

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16759

研究課題名（和文）診断マーカーとしての細胞外pHマッピングの臨床応用

研究課題名（英文）Clinical application of extracellular pH mapping as new quantitative biomarker

研究代表者

松元 友暉（MATSUMOTO, Yuki）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・助教

研究者番号：70838151

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、定量的パラメータマッピング（QPM）を用いて造影病変における緩和度（ $r1$ ）と造影剤濃度を別々に評価する新しい方法を提示した。さらに、腫瘍病変の細胞外pH（pHe）を推定することも目的とした。本研究では、原発性脳腫瘍は他の脳腫瘍に比べ有意にpHeが低い傾向を示した（ $P < 0.001$ ）。この結果は、QPMが脳腫瘍における $r1$ とCA濃度を別々に定量できること、そしてpHe脳腫瘍マッピングが腫瘍バイオマーカーとして機能することを示唆しているのかもしれない。結論として、本手法は治療効果判定に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

脳腫瘍の代謝変化を評価することは、正確な診断において重要である。今日の臨床診断では、MRI装置を用いた造影剤検査が多く用いられる。しかし、これは相対的なMR信号変化であり、脳腫瘍の代謝変化を定量評価することは難しい。この問題を解決するため、研究代表者はquantitative parameter mapping（QPM）技術を用いた細胞外pHマッピングを開発し、脳腫瘍代謝変化の定量マッピングを試みている。細胞外pHを正確に測定すること（細胞外pHマッピング）は、腫瘍の進行度を正確に診断するための重要な手段になりうる。

研究成果の概要（英文）：We present a new method to evaluate relaxivity ( $r1$ ) and contrast agent concentration separately in contrast-enhanced lesions using quantitative parameter mapping (QPM). Furthermore, we also aimed to estimate the extracellular pH (pHe) of tumor lesions. We demonstrated that it is possible to evaluate pathophysiological tumor changes due to therapeutic efficacy by measuring  $r1$  in contrast-enhanced lesions. In this study, the primary brain tumor group showed significantly higher  $r1$  values than other brain disease groups. Moreover, mean pHe value showed a trend for tumor malignancy having a lower pHe value and primary brain tumor having a significantly lower pHe than other brain diseases. Our results might suggest that QPM can separately quantify  $r1$  and CA concentration in brain tumors and that pHe brain tumor mapping could serve as a tumor biomarker. In conclusion, our method has potential clinical applications for assessing the treatment effects.

研究分野：放射線医学

キーワード：MRI QPM 造影剤 細胞外pH pHe

1. 研究開始当初の背景

脳腫瘍の代謝変化を評価することは、正確な診断において重要である。通常、臨床 MRI 装置を用いた脳腫瘍の評価方法は造影剤を使用した MRI 撮像法が主体となる。この方法では、脳腫瘍周辺での血液脳関門破綻に伴い細胞外腔に造影剤が取り込まれ、増強効果と呼ばれる信号変化をもたらす。しかし、これは相対的な信号変化であり、脳腫瘍の代謝変化を定量評価することは難しく主観的な診断方法となる。そのため、診断に苦慮する場面がしばしばある。申請者は、この問題を解決するために quantitative parameter mapping (QPM) を用いて、造影された病変部の緩和能 ( $r_1$ ) と造影剤濃度を個別に評価する新しい方法を提案する。さらに、腫瘍病変の細胞外 pH ( $pHe$ ) の推定することで、脳腫瘍代謝変化の定量マッピングを試みている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、臨床用造影剤の緩和能と濃度の影響を別々に評価し、緩和能の新しい指標の可能性を検討するとともに、細胞外 pH ( $pHe$ ) 値を測定し、脳腫瘍の病態生理情報を得ることである。いかに本研究手法を述べる。

3. 研究の方法

本研究では、臨床用ガドリニウム造影剤 (Gd-BTD03A; ガドピスト) を使用した。まず、Gd-BTD03A の pH に依存して変化する緩和能を調べるために事前実験を行い、緩和能と pH の非線形関数を作成した。また、造影剤注入前後で  $pHe$  マップが測定できることを確認するため、インフォームドコンセントを得た脳腫瘍患者 (放射線壊死: 3 名, 脳転移: 4 名, 原発性脳腫瘍: 2 名) に QPM を含む MRI 検査を実施した。QPM 撮像後、造影剤注入前後の T1 マップと定量的磁化率マッピングを同時算出し、緩和能を計算した (図 1)。この緩和能に上記で述べた緩和能-pH 非線形関数を適応することで  $pHe$  を推定した。本研究の妥当性を確認するために、関心領域を腫瘍病変部分に設定して、病変部分の平均造影剤濃度、緩和能、 $pHe$  値を測定した。

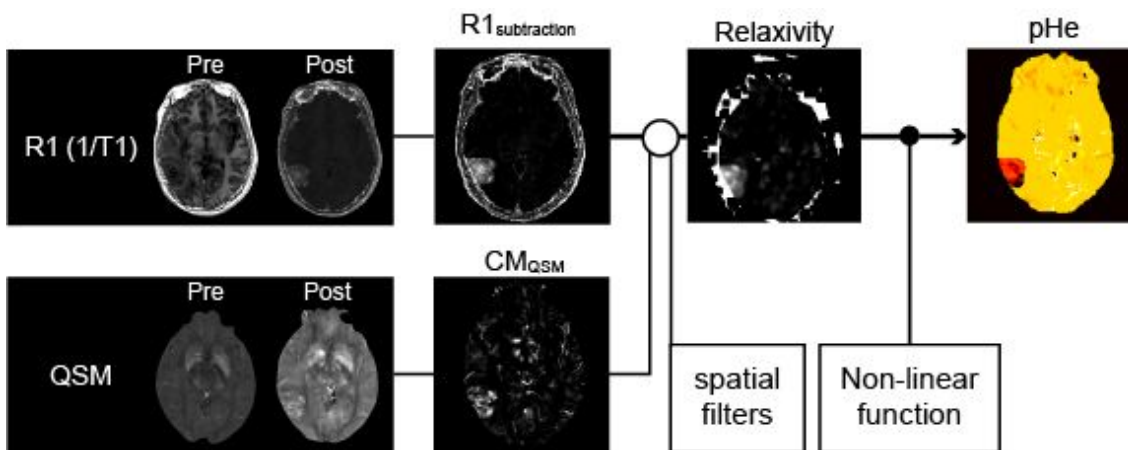


図 1. 細胞外 pH 算出方法.

#### 4. 研究成果

原発性脳腫瘍群は他の脳疾患群に比べ有意に高い  $r_1$  値を示した ( $P < 0.001$ ). さらに, 平均 pHe 値は, 腫瘍の悪性度が低く, 原発性脳腫瘍は他の脳疾患群に比べ有意に低い傾向を示した ( $P < 0.001$ ). この結果は, QPM が脳腫瘍における  $r_1$  と CA 濃度を別々に定量できること, そして pHe 脳腫瘍マッピングが腫瘍バイオマーカーとして機能することを示唆していると思われる. 以上より, 本手法は治療効果判定への臨床応用の可能性が示唆された.

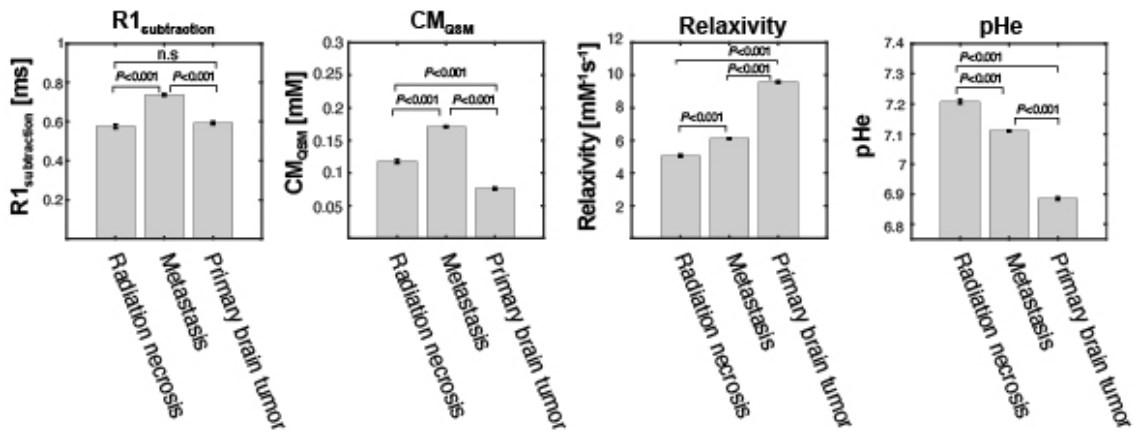


図2. 各腫瘍グループ毎の差分  $R_1$ , 造影剤濃度, 緩和能, 細胞外 pH 値 (平均値).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsumoto Yuki, Harada Masafumi, Kanazawa Yuki, Taniguchi Yo, Ono Masaharu, Bito Yoshitaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Quantitative parameter mapping of contrast agent concentration and relaxivity and brain tumor extracellular pH	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-022-05711-z	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Yuki Kanazawa, Taniguchi Yo, Ono Masaharu and Bito Yoshitaka
2. 発表標題 Quantitative parameter mapping of brain tumor extracellular pH for therapeutic efficacy
3. 学会等名 ISMRM Japanese Chapter, Sep. 2022.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Monda Kanon, Yuki Kanazawa, Taniguchi Yo, Ono Masaharu and Bito Yoshitaka
2. 発表標題 Development of a neural network based skull stripping algorithm for quantitative parameter mapping both before and after injection of contrast media
3. 学会等名 JSMRM2022, Sep. 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsumoto Yuki, Harada Masafumi, Kanazawa Yuki, Taniguchi Yo, Ono Masaharu, Bito Yoshitaka
2. 発表標題 What Is The Extracellular pH Of Brain Tumors And How Can We Detect Brain Tumors Using Gadolinium-based-contrast Agents?
3. 学会等名 Radiological Society of North America (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Matsumoto Yuki, Harada Masafumi, Kanazawa Yuki, Taniguchi Yo, Ono Masaharu, Bito Yoshitaka
2. 発表標題	Brain Tumor Characterization and Assessment using Automatic Detection of Extracellular pH Change
3. 学会等名	International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Matsumoto Yuki, Harada Masafumi, Kanazawa Yuki, Taniguchi Yo, Ono Masaharu, Bito Yoshitaka
2. 発表標題	腫瘍悪性度の定量に向けた造影剤濃度，緩和能，細胞外pHの同時算出手法の開発
3. 学会等名	日本分子イメージング学会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Matsumoto Yuki, Harada Masafumi, Kanazawa Yuki, Taniguchi Yo, Ono Masaharu, Bito Yoshitaka
2. 発表標題	Automatic detection of extracellular pH change in brain tissue using deep learning based semantic segmentation
3. 学会等名	Japanese Journal of Radiological Technology
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Yuki Kanazawa, Takashi Abe, Taniguchi Yo, Ono Masaharu and Bito Yoshitaka
2. 発表標題	Simultaneous Quantitative Calculation of Concentration of Contrast Agent, Relaxivity, and Extracellular pH Map
3. 学会等名	Japanese Journal of Radiological Technology
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Yuki Kanazawa, Takashi Abe, Taniguchi Yo, Ono Masaharu and Bito Yoshitaka
2. 発表標題 Which contrast agent is more sensitive to extracellular pH change on brain tumor ?
3. 学会等名 JSMRM2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Yuki Kanazawa, Taniguchi Yo, Ono Masaharu and Bito Yoshitaka
2. 発表標題 Automatic detection of extracellular pH change in brain tissue using deep learning based semantic segmentation
3. 学会等名 Japanese Journal of Radiological Technology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Yuki Kanazawa, Takashi Abe, Maki Ohtomo, Taniguchi Yo, Ono Masaharu and Bito Yoshitaka
2. 発表標題 Calculation of Concentration of Contrast Media, Relaxivity, Extracellular pH and Oxygen Extraction Fraction for Brain Tumor Characterization
3. 学会等名 ISMRM 28th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究代表者の研究活動について  <a href="http://pub2.db.tokushima-u.ac.jp/ERD/person/327872/work-ja.html">http://pub2.db.tokushima-u.ac.jp/ERD/person/327872/work-ja.html</a></p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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