

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461827

研究課題名(和文) CESTに基づく脳腫瘍のMR分子イメージング法の開発と臨床応用

研究課題名(英文) Development of CEST-based molecular MR imaging for brain tumors

研究代表者

梅尾 理 (TOGAO, Osamu)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：10452749

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：CESTイメージングの一種であるAmide Proton Transfer (APT) イメージングの臨床応用について、撮像法の開発、撮像シーケンスの最適化、再現性の検討、神経膠腫の悪性度評価の有用性についての検討を行った。撮像法としてパラレルトランスミットを用いた手法と3D FSE Dixon法を開発した。飽和時間の延長により神経膠腫におけるAPTコントラストの向上が得られた。神経膠腫のWHO gradeの上昇とともに有意なAPT信号の上昇が見られ、悪性度評価に有用と考えられた。造影MRI、拡散強調画像、灌流画像と診断能の比較を行い、APTイメージングはこれらの手法より高い診断能を示した。

研究成果の概要(英文)：Toward the clinical application of amide proton transfer (APT) imaging of brain tumors, we developed and optimized APT MR imaging sequences on a clinical MR scanner. We developed the parallel transmission based APT imaging and 3D fast spin echo Dixon method. With this sequence, we evaluated the effect of saturation pulse length on the APT contrast of brain tumors and found that APT contrast of glioma was increased with the length of saturation pulse. APT signal was increased with WHO grade of glioma. APT imaging showed better diagnostic performance in differentiating high-grade from low-grade gliomas compared to contrast enhanced imaging, diffusion-weighted imaging, and perfusion weighted imaging. APT imaging could be a non-invasive clinical tool for assessing brain tumors.

研究分野：神経放射線科学

キーワード：MRI 脳腫瘍 神経膠腫 CESTイメージング APTイメージング

1. 研究開始当初の背景

Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) イメージングはプロトン交換によるコントラストを利用した新しい画像法であり、MR の分子イメージングとして期待されている。内因性 CEST イメージングには近年様々な手法が開発、提案されているものの、いずれも確立された画像法とは言いがたい。今回の研究では内因性 CEST イメージングの一つである Amide proton transfer (APT) イメージングを採用した。本手法はまだ技術的問題点が多く、その信号の由来など未知の部分も多いが、その他の内因性 CEST イメージングと比べると技術的に比較的容易であり、臨床応用の可能性も見えつつある有望な方法である。APT イメージングは生体内に含まれる可動性タンパク・ペプチドに含まれるアミドプロトン(-NH)を画像化の対象とする。APT イメージングは脳腫瘍においてはグリオーマの悪性度診断や治療効果の評価における有用性が動物実験や限られた臨床例での報告があるのみであり、臨床応用は確立されていない。

2. 研究の目的

(1) 脳腫瘍を対象とした APT イメージング撮像法を開発し、撮像パラメータの最適化を行う。

(2) APT イメージングの脳腫瘍の質的診断や治療効果判定における有用性について評価する。

3. 研究の方法

(1) 脳腫瘍を対象とした APT イメージング撮像法の開発と撮像パラメータの最適化

飽和パルスのデザインと 飽和パルス持続時間：CEST イメージングでは、500 ms から数秒の長い飽和パルスを先行パルスとして用いる。これはプロトンの飽和を立ち上げかつ維持し、交換により移行したプロトンがバルク水に蓄積するために十分な時間を得るためである。原則的には飽和パルスが長いほどあるいは強度が高いほど CEST 効果は大きくなるが、specific absorption rate (SAR) と duty cycle の制約により、パルスの持続時間と強度が制限される。これを解消できる APT イメージング法の開発し、この手法を用いて飽和パルスの持続時間と APT コントラストの関係について評価した。

3D 撮像法の開発：2D TSE 法による APT イメージングは 1 スライス撮像であり、評価できる範囲は限られる。より広範囲な撮像を可能とする 3D Fast spin-echo (FSE)法によるパルスシーケンスの導入を行い、その定量性を従来の 2D TSE 法と比較した。

再現性の検討：脳腫瘍患者において別の日に 2 回の APT イメージング撮像を行い、その再現性を検討した。

2) APT イメージングの脳腫瘍の質的診断や治療効果判定における有用性の評価。

びまん性神経膠腫の患者に術前検査とし

て APT イメージングを行い、その術後の WHO grade と比較を行い、悪性度評価における有用性について検討した。

増強効果の乏しい神経膠腫の悪性度評価における有用性について造影 MRI、拡散強調画像、DSC 灌流画像との診断能の比較を行った。

4. 研究成果

(1) 脳腫瘍を対象とした APT イメージング撮像法の開発と撮像パラメータの最適化

飽和パルスのデザイン

APT のイメージングの撮像には Philips 3T MRI 装置 (Achieva 3.0 TX) を用いた。RF 送信はボディコイルから行うが、2 チャンネルの平行トランスミッションを使用した。MR スキャナー上の画像取得用ソフトウェアを改良し、飽和パルスの RF 持続時間の間に、2 つのトランスミッションチャンネルを交互に切り替えて使用できるようにしている(図 1)。これにより、画像化のための撮像法に関わらず、SAR や duty cycle の制限内で、任意の長い quasi-continuous の飽和パルスを照射することが可能となった。さらに 2 つのチャンネルから送信される RF パルスに特別な RF(B1)シミングを行うことで空間的に飽和パルスの B1 が均一となる。

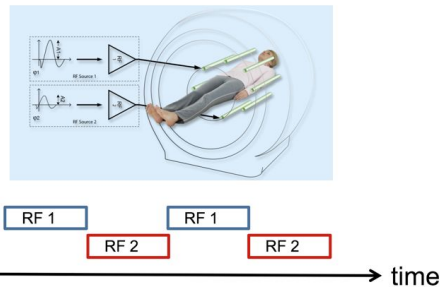


図 1. 平行トランスミッションを用いた飽和パルス 2 つの送信チャンネルを交互に作動することで、画像化の手法によらず、duty cycle や SAR の制限内で任意の長い飽和パルスを照射することが可能となる。

飽和パルスの持続時間の影響

卵白アルブミンのファントムにおいて飽和パルスの持続時間と CEST 効果の影響について調べた(図 2)。10%, 20%, 50%, 100%濃度のファントムのいずれにおいても飽和パルスが 0.2s から 3 秒まで延長するについて CEST 効果の増加が認められた。

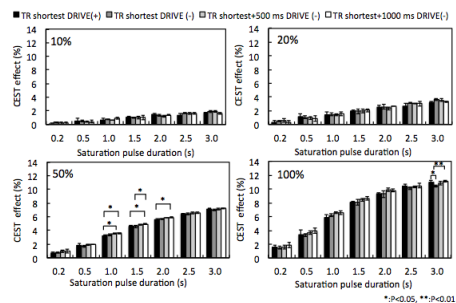


図 2 : 卵白アルブミンファントムにおける飽和パルスの持続時間と CEST 効果の影響

和時間の長さ と CEST 効果の関係。10%, 20%, 50%, 100%濃度のファントムのいずれにおいても飽和パルスが延長するにつれて CEST 効果の増加が認められた。

神経膠腫の患者において APT イメージングを行い、飽和パルスを 0.5, 1, 2 秒と変化させた。高悪性度神経膠腫の Z-スペクトルの非対称性( $MTR_{asym}$ )を示す(図 3)。飽和時間が長くなるほど 3.5 ppm での  $MTR_{asym}$  すなわち APT 信号が高くなっている。また正常組織は MT 効果の影響が大きいため、飽和時間の延長に従って  $MTR_{asym}$  は小さくなる。その結果コントラストは飽和パルス飽和時間が長くなるほど大きくなった。

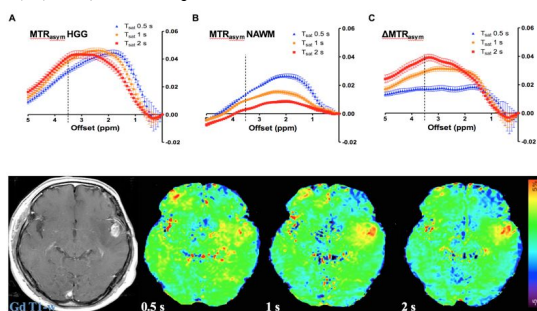


図 3 高悪性度神経膠腫における飽和パルスの長さ と  $MTR_{asym}$  の影響 高悪性度神経膠腫における  $MTR_{asym}$ (A)、正常白質の  $MTR_{asym}$ (B)、そのコントラスト(C) 飽和パルスが長いほど膠芽腫での  $MTR_{asym}$  は上昇し、正常白質の  $MTR_{asym}$  は低下、その結果コントラストは上昇した。下図は膠芽腫における APT 強調画像を示す。

3D 撮像法の開発: マルチスライス法として 3D FSE 法を用いた APT イメージングシーケンスを開発した(図 4)。この手法では +3.5ppm にて TE を 3 通り(0ms, 0.4ms, -0.4ms)変化させ Dixon 法による内因性の B0 マッピングを同時に取得できる。

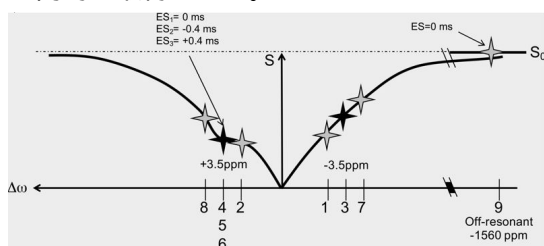


図 4 3D FSE Dixon 法による同時 B0 マッピング: TE を 3 通り(0ms, 0.4ms, -0.4ms)変化させ Dixon 法による内因性の B0 マッピングを同時に取得し、これにより B0 不均一性の補正を行う。

12 人の脳腫瘍患者において従来の 2D FSE 法と 3D FSE Dixon 法による APT 強調画像を比較し、その信号強度の比較を行った(図 5, 6)。腫瘍の信号の平均値および 90 パーセンタイル値ともに 2 つの手法で有意な相関と高い一

致度を認め、3D FSE Dixon 法の定量性が確認された。

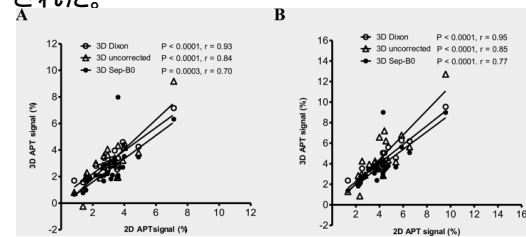


図 5 3D FSE Dixon 法の定量性 従来の 2D FSE と別個の B0 マップによる手法と比べ、3D FSE Dixon 法は腫瘍の APT 信号の平均値(A)、90 パーセンタイル信号値(B)とも有意な相関と高い一致度を示した。

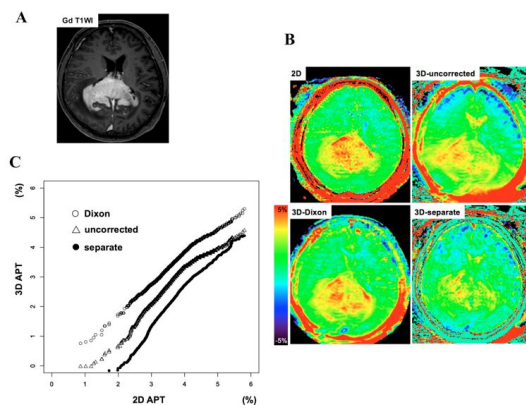


図 6 2D TSE 法と 3D FSE Dixon 法の比較 悪性リンパ腫の症例においてこの両者の画像は同等の画質および定量性を示した。腫瘍の APT 信号の平均値および 90 パーセンタイル値ともに 2 つ撮像法において有意な相関および高い一致度を認め、高い再現性が確認された

### 再現性の検討

13 人の神経膠腫の患者において別個の日に 2 回に分けて APT イメージングを撮像し、その再現性を調べた。腫瘍の APT 信号の平均値および 90 パーセンタイル値ともに 2 回の撮像において有意な相関( $R^2$  0.91 と 0.96)および高い一致度(ICC 0.95 と 0.97)を認め、高い再現性が確認された(図 7)。

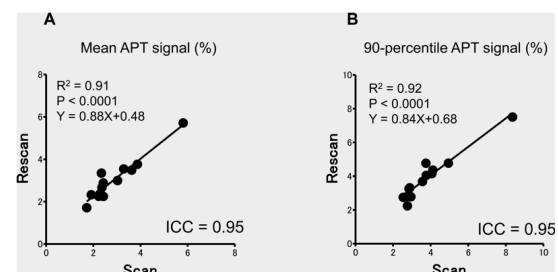


図 7 脳腫瘍における APT イメージングの再現性 腫瘍の APT 信号の平均値および 90 パーセンタイル値ともに 2 回の撮像において有意な相関および高い一致度を認め、高い再現性が確認された。

(2) APT イメージングの脳腫瘍の質的診断や治療効果判定における有用性についての

評価

神経膠腫の悪性度評価

グリオーマの術前症例にて APT イメージングを行い、術後の病理組織に基づく悪性度との比較検討を行った。対象はグリオーマ 36 例で、病理学的悪性度の内訳は WHO grade II 8 例、grade III 10 例、grade IV 18 例であった。腫瘍の充実部の APT 信号は、WHO Grade で  $2.1 \pm 0.4 \%$ 、Grade III では  $3.2 \pm 0.9 \%$ 、Grade IV では  $4.1 \pm 1.0 \%$  であり、グリオーマの悪性度が高いほど有意に APT 信号が上昇した(図 8)。腫瘍の APT 信号と腫瘍増殖能の病理学的指標である Ki-67 Labeling Index ( $P = 0.01$ ,  $R=0.43$ )および細胞密度 ( $P < 0.05$ ,  $R=0.38$ )の間に有意な正の相関が認められた。この悪性度の上昇による APT 信号の増加は、細胞密度の上昇による細胞質内タンパクの増加や間質に含まれるタンパク成分の増加などが原因として考えられた。図 9 に低悪性度、図 10 に高悪性度神経膠腫の例を示す。

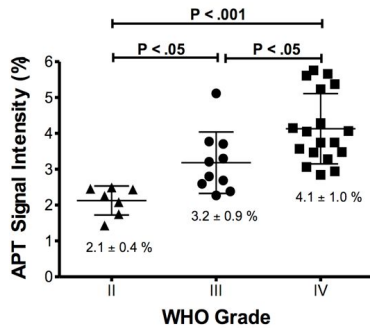


図 8 神経膠腫の WHO grade と APT 信号 WHO grade の高い神経膠腫にて有意に高い APT 信号が認められた。

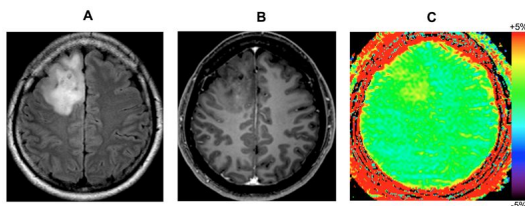


図 9 40 代女性 乏突起膠腫 (WHO grade II) 右前頭葉に FLAIR(A)で高信号を示す領域を認める。造影後 T1 強調像(B)では同部位にわずかな増強効果を認めるのみである。APT 強調像(C)では同部位の APT 信号は正常実質と比べて同等ないし軽度高値であり、著明な上昇は認めない。病理組織は WHO grade II の乏突起膠腫であった。

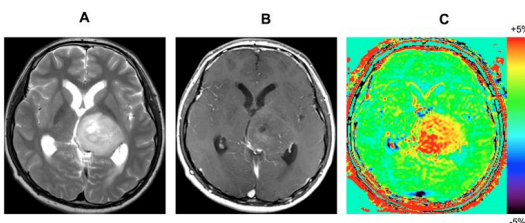


図 10 10 代男性 膠芽腫 (WHO grade IV)

左視床に T2 強調像(A)で高信号を示す領域を認める。造影後 T1 強調像(B)では同部位にほとんど増強効果は認めない。APT 強調像(C)では増強部位の APT 信号は高く、増強病変周囲にも高信号域が認められる。病理組織は膠芽腫(WHO Grade IV)であった。

増強効果の乏しい神経膠腫の悪性度評価における有用性についての造影 MRI、拡散強調画像、DSC 灌流画像との診断能の比較。一般にガドリニウム造影剤にて造影されるグリオーマは悪性度が高いことが知られているが、増強効果のない高悪性度グリオーマも多く、増強されない場合の悪性度の評価は難しい。増強効果のないグリオーマの悪性度の鑑別について APT イメージングが有用であるかどうかを検討した。対象はグリオーマ 34 例で、低悪性度 20 例、高悪性度 14 例であった。腫瘍の APT 信号は、低悪性度群で  $2.80 \pm 0.59\%$ 、高悪性度群では  $3.72 \pm 0.89\%$  で、グリオーマの悪性度が高いほど有意 ( $P = 0.001$ ) に APT 信号が上昇した(図 11)。一方灌流画像から得られる血液量や拡散強調画像から得られる ADC は両者の鑑別に有用ではなかった(図 12)。このように APT イメージングはグリオーマの悪性度評価において従来の画像では得られない情報を付加できる可能性を有している。

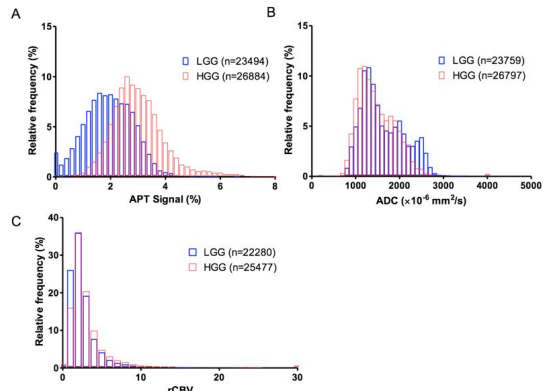


図 11 ヒストグラム解析:高悪性度神経膠腫は低悪性度神経膠腫に比べて高い APT 信号を示した (A)。一方、ADC 値および rCBV は両群の間で有意な差はなかった。

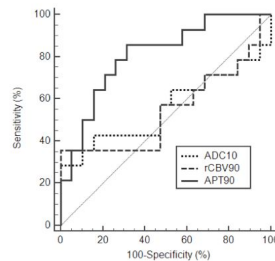


図 12 ROC 解析: APT90 パーセンタイル値は ADC10 パーセンタイル値および rCBV90 パーセンタイル値に比べて有意に高い AUC (APT90, 0.811; ADC10, 0.536; rCBV90, 0.545) を示した。

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

Wada T, Togao O, Tokunaga C, Funatsu R, Yamashita Y, Kobayashi K, Nakamura Y, Honda H.

Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer in human lumbar intervertebral discs: Effect of saturation pulse and relationship with low back pain.

J Magn Reson Imaging. 2017

Mar;45(3):863-871.

Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Keupp J, Yoshimoto K, Kuga D, Yoneyama M, Suzuki SO, Iwaki T, Takahashi M, Iihara K, Honda H.

Grading diffuse gliomas without intense contrast enhancement by amide proton transfer MR imaging: comparisons with diffusion- and perfusion-weighted imaging.

Eur Radiol. 2017 Feb;27(2):578-588.

Togao O, Keupp J, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Yoneyama M, Honda H.

Amide proton transfer imaging of brain tumors using a self-corrected 3D fast spin-echo Dixon method: Comparison with separate B0 correction.

Magn Reson Med. 2016 [Epub ahead of print]

Togao O, Hiwatashi A, Keupp J, Yamashita K, Kikuchi K, Yoshiura T, Yoneyama M, Kruskamp MJ, Sagiya K, Takahashi M, Honda H.

Amide Proton Transfer Imaging of Diffuse Gliomas: Effect of Saturation Pulse Length in Parallel Transmission-Based Technique. PLoS One 26;11(5):e0155925 May, . 2016

Takayama Y, Nishie A, Sugimoto M, Togao O, Asayama Y, Ishigami K, Ushijima Y, Okamoto D, Fujita N, Yokomizo A, Keupp J, Honda H.

Amide proton transfer (APT) magnetic resonance imaging of prostate cancer: comparison with Gleason scores.

MAGMA 29(4):671-9 Aug., 2016

Wada T, Togao O, Tokunaga C, Funatsu R, Kobayashi K, Nakamura Y.

Effect of the saturation pulse duration on chemical exchange saturation transfer in amide proton transfer MR imaging: a phantom study.

Radiol Phys Technol 9(1):15-21 Jan., 2016

Togao O, Hiwatashi A, Keupp J, Yamashita K, Kikuchi K, Yoshiura T, Suzuki Y, Kruskamp MJ, Sagiya K, Takahashi M, Honda H.

Scan-rescan reproducibility of parallel

transmission based amide proton transfer imaging of brain tumors.

J Magn Reson Imaging 42(5):1346-1353 Nov., 2015

Togao O, Yoshiura T, Keupp J, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Suzuki Y, Suzuki SO, Iwaki T, Hata N, Mizoguchi M, Yoshimoto K, Sagiya K, Takahashi M, Honda H

Amide proton transfer imaging of adult diffuse gliomas: correlation with histopathological grades. Neuro Oncol 16(3):441-8 Mar., 2014

[学会発表](計 13 件)

Neuro MR Expert Meeting 2017年2月19日 東京都

Clinical application of CEST/APT Imaging 九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学分野

榎尾 理

第10回 大分ラジオロジー・ミーティング 2017年2月10日 別府市

中枢神経診断における新たな MR シークエンス

の臨床応用: オンコロジー & 血流イメージング

九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学分野

榎尾 理

第100回 MR 研究会 2016年11月25日 福岡市

脳神経 MRI のトピックス: 脳腫瘍, 血管, 神経イメージング

榎尾 理

第44回日本磁気共鳴医学会大会 平成28年9月9~11日 大宮市

KSMRM Joint Session 2

Clinical application of CEST/APT Imaging Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Togao O

第44回日本磁気共鳴医学会大会 平成28年9月9~11日 大宮市

Readout RF パルスが脳腫瘍の amide proton transfer イメージングに及ぼす影響

九州大学病院 医療技術部 放射線部門 和田達弘、徳永千晶、山下泰生、小林幸次

九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学分野 榎尾 理

第44回日本磁気共鳴医学会大会 平成28年9月9~11日 大宮市

pH 強調 APT イメージングにおける飽和パルスの持続時間と強度の影響

九州大学病院 医療技術部 放射線部門 徳永千晶、和田達弘、山下泰生、小林幸次

九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学分野 榎尾 理

24th Scientific Meeting and Exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine

May 7- 13, 2016 Singapore  
Amide proton transfer (APT) imaging of brain tumors using a self-corrected 3D fast spin-echo Dixon method: comparison with separate B0 mapping

Togao O, Hiwatashi A, Keupp J, Yamashita K, Kikuchi K, Yoneyama M, Honda H.

24th Scientific Meeting and Exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, May 7- 13, 2016 Singapore

Philips ISMRM 2016 Gold Corporate Lunch Symposium

Advanced MR Sequences for Clinical Neuroradiology

Togao O

第43回日本磁気共鳴医学会大会 平成27年9月10~12日 東京都

ランチョンセミナー 6 Neuro 最新アプリケーション /MRI 最新技術開発動向

中枢神経 MRI 最新トピックス -オンコロジー、血流、神経イメージング-

九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学分野

梶尾 理

第43回日本磁気共鳴医学会大会 平成27年9月10~12日 東京都

3D fast spin-echo Dixon法を用いた脳腫瘍のamide proton transfer(APT)イメージング

九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学分野 梶尾 理、樋渡昭雄、山下孝二、菊地一史、本田 浩

フィリップスエレクトロニクスジャパン  
鈴木 由里子

Philips Research Jochen Keupp

第42回日本磁気共鳴医学会大会 平成26年9月18~20日 京都府

腰椎椎間板のglycosaminoglycan CESTにおける飽和パルスの印加時間が及ぼす影響

九州大学病院 医療技術部放射線部門 和田達弘、徳永 千晶、小林 幸次

九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学分野 梶尾 理

22th Scientific Meeting and Exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine

May 10-16, 2014 Milan, Italy

Scan-rescan reproducibility of parallel transmission based amide proton transfer imaging of brain tumors.

Togao O, Yoshiura T, Keupp J, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Suzuki Y, Sagiya K, Takahashi M, Honda H.

22th Scientific Meeting and Exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine

May 10-16, 2014 Milan, Italy

Amide proton transfer imaging in grading diffuse gliomas: comparison with contrast-enhanced and diffusion-weighted

MR imaging.

Togao O, Yoshiura T, Keupp J, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Suzuki Y, Sagiya K, Takahashi M, Honda H.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

梶尾 理 (TOGAO, Osamu)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 10452749

(2)研究分担者

樋渡 昭雄 (HIWATASHI, Akio)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 31444855

吉浦 敬 (YOSHIURA, Takashi)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号: 40322747

山下 孝二 (YAMASHITA, Koji)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 80546565

本田 浩 (HONDA, Hiroshi)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号: 90145433