

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08213

研究課題名（和文）MRSによる小児脳内代謝物濃度の自動診断解析システムの開発

研究課題名（英文）Development of an automated diagnostic system for metabolite concentrations in pediatric brains using MR spectroscopy

研究代表者

富安 もよこ（Tomiyasu, Moyoko）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部・主幹研究員

研究者番号：10443079

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：成果の概要として、I)臨床小児MRSデータ（3T MR装置、約4,600症例）から選択した健常脳内代謝物濃度データベース（週齢・月齢・年齢別）を組み込んだ自動診断解析システムの開発、II)定量解析ソフトウェアへの新たな代謝物・薬剤の情報（化学シフト値およびJ結合定数）の組み込み、III)情報組み込み後の定量解析ソフトウェアを用いた in vivo MRSデータ再解析を行うことができ、当初の目的をほぼ達成することができた。しかしコロナ禍の制限から健常小児ボランティアのMRSデータ収集は初年度（2019年度）のみであり、特に1歳未満の健常MRS値の数は少なく診断精度は弱いため、今後の課題である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、小児疾患MRSデータの定量解析のために、年齢に応じた代謝物異常値表示/付加代謝物・薬剤定量表示システムを開発した。これまで小児疾患の定量解析では、各代謝物の正常値を年齢や月齢ごとに調べるのに時間がかかったり、成長に伴う正常値の変化の判断に事前に専門的な知識などが必要であった。本システムは、診断が急がれる臨床現場において、非常に有用であることが期待される。また、本システムは、正常値データベースに自施設のMRI装置から得られた値を用いることができ、解析時にデータベースを変更することで、成人を含む多様な年齢層に対して広く利用することができる。

研究成果の概要（英文）：This study mostly achieved its initial objectives: I) development of an automated diagnostic analysis system incorporating a database of metabolite concentrations (by week, month, and age) in the brain selected from pediatric MRS data (3T MR system, approximately 4,600 cases), II) incorporation of new metabolite and drug information (chemical shift values, J-coupling constants) incorporated into the quantitative analysis software; III) Reanalysis of in vivo MRS data after incorporation into the quantitative analysis software; III) Reanalysis of in vivo MRS data using the quantitative analysis software after incorporation of the information. However, due to behavioral limitations of COVID-19, MRS data from pediatric healthy volunteers were only collected in the first year (2019). Therefore, the number of MRS data, especially for children under 1 year of age, is small and diagnostic accuracy is weak. Therefore, this is remained as an issue for the future.

研究分野：臨床応用MR医学

キーワード：小児脳 代謝物濃度 MRスペクトロスコピー 代謝物濃度自動診断 臨床

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

MR スペクトロスコピー (MRS) は MRI 装置を用いた撮像法の一つである。複数種類の脳内代謝濃度を一度に非侵的に知ることができるため、臨床現場における脳 MR 検査時に診断の一助として撮像されることもある。一方、I. 小児では代謝物濃度は年齢(より幼少の場合は週齢・月齢)と共に変化するため、疾患児の代謝物濃度評価には年齢を考慮に入れた正常値との比較が必要であるが、年齢によってはその正常値範囲が曖昧な場合がある。その大きな理由の一つとして、小児ボランティア MR 検査実施の難しさが上げられ、特に就学前で覚醒時に MR 装置内で動かないことはほぼ不可能である。このため、小児疾患時の脳内代謝物濃度評価にはより時間を要することが経験される。また、II. 各代謝物の定量は、定量解析ソフトウェア内臓の代謝物モデルピークの線形解析によりなされているが、代謝物モデルピークは健常成人が参考であり、モデルピークに無い代謝物・薬剤は誤った代謝物あるいはノイズとして出力されることも小児 MRS 解析でしばしば経験される。これら上記の理由から、小児 MRS データ定量解析において、小児脳内代謝物異常値や、小児特有の代謝システム / 疾患などを見逃している可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、疾患 MRS データ定量解析時に、年齢が考慮された代謝物異常値表示 / 追加代謝物・薬剤定量化システムを作成すること、さらに臨床 MRS データの再解析を行い、これまで未解析の代謝物・薬剤の定量化を行うことである。臨床 MRS データ定量解析時にこのシステムを利用することができれば、年齢に即した代謝物濃度異常値の容易な発見が出来、また、小児特有の代謝物動態 / 疾患解明に寄与できる可能性が高いと考えた。さらに、臨床における代謝物評価の時短化にもつながることが予想される。

3. 研究の方法

1) 正常脳内代謝物濃度データベースの作成：神奈川県立こども医療センターの臨床 MRS データから、健常 MRS データを選択する。代謝物濃度変化は幼少でより大きいため、新生児期は週齢ごと、乳児期は月齢ごと、小児およびそれ以降は年齢ごとに各代謝物濃度をまとめる。代謝物は、N-アセチルアスパラギン酸、コリン、クレアチンなど、十数種類についてまとめる。臨床 MRS データからの、健常データを選択は画像所見・臨床症状も考慮に入れ、小児専門臨床医と協力して行う。さらに、小児ボランティアデータの MR 撮像も行う。撮像は睡眠剤不使用が原則であり就学時前の児には自然睡眠時に撮像ができるよう午睡時に行うなど、放射線科医師・技師らと協力して行う。

2) 追加代謝物の測定・モデルピークの作成：追加的代謝物・薬剤の正確な化学シフト値および J 結合定数を得るため、NMR 装置によるサンプル管を用いた代謝物・薬剤水溶液試料測定を行う。追加代謝物・薬剤は、アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸、アセトンなど、小児 MRS データ解析時に散見される物質を順次測定する。化学シフト値は pH・温度依存性が考えられるため、試料は pH 7.0、測定温度は 37 とする。得られた化学シフトおよび J 結合定数を用いた定量解析用代謝物モデルピーク作成を行った後、定量解析ソフトウェアにモデルピーク登録を行う。

3) 小児脳内代謝物濃度の自動診断解析システムの開発：個人情報となる MRS データの複製を少なくするためデータサーバは量研機構放射線医学総合研究所（以下、放医研と略す）に置く。システム開発では、正常脳内代謝物濃度データベース組込み、追加代謝物モデルピーク登録を行う。

4) 解析システムによる臨床 MRS データの再解析：本研究では、新生児期におけるケトン体（アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸、アセトン）の定量化、および小児腫瘍部位のクエン酸定量化を行い、画像所見・臨床症状などの情報を放射線科医・新生児科医らから得て、病態などとの関連性を調べる。

4．研究成果

(1) 代謝物濃度データベースの作成については、臨床小児 MRS データ（約 4600 症例）の患児から、健常 MRS データを選択した（新生児 257, 小児 43, 小児以降 32MRS データ）。健常小児ボランティアの脳 MR 撮像による MRS データ収集は最終的に（小児 23, 小児以降 103MRS データ）となった。(2) 追加代謝物測定・モデルピークの作成については、代謝物の水溶液サンプル（アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸など）の化学シフトの pH や温度依存性などについても NMR 装置により調べ、モデルピークを作成した。(3) 小児脳内代謝物濃度の自動診断解析システムの Matlab を用いた開発もシステムも作成できた。(4) 臨床 MRS データ再解析は、新生児約 1000 名分の MRS3000 データを再解析しケトン体ピークの定量化結果の報告を行った。日々の臨床データ解析でも必要時にモデルピークを組み込んだデータ解析を行っている。また、本研究に関する学会発表、論文発表も行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Moyoko Tomiyasu, Yasuka Sahara, Etsuko Mitsui, Hiroki Tsuchiya, Takamasa Maeda, Nobuhiro Tomoyori, Makoto Kawashima, Toshifumi Nogawa, Riwa Kishimoto, Yuhei Takado, Tatsuya Higashi, Atsushi Mizota, Kohsuke Kudo, Takayuki Obata	4. 巻 57
2. 論文標題 Intraocular Water Movement Visualization Using 1H-MRI With Eye Drops of 0-17-Labeled Saline: First-in-Human Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 845-853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.28345	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 Moyoko Tomiyasu, Yasuka Sahara, Etsuko Mitsui, Hiroki Tsuchiya, Takamasa Maeda, Nobuhiro Tomoyori, Makoto Kawashima, Toshifumi Nogawa, PhD, Riwa Kishimoto, Yuhei Takado, Tatsuya Higashi, Atsushi Mizota, Kohsuke Kudo, Takayuki Obata	4. 巻 57
2. 論文標題 Intraocular Water Movement Visualization Using 1H-MRI With Eye Drops of 0-17-Labeled Saline: First-in-Human Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 845-853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.28345	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 Moyoko Tomiyasu, Masahumi Harada	4. 巻 21
2. 論文標題 In vivo Human MR Spectroscopy Using a Clinical Scanner: Development, Applications, and Future Prospects	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci.	6. 最初と最後の頁 235-252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.rev.2021-0085.	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 Azusa Ikeda, Moyoko Tomiyasu, Ayako Yamamoto, Yu Tsuyusaki, Yasuhiro Kawai, Masahiko Tanabe, Megumi Tsuji, Mizue Iai, Noriko Aida, Tomohide Goto	4. 巻 181
2. 論文標題 Elevation of brain gamma-aminobutyric acid levels is associated with vigabatrin-associated brain abnormalities on magnetic resonance imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Epilepsy Res.	6. 最初と最後の頁 106881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.epilepsyres.2022.106881.	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 Moyoko Tomiyasu, Jun Shibasaki, Hiroshi Kawaguchi, Mikako Enokizono, Katsuaki Toyoshima, Takayuki Obata, Noriko Aida	4. 巻 -
2. 論文標題 Altered brain metabolite concentration and delayed neurodevelopment in preterm neonates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-021-01398-6	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 富安もよこ	4. 巻 41
2. 論文標題 MRSI	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本磁気共鳴医学会雑誌 (JJMRM)	6. 最初と最後の頁 5-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/jjmr.2020-1718	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 Takado Yuhei, Sato Naoto, Kanbe Yuta, Tomiyasu Moyoko, Xin Lijing, Near Jamie, Yoshikawa Kohki, Sahara Naruhiko, Higashi Tatsuya, Suhara Tetsuya, Higuchi Makoto, Obata Takayuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Association between brain and plasma glutamine levels in healthy young subjects investigated by MRS and LC/MS	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1649 ~ 1649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11071649	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

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 富安もよこ、新田展大、栗林秀人、張弘、工藤與亮、小島隆行
2. 発表標題 0-17 信号直接検出による MRI の臨床応用に向けたコイル開発と安全性試験
3. 学会等名 第13回日本安定同位体・生体ガス医学応用学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Moyoko Tomiyasu, Yasuka Sahara, Etsuko Mitsui, Hiroki Tsuchiya, Takamasa Maeda, Nobuhiro Tomoyori, Makoto Kawashima, Tatsuya Higashi, Atsushi Mizota, Kohsuke Kudo, Takayuki Obata
2. 発表標題 In vivo measurement of human intraocular water movement using 1H-MRI with H2170 saline eye drops
3. 学会等名 ISMIRM 30th Annual meeting & exhibition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富安もよこ
2. 発表標題 0-17 MRIの基礎と眼科領域への応用 0-17 MRI: basics and application to ophthalmology
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富安もよこ
2. 発表標題 臨床応用を目指したMRS測定の発展: レビュー論文の紹介
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nobuhiro Nitta, Zhang Hong, Moyoko Tomiyasu, Kohsuke Kudo, Takayuki Obata
2. 発表標題 Preliminary study of hydrodynamics in fetal mice using 17O-MRI
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideto Kuribayashi, Moyoko Tomiyasu, Takamasa Maeda, Takayuki Obata
2. 発表標題 Clinical feasibility of 170 imaging at 3T: Phantom studies
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Moyoko Tomiyasu, Jun Shibasaki, Yasuhiko Terada, Tatsuya Higashi, Katsuaki Toyoshima, Takayuki Obata, Noriko Aida
2. 発表標題 Relationship between brain temperature and prognosis during and after hypothermia in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy
3. 学会等名 ISMRM 29th Annual meeting & exhibition (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Moyoko Tomiyasu, Hiroshi Kawaguchi, Jun shibasaki, Tatsuya Higashi, Takayuki Obata, Noriko Aida.
2. 発表標題 Development of an automatic metabolite level evaluation software for in vivo brain MRS data
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomiyasu M, Shibasaki J, Kawai Y, et al.
2. 発表標題 Quantification of brain glycine in an infant with nonketotic hyperglycemia: a serial proton magnetic resonance spectroscopy study.
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 28th annual meeting & exhibition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富安もよこ
2. 発表標題 PhDと一緒に研究をしましょう！
3. 学会等名 第48回日本磁気共鳴医学会大会．（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富安もよこ、柴崎淳、河合泰寛、佐藤公彦、草切孝貴、村本安武、北川藍、東達也、小島隆行、相田典子
2. 発表標題 非ケトーシス型高グリシン血症乳児の脳内グリシンの経時的変化：1H-MRSによるスタディ．
3. 学会等名 第48回日本磁気共鳴医学会大会．
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富安もよこ
2. 発表標題 MRSI
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富田彩香、柴崎淳、富安もよこ、相田典子、豊島勝昭
2. 発表標題 早産児における予定日相当の脳内代謝物濃度と6歳時知能検査（WISC-4）の関連性
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴崎淳、相田典子、森崎菜穂、富安もよこ、西悠里、豊島勝昭
2. 発表標題 Changes in brain metabolite concentrations after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy.
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayana Hirose、Jun Shibasaki、Moyoko Tomiyasu、Tatsuro Kumaki、Yu Tsuyusaki、Tomohide Goto、Noriko Aida
2. 発表標題 Glycine measurement using short and long echo time proton magnetic resonance spectroscopy in a neonate with nonketotic hyperglycinemia
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	相田 典子 (Aida Noriko) (20586292)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター（臨床研究所）・臨床研究所・部長 (82729)	
研究分担者	寺田 康彦 (Terada Yasuhiko) (20400640)	筑波大学・数理物質系・准教授 (12102)	
研究分担者	川口 拓之 (Kawaguchi Hiroshi) (60510394)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・主任研究員 (82626)	

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