

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12590

研究課題名（和文）MRIを用いた脳脊髄液成分の非侵襲的分析法の確立

研究課題名（英文）Noninvasive analysis of the cerebrospinal fluid composition by MRI

研究代表者

Tha KhinKhin (THA, KHIN KHIN)

北海道大学・医学研究院・准教授

研究者番号：20451445

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：脳脊髄液成分の変化は中枢神経系の機能や異常を反映するため、髄腔穿刺にて採取された脳脊髄液の成分分析は様々な中枢神経疾患の診断や治療効果判定に欠かせない検査となっている。本研究は、MRIを用いて脳脊髄液成分を分析し、脳脊髄液の非侵襲的分析システムの可能性について検討することを目的とした。

脳脊髄液成分分析における導電率及び化学交換緩和移動イメージングの感度検証、脳脊髄液成分分析のための導電率及び化学交換緩和移動イメージングの最適化、臨床研究、を行った。MRIによる導電率及び化学交換緩和移動イメージング指標は脳脊髄液の蛋白濃度や細胞数と相関しており、脳脊髄液成分の非侵襲的評価に有用な可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳脊髄液成分の評価は様々な中枢神経疾患の診断や治療効果判定に欠かせない検査であるため、現在髄腔穿刺にて採取された脳脊髄液を科学的に分析し、評価されている。しかし、この検査は侵襲的であり、低髄液圧症候群やなどを伴う可能性があるため、より侵襲性の低い検査法の開発が望まれている。本研究にて、MRIによる導電率及び化学交換緩和移動イメージング指標は脳脊髄液の蛋白濃度や細胞数の非侵襲的予測に有用な可能性があることが判明された。この結果は、脳脊髄液の蛋白濃度や細胞数の予測にMRIを応用できる可能性を示す。また、今後、MRIを用いた脳脊髄液の非侵襲的成分分析システム開発につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Since changes in the cerebrospinal fluid (CSF) composition reflect the function and abnormalities of the central nervous system (CNS), biochemical analysis of CSF collected by lumbar puncture forms an essential investigation for diagnosing various CNS diseases and determining the effectiveness of treatment. This study aimed to analyze the CSF composition using MRI and investigate the possibility of establishing a noninvasive CSF analysis system. The sensitivity of electrical conductivity and chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging for CSF analysis was tested, and the corresponding scan and image processing parameters were optimized. Finally, the performance was tested using clinical studies. The electrical conductivity and CEST imaging index, derived by MRI, correlated with CSF protein concentration and cell count, suggesting potential usefulness in the noninvasive assessment of CSF biochemical composition.

研究分野：放射線医学

キーワード：導電率 脳脊髄液 化学交換緩和移動イメージング

1. 研究開始当初の背景

脳脊髄液成分の変化は中枢神経系の機能や異常を反映するため、髄腔穿刺にて採取された脳脊髄液の成分分析は様々な中枢神経疾患の診断や治療効果判定に欠かせない検査となっている。しかし、この検査は侵襲的で低髄液圧症や脊髄損傷、感染などのリスクがある。よって、脳脊髄液成分を非侵襲的に分析できる技術の開発が望まれている。導電率は電気の通り易さの指標で、各生体内物質のプロパティでもある。導電率はたんに濃度や電解質量を反映しているため、MRI を用いた導電率イメージングを用いることで脳脊髄液の電解質や蛋白の定量化が期待できる。本研究では我々がこれまで行ってきた導電率イメージング研究成果を生かし、MRI を用いた脳脊髄液の非侵襲的分析システムの確立を目指した。

2. 研究の目的

本研究は MRI を用いた脳脊髄液の非侵襲的分析システムの確立を目的とした。

3. 研究の方法

- (1) まず、脳脊髄液成分分析における導電率及び化学交換緩和移動イメージングの感度検証を行った。髄液穿刺にて取得した人の脳脊髄液サンプルの *ex vivo* 導電率及び化学交換緩和移動イメージングを行い、それぞれの方法から得られた画像指標と化学的分析によるナトリウムイオン量や蛋白濃度、比重、pH、細胞数、ブドウ糖量などとの相関について検討した。
- (2) 次に、脳脊髄液成分分析のための導電率及び化学交換緩和移動イメージングの最適化を行った。脳脊髄液は循環しているため、得られた MRI 画像信号強度にムラが生じ得る。脳脊髄液の信号を高精度に得るためには、撮像方法や撮像条件の改良・最適化が必要である。本研究では、健常人被験者を用いて撮像条件の改良・最適化について検討した。
- (3) 最後に、臨床研究を行った。上記改良・最適化した撮像条件を用いて、髄液穿刺を予定した患者の導電率及び化学交換緩和移動イメージングを行い、導電率及び化学交換緩和移動イメージング指標を抽出した。得られた画像指標と化学的分析によるナトリウムイオン量や蛋白濃度、比重、pH、細胞数、ブドウ糖量などとの相関について検討した。

4. 研究成果

- (1) 脳脊髄液成分分析における導電率及び化学交換緩和移動イメージングの感度検証では、導電率及び化学交換緩和移動イメージングによる画像指標は、蛋白濃度、比重、pH、細胞数との相関を示すことが明らかとなった(図1)。ブドウ糖濃度との相関は認めなかったが、取得した脳脊髄液検体のブドウ糖濃度のバラツキが小さかったためかもしれない。本研究成果を、令和3年5月15日~20日に行われる国際磁気共鳴医学会に発表した。

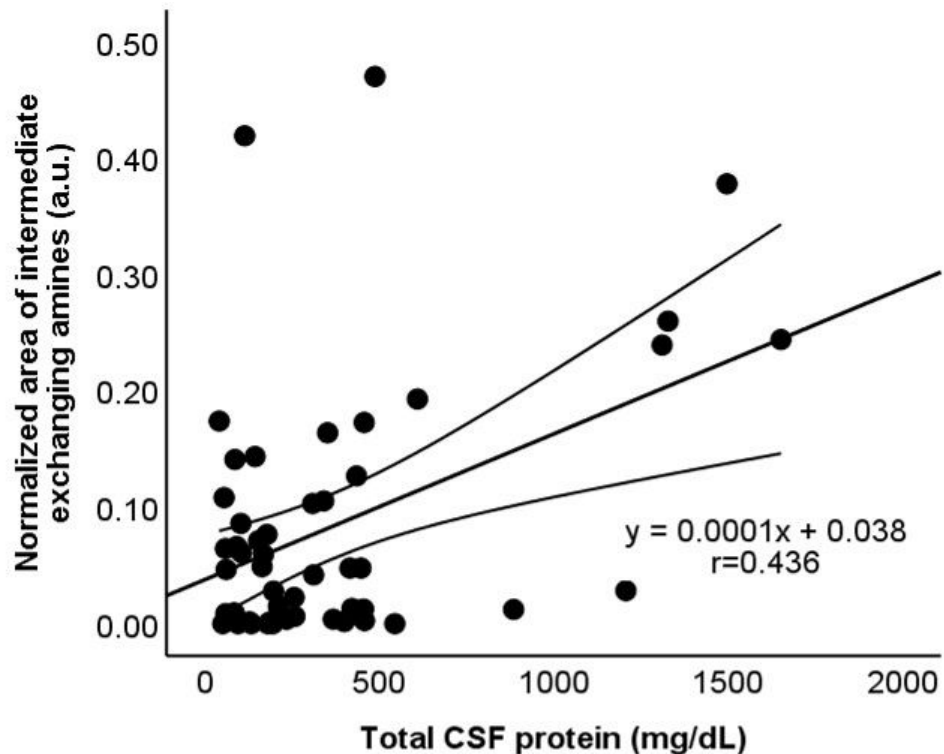


図1。化学交換緩和移動イメージングによる画像指標 (Intermediate amine) は脳脊髄液の蛋白濃度と正の相関を示す。

- (2) 脳脊髄液成分分析のための導電率及び化学交換緩和移動イメージングの最適化検討では、導電率イメージングにおいては3次元撮像法、化学交換緩和移動イメージングにおいては2次元撮像法にて再現性のある撮像が可能であった。また、脳室より脳溝内、仙椎レベルの硬膜嚢内、で再現性のより高い結果が得られた(図2,3)。今まで得られた研究成果を日本磁気共鳴医学会、国際MRI学会、北米放射線医学会で報告した。

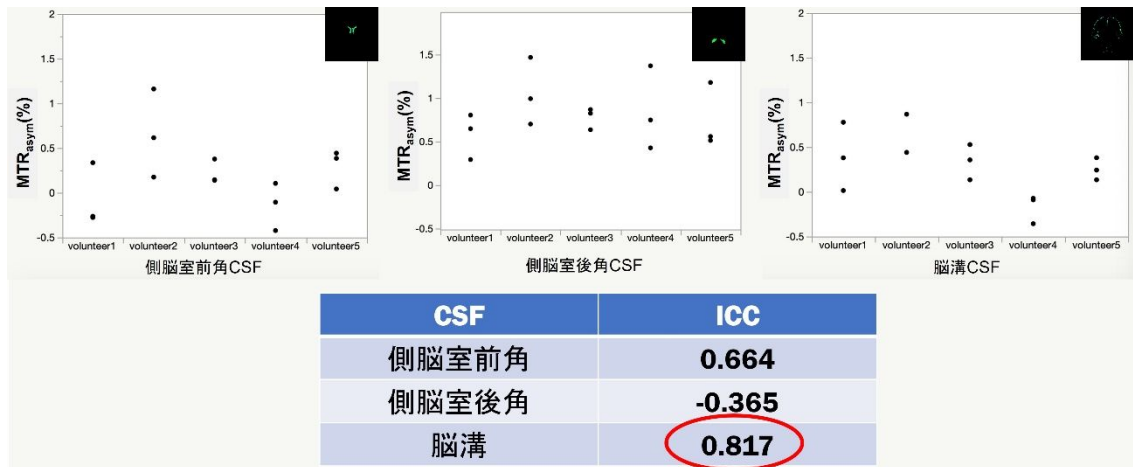


図2。化学交換緩和移動イメージングの再現性の検討結果。脳構内で測定された画像指標が脳室内より Intra-class Correlation Coefficient (ICC; 級内相関係数) が高く、再現性がより高い。

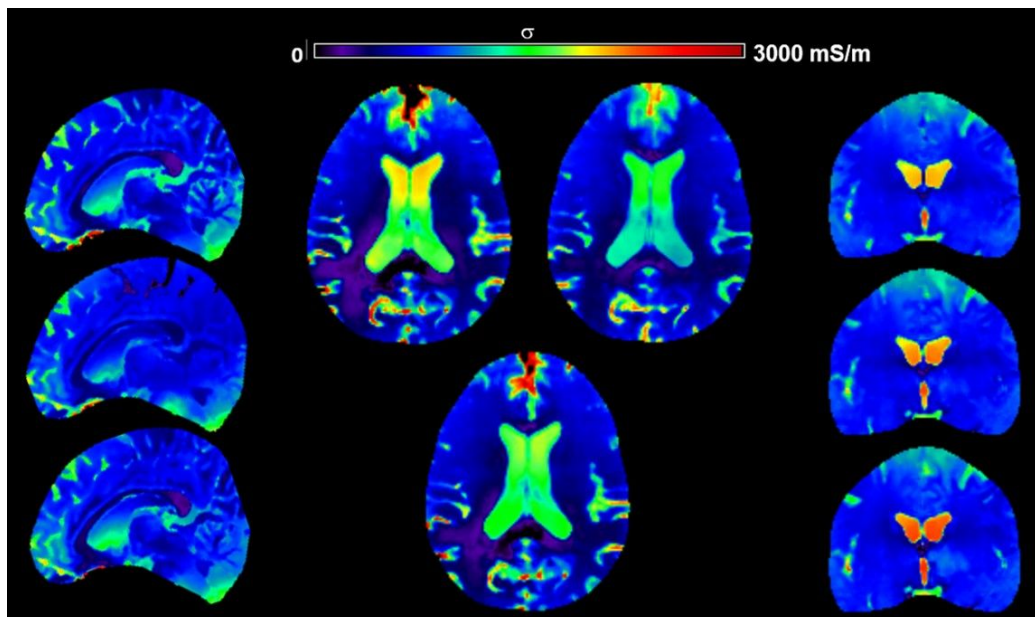


図3。導電率イメージングによる画像指標 (導電率) の再現性の検討結果。2次元撮像法より3次元撮像法で再現性が高い結果を示す。

- (3) 臨床研究では、導電率及び化学交換緩和移動イメージングの画像指標とは脳脊髄液内の蛋白濃度や細胞数と相関することがわかった (図4) 。脳脊髄液内の蛋白濃度や細胞数が高いほど、これら画像指標の値が高い。よって、導電率及び化学交換緩和移動イメージングの画像指標は脳脊髄液の蛋白濃度や細胞数の非侵襲的測定に有用な可能性があると考えられた。

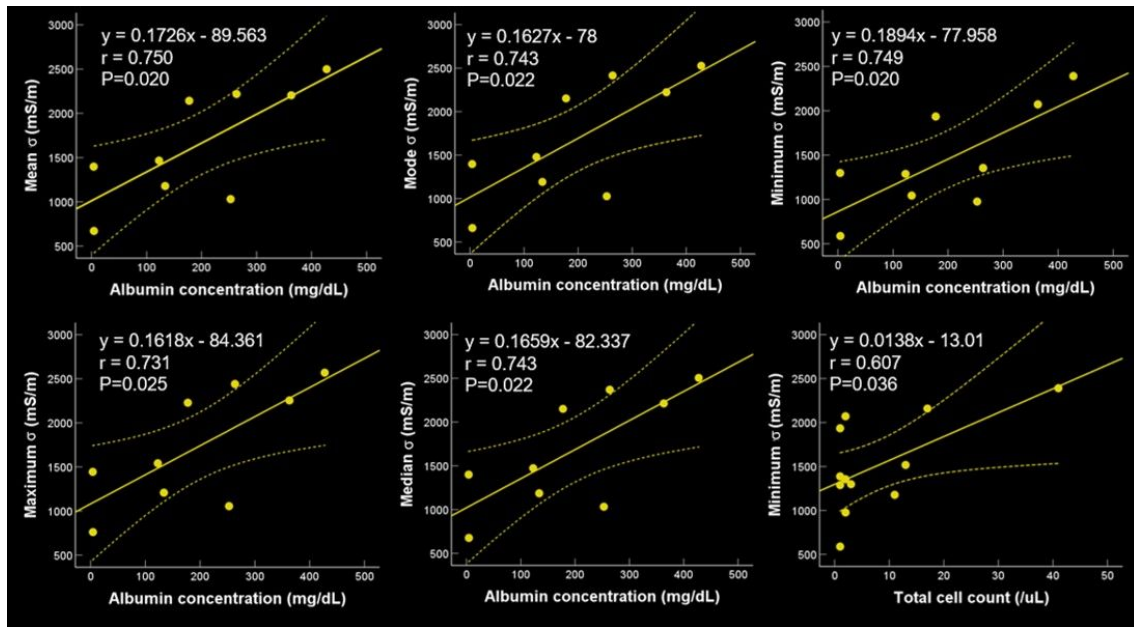


図4。導電率イメージングによる画像指標(導電率)は脳脊髄液の蛋白濃度や細胞数と正の相関を示す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tha KK, Kikuchi Y, Ishizaka K, Kamiyama T, Yoneyama M, Katscher U.	4. 巻 54
2. 論文標題 Higher Electrical Conductivity of Liver Parenchyma in Fibrotic Patients: Noninvasive Assessment by Electric Properties Tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Magn Reson Imaging.	6. 最初と最後の頁 1689-1691
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jmri.27701	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Tha KK, Katscher U, Li X, Hamaguchi H, Hyodoh H
2. 発表標題 Noninvasive Assessment of the Cerebrospinal Fluid and Its Composition by Electric Properties Tomography
3. 学会等名 The 49th Annual Meeting of the Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tha KK
2. 発表標題 Noninvasive Assessment of Tissue Electrical Conductivity: Potential Clinical Value
3. 学会等名 International Congress on MRI（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tha KK, Katscher U, Yabe I, Hyodoh H
2. 発表標題 Noninvasive Assessment Of The Cerebrospinal Fluid Composition By MRI: Does Electric Properties Tomography Have A Role?
3. 学会等名 The 107th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 タ キンキン、漆畑 勇太、兵頭 秀樹
2. 発表標題 Biochemical Composition of the Cerebrospinal Fluid: Probing by MRI
3. 学会等名 国際磁気共鳴医学会（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	兵頭 秀樹 (HYODOH HIDEKI) (30306154)	北海道大学・医学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	矢部 一郎 (YABE ICHIRO) (60372273)	北海道大学・医学研究院・教授 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
ドイツ	Philips research laboratories		