望、堀田萌子、武中祐樹、青木茂樹	4. 巻 38
2. 論文標題 Oscillating gradient spin echo (OGSE) 法による拡散強調像の基礎的検討: 基質の粘稠度の違いによるADC値の変化 (大会長賞記録)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本磁気共鳴医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 6-10
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 Christina Andica, Masaaki Hori, Kouhei Kamiya, Saori Koshino, Akifumi Hagiwara, Koji Kamagata, Issei Fukunaga, Nozomi Hamasaki, Michimasa Suzuki, Thorsten Feiweier, Katsutoshi Murata, Atsushi Arakawa, Akihito Kondo, Osamu Akiyama, Shigeki Aoki	4. 巻 17
2. 論文標題 Spatial Restriction within Intracranial Epidermoid Cysts Observed Using Short Diffusion-time Diffusion-weighted Imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 269-272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.cr.2017-0111	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 Tomoko Maekawa, Masaaki Hori, Katsutoshi Murata, Thorsten Feiweier, Issei Fukunaga, Christina Andica, Akifumi Hagiwara, Koji Kamagata, Saori Koshino, Osamu Abe, Shigeki Aoki	4. 巻 36
2. 論文標題 Changes in the ADC of diffusion-weighted MRI with the oscillating gradient spin-echo (OGSE) sequence due to differences in substrate viscosities	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 415-420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-018-0737-0	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13件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Saori Koshino, Akiyuki Sakakibara, Christina Andica, Akifumi Hagiwara, Masaaki Hori, Osamu Abe, Shigeki Aoki
2. 発表標題 OGSE diffusion weighted imaging of epidermoid cysts: 3D Monte Carlo simulation
3. 学会等名 27th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (Educational Stipend Award受賞) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saori Koshino, Christina Andica, Masaaki Hori, Michimasa Suzuki, Akifumi Hagiwara, Kouhei Kamiya, Tomoko Maekawa, Ryusuke Irie, Issei Fukunaga, Syo Murata, Moeko Horita, Yuki Takenaka, Mihiro Takemori, Shigeki Aoki
2. 発表標題 Oscillating Gradient Spin Echo (OGSE) Diffusion Weighted Imaging of the Acute Cerebral Infarction
3. 学会等名 6th International Congress on Magnetic Resonance Imaging (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoko Maekawa, Issei Fukunaga, Masaaki Hori, Katsutoshi Murata, Saori Koshino, Christina Andica, Ryusuke Irie, Akifumi Hagiwara, Sho Murata, Nozomi Hamasaki, Moeko Horita, Yuki Takenaka, Shigeki Aoki
2. 発表標題 Diffusion-weighted MRI with Oscillating Gradient Spin Echo (OGSE) sequence: Changes of ADC due to differences in the viscosity of substrates
3. 学会等名 6th International Congress on Magnetic Resonance Imaging (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saori Koshino, Akiyuki Sakakibara, Antoine Choppin, Christina Andica, Akifumi Hagiwara, Tomoko Maekawa, Mihiro Takemori, Atsushi Arakawa, Lydia Chougar, Masaaki Hori, Shigeki Aoki
2. 発表標題 Oscillating gradient spin echo (OGSE) diffusion weighted imaging of the epidermoid cysts: simulation application
3. 学会等名 26th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaaki Hori, Kouhei Kamiya, Katsutoshi Murata, Thorsten Feiweier, Issei Fukunaga, Akifumi Hagiwara, Ryusuke Irie, Christina Andica, Tomoko Maekawa, Saori Koshino, Koji Kamagata, Kanako Kunishima Kumamaru, Michimasa Suzuki, Akihiko Wada, Shigeki Aoki
2. 発表標題 Diffusion Time Dependence of NODDI in in vivo Human White Matter
3. 学会等名 26th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 越野沙織
2. 発表標題 OGSEの現状と今後の展望
3. 学会等名 第46回 日本磁気共鳴医学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白戸貴志、後藤政実、越野沙織、アラニット・ブーンロッド、萩原彰文、堀正明、福永一星、クリスティナ・アンディカ、前川朋子、青木茂樹、五味勉
2. 発表標題 短い拡散時間により急性期脳梗塞の信号が低下した3例：OGSEによる拡散テンソル解析
3. 学会等名 第46回 日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 クリスティナ・アンディカ、堀正明、前川朋子、白戸貴志、福永一星、越野沙織、萩原彰文、和田昭彦、鎌形康司、青木茂樹
2. 発表標題 類上皮腫における拡散テンソル変数の拡散時間依存性
3. 学会等名 第46回 日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福永一星、堀正明、村田勝俊、前川朋子、濱崎望、神谷昂平、越野沙織、鶴田航平、村田渉、高野直、川崎英生、佐藤秀二、芳士戸治義、鈴木通真、青木茂樹
2. 発表標題 Oscillating Gradient Spin Echo法による拡散時間の影響：アスパラガスファントムを用いた検討
3. 学会等名 第46回 日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川朋子、堀正明、Christina Andica、萩原彰文、堀田萌子、春山拓也、越野沙織、池之内穰、入江隆介、神谷昂平、村田勝俊、和田昭彦、青木茂樹
2. 発表標題 脳腫瘍におけるOscillating gradient spin echo (OGSE)法を用いた拡散時間依存性の検討：Atypical teratoid/rhabdoid tumorでの経験
3. 学会等名 第13回 小児神経放射線研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Shirato, Masami Goto, Saori Koshino, Masaaki Hori, Shigeki Aoki, Tsutomu Gomi
2. 発表標題 Apparent diffusion coefficient of cerebrospinal fluid is influenced by diffusion time
3. 学会等名 9th Taiwan Association of Medical Radiation Technologists International Forum (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saori Koshino, Mihiro Takemori, Christina Andica, Masaaki Hori, Koji Kamagata, Kanako Kumamaru, Akihiko Wada, Takeyuki Watadani, Harushi Mori, Osamu Abe, Shigeki Aoki
2. 発表標題 Radiologic-Pathologic Correlation for Differential Diagnosis Using Diffusion MRI with a Short Diffusion Time
3. 学会等名 104th Annual Meeting of Radiological Society of North America (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白戸貴志、後藤政実、堀正明、越野沙織、前川朋子、福永一星、青木茂樹、五味勉
2. 発表標題 OGSEでの拡散時間計測における脳脊髄液の流れの影響
3. 学会等名 第42回 日本脳神経CI学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 越野沙織	4. 発行年 2018年
2. 出版社 学研メディカル秀潤社	5. 総ページ数 244
3. 書名 画像診断 2018年増刊号 頭部の鑑別診断のポイント	

1. 著者名 越野沙織	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルアイ	5. 総ページ数 104
3. 書名 Rad Fan 2019年2月号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap https://researchmap.jp/saori.koshino/ ResearchGate https://www.researchgate.net/profile/Saori_Koshino

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------