

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：13301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(A））

研究期間：2019～2023

課題番号：18KK0450

研究課題名（和文）揺動・位相コントラストMRIによる脳腫瘍の頭蓋内環境の統合解析

研究課題名（英文）Integrated analysis of intracranial condition in brain tumors using fluctuation and phase-contrast MRI

研究代表者

大野 直樹（Ohno, Naoki）

金沢大学・保健学系・准教授

研究者番号：30642219

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,100,000円

渡航期間： 2ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究では、脳のバイオメカニクスとハイドロダイナミクスを統合的に解析する新たな頭蓋内環境評価システムの確立を目指した。具体的には、申請者が開発した揺動MRIによる脳の弾性、血流、細胞構造などのバイオメカニクス情報と、共同研究者のAlperin教授らが開発した位相コントラストMRIによる頭蓋内圧およびコンプライアンスなどのハイドロダイナミクス情報を統合解析する新たな頭蓋内環境評価法を考案した。本手法は造影剤や特別なパルスシーケンスを必要とせず、脳腫瘍など脳のバイオメカニクスとハイドロダイナミクスが変化する疾患の病態解明に貢献し、非侵襲的な診断法として臨床応用できる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、脳のバイオメカニクスとハイドロダイナミクスの特性を統合的に評価する新たな頭蓋内環境評価システムの開発を目指した。申請者が開発した揺動MRI（脳の弾性、血流、細胞構造を評価する手法）と、海外共同研究者のAlperin教授らが開発した位相コントラストMRIによる頭蓋内圧やコンプライアンスを評価する手法を組み合わせることにより、脳腫瘍や特発性頭蓋内圧亢進症など、脳のバイオメカニクスとハイドロダイナミクスが変化する疾患の病態解明に貢献し、非侵襲的な診断法として臨床応用できれば、その意義は極めて高いと言える。

研究成果の概要（英文）：We developed a novel and comprehensive approach to evaluate intracranial condition by integrating biomechanical and hydrodynamic properties of the brain. Our method combines data from two MRI techniques: fluctuation MRI, which provides insights into biomechanical property, perfusion, and cellular structure of the brain, and phase-contrast MRI, which assesses intracranial pressure and compliance. This innovative approach eliminates the need for contrast agents or specialized pulse sequences, making it a potentially valuable non-invasive diagnostic tool. Our method may contribute to a better understanding of the pathophysiology of diseases that alter brain biomechanics and hydrodynamics, e.g., brain tumors, and has the potential for clinical application.

研究分野：磁気共鳴イメージング

キーワード：頭蓋内環境 揺動MRI 拡散イメージング 位相コントラスト 脳腫瘍

## 1. 研究開始当初の背景

脳は頭蓋腔という制限空間内に存在するため、脳腫瘍のような占拠性病変やそれに伴う脳浮腫による頭蓋内環境の変化は脳の恒常性と破綻に密接に関係する。そのため、脳のバイオメカニクスとハイドロダイナミクスの特性を正確にモニタリングすることは臨床上極めて重要とされている。しかし、実際には一度の磁気共鳴イメージング(MRI)検査で取得可能な情報量には限界があるため、それぞれの情報を評価するには別々に検査を行う必要がある。脳のバイオメカニクスを評価するために、外部から脳実質に振動伝播させて脳の弾性を評価するMRエラストグラフィを利用した報告があるが(1)、侵襲性が高いことが問題である。一方、申請者は拡散強調イメージングから算出する脳の水分子拡散係数が脳血流による頭蓋内容積負荷を駆動力として心周期において有意に変化し、これが脳局所の水分子揺動の度合を表し、脳の弾性に係ることを報告した(2)。さらに、この脳内水分子揺動のイメージング手法(揺動MRI)によって取得した情報には、脳の弾性に加えて脳組織の血流および細胞構造が関係することが明らかとなった(3,4)。したがって、揺動MRIに内在する3つの情報(弾性、血流、細胞構造)をそれぞれ独立に取得することができれば、一度のMRI検査により脳のバイオメカニクスを含む複数の生体機能情報を同時に取得することが可能になると考えた。また、申請者の共同研究者である米国マイアミ大学のAlperin教授は、位相コントラストMRIを用いて測定した心周期における脳血流と脳脊髄液の拍動波形から頭蓋内圧やコンプライアンスなどのハイドロダイナミクスの特性を非侵襲的に評価する手法を考案した(5)。

## 2. 研究の目的

本研究ではこれまで開発してきた頭蓋内環境評価システムをさらに発展させ、脳のバイオメカニクスとハイドロダイナミクスの特性を一度に取得し、それらを統合的に解析する新たな評価システムを確立することを目的とする。すなわち、申請者が開発した揺動MRIで取得可能な脳の弾性、血流、細胞構造などのバイオメカニクスとAlperin教授が開発した位相コントラストMRIで取得可能な頭蓋内圧およびコンプライアンスなどのハイドロダイナミクスの情報を統合解析して新たな頭蓋内環境の評価法を創出し、脳腫瘍の診断と頭蓋内環境の非侵襲的なモニタリングに役立てることである。

## 3. 研究の方法

### (1) 位相コントラストMRIの撮像シーケンスの改良と撮像条件の最適化

パラレルイメージング、長方形撮像視野およびsegmented k-space法の併用によって撮像時間を5分の1に短縮した位相コントラストMRIを健常ボランティアにおいて撮像した。次に速度マッピングした位相画像から総脳血流量、総静脈血流量、頭蓋内容積変化、髄液圧力勾配の心周期最大変化量および頭蓋内コンプライアンスを測定し、従来法による測定値と比較することによって本手法の正当性を検証した。

### (2) 揺動MRIと位相コントラストMRIによる非侵襲的脳血流量測定法の開発

揺動MRIにおいて撮像する拡散強調イメージングのb値(拡散傾斜磁場強度)を段階的に変化させながら健常ボランティアの脳の拡散強調画像を取得し、多重指数関数解析によって血流成分の拡散係数画像を作成した(3)。さらに、位相コントラストMRIを使用して左右の内頸動脈および椎骨動脈の時間血流量から総脳血流量を算出した。そして、血流成分の拡散係数と脳血流量の線形性を利用して、総脳血流量を重みづけて血流成分の拡散係数画像の脳実質領域に割り振ることによって局所脳血流量画像を算出した。

## 4. 研究成果

### (1) 位相コントラストMRIの撮像シーケンスの改良と撮像条件の最適化

提案手法と従来法の測定値はよく一致し、提案手法によって撮像時間を5分の1に短縮しても測定値への影響が小さいことが判明した(6)。また、脳のバイオメカニクスとハイドロダイナミクスの特性は呼吸の影響を受けて変化すると報告されている。提案手法を使用すれば撮像時間の大幅な短縮により呼吸停止下での撮像が可能であるため、本手法を使用して息止め負荷を与えた際の頭蓋内環境の変化を評価した。その結果、呼吸停止の有無または吸気および呼気停止時において髄液圧力勾配が有意に変化することが判明した。すなわち、呼吸負荷を与えて取得した髄液圧力勾配を比較することによって頭蓋内の圧代償能を評価できる可能性が示唆された。

### (2) 揺動MRIと位相コントラストMRIによる非侵襲的脳血流量測定法の開発

提案手法とarterial spin labeling(ASL)法によって取得した灰白質の局所脳血流量には強い相関が認められた(7)。また、提案手法によって算出した灰白質と白質の局所脳血流量は過去の報告において $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ による陽電子放出断層撮影検査で取得した測定値と概ね一致した。これらの結果から提案手法によって局所脳血流量を定量評価可能であるといえる。一方、白質では提案手法とASLの局所脳血流量に相関が認められなかった。これは白質の血流が少ないために拡散強調画像のノイズ信号と血流成分の信号が分離できなかったこと、ASL画像の白質における信号雑音比が低いために測定精度が高くないことが原因として考えられる。

本研究で開発した頭蓋内環境の統合解析法は造影剤や特別なパルスシーケンスを必要とせず、臨床で広く利用されている拡散強調イメージングに数十秒程度の位相コントラスト MRI を加えるだけでよいことから、汎用性が高く簡便で実用的な手法であるといえる。さらに、脳の弾性、血流、細胞構造などのバイオメカニクス情報と頭蓋内コンプライアンスなどのハイドロダイナミクス情報を同時に取得可能であるため、脳腫瘍や急性期脳梗塞などのさまざまな中枢神経系疾患の診断に役立つと考える。

#### 参考文献

1. Bunevicius A, Schregel K, Sinkus R, Golby A, Patz S. REVIEW: MR elastography of brain tumors. *Neuroimage Clin.* 2020;25:102109.
2. Ohno N, Miyati T, Mase M, et al. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: temporal changes in ADC during cardiac cycle. *Radiology.* 2011;261:560-565.
3. Ohno N, Miyati T, Kobayashi S, Gabata T. Modified triexponential analysis of intravoxel incoherent motion for brain perfusion and diffusion. *J Magn Reson Imaging.* 2016;43:818-823.
4. Takatsuji-Nagaso M, Miyati T, Ohno N, et al. Hemodynamically self-corrected DeltaADC analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Br J Radiol.* 2019;92:20180553.
5. Alperin NJ, Lee SH, Loth F, Raksin PB, Lichtor T. MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study. *Radiology.* 2000;217:877-885.
6. Ohno N, Miyati T, Noda T, et al. Fast Phase-Contrast Cine MRI for Assessing Intracranial Hemodynamics and Cerebrospinal Fluid Dynamics. *Diagnostics (Basel).* 2020;10.
7. Ohno N, Miyati T, Sugita F, et al. Quantification of Regional Cerebral Blood Flow Using Diffusion Imaging With Phase Contrast. *J Magn Reson Imaging.* 2021;54:1678-1686.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9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 Ohno Naoki, Miyati Tosiaki, Oyabu Hirotaka, Gabata Toshifumi, Kobayashi Satoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Combined maximum b value and echo time: A practical method for determining the signal to noise ratio for magnetic resonance images	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 e13497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.13497	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 Ohno Naoki, Yoshida Kotaro, Ueda Yu, Makino Yuki, Miyati Tosiaki, Gabata Toshifumi, Kobayashi Satoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Diffusion-weighted Imaging of the Abdomen during a Single Breath-hold Using Simultaneous-multislice Echo-planar Imaging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 253 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2021-0087	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 -
1. 著者名 Ohno Naoki, Miyati Tosiaki, Sugita Fumiki, Nanbu Genki, Makino Yuki, Alperin Noam, Gabata Toshifumi, Kobayashi Satoshi	4. 巻 54
2. 論文標題 Quantification of Regional Cerebral Blood Flow Using Diffusion Imaging With Phase Contrast	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 1678 ~ 1686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.27735	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 Ohno Masako, Ohno Naoki, Miyati Tosiaki, Kawashima Hiroko, Kozaka Kazuto, Matsuura Yukihiro, Gabata Toshifumi, Kobayashi Satoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Triexponential Diffusion Analysis of Diffusion-weighted Imaging for Breast Ductal Carcinoma in Situ and Invasive Ductal Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 396 ~ 403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2020-0103	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 -

1. 著者名 Osawa Tomoshi, Ohno Naoki, Mase Mitsuhiro, Miyati Tosiaki, Omasa Ryoko, Ishida Shota, Kan Hirohito, Arai Nobuyuki, Kasai Harumasa, Shibamoto Yuta, Kobayashi Satoshi, Gabata Toshifumi	4. 巻 53
2. 論文標題 Changes in Apparent Diffusion Coefficient (ADC) during Cardiac Cycle of the Brain in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Before and After Cerebrospinal Fluid Drainage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 1200 ~ 1207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.27412	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 Ohno Naoki, Miyati Tosiaki, Fujihara Shuya, Gabata Toshifumi, Kobayashi Satoshi	4. 巻 72
2. 論文標題 Biexponential analysis of intravoxel incoherent motion in calf muscle before and after exercise: Comparisons with arterial spin labeling perfusion and T2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 42 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2020.06.003	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 -

1. 著者名 Ohno Naoki, Miyati Tosiaki, Noda Tomohiro, Alperin Noam, Hamaguchi Takashi, Ohno Masako, Matsushita Tatsuhiko, Mase Mitsuhiro, Gabata Toshifumi, Kobayashi Satoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Fast Phase-Contrast Cine MRI for Assessing Intracranial Hemodynamics and Cerebrospinal Fluid Dynamics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 241 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10040241	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 該当する

1. 著者名 Shibukawa Shuhei, Niwa Tetsu, Ohno Naoki, Miyati Tosiaki, Muro Isao, Ogino Tetsuo, Matsumae Mitsunori, Imai Yutaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Optimal strategy for measuring intraventricular temperature using acceleration motion compensation diffusion-weighted imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	6. 最初と最後の頁 136 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12194-020-00560-9	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 -

1. 著者名 Masatomo UEHARA, Tosiaki MIYATI, Naoki OHNO, Riho OKAMOTO, Mitsuhiro MASE	4. 巻 36
2. 論文標題 Evaluation of Intracranial Pressure-Regulation by MRI-measured Cerebrospinal Fluid Pulsation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Med Imag & Info Sci	6. 最初と最後の頁 156-158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11318/mii.36.156	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15件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Ohno N, Miyati T, Sugita F, Nambu G, Makino Y, Alperin N, Gabata T, Kobayashi S
2. 発表標題 Quantification of brain perfusion using diffusion imaging with phase-contrast (DIP)
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mase M, Miyati T, Ohno N, Yamanaka T, Tanikawa M, Nishikawa Y, Kasai H
2. 発表標題 Dynamic ADC analysis during cardiac cycle in positive and negative CSF tap test groups in possible idiopathic normal pressure hydrocephalus
3. 学会等名 Hydrocephalus 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nambu G, Ohno N, Miyati T, Makino Y, Alperin N, Ueda Y, Cauteren VM, Gabata T
2. 発表標題 Modified diffusion imaging with phase-contrast using motion-compensated diffusion encoding (mDIP) for quantification of regional cerebral blood flow
3. 学会等名 108th RSNA Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nambu G, Ohno N, Miyati T, Sugita F, Makino Y, Ikeda M, Alperin N, Gabata T, Kobayashi S
2. 発表標題 Quantification of regional cerebral blood flow using diffusion imaging with phase-contrast (DIP)
3. 学会等名 29th ISMRM Scientific Meeting and Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sugita F, Ohno N, Miyati T, Nambu G, Makino Y, Noam A, Gabata T, Kobayashi S
2. 発表標題 Quantification of Regional Cerebral Blood Flow Using Diffusion Imaging with Phase-Contrast (DPC)
3. 学会等名 107th RSNA Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ohno N, Kobayashi K, Miyati T, Ueda Y, Yoneyama M, Gabata T
2. 発表標題 Improved image quality of liver diffusion-weighted imaging by combining compressed sensing and sensitivity encoding
3. 学会等名 2021 ISMRM & SMRT Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ohno N, Yoshida K, Ueda Y, Makino Y, Miyati T, Gabata T, Kobayashi S
2. 発表標題 A single breath-hold abdominal diffusion-weighted imaging with simultaneous multislice echo-planar imaging
3. 学会等名 2021 ISMRM & SMRT Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南部元気, 大野直樹, 宮地利明, 杉田郁樹, 牧野有希, 池田桃花, ノーム アルベリン, 蒲田敏文, 小林聡
2. 発表標題 実用的な局所脳血流量法: Diffusion Imaging with Phase-contrast (DIP)
3. 学会等名 医用画像一般・メディカルイメージング連合フォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ohno Naoki
2. 発表標題 Diffusion MRI of the Brain
3. 学会等名 International Symposium on New Frontier in Neuroscience 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Okamoto Riho, Miyati Tosiaki, Ohno Naoki
2. 発表標題 Effect of Brain Pulsation on ADC Change During Cardiac Cycle: Analysis Using Bulk-Effect of Brain Pulsation on ADC Change During Cardiac Cycle: Analysis Using Bulk-Motion-Compensated Diffusion EncodingMotion-Compensated Diffusion Encoding
3. 学会等名 RSNA2020 106th Scientific Assembly and Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ohno Naoki, Kobayashi Satoshi, Miyati Tosiaki
2. 発表標題 Diffusion-Weighted Imaging of the Liver Using Compressed Sensing Combined with Highly Accelerated Sensitivity Encoding
3. 学会等名 RSNA2020 106th Scientific Assembly and Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Ohno Naoki, Miyati Tosiaki
2. 発表標題 Bulk motion-compensated intravoxel incoherent motion analysis of the brain
3. 学会等名 RSNA2020 106th Scientific Assembly and Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasuda Yuya, Miyati Tosiaki, Ohno Naoki
2. 発表標題 Frequency analysis of ADC changes in cardiac cycle using MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus
3. 学会等名 RSNA2020 106th Scientific Assembly and Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ohno Naoki, Miyati Tosiaki, Ogino Tetsuo, Ueda Yu, Koshino Yuki, Shogan Yudai, Gabata Toshifumi
2. 発表標題 Intravoxel incoherent motion analysis of the brain with second-order motion-compensated diffusion encoding
3. 学会等名 ISMRM & SMRT Virtual Conference & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Uehara M, Miyati T, Ohno N, Okamoto R, Tachimoto M, Mase M, Furusho H, Kobayashi S, Gabata T
2. 発表標題 Evaluation of Intracranial Pressure-Regulation by MRI-measured Cerebrospinal Fluid Pulsation
3. 学会等名 ISMRM 27th Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

金沢大学医薬保健研究域保健学系宮地・大野研究室ホームページ  
<http://miyatilab.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

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
	アルペリン ノーム  (Alperin Noam)	マイアミ大学・Department of Radiology・Professor	

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			
米国	University of Miami			