

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：34318

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010 年度 ～ 2012 年度

課題番号：22591356

研究課題名（和文） MR viscography による新しい心筋評価法の開発

研究課題名（英文） Development of a new method for cardiac muscle contraction using MR viscography

研究代表者

梅田 雅宏 (UMEDA MASAHIRO)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授

研究者番号：60223608

研究成果の概要（和文）：本研究は心筋の粘弾性を拡散強調 MRI (DWI) にて評価するための MR Viscography を確立し、心筋機能を評価することを目的とした研究である。心筋の DWI は心拍動に伴い著しく低下することが知られているが、ヒトもマウス同様 $1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ から $10 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ の速度で変化することが確認された。また、既知の心筋変形量との比較において、MR Viscography を用いた心筋収縮・拡張に伴う組織粘性画像は妥当な変化量を示すことが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：The aim of this research is a development of new analysis of cardiac muscle contraction using diffusion weighted magnetic resonance images (DWI). The DWI of cardiac muscle is loss signal during contraction. The reason was not clear. However the water transfer in the tissue will affect this signal loss in DWI. The stress of water transfer in the tissue makes viscosity, so I named it "MR Viscography". The variety of segmented ADCs had good correlation to other report. The MR Viscography is the fast method that may give a information of degree of cardiac muscle contraction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、放射線科学

キーワード：核磁気共鳴画像 (MRI)

1. 研究開始当初の背景

これまで、組織における循環動態は、同位元素でラベルした水分子の動態や分布の時間的変化を調べる方法や、水と一緒に生体の中を移動するラベルした分子などの観察から行ってきた。しかし、これらの多くが血流

の流れや、毛細血管から組織内にしみ出る水の分布の時間的変化を調べるにとどまってきた。従ってこれまでの結果では実際の水分子の移動を直接見るものではなかった。一方、脳梗塞の検出や、神経線維の走行の早くなど広く用いられている磁気共鳴拡散画像法

(diffusion weight imaging:DWI)は細胞内の水を磁気ラベルすることでその僅かの移動を画像信号変化として表すことができるとして利用されてきた。このように磁気共鳴拡散強調画像法は、もともと水溶液中の拡散現象を信号変化として捉える唯一の方法である。さらに、生体中の灌流による効果などによる信号低下が含まれるため、NMR技術で計測される純粋な溶液での拡散係数と区別して Apparent diffusion constant (ADC) として表現している。一回の測定で画像が得られるエコープランナー (EPI) 法を利用した DWI では、対象物の動きによる信号低下が認められない。私はこの EPI-DWI 法で骨格筋の収縮時の ADC を計測し、収縮している骨格筋を中心に局所的に ADC が 10 倍以上速くなっている事を報告してきた (Watanabe, Proc. ISMRM, 136, 2001)。この筋収縮に伴う ADC は非常に大きく通常の生体の拡散係数とは大きくかけ離れている。また、筋組織を外圧で変形させた時にも局所的な ADC の数倍の変化が観測される (Umeda, Proc. ISMRM, 1305, 2005)。この ADC 増加は組織内を水が移動することによる変化であると考えられた。さらに筋内圧を上昇させると、筋の変形外圧から計算される弾性係数が上昇し、変形時の ADC 変化は低下した。これらのことから、組織中の水移動には静水圧勾配が関係していると考えに至った。同時に ADC の変化程度から移動している水は細胞外液や組織間隙にある水だけでなく細胞内外の水移動も考える必要が示唆された。[理論的背景] 組織内の水移動については近年水チャンネルとして働く細胞膜上にあるアクアポリンが注目されている。アクアポリンは電化を持たない分子、とりわけ見ず分子を選択的に通過できることが知られている。アクアポリンは多くの細胞膜に存在し水の輸送に関与している。腎臓や眼球のように豊富な水を通過させる組織でのみならずあらゆる組織の細胞膜に検出されている。脳梗塞に伴ってアクアポリンの遺伝子が発現し活性化することが脳浮腫の発生に関与していることが報告されている。電子顕微鏡などで明らかにされたアクアポリンの立体的な構造は4つのサブユニットからなり、それぞれのモノマーに水を通す穴がある。この隙間は水分子が丁度通過できる程度となっている。アクアポリンを通して水が移動する機序は浸透圧などであろうと考えられているが水移動そのものは観察する手段がなく不明な点が多い。さらに、生体の ADC はアクアポリンの水輸送速度を加えて初めて説明できるとされている (International review of cytology, Academic press, V. 215, P85)。

2. 研究の目的

われわれは骨格筋の変形に伴う ADC の上昇

について検討してきた。これらは筋の粘弾性を反映した固有情報を含んでいる。この MR 粘弾性画像 (MR visicography) を利用した新しい心筋機能の評価法を確立し、その有用性を心筋障害モデルにて評価し、臨床用 MRI に応用して心筋梗塞および冠動脈閉塞などの患者と健常人を比較し、その臨床的有用性を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 動物実験を用いた心筋の ADC 計測：縦型 11.4T の動物実験用 MRI を利用し、小径 (直径約 10 mm) の高感度サーフェイコイルを利用しマウスの心臓の拡散強調 MRI を計測した。この結果、心拍同期を行い、R 波直後から 20ms 毎に 140ms までの時相の DWI を撮像した。b 値を 0, 20, 40, 100, 200 心筋の収縮に伴う ADC の変化を画像化した。

(2) 計測シーケンスの比較と計測時相の最適化：これまで動きの影響が大きいとされた bipoloer gradient 法と動きの影響が少ないとされた mono poloer gradient 法によりヒト心筋を計測し ADC を比較した。また、R 波からの各心筋時相で DWI を計測し、ADC を比較した。

(3) ヒト心筋の ADC 計測：健常人 6 人の心筋の MR Viscography を計測し、アメリカ心臓協会の 17 セグメントモデルに従い心筋を分画し、分画内の平均 ADC を求めた。

4. 研究成果

(1) 動物実験を用いた心筋の ADC：心拍同期を行い、R 波直後から 20ms 毎に 140ms までの時相の DWI を撮像した。b 値を 0, 20, 40, 100, 200 心筋の収縮に伴う ADC の変化を画像化することに成功した。得られた典型的な正常マウスの心筋の ADC は収縮期と弛緩期で異なり、概ね $1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ から $8 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ の速度で変化することが確認された。この心筋の心拍動に伴う ADC 変化は、骨格筋を電気刺激を与えて収縮時に得た ADC 変化より小さかった。

(2) 計測シーケンスの比較：両者の値は近似していた。このことから心筋の最大拡張期周辺および最大収縮期周辺における心筋の low b 値での ADC 変化は動きによるものでないことが確認された。これらの値は、概ねマウスと同様に $1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ から $10 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ の速度で変化することが確認された。また、ヒト心筋では R 波直後から 400ms における DWI の計測に再現性が乏しく、本研究の目的には、拡張末期における計測が適していることが分かった。

(3) ヒト心筋の ADC 計測：この結果、拡張期の R 波から 500 ミリ秒後は、心筋分画 2, 3 領域は分画 5, 6, 1 領域よりも変形が大きいことが明らかになった (図 1 および図 2)。心筋の変形量を求めた他の報告⁽¹⁾でも、セグメン

ト2,3の変形量は他の領域外側より多く、今回の結果とよく一致していた。このことから拡散強調MRIを用いた心筋MR Viscographyによる心筋収縮・拡張に伴う組織粘性画像による心筋の変形量変化には妥当性があることが分かった。拡散強調MRIは比較的短時間に計測することができ、多くのMRIで実現可能なことから今後の臨床応用が期待できる。

1) Osman NF, Sampath S, Atalar E, Prince JL., Imaging longitudinal cardiac strain on short-axis images using strain-encoded MRI. MRM46:324-334, 2001

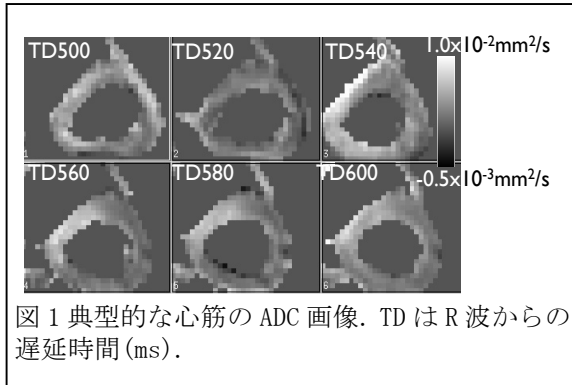


図1 典型的な心筋のADC画像. TDはR波からの遅延時間 (ms).

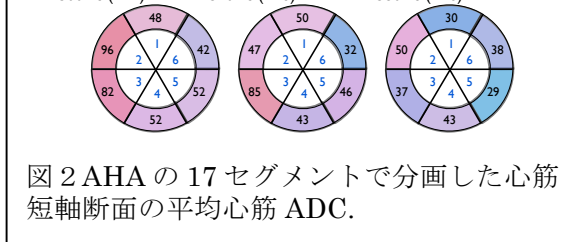


図2 AHAの17セグメントで分画した心筋短軸断面の平均心筋ADC.

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5件)

- ① Liu J, Jo J, Kawai Y, Aoki I, Tanaka C, Yamamoto M, Tabata Y: Preparation of polymer-based multimodal imaging agent to visualize the process of bone regeneration. J Control Release, 157(3):398-405, 2012. 査読有
DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.09.090.
- ② 尾藤良孝, 河合裕子, 平田宏司, 恵飛須俊彦, 大竹陽介, 平田智嗣, 白猪亨, 五月女悦久, 越智久晃, 梅田雅宏, 樋口敏宏, 田中忠蔵: Diffusion-weighted Spectroscopic Imagingによる脳虚血モデルラットの解析. 磁気共鳴学会雑誌, 32(1) 17-20, 2012. 査読なし
<http://www.kopas.co.jp/fmdb/JJMRM/32/1/17.pdf>

- ③ 梅田雅宏, 渡邊康晴, 河合裕子, 樋口敏宏, 田中忠蔵: 拡散テンソル画像(DTI)がもたらす情報 - 水分子の動きによる筋の微細構造評価を中心に. インナービジョン, (27・3): 18-20, 2012. 査読なし

http://www.innervision.co.jp/01inner/2012/pdf/iv201203_018.pdf

- ④ 渡邊康晴, 梅田雅宏, 河合裕子, 樋口敏宏, 田中忠蔵: 拡散強調画像がもたらす情報 - 運動による水分子の動き評価を中心に. インナービジョン, (27・3): 15-17, 2012. 査読なし

http://www.innervision.co.jp/01inner/2012/pdf/iv201203_015.pdf

- ⑤ Morisaki S, Kawai Y, Umeda M, Nishi M, Oda R, Fujiwara H, Yamada K, Higuchi T, Tanaka C, Kawata M, Kubo T: In Vivo Assessment of Peripheral Nerve Regeneration by Diffusion Tensor Imaging. J of Magn Res Imag., 33(3):535-42., 2011. 査読あり
DOI:10.1002/jmri.22442.

[学会発表] (計19件)

- ① Yuko Kawai, Masahiro Umeda, Yasuharu Watanabe, Toshihiro Higuchi, Chuzo Tanaka: Detection of Spontaneous Pain due to Chronic Pain in the Rat. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 20th Annual Meeting & Exhibition, 944, 2012年5月10日.
- ② Yoshitaka Bito, Yuko Kawai, Koji Hirata, Toshihiko Ebisu, Yosuke Otake, Satoshi Hirata, Toru Shirai, Yoshihisa Soutome, Hisaaki Ochi, Masahiro Umeda, Toshihiro Higuchi, Chuzo Tanaka: Diffusion-weighted Spectroscopic Imaging of Multiple Metabolites in Rat Brains after Middle Cerebral Artery Occlusion. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 20th Annual Meeting & Exhibition, 463, 2012年5月8日.
- ③ Tomokazu Murase, Masahiro Umeda, Yuko Kawai, Yasuharu Watanabe, Toshihiro Higuchi, Chuzo Tanaka: Investigating the duration of brain response to acupuncture stimulation by using independent component analysis. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 20th Annual Meeting & Exhibition, 759, 2012年5月10日.
- ④ Masahiro Umeda, Toshihiro Higuchi, Yuki Mori, Yoshichika Yoshioka, Yasuharu

- Watanabe, Yuko Kawai, Tomokazu Murase, Chuzo Tanaka: The investigation of apparent diffusion coefficient in renal cortex and medulla during the cardiac cycle. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 20th Annual Meeting & Exhibition, 1322, 2012年5月9日.
- ⑤ 村瀬智一, 梅田雅宏, 河合裕子, 渡邊康晴, 樋口敏宏, 田中忠蔵: fMRI測定に用いる熱刺激システムの試作と性能検証. 第40回日本磁気共鳴医学会大会, 講演抄録集, 184, 2012年9月6日.
- ⑥ 梅田雅宏, 樋口敏宏, 渡邊康晴, 河合裕子, 村瀬智一, 関本達之, 大門律雄, 村松佑哉. Low bを用いた拡散強調画像による心筋の収縮および拡張評価. 第40回日本磁気共鳴医学会大会, 講演抄録集, 283, 2012年9月8日.
- ⑦ 渡邊康晴, 木村啓作, 梅田雅宏, 河合裕子, 樋口敏宏, 田中忠蔵: DWIを用いた筋組織の圧変形とその回復過程の画像化. 第40回日本磁気共鳴医学会大会, 講演抄録集, 360, 2012年9月7日.
- ⑧ 尾藤良孝, 河合裕子, 平田宏司, 恵飛須俊彦, 大竹陽介, 平田智嗣, 白猪亨, 五月女悦久, 越智久晃, 梅田雅宏, 樋口敏宏, 田中忠蔵: 健常ラット脳のDiffusion Tensor Spectroscopic Imaging (DTSI). 第40回日本磁気共鳴医学会大会, 講演抄録集, 402, 2012年9月8日.
- ⑨ 山本哲也, 山本洋紀, 眞野博彰, 梅田雅宏, 田中忠蔵, 齋木潤: 単眼性奥行き手掛かり統合におけるヒトMT/MST野の相違. 日本視覚学会2010年冬季大会, 東京都. 1005, 2011.1.19.
- ⑩ 村瀬智一, 梅田雅宏, 河合裕子, 渡邊康晴, 樋口敏宏, 田中忠蔵: 独立成分分析法を用いた鍼・偽鍼刺激に伴うBOLD信号変化の検討. 第23回臨床MR脳機能研究会, 東京都. 一般講演セッションI-3, 2011.2.19.
- ⑪ 川島康裕, 山城博幸, 市村好克, 村瀬智一, 梅田雅宏, 樋口敏宏, 山本洋紀: 非磁性超音波モータを用いたfMRI用印刷物呈示装置の開発. 第13回日本ヒト脳機能マッピング学会, 栃木県. 2011.3.17.
- ⑫ Tenjin H, Takadou M, Mandai A, Nanto M, Osaka Y, Nakahara Y, Umeda M, Higuchi T: Detailed magnetic resonance imaging for surgery of unruptured intracranial aneurysm. Joint EANS Annual-Meeting-4th World ICH Conference, Newcastle Gateshead, UK. 93-99, 2011.5.4.
- ⑬ Y. Bito, Y. Kawai, K. Hirata, T. Ebisu, T. Shirai, S. Hiratal, Y. Soutome, H. Ochi, M. Umeda, T. Higuchi, and C. Tanaka: Diffusion-weighted Spectroscopic Imaging of Rat Brains After Middle Cerebral Artery Occlusion. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 19th Annual Meeting & Exhibition, Montréal, Canada. 143, 2011.5.9.
- ⑭ Y. Kawai, Y. Yasuda, N. Tateishi, M. Umeda, Y. Watanabe, T. Higuchi, S. Furuya, S. Naruse, S. Fujita, and C. Tanaka: In vivo Detection of Glial Activity after Transient Forebrain Ischemia using Manganese-enhanced MRI. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 19th Annual Meeting & Exhibition, Montréal, Canada. 2400, 2011.5.10.
- ⑮ Y. Bito, Y. Kawai, K. Hirata, T. Ebisu, T. Shirai, S. Hiratal, Y. Soutome, H. Ochi, M. Umeda, T. Higuchi, and C. Tanaka: Diffusion Tensor Spectroscopic Imaging of Rat Brains. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 19th Annual Meeting & Exhibition, Montréal, Canada. 408, 2011.5.11.
- ⑯ Yamashiro H, Yamamoto H, Saiki J, Mano H, Umeda M, Tanaka C: Retinotopic activities in extrastriate visual areas predict individual variations in binocular rivalry dynamics. 15th annual meeting of the Association for the Scientific Study of Consciousness, Kyoto, Japan. 2011.6.10.
- ⑰ 渡邊康晴, 木村啓作, 梅田雅宏, 河合裕子, 樋口敏宏, 田中忠蔵: 筋組織中における水分子の動態解析-筋収縮時の評価-. 第39回日本磁気共鳴医学会大会, 小倉. 0-2-256, 2011.9.30.
- ⑱ 尾藤良孝, 河合裕子, 平田宏司, 恵飛須俊彦, 大竹陽介, 平田智嗣, 白猪亨, 五月女悦久, 越智久晃, 梅田雅宏, 樋口敏宏, 田中忠蔵: Diffusion-weighted Spectroscopic Imagingによる脳虚血モデルラットの解析. 第39回日本磁気共鳴医学会大会, 小倉. P-3-211, 2011.10.1.
- ⑲ 梅田雅宏: 拡散テンソルと1H-C S Iによる骨格筋線維方向の決定. 第39回日本磁気共鳴医学会大会, 小倉. WS-4, 2011.9.30.

[図書] (計1件)

- ① 磁気共鳴スペクトルの医学応用 -MRSの基礎から応用まで-. 1-1「MRSの原理」1-2「MRSスペクトルから得られる情報」1-4「より良いスペクトルを計測するために」

1-5「MRS データ処理」(成瀬昭二監修). インナービジョン, 33-51 および 62-75, 2012.

[その他]

ホームページ等

<http://www.meiji-u.ac.jp/mr/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梅田 雅宏 (UMEDA MASAHIRO)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授

研究者番号：60223608

(2) 研究分担者

田中 忠蔵 (TANAKA CHUZO)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授

研究者番号：80163541

樋口 敏宏 (HIGUCHI TOSHIHIRO)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授

研究者番号：80218700

渡邊 康晴 (WATANABE YASUHARU)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・講師

研究者番号：90454537

河合 裕子 (KAWAI YUKO)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・助教

研究者番号：90555616

(3) 連携研究者

なし