

令和元年6月20日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21223

研究課題名(和文) GagCESTイメージングを用いた膝関節軟骨変性の評価

研究課題名(英文) The assessment of knee osteoarthritis using gagCEST imaging

研究代表者

和田 達弘 (Wada, Tatsuhiro)

九州大学・大学病院・診療放射線技師

研究者番号：60444832

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)：CESTイメージングの一種である、glycosaminoglycan CESTイメージングにおいてコンドロイチンの濃度との依存性、撮像条件の最適化(飽和パルスの強さおよび印加時間)、T2mapとの相関について検討した。GagCESTイメージングはコンドロイチン硫酸の濃度と正の相関を示した。飽和パルスの強さおよび印加時間により信号強度が変化することが分かり、撮像条件の最適化を行った。GagCESTイメージングの信号強度とT2mapは負の相関を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性関節症治療の第一選択肢は保存療法であるが、症状が軽減しない場合には観血的治療の適応となる。そのため、軟骨変性を早期に発見することで観血的治療をさけることができれば患者のquality of lifeの向上が期待できる。

本研究は、glycosaminoglycan CEST(GagCEST)イメージングの基礎的な検討を行い、GagCESTイメージングが軟骨変性の早期発見を目的とした新たな画像診断法となる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：We investigated the concentration dependence of chondroitin, the optimization of scan parameters and correlation with T2map in glycosaminoglycan CEST (gagCEST) imaging, which is a type of endogenous CEST imaging. The positive correlation was observed between gagCEST imaging and chondroitin concentration. The signal intensity of gagCEST imaging were varied with saturation pulse strength and duration. The negative correlation was observed between gagCEST imaging and T2map.

研究分野：放射線技術学

キーワード：磁気共鳴医学

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

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症治療の第一選択肢は保存療法であるが、症状が軽減しない場合には観血的治療の適応となり、高齢者には負担が大きく Quality of Life (QOL) の低下を招き兼ねない。変形性関節症は、軟骨変性の後に関節裂隙の狭小化や消失を生じるため、軟骨変性を早期に発見することで観血的治療をさけることができれば患者の QOL 向上が期待できる。

Chemical exchange saturation transfer (CEST) イメージングは MRI の分子イメージング法 (Ward KM et al., J Magn Reson 2000) であり、臨床応用が期待されている。この方法は、組織に含まれるヒドロキシル基 (-OH) やアミド基 (-NH) などとバルク水の間で生じるプロトンの化学交換に基づいた画像法である。CEST イメージングは直接検出が困難な低濃度の化合物を、プロトン交換によるバルク水の信号変化により間接的に高感度に検出できるという利点がある。CEST 法の一つである Glycosaminoglycan CEST (gagCEST) イメージングは、バルク水から +1.0 ppm 離れた共鳴周波数を持つヒドロキシル基を対象としており、飽和パルスをおよそ ±1.0 ppm に照射した画像を差分処理を行うことにより、生体内の GAG を反映したコントラストを得ることができる (Wen L et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2008)。

変形性関節症における軟骨変性の定量評価に関する過去の報告では、delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging for cartilage (dGEMRIC) や T1 rho map および T2 map を用いているが、これらは緩和時間の変化を評価しており、GAG の濃度を直接評価しておらず、さらに dGEMRIC は造影剤を使用する必要があり侵襲的な検査である。それに対して、内因性の CEST 法である gagCEST イメージングは造影剤は不要で、従来では不可能であった軟骨を構成する組織中の GAG の濃度を反映したコントラストを非侵襲的に得ることができる定量的な画像診断法である。

2. 研究の目的

MR 分子イメージングである Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) 法を用いた変形性膝関節症における新たな定量評価法の開発を目指す。

3. 研究の方法

(1) GagCEST イメージングの撮像パルスシーケンスの最適化

飽和パルスの強さおよび印加時間

コンドロイチン硫酸 (chondroitin sulfate A sodium salt from bovine trachea) を用いたファントムを作成する。GagCEST イメージングの飽和パルスの強さおよび印加時間を変化させて、gagCEST イメージングの信号強度が最大となる撮像パラメータを決定する。飽和パルスの強さが強く、印加時間が長いほど CEST 効果が大きくなることが予想されるが、直接水抑制の影響を受けやすく、MT 効果も大きくなり信号強度が小さくなる可能性があるため、最適な撮像条件の検討が必要である。

(2) T2map との比較

従来から提唱されている定量評価法の T2map では、軟骨変性が進行すると T2 値は長くなることが報告されている。今回開発を目指している gagCEST イメージングでは、軟骨変性が進行すると信号強度は低下することが予想される。そこで、gagCEST イメージングの妥当性を評価するために T2map との比較検討を行う。

4. 研究成果

(1) GagCEST イメージングの撮像パルスシーケンスの最適化

飽和パルスの強さ

コンドロイチン硫酸の濃度を 0、50、75、100、125 および 150 mM に調整したファントムを作成した。飽和パルスの強さを 0.4、0.6、0.8 および 1.0 μ T と変化させて gagCEST イメージングの信号強度 (MTRasym) を比較検討した。飽和パルスの強さが 0.8 μ T の時が信号強度が最も大きくなった (図 1)。

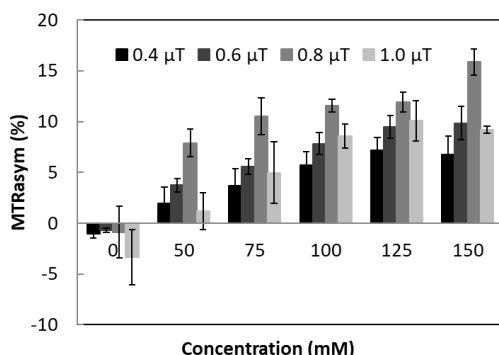


図 1. 飽和パルスの強さによる MTRasym の変化
飽和パルスの強さにより MTRasym が変化した。
0.8 μ T の時が最も信号強度が大きくなった。

飽和パルスの印加時間

同じファントムを用いて、飽和パルスの印加時間を 0.4、0.6、1.0、1.5 および 2.0 s と変化させて gagCEST イメージングの信号強度 (MTRasym) を比較検討した。飽和パルスの印加時間

が 2.0 秒の時に信号強度が最も大きくなった (図 2)。また、すべての印加時間において、コンドロイチン硫酸の濃度と正の相関が得られた。

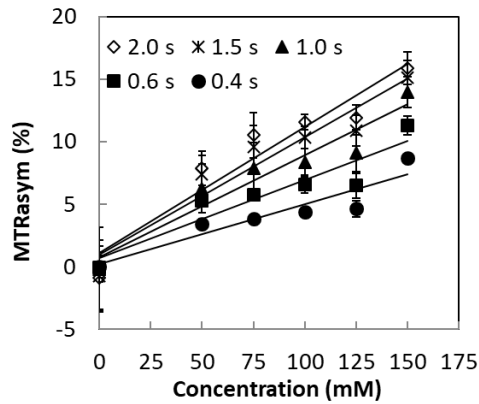


図 2 . 飽和パルスの印加時間による MTRasym の変化
飽和パルスの印加時間により MTRasym が変化した .
2.0 s の時が最も信号強度が大きくなった。

(2) T2map との比較

健常者を対象に、膝関節の gagCEST イメージングと T2map を撮像した。また、gagCEST イメージングでは飽和パルスの印加時間を 0.5, 1.0, 1.5 および 2.0 秒と変化させて撮像を行った。飽和パルスの印加時間を長くすると、z-spectrum は広がった (図 3 . a)。また、それぞれの印加時間における MTRasym (1.0 ppm) は 0.5 s で 1.17 ± 2.94 、1.0 s で $2.29 \pm 2.14\%$ 、1.5 s で 2.16 ± 1.51 、2.0 s で 1.68 ± 1.02 となった ($P = 0.5206$) (図 3 . b)。

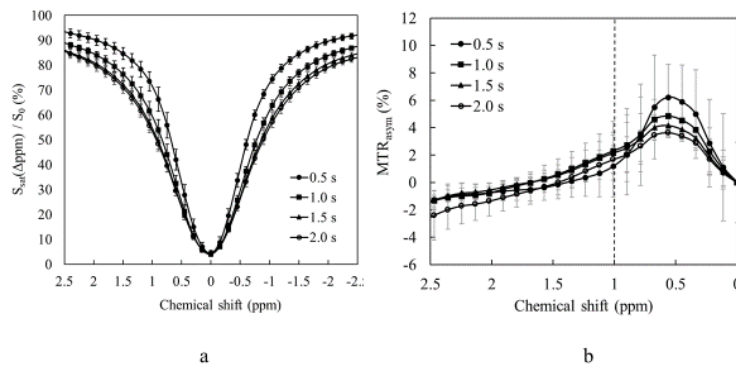


図 3 . 膝関節軟骨における飽和パルスの印加時間による z-spectrum (a) および MTRasym (b) の変化
飽和パルスの印加時間が長くなると z-spectrum は広がり MTRasym が変化した . 1.0 s の時が最も信号強度が大きくなった。

また、すべての飽和パルスの印加時間において T2map と有意に負の相関が得られた (図 4)。実際の画像を図 5 に示す。

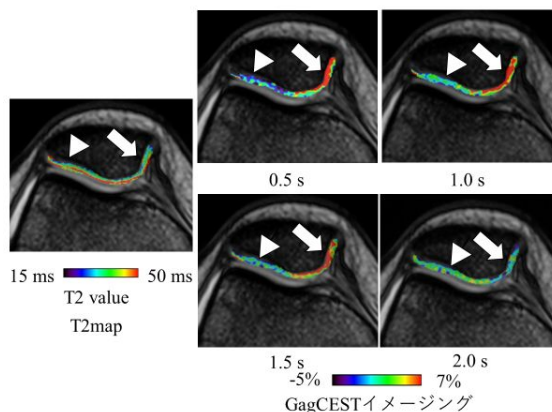
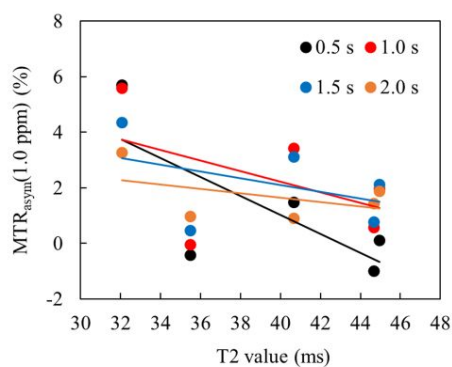


図 4 . 飽和パルスの印加時間による T2map との相関の変化
全ての飽和パルスの印加時間において、T2map と負の相関が得られた。

図 5 . 各飽和パルスの印加時間の gagCEST イメージングおよび T2map
T2 が短い領域では gagCEST イメージングの信号強度が大きく (矢印)、T2 が長い領域では gagCEST イメージングの信号強度が小さくなっている (矢頭)。

〔雑誌論文〕(計3件)

- (1) T Wada, O Togao, C Tokunaga, R Funatsu, Y Yamashita, K Kobayashi, Y Nakamura, H Honda. Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer in human lumbar intervertebral discs: Effect of saturation pulse and relationship with low back pain. J Magn Reson Imaging. 45(3): 863-871. 2017 査読有
- (2) Togao O, Hiwatashi A, Wada T, Yamashita K, Kikuchi K, Tokunaga C, Keupp J, Yoneyama M, Honda H. A Qualitative and Quantitative Correlation Study of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration Using Glycosaminoglycan Chemical Exchange Saturation Transfer, Pfirrmann Grade, and T1- . AJNR Am J Neuroradiol. 39(7): 1369-1375. 2018 査読有
- (3) T Wada, C Tokunaga, O Togao, M Yoneyama, R Funatsu, Y Yamashita, K Kobayashi, H Honda. Visualization of cerebrospinal fluid dynamics using multi-spin echo acquisition cine imaging (MUSACI). Magn Reson Med. 81(1): 331-341. 2018 査読有

〔学会発表〕(計8件)

- (1) 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
Effect of the readout RF pulse on amide proton transfer imaging contrast in brain tumor: comparison between single-shot and multi-shot turbo spin echo
和田達弘、梅尾理、徳永千晶、山下泰生、小林幸次
- (2) 25th Scientific Meeting and Exhibition, International society for Magnetic Resonance in Medicine, April 22-27, 2017 Honolulu
Visualization of CSF flow using multi spin echo acquisition cine imaging (MUSACI)
Wada T, Tokunaga C, Togao O, Yamashita Y, Kobayashi K, Yoneyama M, Nakamura Y.
- (3) 第45回日本磁気共鳴医学会大会 平成29年9月14~16日 宇都宮市
Multi spin echo acquisition cine imaging (MUSACI) を用いた脳脊髄液循環の描出
和田達弘、徳永千晶、梅尾理、山下泰生、小林幸次、梅津芳幸
- (4) 第45回日本磁気共鳴医学会大会 平成29年9月14~16日 宇都宮市
TSE DIXON 法による B0 補正を用いた短時間 2D APT イメージングの基礎的検討
徳永千晶、和田達弘、梅尾理、山下泰生、小林幸次、梅津芳幸
- (5) The 2018 Annual Spring Meeting of KRTA & International Conference April 28-29 Incheon
Visualization of CSF dynamics using multi spin echo acquisition cine imagine (MUSACI)
Wada T, Tokunaga C, Togao O, Yamashita Y, Kobayashi K, Yoneyama M, Umezu Y.
- (6) 2018 Annual Meeting ISMRM-ESMRMB June 16-21 2018 Paris
Accuracy of 2D APT imaging with short acquisition time based on a self B0 correction using the TSE-Dixon method
Tokunaga C, Wada T, Togao O, Yamashita Y, Kobayashi K, Yoneyama M, Umezu Y.
- (7) 第46回日本磁気共鳴医学会大会 平成30年9月7~9日 金沢市
RFA の違いが multi spin echo acquisition cine imaging (MUSACI) の描出能に及ぼす影響
和田達弘、徳永千晶、梅尾理、米山正己、山下泰生、小林幸次、加藤豊幸
- (8) 第46回日本磁気共鳴医学会大会 平成30年9月7~9日 金沢市
TSE Dixon 法を用いた短時間 2D APT イメージングにおける pH 依存性の検討
徳永千晶、和田達弘、梅尾理、米山正己、山下泰生、小林幸次、加藤豊幸

6. 研究組織

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。