

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670532

研究課題名(和文) 化学交換飽和移動MRIを用いた化学交換速度の新規定量法の開発とpHの可視化

研究課題名(英文) Development of a new method for quantifying chemical exchange rate and visualizing pH using CEST MRI

研究代表者

村瀬 研也 (Murase, Kenya)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50157773

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：近年、化学交換飽和移動(CEST)現象を利用した核磁気共鳴撮像法(CEST MRI)が開発され、新たな分子イメージング手法として臨床応用が期待されている。本研究課題では、CEST MRIを用いた化学交換速度の新規定量法およびpHのイメージング法を開発し、提案法の精度や信頼性をコンピュータシミュレーションやファントムを用いた実験によって検証した。その結果、提案法は十分な精度と統計雑音に対する頑強性を有し、また従来法に比べて優れていることを見出した。更に、スピンロックパルスを用いることによって化学交換速度等の推定値の偏りを軽減できることが判明した。

研究成果の概要(英文)：Recently, magnetic resonance imaging (MRI) using chemical exchange saturation transfer (CEST) phenomenon (CEST MRI) was developed, and its clinical application is expected as a new molecular imaging technique. In this research project, we proposed a new method for quantifying the chemical exchange rate and for imaging pH using CEST MRI and investigated the precision and reliability of our proposed method by computer simulation and phantom experiments. As a result, we found that our method was superior to the conventional method in terms of the precision and the robustness against statistical noise. Furthermore, we found that the bias of the estimates of the parameters such as the chemical exchange rate can be reduced by using a spin-lock pulse.

研究分野：医用生体工学

キーワード：化学交換飽和移動 核磁気共鳴撮像法 pH コンピュータシミュレーション 化学交換速度

1. 研究開始当初の背景

近年、化学交換飽和移動 (CEST: Chemical Exchange Saturation Transfer) 現象を利用した核磁気共鳴撮像法 (CEST MRI) が開発され、新たな分子イメージング手法として臨床応用が期待されている。CEST MRI では、飽和 RF パルスを用いて標的プロトンの信号を選択的に飽和する。標的プロトンは一定の速度で周囲のバルク水のプロトンと化学交換している為、結果としてバルク水の信号が変化し、この信号変化を画像化することによって間接的に標的プロトンを検出する。現在は標的プロトンの共鳴周波数と水の共鳴周波数に対して対称な位置にあるオフセット周波数の RF パルスを照射して取得した画像の差分による検討が主である。一方、生体組織内に存在するプロトン供与体であるアミド基 (-NH) に含まれるプロトン (アミドプロトン) の化学交換速度は組織の水素イオン指数 (pH) に依存するため、この化学交換速度を定量化すれば生体組織内の pH を測定できる可能性がある。生体組織の pH 測定は、リンを用いた核磁気共鳴スペクトロメトリー (MRS) などが古くから試みられているが、研究レベルにとどまり、広く臨床に普及するまでには至っていない。pH は生体の恒常性維持に重要な因子であるため、CEST MRI で pH の定量・可視化が実現できれば臨床的にも大きなインパクトを与えるものと考えられる。しかし、CEST MRI を用いて化学交換速度や pH を高精度に定量化するためには、RF パルスの飽和効率や直接飽和 (化学交換によらず直接バルク水のプロトンが飽和する現象) の影響を補正する必要がある。最近、我々は化学交換を考慮した MRI の基本式であるブロッホ方程式を簡便かつ高速に解く方法を考案した [1]。したがって、我々の方法を使えば、直接飽和などの影響を分離して高精度に化学交換速度や pH の定量化が可能であると考えたのが本研究課題の着想に至った経緯である。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、化学交換飽和移動 (CEST) MRI を用いた化学交換速度の新規定量法および pH のイメージング法を開発し、本法の精度や信頼性をコンピュータシミュレーションやファントムを用いた実験によって検証する。また、スピンロックパルスを併用した新たな CEST 用パルスシーケンスを開発して、その有効性を評価する。更に、脳虚血モデルマウスや担がんマウスに本法を応用して脳組織や腫瘍組織内の化学交換速度や pH を定量・可視化し、リンを用いた核磁気共鳴スペクトロメトリーで測定した pH 等と比較検討することによって、本法の臨床応用の可能性や有用性を明らかにする。

3. 研究の方法

化学交換速度および pH の新規定量・可

視化法

図 1 に本研究課題で対象とする化学交換モデルを示す [2]。図 2 は化学交換速度の新規定量法の概略を示す。図 2 に示すように、アミドプロトンの共鳴周波数をもつ RF パルスの印加時間 (飽和時間) を変えて取得した水の信号強度と化学交換を考慮したブロッホ方程式を我々の考案した方法 [1] で解いて得た水の信号強度から、非線形最小 2 乗法を用いて化学交換速度 (k_{ws} と k_{sw}) とバルク水のプロトンの数に対する化学交換するアミドプロトンの数の比 (M_0^s/M_0^w) を推定する。なお、バルク水の縦緩和時間と横緩和時間は別途測定しておき、ブロッホ方程式の計算に使用する。推定精度が十分でない場合には、照射する飽和 RF パルスの印加時間だけでなく強度も変えて水の信号強度を測定する。なお、我々の方法では、ブロッホ方程式の解を行列の指数関数で表現し、行列の指数関数を「対角化」することにより解の高速化を図っている [1]。

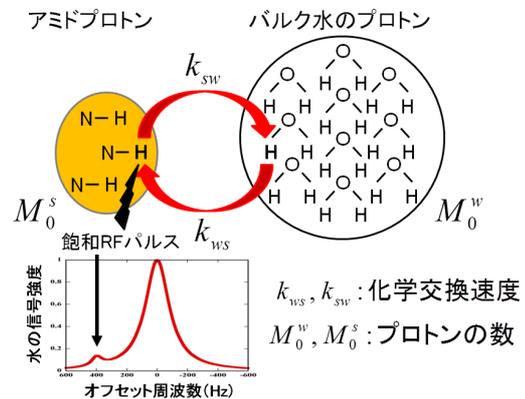


図 1: 化学交換飽和移動 (CEST) の原理とモデル



図 2: 化学交換速度の新規定量法

Sun らによれば、pH と化学交換速度 (k_{sw}) の関係は次式で与えられる [3]。

$$\text{pH} = \text{pK}_w + \log_{10} [(k_{sw} - k_0)/k_b]$$

ここで、 k_0 と k_b は定数 (26.8 と 3.4×10^6)、 pK_w は水のイオン積の常用対数 (11.2) を表す。したがって、化学交換速度 (k_{sw}) が分かれば上記の式から pH が推定出来ることになる。以上の計算を各画素毎に行い、結果を画像として表示すれば化学交換速度や pH が可視化できる。

平成25年度の計画

平成25年度は、化学交換速度の新規定量法、pHのイメージング法およびそれらのソフトウェアを開発し、精度や信頼性についてコンピュータシミュレーションやファントム実験によって検討する。更に、スピンロックパルスを併用したCEST用パルスシーケンスを新規に開発する[4]-[6]。

コンピュータシミュレーションによる検討では、まず化学交換速度、縦緩和や横緩和時間、RFパルスの周波数や強度を与えてブロッホ方程式を解き、各RFパルスの印加時間におけるバルク水の信号強度を計算する。更に、Rician分布した乱数を用いて信号強度に統計雑音を付加する[4]。このようにして作成した信号強度から化学交換速度を定量し、仮定した値と比較することによって提案法の精度や統計雑音に対する頑強性等を検討する。ファントム実験では、X線CT用造影剤であるIopamidol(イオパミロン)を用いる。なお、Iopamidolは3つのアミド基を有しているためCEST試薬として使用出来る[4]。種々のpHをもつようにIopamidolの溶液を調整してCESTMRIのデータを取得し、前述した方法でpHを定量化して実測値と比較する。更に、新規に開発したパルスシーケンスを用いて同様の検討を行い、スピンロックパルスを併用しない場合と比較して本パルスシーケンスの有効性を評価する。

平成26年度の計画

平成26年度は、脳虚血モデルマウスおよび担がんマウスを用いた動物実験を実施する。脳虚血モデルマウスは、C57BL/6Nマウスを用い、ナイロン糸を頸動脈から挿入し、中大脳動脈起始部を閉塞する方法で作成する。CESTMRIやMRSのデータ取得後、比較のためスピラベリング法を用いて脳血流画像を作成する。また、通常のT1、T2強調画像の他に、拡散強調画像を取得し、見かけの拡散係数(ADC)マップを作成する。CESTMRIのデータから提案法を用いて作成した化学交換速度やpHの画像とこれらの画像を比較検討する。

担がんマウスは、BALB/cマウスにマウス大腸がん細胞(Colon-26)を約 1×10^6 cells/mL播種して作成する。CESTMRIやMRSのデータ取得後、T1、T2、ADCマップに加えGd-DTPAによる造影画像を作成し、CESTMRIで得た化学交換速度やpHの画像と比較検討する。

なお、上記のファントム実験や脳虚血モデルマウスおよび担がんマウスを用いたCESTMRIのデータやT1、T2、拡散強調画像および造影画像データ等の取得には、大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻に現存する動物用MRI装置(バリアン社製、INOVA 400WB 9.4 T)を使用する。また、リンを用いた核磁気共鳴スペクトロメトリーによるpHの測定も同装置を用いて行う。

参考文献:

1) Murase K, et al. Numerical solutions to the time-dependent Bloch equations revisited. Magn Reson Imaging 2011; 29:126-131.

2) McMahon MT, et al. Quantifying exchange rates in chemical exchange saturation transfer agents using the saturation time and saturation power dependencies of the magnetization transfer effect on the magnetic resonance imaging signal (QUEST and QUESP). Magn Reson Med 2006; 55:836-847.

3) Sun PZ. Simplified quantification of labile proton concentration-weighted chemical exchange rate (k_{we}) with RF saturation time dependent ratiometric analysis (QUESTRA). Magn Reson Med 2012; 67:936-942.

4) 村瀬研也 他. 化学交換飽和移動(CEST)MRIを用いた化学交換率の定量法の検討. 第40回日本磁気共鳴医学会大会講演抄録集 2012; 32: 278.

5) Murase K, et al. A simple and fast method for solving the time-dependent Bloch equations in spin-locked chemical exchange saturation transfer (CESTRho) magnetic resonance imaging. Proc Intl Soc Magn Reson Med 2012; 20:4261.

6) Murase K. Behavior of the magnetization in spin-locking magnetic resonance imaging using numerical solutions to the time-dependent Bloch equations. Phys Med Biol 2012; 57:N481-N492.

4. 研究成果

化学交換速度の新規定量法、pHのイメージング法およびそれらのソフトウェアを開発し、精度や信頼性について主としてコンピュータシミュレーションによって検討した。コンピュータシミュレーションによる検討では、まず化学交換速度、縦緩和や横緩和時間、RFパルスの周波数や強度を与えてブロッホ方程式を解き、各RFパルスの印加時間におけるバルク水の信号強度を計算した。更に、統計雑音に対する頑強性を評価するためRician分布した乱数を用いて信号強度に統計雑音を付加した。このようにして作成した信号強度から化学交換速度を定量し、仮定した値と比較することによって提案法の精度や統計雑音に対する頑強性等を検討した。その結果、提案法は十分な精度と頑強性を有し、また従来法に比べて優れていることを見出した。また、スピンロックパルスを併用したCEST用パルスシーケンスを開発し、その有効性についてスピンロックパルスを併用しない場合と比較して検討した。図3と図4にスピンロックパルスを併用しない場合と併用した場合の巨視的磁化の軌跡を示す。これらの図が

ら分かるように、スピンロックパルスを用いることによって巨視的磁化の回転を抑制することができる。また、図5は化学交換速度(k_{ex})の推定値と仮定した値との平均2乗誤差(RMSE)と信号対雑音比(SNR)の関係をスピンロックパルスを用いた場合(●)と用いない場合(○)について示す。図6は両者の偏りの大きさ(Bias)とSNRとの関係を示す。図7はバルク水のプロトンの数に対する化学交換するアミドプロトンの数の比(M_0^s/M_0^w)の推定値と仮定した値との平均2乗誤差と信号対雑音比の関係を示す。なお、●はスピンロックパルスを用いた場合を示し、○はスピンロックパルスを用いない場合を示す。また、図8は M_0^s/M_0^w の推定値の仮定した値からの偏りと信号対雑音比の関係を示す。これらの結果から、スピンロックパルスを用いることによって M_0^s/M_0^w の推定精度を向上し、 k_{ex} や M_0^s/M_0^w の推定値の偏りを軽減できることが判明した。現在、これらの結果をまとめて投稿するため

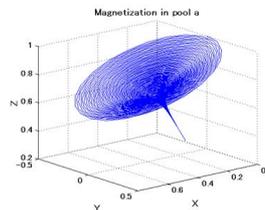


図3 スピンロックパルスを使用しない場合

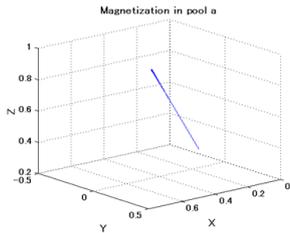


図4 スピンロックパルスを使用した場合

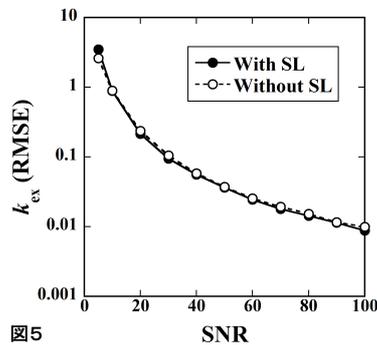


図5

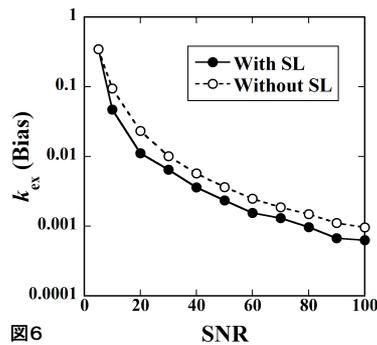


図6

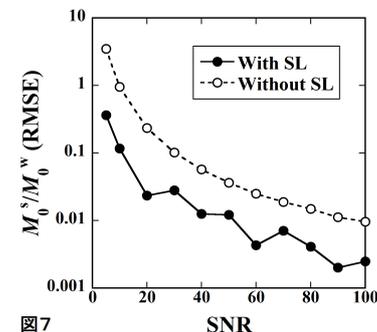


図7

の英語論文を執筆中である。実験的検証および動物実験に関しては現在データを蓄積中であり、十分な結果が得られ次第、英語論文にまとめて投稿する予定である。

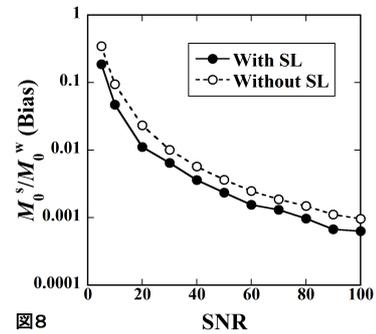


図8

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0件)

[学会発表](計1件)

丸山修紀、木村敦臣、上田淳平、齋藤茂芳、村瀬研也、温度感受性リポソームを用いた CEST MRI 用プローブによる化学シフトの制御に関する検討。第42回日本磁気共鳴医学会大会。平成26年9月18日~20日、京都

[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]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村瀬 研也 (MURASE, Kenya)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：50157773

(2) 研究分担者

吉岡 芳親 (YOSHIOKA, Yoshichika)
大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授
研究者番号：00174897

木村 敦臣 (KIMURA, Atsuomi)
大阪大学医学系研究科・准教授
研究者番号：70303972

(3) 研究協力者

高田 浩成 (TAKATA, Hiroshige)
武内 友紀 (TAKEUCHI, Yuki)
上田 淳平 (UEDA, Junpei)
笹原 希成 (SASAHARA, Hisato)
矢畑 勇武 (YABATA, Isamu)