

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月20日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K11073

研究課題名(和文)顎顔面部における可動性蛋白質/ペプチドの化学交換イメージングの検討

研究課題名(英文) Application of Amide proton transfer imaging to the orofacial region

研究代表者

筑井 徹 (Toru, Chikui)

九州大学・歯学研究院・准教授

研究者番号：10295090

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)：Amide proton transfer imaging(APTイメージング)を顎顔面部病変に応用した。次に拡散強調画像から得られるパラメーターとAPTイメージングから得られるパラメーター(MTR asym)を比較検討した。MTR asymに関しては、悪性腫瘍は良性腫瘍に比較し大きい傾向であったが、オーバーラップが大きかった。扁平上皮がんや悪性リンパ腫では、MTR asymと見かけの拡散係数(ADC)は負の相関を認め、細胞内でのタンパク、アミノ酸合成がMTR asymに反映されている事を示唆すると考えられた。一方、良性腫瘍では、そのような傾向は見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低分子タンパク質やペプチド(可動性蛋白質/ペプチド)は、代謝・生化学反応など、生体内で重要な役割を果たしており、画像化が望まれていたが、含有量の低さにより画像化できないでいた。可動性蛋白質/ペプチドと自由水との化学交換イメージングは、Amide proton transfer imaging(APTイメージング)と呼ばれ、タンパク含有量の指標とされるようになってきた。顎顔部にAPTイメージングにとりくみ、悪性腫瘍は良性腫瘍に比較しAPT大きい傾向であることは、重要な結果であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We applied amide proton transfer imaging (APT imaging) to the orofacial region. Subsequently, we compared the parameter by APT image (MTR asymmetry) and the parameters obtained by the diffusion-weighted image. The MTR asymmetry of the malignant tumors was likely to be higher than those of the benign tumors, however, there were some overlap between them. Both in squamous cell carcinoma and malignant lymphoma, there was positive correlation between MR asymmetry and the apparent diffusion coefficient (ADC), which suggest the MR asymmetry reflect the production of ATP in the cell. However, such tendency was not found in the benign tumor.

研究分野：歯科放射線

キーワード：化学交換 APTイメージング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

低分子タンパク質やペプチド(可動性蛋白質/ペプチド)は、代謝・生化学反応など、生体内で重要な役割を果たしており、画像化が望まれていたが、含有量の低さにより画像化できないでいた。しかし、高分子化合物の側鎖のプロトンと多量にある自由水のプロトンと化学交換を利用したイメージング (Chemical Exchange Saturation transfer imaging; CEST イメージング)が可能になってきた。その一つとして、可動性蛋白質/ペプチドと自由水との化学交換イメージングは、Amide proton transfer imaging(APT イメージング)と呼ばれ、タンパク含有量の指標とされる。この手法には、可動性蛋白質/ペプチドのプロトンを正確に飽和し、検出に十分な量の化学交換を起こすだけのエネルギーを負荷する必要があるが、技術革新は、これらの問題を解決し、臨床機でも応用できるようになりはじめ、頭部では臨床的な報告もされるようになってきた。しかし、頭頸部・顎顔面領域での報告は皆無であった。

2. 研究の目的

(1) 第一に頭頸部へ APT イメージングの撮像法を検討し、臨床的意義を検討することである。(2) 次に ATP イメージングで得られたパラメータ拡散強調画像を解析したパラメータと比較検討する事。

3. 研究の方法

(1) APT イメージングの頭頸部への応用 (シングルスライス + B0 マップ取得法)

MRI 検査において、可動性タンパク質・ペプチド(APT) イメージングを撮像し、APT の指標となる MTR asymmetry (MTR asym)を求めた。APT イメージングとして、シングルショットの高速スピンエコー法を用い、水ピーク $\pm 3.5\text{ppm}$ の範囲を周波数を変化させながら飽和パルスを加えた。飽和パルスの時間は、1s と 2s である。可動性タンパク質/ペプチドとバルク水との化学交換を評価する為に、プロトンの周波数の左右の周波数の画像の差分を行い、飽和パルスなしで撮影した画像を除いたもの (MTR asym)を算出し、CEST 効果の指標とした。なお基準となるプロトン周波数の調整のために静磁場の補正が必要となるため、別に B0 マップを作成して補正した。飽和時間は、1s と 2s に設定した。

(2) 頭頸部 APT イメージングの 3D 化

前実験では、シングルスライスの解析であったが、腫瘍内の多様性を考えると、複数スライスでの解析が望まれる。また、水ピーク $\pm 3.5\text{ppm}$ の範囲を周波数を変化させながら飽和パルスをくわえる sequence の他に、静磁場の補正のために、別に B0 マップ作成用の sequence を撮像していた。二つの sequence 撮像時間のずれによる体動が、APT イメージングのエラーになるため、その軽減が望まれる。

本目的のため、第一に、シングルスライスに B0 map を別個に撮像する方法 (2D B0map 法)に加えて、マルチスライスに B0 map を別個に撮像する方法 (3D B0map 法)および、3 point DIXON による B0 補正と連続的に飽和パルスを印加する sequence を一体化した方法 (3D DIXON TSE 法)をボランティア 5 名に行い、病変のない咬筋、舌にを関心領域として MTR asym を評価した。さらに 9 症例の病変にたいして、3D DIXON TSE 法で評価を行った。

(3) APT イメージングと拡散強調像(DWI)の重ね合わせ

後述のように(1)の結果より、嚢胞や嚢胞状変性をした領域をひとまとめにして、MTR asym 単独で評価する事は困難であると考えられたため、次に拡散強調像との重ね合わせを試みた。

歪みのない拡散強調像の取得 (TSE-DWI の有用性の検討)

従来の拡散強調像は、エコープラナー法(EPI 法)で撮像されていたため、歪みが大きく、APT イメージングとの fusion が困難であった。EPI に変えて TSE-DWI の protocol を作成し、42 症例に対して、EPI-DWI および TSE-DWI の撮像を行い、頸髄において画像歪み、耳下腺、顎下腺、扁桃における信号雑音比(SNR)を比較検討した。

TSE-DWI から得られるパラメータと MTR asym との比較検討

TSE-DWI により歪みの少ない画像の取得が可能となり、解剖画像との fusion が容易になった。9 症例において、3D DIXON TSE 法による APT イメージングおよび、6つの b 値による TSE-DWI の撮像を行った。そのため、拡散強調画像から得られるパラメータと MTR asym とのピクセル単位の比較も可能となった。TSE-DWI からは見かけの拡散係数(ADC)、IVIM 法を用いた D^* (擬似拡散係数)、 D (真の拡散係数)、 f (灌流の割合)を算出した。

(4) 追加事項 腫瘍の脂肪含有率

水ピーク $\pm 3.5\text{ppm}$ の範囲を周波数の比率により MTR asym を求めるが、水ピーク -3.5ppm が脂肪 peak にあたるため、病変部分の脂肪含有率が、MTR asym に影響を与える可能性があるために、本事項を検討した。6 point Dixon 法の一つである mDixon Quant で、脂肪含有率の算出が可能となったため、従来法である MR spectroscopy との比較を耳下腺で行い、mDixon Quant の正当性を検討した。その後、腫瘍に関して脂肪含有率の算出を行った。

4. 研究成果

(1) APT イメージングの頭頸部への応用 (シングルスライス + B0 マップ取得法)

43 名の頭頸部腫瘍性病変において撮影を行い、画像解析し、病的に確認できた 38 症 (扁平上皮癌 23 例、肉腫 5 例、腺系悪性腫瘍 2 例、良性腫瘍 5 例、嚢胞 3 例) を検討した。飽和時間 2s では、扁平上皮癌 1.5%、悪性リンパ腫 2.2%、その他悪性腫瘍 2.8% であり、良性腫瘍 1.1% より大きな傾向があり、肉腫と良性腫瘍には、有意差があった。一方、嚢胞は 6.9% と比較的高い値で、広い分布を示した。飽和時間 1s でも、同様の傾向で、扁平上皮癌 2.4%、悪性リンパ腫 3.2%、その他悪性腫瘍 3.8% であり、良性腫瘍 2.2% より大きな傾向であった。嚢胞は、非常に高い値をとる事があったが、高タンパクの粘稠な液体を含む嚢胞の MTR asym は高い事が伺えた。以上の結果より、嚢胞や嚢胞状変性をした領域をひとまとめにして、MTR asym 単独で評価する事は困難であると考えられた。また MTR asym で評価するためには、嚢胞状変性した領域は

除くべき事が明らかになった。また拡散強調画像などとの fusion の必要性が感じられた。

飽和時間に関しては、 $MTR\ asym(2s) = -0.84 + 0.997 * MTR\ asym(1s)$ とな $R^2 = 0.69$ と高い相関を認めたが、 $MTR\ asym(1s)$ の方が有意に大きいという結果になった ($P = 0.0047$)。そのため以下の検討は、飽和時間 1s で行った。

(2) 頭頸部 APT イメージングの 3D 化

病変のない 5 名を対象に咬筋と舌を関心領域とし、MTRaym を算出した。標準偏差は、3D DIXON TSE 法で最も低く、咬筋で、 $0.62 \pm 0.02\%$ 、舌で $1.11 \pm 0.49\%$ と最も低く、単スライスの 2D B0map 法 (咬筋; $P = 0.009$, 舌; $P = 0.010$) と 3D B0map 法 (咬筋; $P = 0.039$, 舌; $P = 0.0016$) より有意差に小さかった。B0map 法を別途撮像する方法では、二つの撮像間に gap があり、その間の体動、脂肪抑制不良が大きな SD につながったと考えられ、3D DIXON TSE 法が、信頼のおける撮像法と考えられた。

(3) APT イメージングと拡散強調像(DWI)の重ね合わせ

歪みのない拡散強調像の取得 (TSE-DWI の有用性の検討)

42 症例中解析可能であった 38 症例に関して、EPI-DWI と TSE DWI との比較を行った。頸髄の歪み率は、上咽頭レベル、中咽頭レベルとも TSE DWI の方が有意に小さかった ($p < 0.0001$, $P = 0.0276$)。また適切な撮像条件により、耳下腺・顎下腺・扁桃とも TSE DWI の SNR が有意に高い結果となった。

TSE-DWI から得られるパラメーターと MTR asym との比較検討

MTR asym は、扁平上皮癌： $3.9 \pm 1.3\%$ 、悪性リンパ腫： 4.1% と比較的大きな値となり、多形腺腫： 2.8% に比較すれば大きな値となった。しかし、顔面部に多発する血管腫や悪性腫瘍との鑑別に苦慮した急速に頬部に広がる炎症性肉芽においても、それぞれ 3.9% 、 4.0% と大きな値となった。この結果は、シングルスライス + B0 マップ取得法に矛盾しないものであった。

悪性リンパ腫や扁平上皮癌においては、MTR asym と ADC, D と負の相関をもつことにより、細胞内でのタンパク、アミノ酸合成が MTR asym に反映されている事を示唆すると考えられた。一方、多形腺腫、血管腫、肉芽などに関しては、いずれのパラメーターとも有意な相関を認めなかった。このことは、細胞内でのタンパク、アミノ酸合成以外にも間質 (特に cystic な部分や myxomatous な部分) に存在するタンパク、アミノ酸を反映すると考えられ、MTR asym は、拡散情報とは独立な情報と考えられた。

(4) 追加事項 腫瘍の脂肪含有率

12 名 24 側の耳下腺の脂肪含有率を mDixon Quant と MRS で比較した。二つの値には、 $R^2 = 0.964$ と強い正の相関を認め、slope は 1.05 であった。このことにより、mDixon Quant は頭頸部においても、正確に脂肪含有率を測定できる事が明らかになった。腫瘍性病変に関しては、扁平上皮癌では、 $1.5 \pm 0.7\%$ 、嚢胞では、 $1.0 \pm 1.0\%$ と脂肪含有率は非常に少なく、血管腫や唾液腺腫瘍は、 4% を超えるような高値を示す物もあった。脂肪抑制が不均一な場合などは、血管腫、唾液

腺腫瘍などは脂肪含有率が多いため、MTR asym の解釈に注意を払う必要があると考えられた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Chikui T, Yamashita Y, Kise Y, Saito T, Okamura K, Yoshiura K. Estimation of proton density fat fraction of the salivary gland. Br J Radiol. 2018 May;91(1085):20170671. doi: 10.1259/bjr.20170671.

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 日本歯科放射線学会第 59 回総会・学術大会 2018.5.25-5.27, 神奈川
Image quality and ADC assessment in turbo-spin echo and echo-planar diffusion-weighted MR imaging of oral and maxillofacial tumors
W. Panyarak, T. Chikui, Y. Yamashita, K. Yoshiura
2. ASHNR 50th Annual Meeting, Washington DC, USA, 2016.9.7-11
Estimation of fat fraction of salivary gland using mDIXON method
Chikui T, Yamashita Y, Shimizu M, Yoshiura K

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：岡村 和俊

ローマ字氏名：Okamura Kazutoshi

所属研究機関名：九州大学

部局名：歯学研究院

職名：助教

研究者番号(8桁): 20346802

研究分担者氏名：河津 俊幸
ローマ字氏名：Kawazu Toshiyuki
所属研究機関名：九州大学
部局名：大学病院
職名：助教
研究者番号（8桁）：20294960

研究分担者氏名：加美 由紀子
ローマ字氏名：Kami Yukiko
所属研究機関名：九州大学
部局名：歯学研究院
職名：助教
研究者番号（8桁）：60552023

研究分担者氏名：川野 真太郎
ローマ字氏名：Kawano Shintarou
所属研究機関名：九州大学
部局名：歯学研究院
職名：講師
研究者番号（8桁）：00398067

研究分担者氏名：吉浦 一紀
ローマ字氏名：Yoshiura Kazunori
所属研究機関名：九州大学
部局名：歯学研究院
職名：教授
研究者番号（8桁）：20210643

(2)研究協力者 該当なし
研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

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。