

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11078

研究課題名(和文) 高b値拡散強調MRIを用いた細胞評価に基づく頭頸部腫瘍診断法の確立

研究課題名(英文) High b-value diffusion-weighted imaging of head and neck lesions

研究代表者

角 美佐 (SUMI, Misa)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授

研究者番号：90284702

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)：拡散強調MRI (DWI)は水分子の拡散の速さの違いを画像化する。その画像のコントラストは傾斜磁場の大きさを表すb値によって異なり、b値を高く設定すると遅い水分子の動きが画像化の対象となる。したがって、高b値を使用したDWI (高b値DWI)を行うことにより、従来の画像では得られなかった細胞のミクロな構造に関する情報が得られると予想される。本研究では、頭頸部腫瘍患者を対象に低～高複数b値DWIを行い、得られた様々なパラメータと病理組織との比較検討を行った。その結果、高b値DWIの頭頸部腫瘍診断における有用性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Diffusion-weighted MR imaging (DWI) reflects the differences in the rate of diffusion of water molecules. The contrast of the image depends on the b-value representing the magnitude of the gradient magnetic field, and if the b-value is set high, the motion of the slow water molecule is targeted for imaging. Therefore, DWI (high b-value DWI) using the high b value is expected to provide information on the microstructure of the cells that could not be obtained with conventional images.

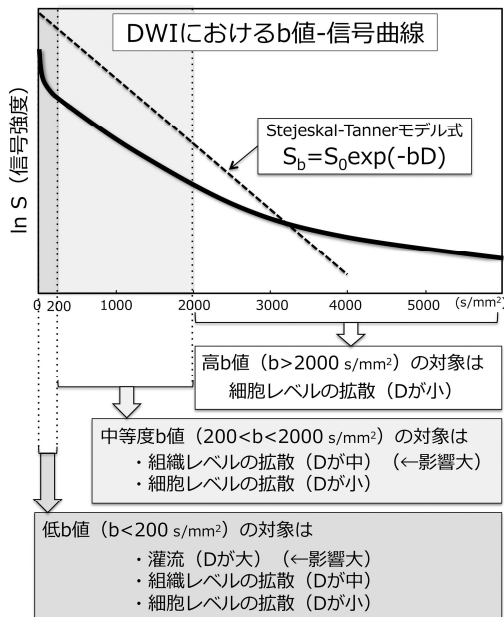
In this study, low to high multiple b-value DWI was performed on patients with various head and neck tumors, and the various parameters obtained were compared with the pathological tissues. As a result, it was suggested the usefulness of high b-value DWI in head and neck tumor diagnosis.

研究分野：歯科放射線学

キーワード：DWI 高b値DWI

## 1. 研究開始当初の背景

拡散強調 MRI (Diffusion-weighted MR imaging, DWI) で得られる拡散強調像は、水分子の拡散現象を画像化したものである。拡散強調像を得るには、一般的には spin echo 法が使用される。位相再収束のための 180 度パルスの前後に、1 対の傾斜磁場 (motion probing gradient, MPG) を印加することによって水分子の位相分散がおこり、結果的に信号低下が生じる。この信号強度の差を画像化したものが拡散強調像であり、この時の水分子の位相分散の程度は、水分子の「拡散しやすさ」に依存するため、拡散強調像は拡散現象を反映したものとなる。



拡散強調像の信号強度 (S) の基本的なモデル式は、

「 $S_b = S_0 \cdot \exp(-b \cdot D)$ 」で、MPG の大きさを示す「b 値」と「拡散しやすさ」の指標となる「見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient, D)」を用いて表される。この式によると、信号強度  $S_b$  は、b の増加に伴い、1 つの D に依存し mono-exponential に減衰するため、b 値-信号曲線を片対数のグラフに描くと、1 つの D を傾きとする直線になるはずである (左グラフの点線で示す)。しかし、この式にあてはまるのは囊胞のような均一

の液体くらいで、生体組織の多くは式からはずれ、実線で示すような曲線となることがわかってきた。これは、生体内では水分子の移動に対する拘束が多く、拡散が速く D が大きい水分子から、拡散が遅く D が小さい水分子まで、速さの異なる拡散現象が複数混在するためである。また、DWI では b 値が拡散速度の window 幅となっており、b 値が低い場合は D が小さい水分子から大きい水分子まですべてが画像化の対象になるが、b 値を高く設定すると、D が大きい水分子が対象から外れ、D が小さい水分子のみ対象となる。つまり、b 値の設定によって対象となる拡散現象が異なる。一般には図のように、低 b 値、中等度 b 値、および高 b 値の 3 つに大別され、低 b 値では灌流、中等度 b 値では組織レベルの拡散、高 b 値では細胞レベルの拡散の影響が大きいと考えられている。

私たちはこれまで、中等度 b 値 DWI および低 b 値 DWI について研究を行い報告してきた。低 b 値 DWI および中等度 b 値 DWI で得られる情報とその有用性については、私たちを含めた国内外の研究によって明らかにされてきたが、高 b 値 DWI に関しては研究の途にたばかりで、実際にどのような情報が得られるのか不明である。そこで本研究では、高 b 値 DWI で得られる情報が生体のどのような構造を反映しているのかを解明した上で、頭頸部腫瘍診断における有用性について検討する。

## 2. 研究の目的

DWI で得られる画像のコントラストは傾斜磁場の大きさを表す b 値によって異なり、b 値を高く設定すると、細胞質や細胞膜内または細胞間隙において、自由な動きを制限された遅い水分子の動き、つまり、制限拡散が画像化の対象となると考えられている。したがって高 b 値を使用した DWI では、従来の画像では得られなかった細胞のミクロな構造に

関する情報を私たちに提供し、MRI 診断に新しい可能性を開いてくれるはずである。

本研究では、従来の低～中 b 値に加え高 b 値を使用した 低～高複数 b 値 DWI を行い、得られる情報が、どのような生体構造を反映しているのか、in vitro DWI モデルを使って検討した上で、頭頸部腫瘍診断における有用性について検討した。

### 3 . 研究の方法

平成 27 年度～28 年度前半は、種類の異なる培養細胞に対して低～高複数 b 値 DWI を行い得られた様々な拡散情報と、顕微鏡下で各細胞の微細構造との比較検討を行った。

平成 28 年度後半以降は、頭頸部病変患者を対象に低～高複数 b 値 DWI を応用し、以下の 4 種のモデル式を使用して得られた様々なパラメータの有用性について検討を行った。

#### (1)正規分布モデル式

$$S_b/S_0 = \exp(-b \cdot D)$$

#### (2)非正規分布モデル式

$$S_b/S_0 = f \cdot \exp(-b \cdot D^*) + (1-f) \cdot \exp(-b \cdot D)$$

$$S_b/S_0 = \exp(-b \cdot D + 1/6 \cdot b^2 \cdot D^2 \cdot K)$$

$$S_b/S_0 = f \cdot \exp(-b \cdot D^*) + (1-f) \cdot \exp(-b \cdot D + 1/6 \cdot b^2 \cdot D^2 \cdot K)$$

なお、Rician 雑音の除去を行い、S/N が低い病変は対象から除外した。

### 4 . 研究成果

高 b 値で得られる D は、細胞密度が高い程、細胞質が小さいほど低くなった。

様々な頭頸部病変患者を対象に低～高複数 b 値 DWI を行い、得られた複数のパラメータと病理組織との比較検討を行った結果、高 b 値を使用することで得られる情報は、従来の低～中 b 値で得られる情報とは異なる病理組織像を反映していることがわかった。腫瘍の悪性度診断にも有用であることが示唆された。

この結果を論文にまとめて発表する予定で

ある。

### 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 7 件)

1) Takagi, Y., Nakamura, H., Sumi, M., Shimizu, T., Hirai, Y., Horai, Y., Takatani, A., Kawakami, A., Eida, S., Sasaki, M., Nakamura, T.

Combined classification system based on ACR/EULAR and ultrasonographic scores for improving the diagnosis of Sjögren's syndrome.

(2018) PLoS ONE, 13 (4), art. no. e0195113.

DOI: 10.1371/journal.pone.0195113

(査読有り)

2) Sumi, M., Takagi, Y., Sasaki, M., Eida, S., Katayama, I., Hotokezaka, Y., Nakamura, T.

Magnetic resonance perfusion and diffusion characteristics of granulomatous diseases mimic those of malignant lesions: six case reports.

(2018) Oral Radiology, 34 (1), pp. 73-82.

DOI: 10.1007/s11282-017-0271-2 (査読有り)

3) Sumi, M., Sato, S., Nakamura, T.

Extranodal spread of primary and secondary metastatic nodes: The dominant risk factor of survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma.

(2017) PLoS ONE, 12 (8), art. no. e0183611.

DOI: 10.1371/journal.pone.0183611

(査読有り)

4) Katayama, I., Eida, S., Fujita, S., Hotokezaka, Y., Sumi, M., Nakamura, T.

Perfusion MR imaging detection of carcinoma arising from preexisting

salivary gland pleomorphic adenoma by computer-Assisted analysis of time-signal intensity maps.

(2017) PLoS ONE, 12 (5), art. no. e0178002.

DOI: 10.1371/journal.pone.0178002

( 査読有り )

5) Kami, Y.N., Sumi, M., Takagi, Y., Sasaki, M., Uetani, M., Nakamura, T.

Arterial spin labeling imaging for the parotid glands of patients with Sjögren's syndrome.

(2016) PLoS ONE, 11 (3), art. no. e0150680.

DOI: 10.1371/journal.pone.0150680

( 査読有り )

6) Eida, S., Van Cauteren, M., Hotokezaka, Y., Katayama, I., Sasaki, M., Obara, M., Okuaki, T., Sumi, M., Nakamura, T.

Length of intact plasma membrane determines the diffusion properties of cellular water.

(2016) Scientific Reports, 6, pp. 1-10.

DOI: 10.1038/srep19051 ( 査読有り )

7) Takagi, Y., Sumi, M., Nakamura, H., Sato, S., Kawakami, A., Nakamura, T.

Salivary gland ultrasonography as a primary imaging tool for predicting efficacy of xerostomia treatment in patients with sjögren's syndrome.

(2015) Rheumatology (United Kingdom), 55

(2), pp. 237-245.

DOI: 10.1093/rheumatology/kev278

( 査読有り )

[学会発表](計7件)

1) 角 美佐 (代表)

唾液腺癌：予後とADC との関係

[日本歯科放射線学会第22 回臨床画像大会]

(2017年11月10日-2017年11月12日, 岩手県)

2) 榮田 智 (代表)

頸部リンパ節画像診断報告データベースシステム

[日本歯科放射線学会第58 回学術大会]

(2017年06月02日-2017年06月04日, かごしま県民交流センター)

3) 佐々木 美穂 (代表)

高磁場・超高b 値における拡散強調撮像法[日本歯科放射線学会第58 回学術大会]

(2017年06月02日-2017年06月04日, かごしま県民交流センター)

4) 高木 幸則 (代表)

シェーグレン症候群における唾液腺画像診断報告データシステム(SI-RADS)[日本歯科放射線学会第58 回学術大会]

(2017年06月02日-2017年06月04日, かごしま県民交流センター)

5) 佐々木 美穂 (代表)

モニタ診断に対応した歯学部臨床実習生への読影教育システムの構築

[日本歯科放射線学会第36 回関西九州合同地方会]

(2016年12月10日-2016年12月10日, 福岡市AQUA博多)

6) 榮田 智 (代表)

頸部リンパ節画像診断報告データシステム

[日本歯科放射線学会第57 回学術大会]

(2016年06月17日-2016年06月19日, 大阪府立国際会議場)

7) 角 美佐 (代表)

頭頸部扁平上皮癌後発転移における節外進展の重要性

[日本歯科放射線学会第57 回学術大会]

(2016年06月17日-2016年06月19日, 大阪府立  
国際会議場)

〔図書〕(計3件)

1) 中村 卓、角 美佐

「4-9 唾液腺の病変」pp.336-346

歯科放射線学第6版

[医歯薬出版株式会社, 2018]

2) Nakamura Takashi, Sumi Misa

「15. Magnetic Resonance Imaging of the  
salivary gland」pp.355-398

Imaging Principles, Neck, and the Brain  
(Magnetic Resonance Imaging Handbook)

[CRC Press Taylor & Francis Group, 2016]

3) 角 美佐、中村 卓

「14 頸部リンパ節」pp.210-228

頭頸部画像診断に必要不可欠な臨床・画像解剖  
(尾尻博也編)

[秀准社, 2015]

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

角 美佐 (SUMI, Misa)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・  
准教授

研究者番号: 90284702

(2)研究分担者

中村 卓 (NAKAMURA, Takashi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・  
教授

研究者番号: 30172406

佐々木 美穂 (SASAKI, Miho)

長崎大学・病院(歯学系)・助教

研究者番号: 10437874

高木 幸則 (TAKAGI, Yukinori)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・  
助教

研究者番号: 30295084

榮田 智 (EIDA, Sato)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・  
助教

研究者番号: 80325662

(3)連携研究者  
該当なし

(4)研究協力者  
該当なし