

令和元年6月21日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10318

研究課題名(和文) 肝臓におけるリンを用いたMRスペクトロスコピーの確立とその臨床的有用性の検討

研究課題名(英文) Evaluation of hepatic 31P MR Spectroscopy : Clinical feasibility and usefulness

研究代表者

磯田 裕義 (ISODA, HIROYOSHI)

京都大学・医学研究科・特定教授

研究者番号：20309214

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：肝実質の³¹P MRスペクトロスコピーを、糖尿病治療食での食事療法直前と食事療法開始1週間後の2回撮像した。肝臓の糖代謝に半定量的に評価する方法として、 γ -ATPの信号強度と全Pスペクトルの信号強度の比(γ -ATP比)が最も適していた。食事療法が奏功しなかった群に比して、食事療法が奏功した患者群では、食事療法開始1週間後の γ -ATP比がより上昇した。本研究では撮像体位を含めた³¹P MRスペクトロスコピーの至適撮像条件を確立することができた。さらに臨床例での検討から、肝臓の糖代謝の変化を評価する方法として、³¹Pを用いたMRスペクトロスコピーが有用であると思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

³¹Pを用いたMRスペクトロスコピーで、肝臓内のATP、ホスホモノエステルとホスホジエステルを糖尿病患者で直接測定し、糖代謝及び細胞膜のリン脂質代謝の変化を詳細に評価した報告はこれまでになかった。肝臓における³¹P MRスペクトロスコピーの研究報告自体が少なく、本研究では撮像条件の検討も1から始めないといけなかったが、撮像体位を含めた³¹P MRスペクトロスコピーの至適撮像条件を確立することができた。さらに臨床例での検討から、肝臓の糖代謝及び細胞膜のリン脂質代謝の変化を評価する方法として、³¹Pを用いたMRスペクトロスコピーが有用であると思われた。

研究成果の概要(英文)：Phosphorus magnetic resonance spectroscopy (31P-MRS) can provide useful information about phosphorus metabolism in various human tissues, but reports on physiological changes in the liver are lacking. We assessed phosphorus metabolites in the liver by 31P-MRS using three-dimensional chemical-shift imaging (3D-CSI). Healthy volunteers were assessed by 31P-MRS using 3D-CSI on a 3T MRI. The ratio of the peak area: total phosphorus signal was calculated, and significant changes in γ -ATP were evaluated. In the of γ -ATP, a significant increase was observed after diet. 31P-MRS with 3D-CSI can assess the major phosphorus metabolites in the liver and capture changes in their levels. This method is not burdensome, non-invasive, and can provide new information.

研究分野：画像診断

キーワード：MRスペクトロスコピー 肝臓 糖代謝

1. 研究開始当初の背景

肝臓は糖代謝において、中心的な役割を果たしている臓器のひとつである。エネルギーの過剰摂取は肥満・インスリン抵抗性を惹起し、2型糖尿病発症の誘因となる。過剰摂取されたグルコースは肝臓において、エネルギー減として貯蔵される。2型糖尿病の肝臓では、インスリン抵抗性を基盤に糖新生が亢進し、空腹時高血糖の惹起因子になると考えられている。肝臓における糖代謝の変化を *in vivo* で評価することは、インスリン抵抗性を解明する上で重要であり、評価方法として、肝臓のメタボローム、インスリンシグナルの解析が施行されることが多い。ただこれだけでは詳細な評価が困難で、肝臓における糖代謝の変化を直接測定する方法を確立することが望まれている。糖代謝の変化を直接測定する方法として、 ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーによるミトコンドリアの酸化リン酸化活性の測定が有用であることが報告されている。 ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーでは、ミトコンドリア機能障害の程度が評価可能で、骨格筋で臨床応用されている。以前より MRI で MR スペクトロスコピーを用いた肝臓における糖代謝の研究はなされており、 ^1H を用いた MR スペクトロスコピーの臨床的有用性を検討した報告がみられるようになってきた。 ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーも糖代謝の研究に利用されており、 ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーでは ATP が測定可能で、ADP は直接測定できないものの、 ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーで測定可能な無機リンとホスホクレアチンから推量可能である。 ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーではさらに、糖代謝と密接に関連する細胞膜のリン脂質代謝で重要な役割を担っているホスホモノエステルとホスホジエステルも測定可能である。このように ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーは糖代謝の変化を直接測定する方法として有望で、肝臓での臨床応用も期待されている。しかし、 ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーは骨格筋での臨床応用はみられるものの、 ^{31}P の信号が弱いこと、上腹部は動きによるデータ収集不良の問題がなることから、これまで肝臓における ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーの報告はほとんどない。最近、高磁場装置に対応するコイル等のハードの進歩及び撮像方法の開発により、肝臓の MR スペクトロスコピーの精度が向上してきている。さらに ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーに対応できる撮像シークエンスや呼吸同期法も開発されており、肝臓における ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーの精度向上も期待される。糖尿病病態を再現したモデルマウスや糖尿病患者で、肝臓における糖代謝の変化をさまざまな方法で検討した報告はいくつかあるが、 ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーで、肝臓内の ATP、ホスホモノエステルとホスホジエステルをモデルマウスや糖尿病患者で直接測定し、糖代謝及び細胞膜のリン脂質代謝の変化を詳細に評価した報告はこれまでになかった。

2. 研究の目的

2型糖尿病患者において、肝臓の糖代謝を評価することは、インスリン抵抗性を解明する上で重要であり、肝臓における糖代謝の変化を直接測定する方法を確立することが望まれている。 ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーは、糖代謝に関連する ATP や細胞膜のリン脂質代謝で重要な役割を担っているホスホモノエステルとホスホジエステルが測定可能で、糖代謝の変化を直接測定する方法として有望である。最近、高磁場装置に対応するコイル等のハードの進歩により、MR スペクトロスコピーの精度が向上し、 ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーに対応できる撮像シークエンスや呼吸同期法も開発されており、肝臓における ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーの精度向上も期待される。本研究の目的は、 ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーが、肝臓における糖代謝の変化を直接測定する検査となり得るかどうかを明らかにし、その臨床的有用性を糖尿病患者にて検討することである。

3. 研究の方法

肝臓における ^{31}P MR スペクトロスコピーの至適撮像条件を検討することは確立していない。そこでまず 3T MR 装置を用いて、男女健常ボランティアに対し ^{31}P MR スペクトロスコピーをいくつかの条件で撮像、その画質を評価した。高磁場装置に対応する ^{31}P MR スペクトロスコピー用のコイルを使用し、呼吸同期法をはじめとする複数の撮像方法を試みた。得られた肝臓内の ATP、ホスホモノエステルとホスホジエステル等のスペクトルを ^{31}P MR スペクトロスコピー専用のソフトで解析した。

次に最適なポジショニングについて検討した。撮像には、シーメンス社製 3T MRI 装置、 $^{31}\text{P}/^1\text{H}$ loop RF coil (12 cm 径、高島製作所) を使用した。同一ボランティアを対象に仰臥位、腹臥位、右側臥位にて撮像し、ATP スペクトルピークの比較を行った。

続いて、糖尿病患者における ^{31}P を用いた肝臓 MR スペクトロスコピーの臨床的有用性の検討を開始した。同意を得られた糖尿病患者に対し、上記の検討で確立した至適撮像条件で ^{31}P を用いた肝臓 MR スペクトロスコピーを、糖尿病治療食での食事療法直前と食事療法開始 1 週間後の 2 回撮像した。撮像には、シーメンス社製 3T MRI 装置、 $^{31}\text{P}/^1\text{H}$ loop RF coil (12 cm 径、高島製作所) を使用した。安定して良好なスペクトルが得られる右側臥位にて撮像し、ATP スペクトルピークの比較を行った。直接測定した肝臓内の ATP 等のスペクトルデータを ^{31}P MR スペクトロスコピー専用のソフトで解析した。

4. 研究成果

肝臓における ^{31}P MR スペクトロスコピーの至適撮像条件を検討することは確立していない。そこでまず 3T MR 装置における至適撮像条件を検討した。その結果、(1) ^{31}P 3D 化学シフト画像シーケンスおよび調整された RF 照射パワーを用いて、ヒト肝臓の ^{31}P スペクトルを腹筋からの信号の混入を抑えて取得することが確認できたこと、(2) ただ肝臓の ^{31}P スペクトルを腹筋からの信号の混入を抑えて取得するには、 $12 \times 12 \times 12$ 分割以上の空間分解能が必要で、定量評価を見据えると、さらに空間分解能を有する画像が望ましいが、撮像時間が 30 分以上になること、(3) TR を 1 秒に設定した撮像プロトコルは、検査時間の短縮には有用であるが、T1 時間の長い代謝物 (例えばグリセロホスホエタノールアミン) の検出には適していないであろうこと、(4) 現在使用している ^{31}P MR スペクトロスコピー用のコイルは、体表近傍の肝実質の ^{31}P スペクトルは十分とれるものの、肝臓深部ではノイズが目立つことが判明した。

最適なポジショニングについての検討では、ATP のスペクトルピークは、右側臥位、腹臥位、仰臥位の順で良好な結果が得られた。右側臥位では安定して良好なスペクトルが得られた。腹臥位では、半数で良好なスペクトルを取得できたが、半数では肝臓-コイル間の距離が広く、信号強度の低下が確認された。仰臥位では、スペクトルの信号強度が低い結果となった。仰臥位では、腹壁の動きが原因で良好なスペクトルが取得できなかったと考えられる。腹臥位と右側臥位では、腹壁の動きを抑制できるため、仰臥位と比較し、良好なスペクトルの取得が可能であったと考えられる。しかし、腹臥位では検査中の被験者負担が大きく、皮下脂肪が多い場合や腹直筋が発達した場合に、肝臓-コイル間距離が広がり、信号強度低下がみられた。良好なヒト肝臓 ^{31}P スペクトルを取得するために右側臥位が最も適したポジショニングと考えられた。

糖尿病患者における ^{31}P を用いた肝臓 MR スペクトロスコピーの臨床的有用性の検討では、複数のスペクトルデータから肝臓の糖代謝及びリン脂質代謝に半定量的に評価する方法として、 $-\text{ATP}$ の信号強度と全 P スペクトルの信号強度の比 ($-\text{ATP}$ 比) が最も適していた。食事療法が奏功しなかった群に比して、食事療法が奏功した患者群では、食事療法開始 1 週間後の $-\text{ATP}$ 比がより上昇した。肝臓の糖代謝及びリン脂質代謝の改善により、 $-\text{ATP}$ の消費が減少したため、結果として $-\text{ATP}$ 比がより上昇したと考えられた。肝臓における ^{31}P MR スペクトロスコピーの研究報告は少なく、本研究では撮像条件の検討も 1 から始めないといけなかったが、撮像体位を含めた ^{31}P MR スペクトロスコピーの至適撮像条件を確立することができた。さらに臨床例での検討から、肝臓の糖代謝及び細胞膜のリン脂質代謝の変化を評価する方法として、 ^{31}P を用いた MR スペクトロスコピーが有用であると思われた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

- Kawahara S, Isoda H, Fujimoto K, Shimizu H, Furuta A, Arizono S, Ohno T, Yamashita R, Ono A, Togashi K. Additional benefit of computed diffusion-weighted imaging for detection of hepatic metastases at 1.5 T. **Clin Imaging** 40:481-485,2016.
- Tsurusaki M, Sofue K, Isoda H, Okada M, Kitajima K, Murakami T. Comparison of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography with histopathological examinations for the identification of hepatocellular carcinoma: a multicenter phase III study. **Journal of Gastroenterology** 51:71-79,2016.
- Ohno T, Isoda H, Furuta A, Arizono S, Yamashita R, Ono A, Togashi K. Usefulness of breath-hold inversion recovery-prepared T1-weighted two-dimensional gradient echo sequence for detection of hepatocellular carcinoma in Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging. **Clin Imaging** 40:997-1003,2016.
- Okada M, Murakami T, Kuwatsuru R, Nakamura Y, Isoda H, Goshima S, Hanaoka R, Haradome H, Shinagawa Y, Kitao A, Fujinaga Y, Marugami N, Yuki M, Ichikawa T, Higaki A, Hori M, Fujii S, Matsui O. Biochemical and clinical predictive approach and time-point analysis for liver enhancement at hepatobiliary-phase on Gd-EOB-DTPA-enhanced-MRI: A multicenter study. **Radiology** 281:474-483,2016.
- Isoda H, Furuta A, Ohno T, Togashi K. Non-contrast-enhanced MR hepatic arteriography with time-spatial labeling inversion pulses: comparison of imaging with flow-in and modified flow-out methods. **Acta Radiol.** 58:786-791,2017.
- Yamashita R, Isoda H, Arizono S, Furuta A, Ohno T, Ono A, Murata K, Togashi K. Selective visualization of pelvic splanchnic nerve and pelvic plexus using readout-segmented echo-planar diffusion-weighted magnetic resonance neurography: A preliminary study in healthy male volunteers. **Eur. J Radiology** 86:52-57,2017.
- Yamashita R, Isoda H, Arizono S, Ono A, Onishi N, Furuta A, Togashi K. Non-Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Venography using Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo in the Preoperative Evaluation of Living Liver Donor Candidates: Comparison with Conventional Computed Tomography Venography. **Eur. J Radiology** 90:89-96, 2017.
- Ono A, Arizono S, Fujimoto K, Akasaka T, Yamashita R, Furuta A, Isoda H, Togashi K.

Non-contrast-enhanced 3D MR portography within a breath-hold using compressed sensing acceleration: A prospective non inferiority study. **Magn Reson Imaging** 43:42-47,2017.

Furuta A, Isoda H, Ohno T, Ono A, Yamashita R, Arizono S, Kido A, Sakashita N, Togashi K. Left Gastric Vein Visualization with Hepatopetal Flow Information in Healthy Subjects Using Non-Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography with Balanced Steady-State Free-Precession Sequence and Time-Spatial Labeling Inversion Pulse. **Korean Journal of Radiology** 19:32-39,2018.

〔学会発表〕(計 9 件)

Furuta A, Isoda H, Kohno S, Ono A, Imamine R, Yamashita R, Arizono S, Kido A, Sakashita N, Togashi K. Phase Contrast Magnetic Resonance Imaging using Non-contrast-enhanced Magnetic Resonance Angiography with Balanced Steady-State Free-Precession Sequence and Time-Spatial Labeling Inversion Pulse: Measuring Left Gastric Vein Flow Velocity to Predict Esophageal Varices Development and Rupture. ISMRM 25th Annual Scientific Meeting & Exhibition. Honolulu, USA, April 2017

Kurata Y, Nishio M, Fujimoto K, Yakami M, Kido A, Isoda H, Togashi K. Automatic segmentation of uterus with malignant tumor on MRI using U-net. 32th International Congress and Exhibition, Berlin, Germany, June, 2018

Tokunaga K, Arizono S, Fujimoto K, Okada T, Murata K, Isoda H, Togashi K. Three-dimensional visualization of the normal human perirectal muscle with diffusion tensor imaging (DTI). 26th ISMRM, Paris, France, June 2018.

Sato T, Isoda H, Arizono S, Furuta A, Shimizu H, Kawahara S, Togashi K. In vivo ³¹P magnetic resonance spectroscopy of human parotid gland. 26th ISMRM, Paris, France, June 2018.

磯田裕義、栗林秀人、朝比奈俊、村田勝俊、中神龍太郎、川畑義彦、富樫かおり. ³¹P MRS 計測の肝臓 3T MRI 臨床検査への導入. 第 44 回日本磁気共鳴医学会、大宮、2016 年 9 月
大野亜矢子、有蘭茂樹、藤本晃司、赤坂太、山下力也、古田昭寛、磯田裕義、富樫かおり
圧縮センシングを用いた息止め非造影 3D MR portography の診断受容性評価 第 76 回日本
医学放射線学会総会. 横浜、2017 年 4 月.

徳永幸史、有蘭茂樹、磯田裕義、清水大功、富樫かおり 随伴性膵炎を伴う膵臓癌に関する MRI 拡散強調計算画像の有用性 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会、宇都宮、2017 年 9 月
磯田裕義、中神龍太郎、藤田義人、池田香織、今井宏彦、栗林秀人 3T MRI を用いたヒト
肝臓 ³¹P MR Spectroscopy におけるポジショニング最適化の検討 第 45 回日本磁気共鳴医
学会大会、宇都宮、2017 年 9 月

中井浩嗣、磯田裕義、大野亜矢子、有蘭茂樹、富樫かおり 圧縮センシングを用いた息止
め 3D MRC における k 空間収集率の画質に対する影響 第 46 回日本磁気共鳴医学会大会、
金沢、2018 年 9 月

〔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〕なし

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。