

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10368

研究課題名（和文）高分解能エネルギー代謝MRイメージング法の開発と脳腫瘍への応用

研究課題名（英文）MR imaging of energy metabolism: Technical development and applications to brain tumor

研究代表者

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

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：Chemical exchange saturation transfer (CEST) に基づく信号変化の中で、組織中のタンパクやペプチドを反映するAmide proton transfer (APT)に加え、エネルギー代謝に関連するクレアチンなどを反映する成分の検出と、脳腫瘍の診断におけるその信号の有用性を明らかにするために、高悪性度神経膠腫と低悪性度神経膠腫での比較を行った。その結果、悪性神経膠腫と良性神経膠腫の間には、クレアチン（2ppm）を含むタンパク・ペプチド（アミド）以外の代謝物質の量にも違いがあり、その違いが腫瘍の悪性度の判定に役立つ可能性があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Chemical exchange saturation transfer (CEST) は新たなMRIとして研究されつつある。本研究により、悪性神経膠腫と良性神経膠腫の間に、腫瘍のエネルギー代謝に関連するとされるクレアチンを反映すると考えられる2.0ppm付近のCEST信号の違いが存在し、これが脳腫瘍診断の新たな指標になり得ることが示された。脳腫瘍、特に神経膠腫は非常に難治な疾患であるが、この画像法により腫瘍の悪性度や治療への反応性、予後などを治療前に推定できれば、適切な治療法の選択、ひいては予後の改善につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Chemical exchange saturation transfer (CEST) is a novel MR imaging contrast. CEST signals at around 2.0 ppm is considered to reflect amine protons among which creatine is the most dominant generator. Creatine is known to be related cellular energy metabolism. To identify creatine-related CEST signals in brain tumors, and to clarify its usefulness in diagnosing brain tumors, we compared CEST signals between high-grade gliomas (HGG) and low-grade gliomas (LGG). Results have shown that there exist significant differences in CEST signal intensity between HGG and LGG at broad offset frequencies including 2.0 ppm, which is specific to proton of amines such as creatine. In addition, it was suggested that the CEST signal at around 2.0 ppm is useful in differentiating benign from malignant gliomas.

研究分野：放射線診断学

キーワード：MRI 脳腫瘍 CEST 分子イメージング 画像診断 クレアチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳腫瘍、特に神経膠腫は最も難治な腫瘍の1つである。最適な治療法を選択するためには、治療開始前に腫瘍の種類や悪性度、治療への反応性や予後を推定できることが望ましい。

(2) Chemical exchange saturation transfer (CEST) は新たな MRI のコントラスト機序として研究が進められている。中でも、Amide proton transfer (APT) は、可動性タンパクやペプチドのアミドのプロトンを画像化する分子イメージングであり、これまでの研究により、神経膠腫の悪性度の判定に有用であることが報告されている。APT に特異的な 3.5ppm の CEST 信号以外に、2.0ppm 付近では、アミンのプロトンによる CEST 信号が知られている。この信号発生に最も大きく寄与するとされるクレアチンは、エネルギー代謝に関連するとされている。CEST によりクレアチンを高い分解能で画像化できれば、脳腫瘍の悪性度や鑑別診断に役立つことが期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、以下の2つである。

(1) CEST に基づいて、脳腫瘍内のクレアチンの信号を検出し、腫瘍のエネルギー代謝を反映する高分解能の画像を取得する方法を開発すること。

(2) その画像の、脳腫瘍の悪性度の判定や鑑別診断における有用性を明らかにすること。

3. 研究の方法

(1) クレアチンの CEST 信号の検出とイメージング法の開発

Turbo spin-echo 法にもとづく CEST イメージングパルスシーケンスを使用した。飽和パルスのオフセット周波数を -6 ppm から 6 ppm の範囲で 0.5 ppm 刻みで変化させ、撮影を行った。同時に取得した、B0 のマップを使用して、後処理で B0 の補正を行った。脳腫瘍内に関心領域を設定し、飽和パルスのオフセット周波数に対して信号強度をプロットし、Z スペクトルを取得した。この Z スペクトルからアミン(クレアチン)の信号を分離するために、フィッティングによる方法を検討した。

(2) クレアチン CEST による脳腫瘍のイメージング

術前の脳腫瘍患者について、上記撮影法により CEST イメージングを行った。それぞれの切除標本から病理学的診断、遺伝子・染色体の情報を取得した。各症例について、電子カルテに記載された臨床情報を記録した。研究期間中に 100 症例以上の脳腫瘍について検討した。

(3) クレアチン CEST の神経膠腫悪性度判定における有用性の検討

取得した CEST の Z スペクトルにおけるオフセット周波数ごとの信号強度を、低悪性度神経膠腫 (Grade II, 7 症例) と高悪性度神経膠腫 (Grade III および IV, 46 症例) の間で比較し、両者の鑑別能を ROC 解析で評価することにより、2.0 ppm 付近のクレアチン CEST の悪性度判定における有用性について検討した。

(4) 高悪性度神経膠腫における CEST 信号と他の機能的 MRI パラメータとの比較

CEST 信号の起源を明らかにする目的で、24 症例の高悪性度神経膠腫患者のデータを解析した。全ての症例で、CEST イメージング以外に、拡散強調画像、dynamic contrast enhanced (DCE) イメージングおよび dynamic susceptibility contrast (DSC) 灌流画像を同時に撮影しており、ADC、volume of extravascular extracellular space (EES) (v_e)、blood plasma volume per unit volume of tissue (v_p)、volume transfer contrast between blood plasma and EES (K^{trans})、rate constant between EES and blood plasma (k_{ep})、relative cerebral blood flow (rCBV) のマップを得た。同一の関心領域 (ROI) でこれらを測定し、APT 信号の大きさとその相関を Spearman の相関係数で検討した。

(5) 膠芽腫と転移性腫瘍の鑑別における意義の検討

31 症例の膠芽腫と 17 症例の単発性脳転移について、CEST イメージングを行い、両者の鑑別における有用性を検討した。それぞれの腫瘍の増強される領域とその周囲の T2 延長域、さらに正常白質に関心領域を設定し、各腫瘍タイプ内で領域間での CEST 信号の比較と、各領域についての腫瘍タイプ間での CEST 信号の比較を、それぞれ Mann-Whitney U テストで行い、それにもとづく診断能を ROC 解析で評価した。

4. 研究成果

(1) クレアチンの CEST 信号の検出とイメージング法の開発

Z スペクトルにフィッティングを行うことで、クレアチンを分離する方法では、再現性よく信号を分離することがむずかしかった。これは、信号成分が多くフィッティングの自由度が高いこと、APT とクレアチンの信号の重なりのため、分離の精度に制限がある、などが原因と考えられた。そこで、より簡便で再現性の高い方法として、Z スペクトルの 2.0 ppm での CEST 信号を MTR asymmetry (MTR_{asym}) により求め、これをクレアチンの CEST 信号とみなす方法を採用した。

(2) クレアチン CEST による脳腫瘍のイメージング

各ボクセルの 2.0 ppm における CEST 信号 (MTR_{asym}) をマッピングし、クレアチン CEST の画像を作成した。図 1 に例を示す。

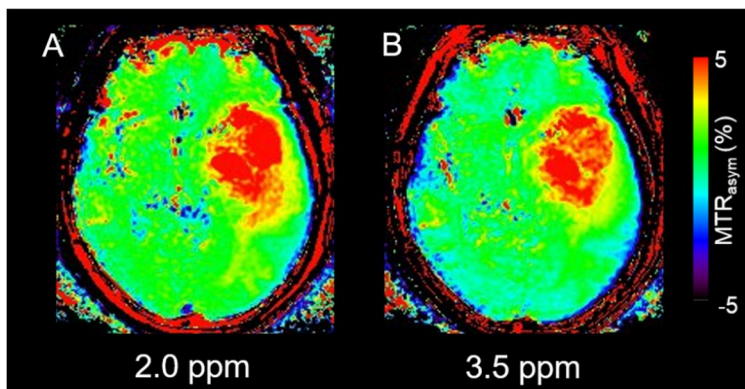


図 1：膠芽腫患者の CEST 画像。(A) オフセット周波数 2.0 ppm の飽和パルスを用いて得られたクレアチン CEST のマップ。(B) APT (3.5 ppm) のマップ。

(3) クレアチン CEST の神経膠腫悪性度判定における有用性の検討

図 2 A に、低悪性度神経膠腫と高悪性度神経膠腫の MTR_{asym} の平均値のプロットを示す。また図 2 B には、各オフセット周波数における CEST 信号による、悪性度判別能を ROC 解析による AUC で表したグラフを示す。オフセット周波数 0.5ppm では $AUC=0.50$ ($P=0.948$)、1.0ppm では $AUC=0.547$ ($P=0.747$)、1.5ppm では $AUC=0.789$ ($P=0.0022$)、2.0ppm では $AUC=0.764$ ($P=0.0246$)、2.5ppm では $AUC=0.804$ ($P=0.0068$)、3.0ppm では $AUC=0.888$ ($P<0.0001$)、3.5ppm では $AUC=0.848$ ($P<0.0001$)、4.0ppm では $AUC=0.854$ ($P<0.0001$)、4.5ppm では $AUC=0.829$ ($P=0.0001$)、5.0ppm では $AUC=0.807$ ($P=0.0009$)、5.5ppm では $AUC=0.717$ ($P=0.0420$)、6.0ppm では $AUC=0.773$ ($P=0.0074$) となった。APT の特異的周波数である 3.5ppm よりかなり低い周波数 (1.5ppm) から、高悪性度神経膠腫と低悪性度神経膠腫の間に違いがみられ、3ppm で両者の違いは最大となり、4.5~6.0ppm でも両者の違いはある程度みられるという傾向が認められた。これらの結果から、高悪性度神経膠腫と低悪性度神経膠腫の間には、APT とは異なる代謝物質の量にも違いが存在することが示唆された。

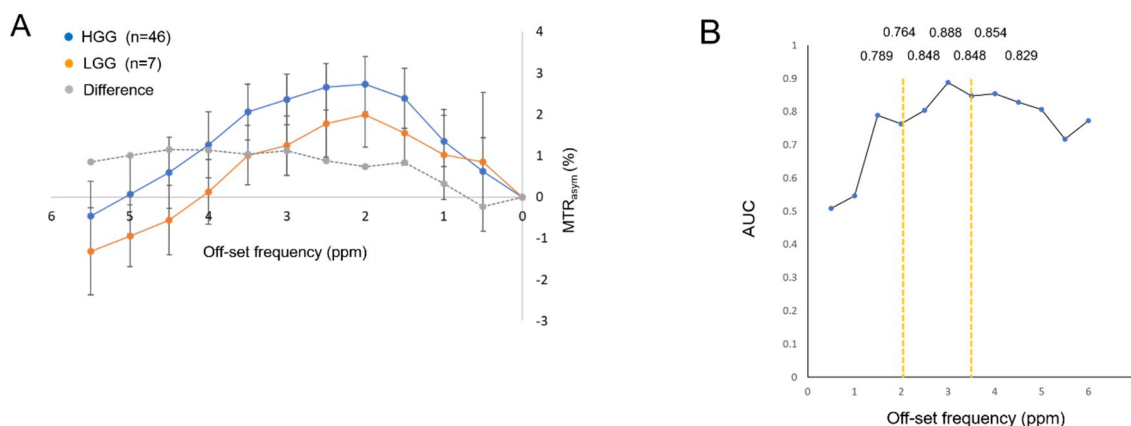


図 2：異なるオフセット周波数での CEST 信号の測定と、神経膠腫悪性度判別能の変化。(A) 高悪性度神経膠腫 (HGG) 低悪性度神経膠腫 (LGG) のいずれにおいても、2 ppm を含め、3.5 ppm 以外の周波数でも CEST 信号を認める。(B) HGG と LGG の判別能は、3-4 ppm で最も高い。

(4) 高悪性度神経膠腫における CEST 信号と他の機能的 MRI パラメータとの比較

APT の信号 ($MTR_{asym}@3.5ppm$) は、ADC とは中等度の負の相関 ($r=-0.582$, $P<0.001$)、 v_e とは弱い正の相関 ($r=0.300$, $P=0.005$)、 k_{ep} とは弱い負の相関 ($r=-0.337$, $P=0.002$) が見られた。これらの結果から、APT 信号は、必ずしも細胞内の可動性タンパクだけでなく、細胞外のタンパクやペプチドも反映しているもことが示唆された。

(5) 膠芽腫と転移性腫瘍の鑑別における意義の検討

膠芽腫では、腫瘍内増強域、周囲 T2 延長域、正常白質での APT 信号 ($MTR_{asym}@3.5ppm$, %) は、 2.92 ± 0.74 、 1.64 ± 0.83 、 0.43 ± 0.83 で、それぞれ間に有意差をみとめた。転移性腫瘍では、これらの値は、 1.85 ± 0.99 、 1.42 ± 0.45 、 0.42 ± 0.30 で、増強域と周囲 T2 延長域はそれぞれ正常白質より有意に高値であったが、増強域と周囲 T2 延長域の間には有意差はなかった。膠芽腫と転移性腫瘍の比較では、増強域については、膠芽腫が転移性腫瘍より有意に高値であったが、周囲 T2 延長域については有意差がなかった。これらの結果から、増強域の APT 信号は、膠芽腫と転移性腫瘍の鑑別に有用だが、周囲 T2 延長域の APT 信号は有用でないことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Manisha Bohara, Masanori Nakajo, Kiyohisa Kamimura, Tomohide Yoneyama, Yoshihiko Fukukura, Yutaro Kiyao, Hajime Yonezawa, Nayuta Higa, Mari Kirishima, Takashi Yoshiura	4. 巻 27
2. 論文標題 Histological Grade of Meningioma: Prediction by Intravoxel Incoherent Motion Histogram Parameters	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Academic Radiology	6. 最初と最後の頁 342-353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.acra.2019.04.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kiyohisa Kamimura, Masanori Nakajo, Tomohide Yoneyama, Yoshihiko Fukukura, Shingo Fujio, Yuko Goto, Takashi Iwanaga, Yuta Akamine, Takashi Yoshiura	4. 巻 30
2. 論文標題 Assessment of microvessel perfusion of pituitary adenomas: a feasibility study using turbo spin-echo-based intravoxel incoherent motion imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 1908-1917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-019-06443-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kiyohisa Kamimura, Masanori Nakajo, Tomohide Yoneyama, Manisha Bohara, Ryota Nakanosono, Shingo Fujio, Takashi Iwanaga, Marcel D Nickel, Hiroshi Imai, Yoshihiko Fukukura, Takashi Yoshiura	4. 巻 -
2. 論文標題 Quantitative pharmacokinetic analysis of high-temporal-resolution dynamic contrast-enhanced MRI to differentiate the normal-appearing pituitary gland from pituitary macroadenoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-020-00942-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kamimura Kiyohisa, Nakajo Masanori, Yoneyama Tomohide, Fukukura Yoshihiko, Hirano Hirofumi, Goto Yuko, Sasaki Masashi, Akamine Yuta, Keupp Jochen, Yoshiura Takashi	4. 巻 29
2. 論文標題 Histogram analysis of amide proton transfer-weighted imaging: comparison of glioblastoma and solitary brain metastasis in enhancing tumors and peritumoral regions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 4133-4140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-018-5832-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kamimura Kiyohisa, Nakajo Masanori, Yoneyama Tomohide, Takumi Koji, Kumagae Yuichi, Fukukura Yoshihiko, Yoshiura Takashi	4. 巻 37
2. 論文標題 Amide proton transfer imaging of tumors: theory, clinical applications, pitfalls, and future directions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 109 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-018-0787-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Bohara M, Kamimura K, Nakajo M, Yoneyama T, Yoshiura T	4. 巻 18
2. 論文標題 Amide Proton Transfer Imaging of Cavernous Malformation in the Cavernous Sinus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci	6. 最初と最後の頁 109-110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.ci.2017-0160	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 吉浦 敬
2. 発表標題 APTイメージング 基礎から臨床まで
3. 学会等名 宮崎県放射線科医会 宮崎県画像医学研究会 合同学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakajo M, Kamimura K, Yoneyama T, Iwanaga T, Akamine Y, Fukukura Y, Yoshiura T
2. 発表標題 Amide proton transfer in high grade glioma: Correlation with apparent diffusion coefficient, relative cerebral blood volume and permeability imaging parameters
3. 学会等名 ISMRM 27th Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉浦 敬
2. 発表標題 耳から入るAPTイメージング 造影MRIとの比較を含め
3. 学会等名 耳学問の会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉浦 敬
2. 発表標題 CEST・APTイメージングの臨床応用
3. 学会等名 先端総合イメージングセミナー2020 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kamimura K, Nakajo M, Yoneyama T, Hirano H, Iwanaga T, Akamine Y, Keupp J, Yoshiura T
2. 発表標題 Histogram analysis of amide proton transfer-weighted imaging: comparing glioblastoma and metastatic brain tumor in enhancing tumors and peritumoral regions
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of the Japan Radiological Society
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakajo M, Kamimura K, Yoneyama T, Iwanaga T, Akamine Y, Keupp J, Yoshiura T
2. 発表標題 Feasibility of amide proton transfer MR imaging and diffusion weighted MR imaging for differentiation between glioblastomas and primary central nervous system lymphomas
3. 学会等名 The 77th Annual Meeting of the Japan Radiological Society
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kamimura K, Nakajo M, Yoneyama T, Hirano H, Iwanaga T, Akamine Y, Keupp J, Yoshiura T
2. 発表標題 Amide proton transfer-weighted imaging of glioblastoma and metastatic brain tumor: histogram analysis in enhancing tumors and peritumoral regions
3. 学会等名 Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中條正典、米山知秀、上村清央、岩永崇、平野宏文、吉浦敬
2. 発表標題 高悪性度神経膠腫のAPT信号：ADCおよびrCBVとの相関
3. 学会等名 第187回日本医学放射線学会九州地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakajo M, Kamimura K, Yoneyama T, Hirano H, Iwanaga T, Akamine Y, Fukukura Y, Yoshiura T
2. 発表標題 Amide proton transfer in high grade glioma: Correlation with apparent diffusion coefficient, relative cerebral blood volume and permeability imaging parameters
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kumagae Y, Fukukura Y, Hakamada H, Nagano H, Akamine Y, Yoshiura T
2. 発表標題 Amide proton transfer imaging for rectal cancer: correlation with IVIM and DCE MRI, and 18F-FDG-PET/CT
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takumi K, Hakamada H, Nagano H, Fukukura Y, Keupp J, Sung E, Sakai O, Yoshiura T
2. 発表標題 Amide Proton Transfer Imaging in the Head and Neck: A Feasibility Study for Differentiating Malignant from Benign Lesions
3. 学会等名 RSNA 104th Scientific Assembly and Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上村清央、中條正典、米山知秀、平野宏文、岩永崇、奥秋知幸、Jochen Keupp、吉浦敬
2. 発表標題 転移性脳腫瘍における腫瘍および腫瘍周囲T2延長域のAPT強調像の検討
3. 学会等名 第185回日本医学放射線学会九州地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takumi K, Hakamada H, Fukukura Y, Kumagae Y, Keupp J, Okuaki T, Yoshiura T
2. 発表標題 Feasibility of amide proton transfer imaging for diagnosing malignant from benign lesions in the head and neck
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kamimura K, Nakajo M, Yoneyama T, Iwanaga T, Keupp J, Okuaki T, Yoshiura T
2. 発表標題 Amide proton transfer imaging: comparing glioblastoma and metastatic brain tumor in enhancing tumors and peritumoral regions
3. 学会等名 RSNA 103rd Scientific Assembly and Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kanimura K, Nakajo M, Takumi K, Kumagae Y, Yoneyama T, Yoshiura T
2. 発表標題 APT imaging of tumors: Theory, clinical applications, pitfalls and future directions
3. 学会等名 RSNA 103rd Scientific Assembly and Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上村清央、中條正典、米山知秀、平野宏文、佐々木雅史、Jochen Keupp、赤嶺雄太、吉浦敬
2. 発表標題 APT強調像による血管芽腫と転移性脳腫瘍の比較
3. 学会等名 第47回日本神経放射線学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takumi K, Hakamada H, Fukukura Y, Kumagae Y, Keupp J, Yoshiura T
2. 発表標題 Feasibility of Amide Proton Transfer Imaging in Head and Neck Lesions: A Preliminary Study
3. 学会等名 Asian Oceanian Congress of Radiology 2018/Symposium Neuroradiologicum XXI (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	上村 清央 (KAMIMURA Kiyohisa) (30593652)	鹿児島大学・医歯学域附属病院・講師 (17701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中條 正典 (NAKAJO Masanori) (60727171)	鹿児島大学・医歯学域附属病院・特任助教 (17701)	
研究分担者	平野 宏文 (HIRANO Hirofumi) (00264416)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (17701)	
研究分担者	熊澤 誠志 (KUMAZAWA Seiji) (50363354)	北海道科学大学・保健医療学部・教授 (30108)	
研究分担者	米澤 大 (YONEZAWA Hajime) (50550076)	鹿児島大学・医歯学域附属病院・助教 (17701)	