

平成 30 年 10 月 12 日現在

機関番号：82636

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25351003

研究課題名(和文) 動脈スピン標識法MRIを用いたリアルタイム脳血流量定量法の開発とその実用性の検証

研究課題名(英文) Development and validation of the real-time quantification of cerebral blood flow using an arterial spin labeling MRI

研究代表者

豊田 浩士 (Toyoda, Hiroshi)

国立研究開発法人情報通信研究機構・脳情報通信融合研究センター脳情報通信融合研究室・主任研究員

研究者番号：10558084

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：脳血流量をリアルタイム計測できる動脈スピン標識法を用いて、脳機能を定量化するための新手法を開発した。機能的MRI法として通常使用されるBOLD信号測定と比較して、動脈スピン標識法を用いて脳全体の機能を測定する場合、一般により多くの時間がかかる。本研究では、動脈スピン標識法に対して並列画像化技術を適用し、脳血流量の高速MRI撮像を実現した。この並列画像化には、多周波数帯域励起RFパルスを用いた複数スライス同時イメージング技術を用いた。本提案のイメージング法は磁化率アーチファクトを生じにくいいため、従来のBOLD機能的MRI法では画像化が困難な脳領域への適用可能が示された。

研究成果の概要(英文)：We have developed a novel real-time measurement technique for quantitating cerebral blood flow using an arterial spin labeling method. Compared to the BOLD signal measurement, which is commonly used as a functional MRI method, the arterial spin labeling method generally requires more measurement time to image whole brain functions. In this study, high-speed MR imaging of cerebral blood flow was conducted by applying a parallel imaging technique to the arterial spin labeling method. To parallelize the imaging, we used a simultaneous multi-slice imaging technique with multi-band excitation RF pulses. Because it is less prone to magnetic susceptibility artifacts, the proposed imaging method may be used to investigate areas in the brain that were difficult to image using conventional BOLD functional MRI techniques.

研究分野：脳機能イメージング

キーワード：MRI 脳血流量

## 1. 研究開始当初の背景

(1)「従来の機能的 MRI では計測困難な脳領域においても脳活動の検出が可能な新たな脳機能イメージング法」

ヒトの脳機能を非侵襲的にイメージング可能な方法として、MRI を用いて脳組織の血中酸素飽和度に依存した(blood oxygenated level dependent (BOLD))信号変化を観測する BOLD 法機能的 MRI がある。BOLD 信号は、常磁性体である血中の還元型ヘモグロビン濃度の変化に非常に鋭敏であるため、わずかの脳機能変化にも敏感に応答することが知られている。臨床 MRI 装置においても高感度の脳機能計測が可能であることから、脳機能計測法として広く一般に普及した方法となっている。

一方で BOLD 法は、磁化率変化に鋭敏な計測法であるため、副鼻腔や側頭骨乳突蜂巣に近接する脳領域においては、いわゆる磁化率アーチファクトを生じてしまい、脳活動に伴う信号変化の検出が困難であるという短所を有する。BOLD 信号とは異なる機序に基づいた脳機能計測を行うことで、こうした BOLD 法では計測困難とされる脳領域においても脳活動の検出が可能となるような新たな脳機能イメージング法が必要である。

(2)「脳活動の相対的変化ではなく、その絶対値を定量する方法」

BOLD 法は、その原理故に、局所脳活動の相対的変化をとらえるのみで、安静時の脳活動を絶対値定量的に計測する方法ではない。したがって、BOLD 法を用いた機能的 MRI においては、一般に、刺激や課題にตอบสนองする信号変化を観測する方法がとられる。安静時の計測において BOLD 法を用いる場合には、異なる脳部位における信号の自発的変動の相関を見るような方法を取らざるを得ない。この点は、脳の血流量や酸素・糖代謝率の絶対値を定量することが可能な核医学分野の脳機能イメージング法との比較において、BOLD 法の限界・短所であると考えられる。

例えば、健常者と疾患を有する者との安静時の脳機能の差を画像化して描出する必要があるような臨床研究において、あるいは、健常人を対象とした個人間の能力差や行動特性の差異をその安静時の脳機能に求めるような基礎脳科学研究においては、脳活動の絶対値定量的な評価が必要となることがある。

(3)「BOLD 法とは異なる機序の脳機能計測法 動脈スピン標識法」

BOLD 法とは異なる機序で脳機能の非侵襲的計測が可能な MRI 撮像法として、「動脈スピン標識法」が知られている。これは、脳に流入する動脈血にラジオ波(RF)のパルスを印加し、その核磁化を反転あるいは飽和させることで動脈血を標識した後、その標識された動脈血が脳実質の毛細血管まで到達す

るまでの時間を経て、脳実質を撮像する方法である。

動脈流入時間を系統的に変化させて複数回撮像することで、放射能標識されたトレーサーを用いる核医学脳機能イメージング法同様、脳血流量の絶対値定量も可能とされている。

脳機能イメージング法としての動脈スピン標識法の短所としては、BOLD 法に比べて撮像時間がかかる点、および、感度が低いという点が挙げられる。これら動脈スピン標識法の短所は、脳血流量をリアルタイム計測する際の技術上の課題と考えられる。撮像技術の改善により、これら短所を克服した、より高速かつ高感度な動脈スピン標識法の開発が望まれる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、MRI を用いて脳血流量の非侵襲的リアルタイム計測を実現し、その新規開発の脳血流量計測法を、脳機能イメージング法として確立させることである。

(1)本研究においては、まず、MRI の撮像技術の一つである、動脈スピン標識法を用いて、脳血流量の絶対値を定量する方法を開発することを目的とした。

(2)次いで、動脈スピン標識法の撮像パルス系列を感度と高速撮像性の観点から改良・最適化することで全脳の脳血流量をリアルタイムに計測可能とすることを目的とした。

(3)従来の BOLD 法とは異なる機序により脳機能イメージングを行うことで、従来法では観測困難な脳機能の一部を観測できる可能性がある。本研究において新規に開発した動脈スピン標識法を、従来の機能的 MRI 法の欠点を補うような脳機能イメージング法として確立することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1)MRI を用いて脳血流量を定量するための動脈スピン標識法の開発研究は、まず、MRI スキャナ装置システム上で稼働する撮像パルス系列の開発から施行した。

MRI の撮像パルス系列は、スライスないしスラブを選択的に励起するための励起パルス、および、励起されたスライスないしスラブ内をエンコードして画像化するための傾斜磁場パルス群から構成される。それら画像化のために必要なパルス系列に先立って、撮像時の各組織のコントラストを調整するための「準備パルス」と称される RF および傾斜磁場パルスの系列を配置することがある。動脈スピン標識法の撮像パルス系列においては、この準備パルスとして、動脈血のスピンを標識するための反転ないしは飽和パル

スを用いる。それに加えて、撮像部位の背景ノイズを抑制するための RF パルスを用いることもある。本課題研究においては、動脈スピン標識法の撮像パルス系列の開発として、これら撮像パルス系列の諸条件・パラメータの最適値を系統的に計測・調査した。最終目的は、ヒトを対象とした計測実験における諸条件の最適化であるが、より効率的に最適化作業を進めるために、動物用 MRI 装置も併用して開発を進めた。

(2)動脈スピン標識法の撮像パルス系列の検証過程においては、まず計測法としての精度を担保するために、脳血流量の絶対値定量性の確認から着手した。ヒト用 MRI 装置を用いて若年健常成人を対象とした精度検証実験を行った。

(3)動脈スピン標識法の撮像パルス系列は、研究開始当初は 3 次元収集法による撮像法を用いたが、その方法では画質と撮像速度との両立が困難であることが判明したため、以後、リアルタイム計測のための撮像の高速化に焦点を移した開発を進めた。スピン標識を行う準備パルス部分以外の撮像部分の高速化に焦点を当てた技術開発を行った。

実用的なリアルタイム脳血流量計測のためには、脳全体を短時間に安定して撮像可能な技術が要求される。そのために、並列画像化の技術、中でも最も撮像時間短縮効果が高い「多スライス同時収集」の方法を採用し、動脈スピン標識法に適用した。

多スライス同時収集法の撮像パルス系列の開発における主たる課題は、多周波数帯域同時励起 RF パルスの設計、同時収集された複数スライスの分離処理、エコー・プランナー・イメージング(EPI)法の位相補正であった。以下でそれらを説明する。

(4)多スライス同時収集法の撮像パルス系列の開発においては、ヒト用・動物用の双方の MRI システムで RF パルスを独自に設計・開発する必要があり、その開発研究から着手した。多スライス同時収集法の中でも、多周波数帯域を同時励起する RF パルスを用いる方法を採用し、まず、励起パルスの設計から行った。単周波数帯域励起パルスとしては一般に用いられる sinc 関数をベースとした波形を用い、それを基に多周波数帯域同時励起の場合のパルス波形を算出した。

多周波数帯域同時励起 RF パルスを生体に、特に人体に対して照射する際には、被験体へのエネルギー吸収量をできる限り低減した効果的な RF パルスの設計が必要となる。多周波数帯域同時励起 RF パルスの場合には、通常、同時に励起する周波数帯域数倍に照射エネルギーも増大することになる。被験者の安全性確保の観点からも、RF 設計時には数値シミュレーションによる推定を行い、またヒトに適用する前にファントム実験による検

証を行った。

(5)多スライス同時収集法を動脈スピン標識法に組み込むことが本課題研究の目的だが、その前に、より単純な 2 次元収集の EPI 法に適用することで、多周波数帯域同時励起 RF パルス単体の性能評価を行った。

多スライス同時収集法を動脈スピン標識法の撮像パルス系列に組み込む際には、動脈血を標識化するための反転パルスを含む準備パルスの箇所の変更はなく、画像収集のための励起パルスおよび信号読み取り時の傾斜磁場パルスの一部に変更を行った。この傾斜磁場パルスの変更とは、多スライスを同時に収集する際のスライス間のエイリアシングを制御するための技術を意味し、一般に Controlled aliasing と呼ばれているものである。この技術は、画像再構成の処理過程において、同時収集された複数スライス分の信号からなる混合データから、スライス毎のデータへの分離を行う際の処理精度を向上させるために導入した。

(6)多スライス同時収集 MRI を実装するには、上述の撮像パルス系列の開発のみならず、その独自の撮像法に対応した画像再構成法も改変する必要がある。多スライス同時収集された MRI 信号から画像再構成を行う際には、同時に収集された複数スライスのデータを各スライスの画像データへ分離・振り分けする処理が必要となる。複数スライスからの MRI 信号は、 $k$  空間と呼ばれる周波数空間上に収集されるが、そのままフーリエ変換しても、同時に収集したスライスが重なった画像が再構成されてしまう。スライス分離処理においては、まず、単周波数帯域励起の RF パルスを用いて撮像された参照スキンのデータから「スライス分離カーネル」を推定し、次いで、そのカーネルを多スライスが同時収集された混合データに適用することで、各スライスデータへの分離を行った。

(7)多スライス同時収集法を用いた EPI 法においては、異なる位相を有する複数スライスのデータが重なり合った混合スライスデータから処理を開始しなければならず、画像再構成の最初の段階で、通常の EPI 法の位相補正法を適用しても上手く機能しない。このため、多スライス同時収集法を用いた EPI 法には、それに特化した位相補正法が必要となる。本研究では、その技術開発も併せて行った。具体的には、多周波数帯域同時励起 RF パルスを用いるが、位相エンコーディング法も改変した参照スキンを新たに追加撮像し、その情報を利用すると共に、本スキャンにおける EPI 画像データにおける位相情報を利用して画像処理ベースに位相補正処理を行う新規方法を開発した。

#### 4. 研究成果

(1)動脈スピン標識法のベースとなる撮像パルス系列には、まず単一スラブを1度で励起する3次元収集法を開発し、ヒトの脳を対象とした撮像を行った。2次元収集法の場合と比較して、2.5~3倍程度の感度の向上を認め、高感度の撮像が可能となった一方で、高速撮像の条件を満たそうとすると、アーチファクトが生じやすいことが判明した。特に全脳を撮像領域とする3次元撮像を施行した場合には、第2位相エンコード方向の画像の劣化が目立った。そこで、第一段階として、動脈スピン標識法による脳血流量の絶対値定量性の評価を優先し、撮像の高速化は後回しとして、画質改善のための策を講じることにした。対策としては、3次元収集の際に、単一スラブ単一励起の条件を改め、複数のスラブに分割し、それらスラブを複数回の励起により撮像する方法を採用した。結果的には、このように多スラブ多励起法によって撮像することで、3次元収集の動脈スピン標識法MRIは、全脳の脳血流量を安定して定量画像化可能な撮像法として確立することができた。得られた安静時の脳内の灰白質、白質における局所脳血流量の定量値は、文献的定量値と比較して妥当な値であることを確認した(Toyoda, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.21; 2013)。多スラブに分割した場合にも、CBFの定量性に関しては従来法と同等の精度を示し、方法的妥当性は検証できた。反面、多スラブ・多励起の場合には、撮像時間の短縮化は困難であることも判明した。

(2)動脈スピン標識法MRIを用いて非侵襲的に安静時の脳血流量を画像化できる点は、臨床的にも基礎脳科学的にも意義があると考えられる。従来、安静時の脳血流量を画像化するには、一般に核医学イメージング法が用いられてきた。SPECTやPETにより脳血流量を定量する際には、一般に、放射性同位体標識されたトレーサーを静脈内投与し、その動脈血中濃度を経時的にモニタリングするために動脈採血が必要となる。動脈スピン標識法MRIを用いた脳血流量の定量イメージングにおいては、そういった放射能被曝や動脈採血といった侵襲性はなく、しかも比較的短時間に繰り返し撮像できるという利点がある。

(3)動脈スピン標識法において、全脳を高速に撮像するために、撮像部分のより高速化を目指して、基本となるパルス系列の見直しを行った。高速撮像のための諸法を検討した結果、「多スライス同時励起法」の開発・導入により、従来の単スライス励起法からの大幅な撮像時間の短縮を図ることができた。

(4)多スライス同時収集MRIの計測法に関しては、以下の基礎的研究成果を得た。参照スキャンにおける位相エンコーディングに工夫を行うことでスライス分離処理の精度を

改善した(Toyoda, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 23; 2015)。また、多スライス同時収集法の画像再構成の過程においても、従来のカーネル推定法・適用法に改善を加えることで、スライス分離処理結果が改善された(Toyoda, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 24; 2016)。さらには、スライス分離処理に伴うスライス間の信号漏れアーチファクトを低減するための技術開発も行った(Toyoda, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 25; 2017)。

(5)多スライス同時励起法を用いたEPI法の場合には、従来の単スライス励起法EPI用の位相補正法を用いるだけでは、ゴースト・アーチファクトの対策として不十分であることが判った。その対策として、多スライス同時励起法を用いたEPI法にも適用可能な位相補正法の新規技術開発を行った。より具体的には、位相エンコーディングを工夫した参照スキャンの情報も併用し、EPI撮像の画像データそのものから位相情報を抽出する画像処理ベースの位相補正法を用いることで上記アーチファクトを抑制できた(Toyoda, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 24; 2016)。

(6)これら多スライス同時収集のための開発技術は、動脈スピン標識法への適用に限らず、機能的MRI法全般において時空間分解能の向上に寄与する点でも意義があると考えられる。また、多スライス同時収集法は、機能的MRI以外にも、解剖画像、拡散強調画像など、MRI撮像全般に応用可能な技術であり、したがって、本課題研究において得られた撮像・解析技術は、臨床画像研究、基礎的脳科学研究に広く応用可能である点も付記しておきたい。

#### 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1件)

Cui Y, Toyoda H, Sako T, Onoe K, Hayashinaka E, Wada Y, Yokoyama C, Onoe H, Kataoka Y, Watanabe Y.

“A voxel-based analysis of brain activity in high-order trigeminal pathway in the rat induced by cortical spreading depression”

Neuroimage. 2014 Dec 20;108C:17-22. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.047. 査読有。

〔学会発表〕(計12件)

Hiroshi Toyoda, Sosuke Yoshinaga, Naoya Yuzuriha, Mitsuhiro Takeda and Hiroaki Terasawa.

“An optimized slice-GRAPPA reconstruction method to reduce leakage artifacts in small-animal multiband imaging”

Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 25; p.3844

(2017).

ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition for  
Magnetic Resonance in Medicine  
Apr 24-27, 2017  
Honolulu (USA)

Hiroshi Toyoda, Naoya Yuzuriha, Sosuke  
Yoshinaga, and Hiroaki Terasawa  
“An iterative reconstruction method for  
dual-band EPI in small-animal studies”  
Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 24; p.3242  
(2016).

ISMRM 24th Annual Meeting & Exhibition for  
Magnetic Resonance in Medicine  
May 6-15, 2016  
Singapore (Singapore)

Hiroshi Toyoda, Sosuke Yoshinaga, Naoya  
Yuzuriha, and Hiroaki Terasawa  
“Image-based phase correction for dual-band EPI  
with slice-GRAPPA using point-by-point  
procedures in k-space”  
Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 24; p.4315  
(2016).

ISMRM 24th Annual Meeting & Exhibition for  
Magnetic Resonance in Medicine  
May 6-15, 2016  
Singapore (Singapore)

Hiroshi Toyoda, Sosuke Yoshinaga, Naoya  
Yuzuriha, Shunsuke Kusanagi and Hiroaki  
Terasawa  
“A novel reconstruction method for multi-band  
EPI in animal scanners with iterative  
point-by-point procedures in k-space”  
ESMRMB 2015 32nd Annual Scientific Meeting  
Oct. 1-3, 2015  
Edinburgh (UK)

Hiroshi Toyoda, Naoya Yuzuriha, Sosuke  
Yoshinaga and Hiroaki Terasawa  
“A Robust Nyquist Ghost Suppression for  
High-resolution Echo Planar Imaging of Small  
Animal Brains.”  
21st Annual Meeting of the Organization for  
Human Brain Mapping  
June 14-18, 2015  
Honolulu (USA)

Hiroshi Toyoda, Naoya Yuzuriha, Sosuke  
Yoshinaga and Hiroaki Terasawa  
“Pre-scan with half-sized phase encoding blips  
reducing ghost and slice leakage artifacts in  
dual-band EPI”  
Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 23; p.2406  
(2015).  
ISMRM 23rd Annual Meeting & Exhibition for  
Magnetic Resonance in Medicine  
May 30-June 5, 2015  
Toronto (Canada)

Yilong Cui, Hiroshi Toyoda, Takeo Sako,  
Kayo Onoe, Emi Hayashinaka, Yasuhiro Wada,  
Chihiro Yokoyama, Hirotaka Onoe, Yosky  
Kataoka, Yasuyoshi Watanabe

“Migraine pathophysiology studied with  
small-animal PET”

The First CiNet Conference New Directions in  
Pain Neuroscience

Dec 2, 2014

Center for Information and Neural Networks (大  
阪府吹田市)

Toyoda H

“Ghost artifact correction for multiband echo  
planar imaging”

電子情報通信学会ヒューマンコミュニケー  
ショングループ 「情報の認知と行動研究会  
ワークショップ 2014」

2014年10月2日

サントピア岡山総社(岡山県総社市)

大井 康浩, 乾(山本)千珠子, 豊田 浩土,  
精山 明敏, 吉岡 芳親, 関 淳二

“ラット新生仔眼窩下神経切断による第一  
次・二次三叉神経路に対する影響の 11.7T 超  
高磁場核磁気共鳴生体イメージング”

第37回日本神経科学大会 Neuroscience2014  
2014年9月13日

パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

崔 翼龍, 佐古 健生, 豊田 浩土, 林中 恵  
美, 和田 康弘, 渡辺 恭良, 片岡 洋祐

“MicroPET を用いた急性および慢性疼痛モ  
デルラットにおける疼痛認知・伝達回路の解  
析”

第36回日本神経科学大会 Neuro2013

2013年6月21日

京都国際会議場(京都府京都市)

豊田 浩土

“MRI の撮像原理と RF コイル, パルス系列  
作成法”

日本生物物理学会九州支部主催・熊本大学イ  
メージングセミナー:「MRI に見えること、  
わかること 磁気共鳴イメージングの先  
端技術と応用」

2013年5月13日

熊本大学百周年記念館(熊本県熊本市)

Toyoda H, Liu G, Morito Y, Watanabe Y

“Interleaved multi-slab 3D gradient and spin  
echo for arterial spin labeling”

Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 21; p.2160  
(2013).

ISMRM 21st Annual Meeting & Exhibition for  
Magnetic Resonance in Medicine

Apr 22, 2013

Salt Lake City (USA)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 3 件)

名称：磁気共鳴イメージングシステム  
発明者：豊田浩土  
権利者：国立研究開発法人情報通信研究機構  
種類：特許  
番号：特許願 2016-085232 号  
出願年月日：平成 28 年 4 月 21 日  
国内外の別：国内

名称：磁気共鳴イメージングシステム、およびイメージング方法  
発明者：豊田浩土  
権利者：国立研究開発法人情報通信研究機構  
種類：特許  
番号：特許願 2015-104628 号  
出願年月日：平成 27 年 5 月 22 日  
国内外の別：国内

名称：磁気共鳴イメージングシステムおよびイメージング方法  
発明者：豊田浩土  
権利者：国立研究開発法人情報通信研究機構  
種類：特許  
番号：特許願 2015-099317 号  
出願年月日：平成 27 年 5 月 14 日  
国内外の別：国内

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

豊田 浩土 (TOYODA, Hiroshi)  
国立研究開発法人情報通信研究機構・脳情報通信融合研究センター脳情報通信融合研究室・主任研究員  
研究者番号：10558084

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：

(4) 研究協力者

( )