

令和元年5月22日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19227

研究課題名（和文）揺動MRIによる脳腫瘍のバイオメカニクス評価法の確立

研究課題名（英文）Fluctuation Magnetic Resonance Imaging in Brain Tumor

研究代表者

大野 直樹 (OHNO, Naoki)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：30642219

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：磁気共鳴イメージングを使用して心周期に依存した脳の水分子拡散の変化（水分子揺動）に内在する灌流、水分子の制限拡散および揺動情報を一度に取得し、各情報を統合的に評価するために新たな解析手法を開発した。独自に作製した人体の頭蓋内模擬環境（頭部動態ファントム）および健康ボランティアにおける検討によって本手法で取得した各機能情報の正当性を検証した。今後は臨床データを蓄積して本手法の臨床有用性を確立するつもりである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本手法は独自の撮像・解析法により揺動MRIに内在する灌流、水分子の制限拡散および揺動情報を一度に取得して統合的に評価することが可能である。また、通常のMRI検査に10分以内の撮像を加えるだけであり、被検者の負担は少なく、解析は申請者が開発したコンピュータプログラムによって完全自動化されるため、通常のMRI検査に組み込むことは容易である。本手法で得られる各機能情報は脳腫瘍の組織形態および腫瘍細胞周囲を取り巻く微小環境の変化に関係することから、脳腫瘍の悪性度、進展度および治療効果の評価に有用となり得ると考える。

研究成果の概要（英文）：We developed a novel fluctuation magnetic resonance imaging which provides functional information on brain perfusion, restricted diffusion of water molecules, and water fluctuation. Our results verified the validity of these parameters in a brain phantom and healthy volunteers. We are working on clinical trials in brain tumor.

研究分野：磁気共鳴医学

キーワード：MRI 頭蓋内環境 灌流 水分子拡散 弾性

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

1. 研究開始当初の背景

脳腫瘍の組織診断において、優れた組織コントラスト分解能を有し、非侵襲的な検査である磁気共鳴イメージング (MRI) の果たす役割は極めて大きい。MRI による脳腫瘍の鑑別診断には形態情報に加えて灌流や水分子拡散などの機能情報を評価することが重要である。また、脳腫瘍は悪性度に依存して細胞構造や腫瘍細胞を取り巻く血管や結合組織から構築される微小環境が変化し、それに応じて巨視的な力学的特性、すなわち弾性に変化が生じる。この微小環境の変化が腫瘍の増殖、浸潤、転移のしやすさに深く関与するため、腫瘍自体の弾性の評価が診断に有用となり得ると考えられる。

一方われわれは揺動 MRI を使用して脳局所の弾性を評価する手法を考案し、その正当性と実現可能性について検討を行ってきた。これまでの研究において、MRI を使用して水分子拡散情報を取得する際にデータサンプリング時間を極短にして脳の bulk motion の影響を最小化しても、脳の水分子拡散係数 (ADC) は心周期において有意に変化することを報告した。この心周期の ADC の変化は頭蓋内の動脈血流が駆動力となっており、脳内水分子揺動の度合を反映し、脳の弾性に関係することを明らかにした。さらに、脳の弾性の増加が認められる特発性正常圧水頭症において揺動 MRI を使用して大脳白質領域の水分子揺動の増加を捉えることに成功し、臨床上一歩しばしば問題となる脳萎縮例との鑑別に有用であることを実証済みである。

また、揺動 MRI で撮像する拡散強調画像には水分子拡散および揺動の影響に加えて灌流の影響も内在するが、われわれが新たに考案した多重指数関数を使用した解析手法により、灌流、水分子の制限拡散および揺動の 3 成分の情報を高精度に分離し、同時に評価することが可能である。このような 3 成分の機能情報は脳腫瘍の組織形態や微小環境の変化に関係することが予想されるため、本手法が脳腫瘍の診断に有用となり得ると考えた。

2. 研究の目的

本研究は脳腫瘍における灌流、水分子の制限拡散および揺動情報を独自に開発した揺動 MRI を使用して一度の撮像で統合的に評価する手法を確立し、新たな診断情報として利用することを目的とする。すなわち、頭蓋内への動脈血の流入によって生じる心周期に依存した脳内水分子拡散の変化に灌流、制限拡散、揺動の影響が内在することに着目し、独自に開発した解析手法を使用して各機能情報を定量的かつ統合的に評価し、脳腫瘍の診断に役立てることである。

3. 研究の方法

まず、心電図同期併用 single-shot diffusion echo-planar imaging を使用し、拡散強調の度合を制御する b 値を段階的に変化させながら多断面および多心時相の脳の拡散強調画像を取得した。次に脳の拡散強調画像の信号に内在する灌流および拡散成分を分離して取得するために、複数の b 値の拡散強調画像の信号強度を多重指数関数によって解析し、灌流成分の拡散係数 (D_p) と拡散成分の拡散係数 (D) を算出した。これをすべてのピクセルごとに解析し、各心時相の D_p および D 画像を計算した。また、水分子揺動の影響が少ないとされる拡張期 (心周期の 50% ~ 80%) の D 画像を加算平均することによって灌流および水分子揺動とは完全独立した水分子拡散情報を取得した。さらに、心周期における水分子拡散の変化から灌流および水分子揺動情報を取得するために全心時相の D_p の変化量 (ΔD_p : 灌流情報) および D の変化量 (ΔD : 水分子揺動情報) をピクセルごとに算出した。

上記の手順で取得した各機能情報の正当性を検証するために、独自に作製した頭部動態ファントムと健常ボランティアを撮像して取得した揺動 MRI データに本解析手法を適用した。また、本手法の臨床有用性を評価するために脳腫瘍例に対して揺動 MRI の撮像を行い、その解析データをまとめているところである。

4. 研究成果

本解析法の正当性を検証するために頭蓋内環境評価用頭部動態ファントムを作製した。ファントムはポリプロピレン濾過フィルタを樹脂製ハウジングに封入し、その内部を精製水で満たすことによって脳実質内の水分子の制限拡散を再現した。プログラマブルポンプをハウジングに接続し、典型的な成人男性の総脳血流波形の出力波形を作成して、精製水をファントム内のフィルタに周期的に流入することによって灌流の影響を再現した。また、フィルタ内部はスポンジ状となっており、流入した精製水がフィルタを通過する際に内部の水分子が揺動するような構造とした。さらに、ファントム内にゴムキャップを設置し、容器外に延長した樹脂製ノズルと接続して内部を水で満たすことによって頭蓋内圧代償機構を再現した。この頭蓋内環境評価用ファントムを使用して本解析法の正当性を検証した。低い b 値を使用した場合にはプログラマブルポンプの設定血流量の増加に伴って拡散係数が増加した。一方、高い b 値を使用した際には設定血流量の増加に対して拡散係数に変化は認められなかった。この結果は低い b 値では灌流の影響を反映し、高い b 値では灌流の影響を除去可能であることを示しており、複数の b 値の拡散強調画像の信号強度を多重指数関数による拡散解析を行うことによって灌流と拡散の両成分を同時に評価できることを示唆している。次にこのファントムを複数の b 値で撮像したデータを使用して多重指数関数による解析を行った結果、灌流成分の拡散係数 (D_p) はポンプの設定流量によく一致した。一方、拡散成分の拡散係数は設定流量に対して相関は認められなかったが、ポンプによる精製水の流入が無い場合と比較して明らかに拡散係数が増加した。

これは精製水の流入の間接作用によるフィルタ内の水分子揺動の影響が含まれていることを示唆している。そこで次にポンプの拍動に同期させて多時相のファントムの拡散強調画像を取得することによって水分子揺動の影響を評価した。灌流成分の拡散係数 (D_p) は拍動周期において有意に変化し、その拍動周期の変化量 (ΔD_p) はポンプの設定血流量と強い相関を認めたことは、 D_p は血流の影響を強く受けており、脳局所の灌流量を評価可能であることを示唆している。一方、拡散成分の拡散係数 (D) も心周期において有意に変化し、その拍動周期の変化量 (ΔD) はファントムのゴムキャップ内の水量 (ファントム内の圧代償機構) に依存して増加した。これは血流を駆動力として生じる水分子揺動の変化を反映したものであり、脳の弾性に依存した圧代償能を評価可能であることを示唆している。また、拍動周期における D の最小値 (およそ拡張期に相当) は設定血流量を増加させても変化が認められなかった。これは、水分子揺動の影響が小さい時相で評価することによって、灌流および水分子揺動の影響を除去した真の水分子拡散を評価であることを示唆している。健常ボランティアにおいて本手法の正当性を検証したところ、前述のファントムでの検証とほぼ同様の結果が得られた。

以上のように独自に作製した頭部動態ファントムと健常ボランティアにおいて検証しながら本手法を確立した。本手法を使用すれば、従来別々に取得していた灌流、水分子の制限拡散および揺動に関する複数の機能情報を一度に取得することができるため、被検者の負担は大幅に軽減されると考える。本研究の最終年度に本手法の臨床有用性を明らかにするために脳腫瘍を中心とした臨床例において検討を予定していたが、MRI 装置の更新時期と重なったためにデータの取得が遅れている。今後は他の施設とも連携しながら臨床データを蓄積し、本手法の臨床有用性を確立するつもりである。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

Takatsuji-Nagaso M, Miyati T, Ohno N, Mase M, Kasai H, Shibamoto Y, Kobayashi S, Gabata T, Kitagawa K, Hemodynamically self-corrected ADC analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus, *Br J Radiol*, 2019;92:20180553. 査読有
doi: 10.1259/bjr.20180553.

Ishida S, Miyati T, Ohno N, Hiratsuka S, Alperin N, Mase M, Gabata T, MRI-based assessment of acute effect of head-down tilt position on intracranial hemodynamics and hydrodynamics, *J Magn Reson Imaging*. 2018;47:565-571. 査読有
doi: 10.1002/jmri.25781.

Takatsuji M, Miyati T, Ohno N, Noda T, Mase M, Gabata T, Correction of the blood flow effect using perfusion-related diffusion for brain-fluctuation MRI in healthy volunteers: a preliminary study, *Med Imag & Info Sci*, 2017;34:132-135. 査読有
doi: 10.11318/mii.34.132.

Ohno N, Miyati T, Chigusa T, Usui H, Ishida S, Hiramatsu Y, Kobayashi S, Gabata T, Alperin N, Development of a Cranial Phantom for Assessing Perfusion, Diffusion, and Biomechanics, *Med Phys*, 2017;44:1646-1654. 査読有
doi: 10.1002/mp.12182.

Ohno N, Miyati T, Kobayashi S, Gabata T, Reply to: On the perils of multiexponential fitting of diffusion MR data, *J Magn Reson Imaging*, 2017;45:1548. 査読無
doi: 10.1002/jmri.25495.

[学会発表](計11件)

Ohno N, Miyati T, Uehara M, Hiramatsu Y, Okamoto R, Mase M, Kobayashi S, Gabata T, Dynamic ADC Analysis of the Brain in the Supine and Upright Postures, RSNA2018 104th Scientific Assembly and Annual Meeting, Chicago (USA), 2018.

Uehara M, Miyati T, Ohno N, Hiramatsu Y, Okamoto R, Mase M, Kobayashi S, Gabata T, Effect of body posture on water fluctuation in brain, The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine (JSMRM 2018), Kanazawa (Japan), 2018.

Ohno N, Miyati T, Hiramatsu Y, Shimizu R, Mase M, Kobayashi S, Gabata T, The Effect of Respiration on Apparent Diffusion Coefficient of the Brain, Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, Paris (France), 2018.

Ohno N, Miyati T, Uehara M, Hiramatsu Y, Okamoto R, Mase M, Kobayashi S, Gabata T, Investigation of the Effect of Body Posture on Dynamic ADC Change during Cardiac

Cycle in Human Brain, Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, Paris (France), 2018.
Hiramatsu Y, Miyati T, Yamamori R, Ohno N, Kurita T, Miki S, Sekiya A, Hoshina Y, Gabata T, Effect of Sleep State on ADC Change during Cardiac Cycle in the Human Brain. RSNA2017 103rd Scientific Assembly and Annual Meeting, Chicago (USA), 2017.

Hiramatsu Y, Miyati T, Ohno N, Mase M, Kobayashi S, Gabata T, Apparent Diffusion Coefficient in Brain is Affected by Respiration. RSNA2017 103rd Scientific Assembly and Annual Meeting, Chicago (USA), 2017.

Yamamori R, Miyati T, Ohno N, Hiramatsu Y, Kurita T, Miki S, Sekiya A, Hoshina Y, Gabata T, Dynamic ADC Change During Cardiac Cycle in Human Brain in Sleep State, ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition, Honolulu (USA), 2017.

Yamamori R, Miyati T, Mase M, Ohno N, Change in ADC during cardiac cycle in idiopathic normal pressure hydrocephalus decreases with shunt surgery, RSNA 2016 102nd Scientific Assembly and Annual Meeting, Chicago (USA), 2016.

Ohno N, Miyati T, Takatsuji M, Self-correction of blood flow effect for fluctuation MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus, RSNA 2016 102nd Scientific Assembly and Annual Meeting, Chicago (USA), 2016.

Ohno N, Miyati T, Hiratsuka S, Ishida S, Alperin N, Kobayashi S, Gabata T, Quantification of the effect of head-down tilt posture on intracranial condition using MRI, ISMRM 24th Scientific Meeting and Exhibition, Singapore (Singapore), 2016.

Ohno N, Miyati T, Takatsuji M, Mase M, Osawa T, Shibamoto Y, Hemodynamic-independent fluctuation MRI using self-correction in idiopathic normal pressure hydrocephalus, ISMRM 24th Scientific Meeting and Exhibition, Singapore (Singapore), 2016.

〔その他〕

ホームページ等

金沢大学医薬保健研究域保健学系宮地研究室ホームページ

<http://miyatilab.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

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。