

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：14301
 研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2009 ～ 2011
 課題番号：21300162
 研究課題名 (和文) MRI を用いた生体組織における各種物理特性の異方性に関する検討
 研究課題名 (英文) Feasibility study to measure anisotropic physical properties of tissue by using MRI
 研究代表者
 松田 哲也 (MATSUDA TETSUYA)
 京都大学・情報学研究科・教授
 研究者番号：00209561

研究成果の概要 (和文)：MRI では、細胞という明確な構造単位を有する生体組織では水分子の拡散が異方性を示すことを利用して、拡散テンソル画像法として神経組織や筋組織などの異方性を検出し、細胞配列情報を抽出する試みが行われている。本研究では、組織における拡散以外の物理特性に着目し、弾性特性や電氣的インピーダンス特性の異方性の検出により新たな細胞配列情報の抽出法を開発することを目的に基礎的検討を進め、鶏肉を対象に電氣的インピーダンスの異方性検出の可能性を実験的に示した。

研究成果の概要 (英文)：Noninvasive assessment of microscopic tissue structure has been realized by diffusion tensor image (DTI) of MRI that measures anisotropic behavior of water molecule diffusion in neural and muscular tissues with cell structures. In this study, we have intended to obtain anisotropic structure of tissue by other physical properties than water diffusion such as tissue elasticity or electrical impedance. Preliminary experimental results showed the feasibility to measure anisotropy of electrical impedance in chicken meat.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
2010 年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2011 年度	3,000,000	900,000	3,900,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学，生体材料学

キーワード：MRI, MR Elastography, 弾性テンソル, 組織異方性

1. 研究開始当初の背景

(1) MRI におけるテンソル画像法と生体組織の異方性

MRI による拡散強調像(DWI: Diffusion Weighted Image)は、脳梗塞の超急性期診断や体幹部腫瘍の描出など様々な領域で活用されているが、これらの臨床応用の中でも

DTI(Diffusion Tensor Image)は拡散の異方性に着目して拡散テンソルを定量化し、神経や筋のように異方性を持つ組織では軸方向の推定に利用できると期待され、国際的にも活発な研究が行われている。生体組織には細胞という明確な単位があり、その配列によっては組織レベルで形態学的に多様な異方性

を示す。したがって、このような組織は、拡散のみならず他の様々な物理特性に関して異方性を示す可能性を持つことは容易に推測できる。

そこで、本研究では、水分子の拡散現象以外に MRI でとらえ得る様々な指標のうち、方向性を持つものを対象として、その異方性に注目したテンソル画像の実現を目指す。これは、通常の DWI において、その方向性に着目することにより DTI が考案されたように、MRI でとらえ得る現象のうち、方向性を持つものについてテンソル画像を生成するという簡明な発想に基づいている。既に研究代表者は MR 弾性画像法 (MRE: MR Elastography) を用いヒトの筋肉を対象に *in vivo* で弾性に関する多次元テンソルの一部とその異方性を計測することに成功しており、これを発展させ、弾性特性のみならず、方向による特異性を持つ他の物性に関する展開することにより、DTI を含む一連のテンソル画像法を MRI の新たなカテゴリーの撮像法として確立するよう提案するものである。

(2) 異方性を示す生体組織の物理特性

以上のような発想に至る契機として、我々は MRE による筋組織の弾性異方性については学会報告した。本報告では MRE による計測の結果、筋組織の線維に沿った縦方向と線維に直交する横方向ではズリ応力に対する歪みの程度が異なっており、ズリ応力に対する硬さを表す剛性率として縦方向では横方向の 2 倍程度大きいことを定量的に示した。この結果は、筋組織の表面にズリ応力を与えると、線維方向の方が直交方向より硬く、歪みにくいことを示しており、筋を触診する際に容易に感じることが出来る異方性であるにも関わらず、このような異方性に注目した報告は行われていなかった。本報告ではブタの筋組織 (*ex vivo*) とヒト下腿筋組織 (*in vivo*) の剛性率を MRE 法で計測したが、ヒト、ブタともに線維方向のほうが硬く、ブタでは古典的な機械的力学計測法でも検証している。

このような従来研究より、生体組織における拡散以外の物理特性に関するテンソルの異方性計測という発想に至った。組織弾性率のほかに MRI でとらえることができる現象の中で方向性を持つものとして、既に報告されている電気的なインピーダンス特性が挙げられ、これら物理特性の計測を通じて生体組織の異方性に注目した各種テンソル画像法の確立するために基礎的な検討から開始することとした。

2. 研究の目的

本研究では MRI における DTI 法として臨

床応用も試みられている多次元のテンソルを、拡散ではなく組織の持つ他の様々な物理特性に関して定量的に可視化することを目的とする。具体的には、組織の持つ弾性特性および電気的なインピーダンス特性を対象とする。拡散テンソルでは神経や筋などの異方性が極めて高い組織のみを対象に細胞配列情報を抽出する試みが行われているが、弾性、インピーダンス特性の異方性は、粘膜や分泌腺などに沿って並ぶ多くの組織、あるいは小血管や毛細管などで区画される組織構造によって変化する可能性があり、拡散よりもやや空間スケールの大きい細胞配列レベルの多次元テンソル画像作成の可能性について検討を行う。

3. 研究の方法

本研究では組織の持つ弾性特性あるいは電気的インピーダンス特性を対象としたテンソル画像の撮影および生成法を確立するために、MRE 用振動発生装置と MRE 撮像法の開発、MR Electrical Impedance Tomography (MREIT) 撮像システムの開発、MRE および MREIT からのテンソル画像生成に分けて研究を進めた。本研究では、細胞配列レベルの多次元テンソル画像の作成を目指すため、MRI 画像の撮像には、数十から百マイクロン程度の空間分解能を実現できる 7T 動物用 MRI 装置を用い、MRE および MREIT 撮像パルスシーケンスを実装した。

(1) MRE 用振動発生装置と MRE 撮像法の開発

MRE 撮像には撮影対象に横波あるいは縦波の振動を付加し、振動波に一致した周波数の振動傾斜磁場を用いることにより MRI 信号の位相変化から振動波の伝播速度を抽出して、横波の場合は対象物の剛性率（ずり弾性率）、縦波の場合はヤング率の定量化を行う。本研究項目では、既に臨床用 MRI 装置で実装している横波振動用 MRE 撮像法を 7T 動物用 MRI 装置に実装するとともに、新たに圧電素子を用いて縦波を付加する振動装置を作成し、縦波振動用 MRE 撮像法の開発を行った。

(2) MREIT 撮像システムの開発

組織の電気的インピーダンス特性を定量化する MREIT 法は、既に数種類の撮像法が提案されており、これらの中で組織の異方性を抽出するという本研究の目的を最も簡便に実現できる方法を検討した。本研究組織では MREIT 法は未経験の撮像法であるため、一般的な電気的インピーダンスを有する物質を対象としたファントム実験による基礎的検討から着手した。方向によって電気的インピーダンスが異なるようなファントム作成が困難であったため、電気的インピーダンスの異

方性の抽出には鶏肉を対象とした実験を行った。

(3) MRE および MREIT からのテンソル画像生成

テンソル画像の生成法は、既に多方向の拡散強調像から拡散テンソル画像(DTI)を生成する方法が実用化されているため、これら既存の方法に基づいて MRE および MREIT へ適用するという方針で研究を進めた。拡散テンソル画像は6通り以上の方向の拡散強調像を組み合わせ、各方向の成分を解析してテンソル画像を作成するが、従来の DTI 撮像法における拡散強調方向の組み合わせについて、信号/雑音比に注目したシミュレーションを行い、MRE および MREIT への適用するための基礎的検討を行った。

4. 研究成果

(1) 弾性特性を対象とした組織異方性

7T 動物用 MRI 装置にて横波および縦波用 MRE 撮像法を実装するとともに、圧電素子を用いて縦波を付加する振動装置を新たに作成し、ポリアクリルアミドおよび弾性ゲル製のファントムを対象に縦波振動を付加して MRE 撮像法を行った。撮影視野が数 cm 程度以下に限定された動物用 MRI 装置を用いて MRE 法により高精度で弾性率計測を行うためには、臨床に用いられている MRE のような波長が数 cm となる百 Hz 程度まで振動ではなく、より波長が短い百 Hz 以上の振動が必要であることが判明した。そこで、圧電素子を用い、125Hz の縦波振動による MRE 撮像が可能となったものの、組織構造レベルの分解能は得られなかった。また、市販の圧電素子では、より高周波で振動させても MRE 撮像に十分な振幅が得られず、MRE による弾性特性を対象とした組織異方性の検出までには至らなかった。

(2) 電氣的インピーダンスを対象とした組織異方性

MREIT 法については、本研究組織では MREIT 法は未着手の撮像法であったため、既に報告されている従来手法の調査より開始し、これら既存の手法のうち、最も簡便で、しかも組織における電氣的インピーダンスの異方性を抽出する可能性が期待できる直流電流の通電を利用した MREIT 法を選択することとした。7T 動物用 MRI 装置に MREIT 撮像法を実装し、均質なファントムを対象とした撮像にて、実際に計測した直流抵抗値と同等のインピーダンスを定量化できることを確認した。

次いで、異方性を有する組織として鶏肉を対象とする撮影実験を進め、一辺が 2cm の立方体状の鶏肉に対して筋線維方向とその直交方向に、それぞれ 5V の直流電圧を与えて

電流密度分布像を得た(図 1, 2)。2 方向の直流電圧による電流密度分布像を比較すると、筋線維方向の電圧付加では筋線維方向に沿って電流が集中するが、筋線維に直交した方向の電圧付加では電流密度分布が筋線維方向に広がる様子が捉えられ、筋線維を横切る方向に比べて筋線維方向の電氣的インピーダンスが低いことが示唆された。このような実験結果は、鶏肉全体を対象に筋線維方向と直交方向で電気抵抗値を直接測定した確認実験結果と一致していた。さらに、筋組織の小部分における異方性を推定するため、得られた電流密度分布像に基づいて有限要素解析を試みたが、各部分の異方性テンソルの導出は困難で、組織の不均一性が原因と考えられた。

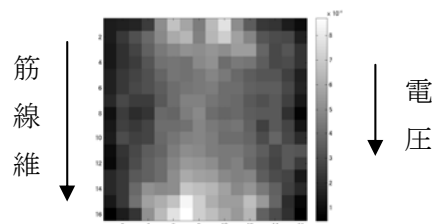


図 1 : 筋線維方向に電圧印可

(白い部分で電流密度が高い)

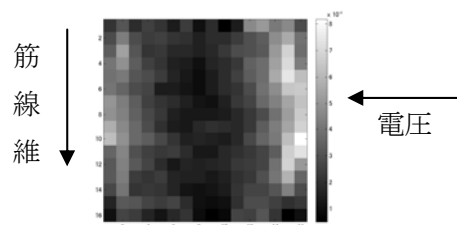


図 2 : 筋線維の直交方向に電圧印可

(白い部分で電流密度が高い)

(3) テンソル画像生成

MRI 画像からの多次元テンソル算出処理については、拡散テンソル画像を対象に画像の信号/雑音比と算出テンソルの精度に関するシミュレーションを行い、画像計測を行う多方向のベクトルの組み合わせが異方性の程度によって変化することを明らかにした。さらに、この結果に基づいて心臓の運動を詳細に描出するタギング MRI 法を用い、組織の異方性を立体的に表現する可能性を検討することによって心筋組織の収縮運動に関する 3 次元異方性を学術誌に報告した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

- ① Matsumoto H, Matsuda T, Miyamoto K, Shimada T, Mikuri M, Hiraoka Y. Peri-Infarct Zone on Early Contrast-Enhanced CMR Imaging in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 4: 610-618, 2011
DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.03.015
- ② 嶋吉隆夫, 天野晃, 松田哲也, 細胞モデルの微分代数方程式に対する可解な計算条件の効率的設定手法, 情報処理学会論文誌, 52: 2412-2421, 2011
- ③ Yamaguchi K, Ueki R, Nonaka H, Sugihara F, Matsuda T, Sando S, Design of chemical Shift-Switching 19F MRI Probe for the Specific Detection of Human Monoamine Oxidase A., *J. Am. Chem. Soc.* 133, 14208-14211, 2011
DOI: 10.1021/ja2057506
- ④ Ogawa M, Nitahara S, Aoki H, Ito S, Narazaki M, Matsuda T. Synthesis and Evaluation of Water-soluble Fluorinated Dendritic Block-Copolymer Nanoparticles as a 19F-MRI Contrast Agent. *Macromol., Chem. Phys.* 211: 1602-1609, 2010
DOI: 10.1002/macp.201000100
- ⑤ Matsumoto H, Matsuda T, Miyamoto K, Shimada T, Hayashi A, Mikuri M, Hiraoka Y. Late Gadolinium-Enhanced Cardiovascular MRI at End-Systole: Feasibility Study. *AJR*, 195: 1088-1094, 2010
DOI: 10.2214/AJR.09.3860
- ⑥ Kato T, Niizuma S, Inuzuka Y, Kawashima T, Okuda J, Tamaki Y, Iwanaga Y, Narazaki M, Matsuda T, Soga T, Kita T, Kimura T, Shioi T. Analysis of Metabolic Remodeling in Compensated Left Ventricular Hypertrophy and Heart. *Circ Heart Fail.* 3: 420-430, 2010
DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.888479
- ⑦ Shimizu Y, Amano A, Matsuda T. Oblique 3D MRI tags for the estimation of true 3D cardiac motion parameters, *Int J Cardiovasc Imaging.* 26: 905-921, 2010
DOI: 10.1007/s10554-010-9646-8
- ⑧ 天野晃, 富田幸子, 松岡達, 嶋吉隆夫, 陸健銀, 松田哲也, 低酸素状態再現のた

めに解糖系を導入した心筋細胞モデルの構築, 電子情報通信学会論文誌, J93-D, 398-408, 2010.

- ⑨ Tanabe K, Harada H, Narazaki M, Tanaka K, Inafuku K, Komatsu H, Ito T, Yamada H, Chujo Y, Matsuda T, Hiraoka M, Nishimoto S. Monitoring of Biological One-Electron Reduction by 19F NMR Using Hypoxia Selective Activation of an 19F-Labeled Indolequinone Derivative. *J Am Chem Soc.* 131: 15982-15983, 2009
DOI: 10.1021/ja904953b
- ⑩ Takaoka Y, Sakamoto T, Tsukiji S, Narazaki M, Matsuda T, Tochio H, Shirakawa M, Hamachi I. Self-assembling nanoprobe that display off/on 19F nuclear magnetic resonance signals for protein detection and imaging. *Nature Chemistry.* 1:557-561, 2009
DOI: 10.1038/nchem.365

[学会発表] (計 18 件)

- ① 松田哲也 他. スペクトル拡散法を応用した tagging MRI による高分解運動解析法. 第 39 回日本磁気共鳴医学会大会, 2011 年 9 月 30 日. 北九州市
- ② Y. Komori, et al. A motion tracking method applying spread spectrum communication to tagging MRI. *Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* pp2567. 2011 年 5 月 9 日. Montreal, Canada
- ③ 小森 芳秋 他. スペクトラム拡散通信法のタギングシネ MRI への応用. 第 38 回日本磁気共鳴医学会大会. 2010 年 9 月 30 日. つくば市
- ④ 松田哲也 他. スペクトラム拡散通信の応用による tagging MRI の運動解析精度の向上. 第 38 回日本磁気共鳴医学会大会. 2010 年 9 月 30 日. つくば市
- ⑤ 金 櫟 他. スペクトラム拡散通信を応用した tagging MRI による運動追跡精度の実験的検討. 電子情報通信学会 医用画像研究会(MI). 2010 年 9 月 3 日 和光市
- ⑥ 井上 智仁 他. DTI におけるノイズ特性を考慮した線維方向推定法評価. 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会. 2009 年 10 月 2 日. 横浜市

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]
ホームページ等
<http://www.bme.sys.i.kyoto-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田 哲也 (MATSUDA TETSUYA)
京都大学・情報学研究科・教授
研究者番号：00209561

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

天野 晃 (AMANO AKIRA)
立命館大学・生命科学部・教授
研究者番号：60252491
水田 忍 (MIZUTA SHINOBU)
京都大学・情報学研究科・助教
研究者番号：40314265
笈田 武範 (OIDA TAKENORI)
京都大学・工学研究科・助教
研究者番号：70447910