

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01329

研究課題名(和文)MRI解析に基づく変位・変形能を反映した精緻脳模型の開発

研究課題名(英文)Development of precise brain model reflecting displacement / deformability based on MRI analysis

研究代表者

林 成人(Hayashi, Shigeto)

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：00403262

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：神戸大学医学部内倫理委員会の許諾のもとボランティア健常被検者9名で異なる体位によるMRI撮像、解析を行った。脳拍動の影響を検討するため1名で心電同期撮像を行い、ヘッドコイル内の感度むらの影響を検討するため生理食塩水寒天ファントムでの撮像を行った。内耳構造を基準とした頭部データの自動位置合わせプログラムを開発した。これらの検討から安静時の体位変換でも脳表と脳深部で変位・変形が異なっていることが示唆された。ソフトマテリアル脳を組み込んだ左前頭側頭開頭の頭蓋骨脳模型を試作した。摘出脳腫瘍組織での弾性率測定から得られた結果を参考に反映させるべき脳の弾性率を検討したが、造形が極めて困難であった。

研究成果の概要(英文)：We performed MR imaging and analysis in nine healthy subjects with different postures. To investigate the influence of cerebral pulsation, we performed imaging synchronously by electrocardiogram in one subject and imaging with a physiological saline agar phantom was performed in order to examine the influence of sensitivity unevenness in the head coil. We developed an automatic positioning program for head data based on inner ear structure. From this study, it was suggested that displacement and deformation differ between the brain surface and the deep brain, even in the postural change at resting state. We made a prototype model of the left frontotemporal craniotomy with soft brain incorporated. Although it was examined that reflecting to the material the elastic modulus of the brain by referring to the result obtained from the elastic modulus measurement in the excised brain tumor tissue, it was extremely difficult to model.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：Brain Shift MRI 臓器模型 3Dプリンター 弾性率 粘弾性 脳腫瘍 脳

1. 研究開始当初の背景

近年3Dプリンター技術が発展し、医療分野では患者個別の臓器模型を介した診療支援、手術手技の訓練などへの利用が始まっている。神戸大学大学院医学研究科脳神経外科では手術トレーニングにも使用可能な触感・術感をも酷似したソフトマテリアルモデルの創成を目的として開発を続けてきた。MRIデータからの脳実質抽出作業過程において我々は、仰臥位における撮像では重力方向で下に位置する後頭葉の脳溝の抽出が困難となり、逆の腹臥位で抽出が容易になることを経験し、体位変化に伴い脳実質が変形して髄液内をほんのわずかに変位していることを見出した。

脳は硬い頭蓋骨や硬膜で包まれているが強固には固定されておらず、頭部に衝撃が加わると頭蓋骨と脳組織は別々に運動し異なる減速機序が作用する。また開頭腫瘍摘出途中での脳実質の変位、変形(Brain Shift)が病巣の腫瘍摘出率の低下、正常脳の損傷の危険につながるため問題となる。このような頭部外傷による衝撃や手術のような非生理的条件下でのBrain Shiftに関する研究に比べ、平常時の生理的な環境下でのBrain Shiftに関する研究は少ない。

申請者は、平常時の生理的環境下での健常者および脳疾患患者において頭位の違いによる脳変位・変形を明らかにし比較検討することが、新たな病態生理の理解につながるのではないかと、との着想に至った。また近年機能的脳神経外科領域では脳内留置型デバイスの発展、小型化が期待されているが、それらの開発にも有用な情報となりうる。さらにソフトマテリアルモデルを検証することで、よりリアルな変形能が再現された脳モデルの作製が期待できると考えた。

2. 研究の目的

異なる体位で撮像した高解像度MRIデータから安静時の頭蓋内構造物の変位・変形を解析し、脳疾患患者における新たな病態生理の解明を目指すとともに、その特徴を反映した脳モデルを作成する。

3. 研究の方法

神戸大学大学院医学研究科神経外科による統括的主導(代表:林成人)のもと、医学部附属病院放射線部(協力:京谷勉輔)、神戸大学情報基盤センター(分担:熊本悦子)、神戸大学大学院工学研究科応用高分子化学研究室(分担:西野孝)、八十島プロシード株式会社(協力:久保拓也)らの協力を得て研究・開発を遂行した。医学部附属病院では健常被験者からのデータを収集し、解析結果の検討を行った。情報基盤センターにてデータ処理、解析方法の確立を行った。八十島プロシードではこれらのデータをもとにソフトマテリアルモデルへの変換手法の探索、試作モデルの作成をおこなった。

4. 研究成果

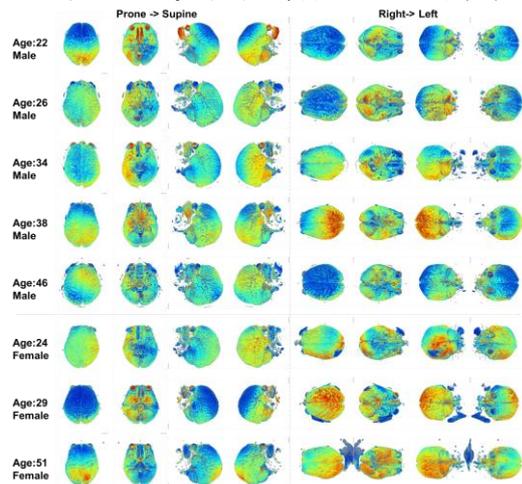
平成27年度

1 健常被験者での体位による頭蓋内構造物の変位・変形の解析:(1)研究課題No.1702「MR画像に基づく安静時脳位置変化・変形の新規解析手法開発に関する研究」について、神戸大学医学部内倫理委員会審査会を経て承認を得た。(2)ボランティアの健常被験者6名に同意を得て、異なる体位(仰臥位⇄腹臥位、右向き⇄左向き)によるMRI撮像、解析を行った。(3)脳拍動の影響を検討するため、1名で心電同期撮像を行った。(4)ヘッドコイル内の感度むらの影響を検討するため生理食塩水寒天ファントムを作成し、その撮像、解析を行った。(5)解析手法の簡素化、時間短縮を図るため、異なるMRIデータボリュームで頭部の位置合わせを自動化するプログラムの開発にとりかかった。

2 既開発ハードマテリアル脳モデルをマスターとしたソフトマテリアルモデルの開発:(1)ソフトマテリアルでの解剖学的再現性を確認するため、柔さの異なる側頭葉モデルの試作を行い、検討した。(2)弾性率測定器を購入し、脳腫瘍病理組織における脳弾性率の測定を開始した。

平成28年度

1 健常被験者での体位による頭蓋内構造物の変位・変形の解析:(1)さらにボランティアの健常被験者3名で同意を得て異なる体位でのMRIの撮像、解析を行った。(2)この結果をEMBC2016においてポスター発表にて報告した。(3)解析手法の簡素化、時



間短縮を図るため、内耳構造を基準として異なるMRIデータボリュームで頭部の位置合わせを自動化するプログラムを開発した。なお年度末の段階でこのプログラムを改善中で



あったため、新たな倫理委員会への申請、被験者の収集および解析に要する時間等を考

慮すると脳に形態異常を伴う患者での本助成期間中の解析は一旦断念せざるを得ないと判断した。

2 既開発ハードマテリアル脳モデルをマスターとしたソフトマテリアルモデルの開発：(1) 前年度に購入したポータブル弾性率測定器を用いて、摘出脳腫瘍組織による弾性率測定を継続し、これを参考に脳模型に反映させるべき脳実質弾性率を検討した。(2) この結果を第 75 回日本脳神経外科学会学術総会および 10th Australasian Biomechanics Conference にてポスター発表で報告した。

(3) 研究課題 No. 170008「摘出脳腫瘍組織を対象とした組織の弾性率・粘弾性と病理学的変化の関係に関する観察研究」につき神戸大学医学部内倫理委員会審査会で承認を得た。(4) ソフトマテリアル脳を組み込んだ左前頭側頭開頭の頭蓋骨脳模型を試作した。



平成 29 年度

1 健常被験者での体位による頭蓋内構造物の変位・変形の解析：(1) supine、prone および left、right のボリュームを 20x20x20(pixels) のボクセルに分割し、supine および left の分割ボクセルをテンプレートとし、prone 及び right の各ボクセルをレジストレーションして移動(dx, dy, dz)・回転(α, β, γ)を記録した。メッシュ処理を終えたボリュームを脳内部の解剖に基づいて色分けし、脳内部の位置変化・変形の解析をおこなった。安静時の体位変換でも脳表の変位に比べて脳深部での変位は顕著でかつまとまって移動している傾向があることが示唆された。(2) これらの成果を EMBC2017、および日本脳神経外科学会第 76 回学術総会でポスター発表した。現在論文作成中である。

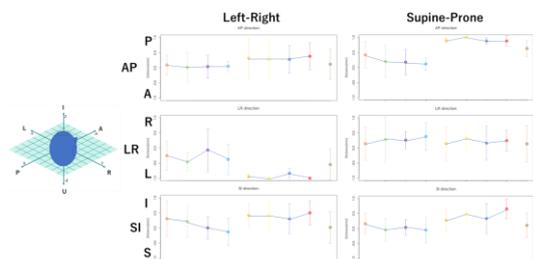


Figure 5. Error bar representation of average and variance by vector component (x, y, z). The left figure shows head position and XYZ axis direction. The upper row shows the magnitude and direction of each vector component in the AP direction (X axis), the middle row shows LR direction (Y axis), and the lower row shows SI direction (Z axis).

2 既開発ハードマテリアル脳モデルをマスターとしたソフトマテリアルモデルの開発：(1) 試作したソフトマテリアルモデルの弾性率を測定したところ、平均 32.3kPa(19.4~46.5)であった。また摘出直後の脳腫瘍組織の弾性率測定を継続するとともに、初期の 4 例について解析結果を IMECE2017 の poster-paper-publication にて発表した。脳腫瘍組織の弾性率は 1~5kPa 前後であり、食品で例えればプリンより硬く豆腐よりも柔らかい。この柔らかさのソフトマテリアルは造形が極めて困難であり、全体脳模型の作成については検討中である。(2) 申請者らは、交通事故の受傷状況を有限要素脳モデルで計算上再現し実所見と比較検討することで有限要素脳モデルの精度を向上させていく取り組みを行っている。新鮮な摘出脳腫瘍組織においてヤング率や粘弾性を測定して組織構築や病理学的変化と対比させ、また術前後の MRI 画像から定量化した脳の変位・変形を FEM 脳モデルへ反映してデータベース化する準備を開始した。

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 4 件)

- ① Shigeto Hayashi、Atsushi Sakuma、Takashi Sasayama、Eiji Kohmura、Measurement of Glioma Viscoelasticity Using a Handheld Palpation Imitation Device、Proceedings of the ASME 2017 International Mechanical Engineering Congress and Exposition IMECE2017、査読有、3 巻、2017、V003T04A008、DOI:10.1115/IMECE2017-70835
- ② 松田健利、熊本悦子、西野孝、中井友昭、甲村英二、林成人、体位変換に伴う脳実質変位・変形解析のための解剖学的基準を用いた MR ボリュームデータ位置整合、システム制御情報学会研究発表講演会講演論文集、査読無、61 巻、2017、5p
- ③ 小寺賢、林成人、久保拓也、3D プリンターを用いた脳神経外科手術用トレーニングモデルの開発、成型加工、査読有、27 巻、2015、pp. 359-363
- ④ 小寺賢、林成人、最先端医療を支える脳神経外科手術トレーニングモデルの開発、トライボロジスト、査読有、60 巻、2015、pp. 765-770

[学会発表] (計 8 件)

- ① Shigeto Hayashi、Atsushi Sakuma、Takashi Sasayama、Eiji Kohmura、Measurement of Glioma Viscoelasticity Using a Handheld Palpation Imitation

Device、ASME 2017 International Mechanical Engineering Congress and Exposition、2017. 11. 8、タンパ（アメリカ）

- ② 林成人、松田健利、熊本悦子、京谷勉輔、中井友昭、篠山隆司、山下晴央、甲村英二、西野孝、体位変換に伴う脳内部の位置変化・変形のMRI解析、日本脳神経外科学会第76回学術総会、2017. 10. 14、名古屋（愛知県）
- ③ Kento Matsuda、Etsuko Kumamoto、Shigeto Hayashi、Katsusuke Kyotani、Takashi Nishino、Tomoaki Nakai、Eiji Kohmura、MR Volume Registration using Anatomical ‘Merkmal’ for Analysis of the Brain Shift Transformation in the Closed Cranium、The 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society、2017. 6. 13、済州島（韓国）
- ④ 松田健利、熊本悦子、林成人、西野孝、中井友昭、甲村英二、体位変換に伴う脳実質変位・変形解析のための解剖学的基準を用いたMRボリュームデータ位置整合、第61回システム制御情報学会研究発表講演会、2017. 5. 25、京都テルサ（京都府）
- ⑤ Shigeto Hayashi、Atsushi Sakuma、Takashi Sasayama、Kazuhiro Tanaka、Eiji Kohmura、The Measurement of Brain Tumor Visco-elasticity Using a Handy Device by Imitating Palpation、10th Australasian Biomechanics Conference、2016. 12. 4、メルボルン（オーストラリア）
- ⑥ 林成人、篠山隆司、佐久間淳、中井友昭、山下晴央、甲村英二、ハンディ押込試験システムを用いた脳実質粘弾性の測定、日本脳神経外科学会第75回学術総会、2016. 10. 1、福岡国際会議場（福岡県）
- ⑦ Shigeto Hayashi、Etsuko Kumamoto、Katsusuke Kyotani、Tomoaki Nakai、Takashi Nishino、Eiji Kohmura、Noninvasive Analysis of Brain Shift Transformation at Resting State Based on Magnetic Resonance Imaging、The 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society、2016. 8. 19、オーランド（アメリカ）
- ⑧ 林成人、中井友昭、篠山隆司、甲村英二、山下晴央、京谷勉輔、熊本悦子、西野孝、体位変換に伴う脳位置変化・変形のMRI解析、日本脳神経外科学会第74回学術総会、2015. 10. 15、ロイトン札幌（北海道）

〔図書〕（計 0 件）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 成人 (HAYASHI Shigeto)
神戸大学・医学研究科・医学研究員
研究者番号：00403262

(2) 研究分担者

熊本 悦子 (KUMAMOT Etsuko)
神戸大学・情報基盤センター・教授
研究者番号：00221383

(3) 研究分担者

甲村 英二 (KOHMURA Eiji)
神戸大学・医学研究科・教授
研究者番号：30225388

(4) 研究分担者

西野 孝 (NISHINO Takashi)
神戸大学・工学研究科・教授
研究者番号：40180624

(5) 研究分担者

中井 友昭 (NAKAI Tomoaki)
神戸大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：60596089

(6) 連携研究者

佐久間 淳 (SAKUMA Atsushi)
京都工芸繊維大学・繊維学系・教授
研究者番号：60274180

(7) 連携研究者

篠山 隆司 (SASAYAMA Takashi)
神戸大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：10379399

(8) 研究協力者

久保 拓也 (KUBO Takuya)

(9) 研究協力者

京谷 勉輔 (KYOTANI Katsusuke)