

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 4 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2014～2016

課題番号：26293269

研究課題名（和文）0-17水分子・酸素分子MRIによる定量的脳血流・酸素代謝イメージングの開発

研究課題名（英文）Development of Quantitative Cerebral Blood Flow and Oxygen Metabolism using 0-17 Water and Oxygen Molecules

研究代表者

工藤 與亮（Kudo, Kohsuke）

北海道大学・大学病院・准教授

研究者番号：10374232

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,600,000円

研究成果の概要（和文）：MRI信号の理論式を用いて、様々な組織におけるMRI信号強度のシミュレーションを行った。0-17濃度別ファントムのMRI信号値との間に良好な相関が確認され、MRI信号強度から0-17濃度を算出する方法として確立した。健常人ボランティアでのMRI撮像を行い、FSE法を用いて安定したMRI撮像法を確立し、血流量の定量解析を行うアルゴリズムの開発を行った。

0-17酸素分子の製造体制の構築を行い、動物用の吸入装置の設計を行った。小径の0-17濃度別ファントムを作成し、動物用MRIでの撮像実験を行った。0-17水を投与してマーマセットにてMRI撮像を行い、良好な画像コントラストを得た。

研究成果の概要（英文）：Signal simulations for the various tissue were conducted using theoretical equations of MRI signals. Good correlations were noted between signal simulation and 0-17 phantom signal, and conversion method from MRI signal to 0-17 concentration was determined. Based on the MRI scans of normal volunteers, scan method with FSE sequence was established, and development of algorithm for quantitative analysis of cerebral blood flow. Manufacturing of 0-17 oxygen was established, and inhalation apparatus of 0-17 was designed. Smaller 0-17 phantom was created, and MRI scans with animal MRI were performed. Good image contrast was obtained for marmosets with the administration of 0-17 water.

研究分野：神経放射線診断

キーワード：酸素代謝 脳血流 MRI 0-17

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳血流や脳酸素代謝の計測は、虚血病変の重症度診断、腫瘍の悪性度診断、さらに治療効果判定や予後判定などにおいて重要である。さらに、様々変性疾患の鑑別疾患などにも応用が期待されている。PET 検査は脳血流・代謝イメージングのスタンダードであるが、検査を行える施設が限られており放射線被曝もある。それに対して MRI を用いた非侵襲的で精度の高い脳血流・脳酸素代謝イメージングが確立されれば、広く一般臨床に用いることが可能であり、ニューロサイエンスの領域にもインパクトを与えるポテンシャルを秘めている。

(2) 本研究者は酸素の非放射性・安定同位体である O-17 に着目した。通常 MRI は水素原子 (プロトン) の核磁気共鳴現象を利用するが、O-17 は水分子にした場合、scalar-coupling や J-coupling で周囲のプロトンに作用し、T2 短縮による信号変化を引き起こす。O-17 は安定同位体であるため放射線被曝がなく、水分子で利用すればアレルギー反応や造影剤ショックを引き起こす心配が全くない、極めて安全な MRI 用造影剤として用いることができる。ただし、O-17 は天然存在比が 0.038% と稀少であり、高濃度の精製は高額であり生産量も限られていた。

(3) 本研究者は H22 ~ H25 年度に内閣府の最先端・次世代研究開発支援プログラム (NEXT プログラム) において、O-17 水分子プローブを用いて非侵襲的な脳血流代謝 MRI 検査法の開発を行ってきた。それまでヒトに安全に静脈内投与できる O-17 製剤は存在しなかったため、GMP 準拠による高濃度製剤 (20%) の製造体制を構築し、健常人ボランティアでの医師主導型臨床試験を行い、世界で初めて O-17 水分子の静脈内投与によるヒト脳実質の信号変化を得た。現在も臨床試験は継続中であるが有害事象は認められておらず、定性的な脳血流情報が得られつつあるが、定量解析には至っていない。

2. 研究の目的

(1) O-17 水分子の静脈内投与による高解像度での定量的脳血流検査法の開発を行う。脳虚血患者をターゲットとして開発してきた MRI 撮像法や解析法をベースとし、空間解像度、時間分解能、解析精度を高いレベルでバランスを取った定量的 MRI 撮像法を開発を行う。

(2) O-17 酸素分子の吸入による脳酸素代謝の画像化に挑戦する。O-17 酸素ガスは医療用酸素をベースにしたパッケージ開発を行う。また、O-17 水分子の静脈内投与による脳の信号変化の画像化には成功しているため、そのノウハウをベースとして O-17 酸素分子投与後の高コントラスト撮像法を開発を行う。

3. 研究の方法

(1) O-17 濃度別ファントムを作成し、O-17 水分子の静脈内投与による高分解能な脳血流 MRI 撮像法と、O-17 酸素分子の吸入による脳酸素代謝 MRI 撮像法を開発を行う。O-17 酸素分子に関しては医療用酸素ガスに準じてパッケージ化する。

(2) O-17 濃度による T2 緩和度をシミュレーションによって算出し、MRI 信号強度の数値シミュレーションを行い、撮像シーケンスや撮像パラメータの最適化を行う。

(3) マーモセットでの MRI 撮像を行い、MRI 撮像法や解析法を開発を行う。ヒトでの撮像のために臨床試験プロトコルを作成し、学内の倫理委員会の承認後、ヒトでの臨床研究を行う。

(4) 撮像法の改良や最適化を行いつつ、得られた信号から解析法を開発を行う。

4. 研究成果

(1) 円筒型のファントムを作成して MRI 撮像を行ったが、banding artifact が同心円状に生じるため、信号の評価が困難であることが判明した。そのためファントムの設計変更を行った。また、脳実質の T1 値や T2 値に近い値に溶液を調製したファントムを新たに作成し、ファントム実験を行った。その結果、steady state 型ではない T2 強調画像の撮像が有用であることが判明し、新たな撮像法として臨床研究にも応用した。Gd 造影剤と O-17 の濃度別ファントムを作成し、それぞれの緩和能を算出した。それらのデータから、コンパートメントモデルを用いた O-17 水および O-17 酸素ガスの定量解析法に向けて動脈内濃度測定用の MRI 撮像法を開発を行った。

(2) Steady State 法における MRI 信号の理論式による数値シミュレーションを行い、組織の T1 値、T2 値、MRI 撮像パラメータ (TR、TE、FA 値) や、O-17 の T2 緩和能に基づき、様々な O-17 濃度における様々な組織 (灰白質、白質、脳脊髄液) の MRI 信号強度のシミュレーションを行った。その結果、脳の灰白質や白質では MRI 信号強度と O-17 濃度との関係がほぼ直線的であることが判明し、回帰直線を求めることができた。脳脊髄液では直線関係は見られなかったが、低濃度では直線的であることがわかった。これらの直線関係から、O-17 濃度を定量化する回帰直線を算出した。

(3) ファントム撮像や信号シミュレーションによって、steady state 型の T2 強調画像においては画像コントラストの向上に FA、TE、TR の調整が必須であることが明らかとなった。大きな FA、長い TE や TR が有効と考えられた。ただし、長い TE や TR を用いた撮像では banding artifact が非常に目立つため、artifact 抑制のためには高精度な shimming

が必要であることが判明した。0-17 濃度別ファントムの MRI 信号値とシミュレーションによる MRI 信号値との間に良好な相関が確認された。MRI 信号強度シミュレーションを過去の撮像データに当てはめ、MRI 信号強度から 0-17 濃度を求める方法として確立した。

(4) 健常人ボランティアでの MRI 撮像では新しい撮像法 (FSE 法) にて、より安定した MRI 撮像法を確立した。さらに、過去に行われた 0-17 水分子の静脈内投与データも用いて、画像解析ソフトの開発を行った。撮像された MRI データの読み込み、時間濃度曲線の作成を行う事が可能となり、さらに血流量の定量解析を行うアルゴリズムの開発を行った。

(5) 0-17 酸素分子に関しては、0-17 水分子の静脈内投与用製剤の供給元である国内企業との協議を行い、製造体制の構築に向けた準備を行い、具体的に動物で投与するためのボンベやパイピングなどの設計を行った。ヒト用に加えて動物用 MRI で用いることができるような小径の 0-17 濃度別ファントムを作成し、ヒト用と同様に T1 値や T2 値の調整も行い、動物用 MRI での撮像実験を行った。ヒト用 MRI で用いた撮像法を何種類かテストし、動物用 MRI でも類似したコントラストで撮像できることを確認した。0-17 酸素ガス吸入下でのマモセットの MRI 撮像に向けて、0-17 水を投与して MRI 撮像を行い、0-17 による良好な画像コントラストを得た。

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 13 件)

1. Uwano, I., M. Sasaki, K. Kudo, T. Boutelier, H. Kameda, F. Mori and F. Yamashita (2017). "Tmax Determined Using a Bayesian Estimation Deconvolution Algorithm Applied to Bolus Tracking Perfusion Imaging: A Digital Phantom Validation Study." *Magn Reson Med Sci*, 査読有、16(1): 32-37.
2. Bennink, E., J. Oosterbroek, K. Kudo, M. A. Viergever, B. K. Velthuis and H. W. de Jong (2016). "Fast nonlinear regression method for CT brain perfusion analysis." *J Med Imaging (Bellingham)*, 査読有、3(2): 026003.
3. Kudo, K., I. Uwano, T. Hirai, R. Murakami, H. Nakamura, N. Fujima, F. Yamashita, J. Goodwin, S. Higuchi and M. Sasaki (2016). "Comparison of Different Post-Processing Algorithms for Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion Imaging of Cerebral Gliomas." *Magn Reson Med Sci*, 査読有
4. Kudo, K., T. Liu, T. Murakami, J. Goodwin, I. Uwano, F. Yamashita, S.

- Higuchi, Y. Wang, K. Ogasawara, A. Ogawa and M. Sasaki (2016). "Oxygen extraction fraction measurement using quantitative susceptibility mapping: Comparison with positron emission tomography." *J Cereb Blood Flow Metab*, 査読有、36(8): 1424-1433.
5. Kato, F., K. Kudo, H. Yamashita, J. Wang, M. Hosoda, K. C. Hatanaka, R. Mimura, N. Oyama-Manabe and H. Shirato (2016). "Differences in morphological features and minimum apparent diffusion coefficient values among breast cancer subtypes using 3-tesla MRI." *Eur J Radiol*, 査読有、85(1): 96-102.
6. Sugimori, H., N. Fujima, Y. Suzuki, H. Hamaguchi, M. Sakata and K. Kudo (2015). "Evaluation of cerebral blood flow using multi-phase pseudo continuous arterial spin labeling at 3-tesla." *Magn Reson Imaging*, 査読有、33(10): 1338-1344.
7. Fujima, N., K. Kudo, A. Tsukahara, D. Yoshida, T. Sakashita, A. Homma, K. K. Tha and H. Shirato (2015). "Measurement of tumor blood flow in head and neck squamous cell carcinoma by pseudo-continuous arterial spin labeling: Comparison with dynamic contrast-enhanced MRI." *J Magn Reson Imaging*, 査読有、41(4): spcone.
8. Goodwin, J. A., K. Kudo, Y. Shinohe, S. Higuchi, I. Uwano, F. Yamashita and M. Sasaki (2015). "Susceptibility-Weighted Phase Imaging and Oxygen Extraction Fraction Measurement during Sedation and Sedation Recovery using 7T MRI." *J Neuroimaging*, 査読有、25(4): 575-581.
9. Sakuhara, Y., S. Nishio, K. Morita, D. Abo, Y. Hasegawa, N. Yuasa, T. Mochizuki, T. Soyama, K. Oba, H. Shirato and K. Kudo (2015). "Transcatheter Arterial Embolization with Ethanol Injection in Symptomatic Patients with Enlarged Polycystic Kidneys." *Radiology*, 査読有、277(1): 277-285.
10. Natori, T., M. Sasaki, M. Miyoshi, H. Ohba, N. Katsura, M. Yamaguchi, S. Narumi, H. Kabasawa, K. Kudo, K. Ito and Y. Terayama (2014). "Evaluating middle cerebral artery atherosclerotic lesions in acute ischemic stroke using magnetic resonance T1-weighted 3-dimensional vessel wall imaging." *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 査読有、23(4): 706-711.
11. Beppu, T., K. Terasaki, T. Sasaki, S. Fujiwara, H. Matsuura, K. Ogasawara, K. Sera, N. Yamada, N. Uesugi, T. Sugai, K. Kudo, M. Sasaki, S. Ehara, R. Iwata and Y. Takai (2014). "Standardized uptake value in high uptake area on positron emission tomography with 18F-FRP170 as a hypoxic cell tracer correlates with intratumoral

oxygen pressure in glioblastoma." Mol Imaging Biol、査読有、16(1): 127-135.
12. Ito, K., M. Sasaki, M. Kobayashi, K. Ogasawara, T. Nishihara, T. Takahashi, T. Natori, I. Uwano, F. Yamashita and K. Kudo (2014). "Noninvasive evaluation of collateral blood flow through circle of Willis in cervical carotid stenosis using selective magnetic resonance angiography." J Stroke Cerebrovasc Dis、査読有、23(5): 1019-1023.
13. Kudo, K., T. Boutelier, F. Pautot, K. Honjo, J. Q. Hu, H. B. Wang, K. Shintaku, I. Uwano and M. Sasaki (2014). "Bayesian analysis of perfusion-weighted imaging to predict infarct volume: comparison with singular value decomposition." Magn Reson Med Sci、査読有、13(1): 45-50.

〔学会発表〕(計 12 件)

1. Kudo K, Radiomics is Radio-MIX, Mix everything!, 22nd KSMRM、2017.3.23-2017.3.25、Grand Hilton Seoul (Seoul, Korea)
2. 工藤與亮, MRI による酸素代謝イメージング、第 72 回秋田脳神経画像研究会、2016.5.27、パーティーギャラリー イヤタカ(秋田県・秋田市)
3. 工藤與亮, 定量的磁化率マッピング(QSM)で脳の構造と酸素代謝をみる、第 75 回日本医学放射線学会総会、2016.4.16-2016.4.16、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
4. Kudo K, Contrast Enhanced MRI for Brain Tumors、10th AOCNR、2015.11.5-2015.11.7、Hilton Fukuoka Sea Hawk (福岡県・福岡市)
5. Kudo K, Uwano I, Hirai T, Nakamura H, Fujima N, Yamashita F, Goodwin J, Higuchi S, Sasaki M, Diagnostic Performance of Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion in Glioma Grading: Comparison of Cerebral Blood Volume among Different Analysis Software、23rd ISMRM、2015.6.1-2015.6.5、Metro Tronto Convention Center (Tronto, Canada)
6. Kudo K, Perfusion MRI for the Diagnosis of Brain Tumors、Advanced Neuroimaging Workshop、2015.5.23、Bellesalle Tokyo(東京都・中央区)
7. Kudo K, Perfusion MRI for the Diagnosis of Brain Tumors、20th KSMRM、2015.3.27-2015.3.28、Grand Hilton Seoul (Seoul, Korea)
8. Kudo K, Oxygen Extraction Fraction (OEF) Measurement using Quantitative Susceptibility Mapping (QSM)、15th AOCR、2014.9.24、神戸コンベンションセンター(兵庫県・神戸市)
9. 工藤與亮, Quantitative Susceptibility Mapping、第 42 回日本磁気共鳴医学会、

2014.9.18、ホテルグランヴィア京都(京都府・京都市)
10. 工藤與亮, Oxygen Extraction Fraction (OEF) using Quantitative Susceptibility Mapping (QSM)、第 33 回 Mt.Fuji Workshop on CVD、2014.8.30、ホテルメトロポリタン盛岡(岩手県・盛岡市)
11. 工藤與亮, Oxygen Metabolism Imaging by Quantitative Susceptibility Mapping (QSM)、Parallel Imaging Symposium in Hokkaido、2014.8.2、札幌医科大学記念ホール(北海道・札幌市)
12. Kudo K, Liu T, Goodwin J, Uwano I, Yamashita F, Higuchi S, Fujima N, Wang Y, Ogasawara K, Ogawa A, Sasaki M, Oxygen Extraction Fraction Measurement using Quantitative Susceptibility Mapping in Patients with Chronic Cerebral Ischemia: Comparison with Positron Emission Tomography、22nd ISMRM、2014.5.12-2014.5.16、Mico-Milano Congressi (Milano, Italy)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

工藤 與亮 (KUDO KOHSUKE)
北海道大学・大学病院・准教授
研究者番号: 10374232

(2) 研究分担者

宮本 憲幸 (MIYAMOTO NORIYUKI)
北海道大学・大学病院・特任助教
研究者番号: 10707110

真鍋 治 (MANABE OSAMU)
北海道大学・医学(系)研究科・助教
研究者番号: 40443957

真鍋 徳子 (MANABE NORIKO)
北海道大学・大学病院・講師
研究者番号: 70463742

佐々木 真理 (SASAKI MAKOTO)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 80205864

加藤 扶美 (KATO FUMI)
北海道大学・大学病院・助教
研究者番号: 80399865

藤間 憲幸 (FUJIMA NORIYUKI)
北海道大学・大学病院・助教
研究者番号: 80431360

阿保 大介 (ABO DAISUKE)
北海道大学・大学病院・助教
研究者番号: 30399844