

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K15805

研究課題名（和文）QSMを利用した新たな温度イメージングの開発

研究課題名（英文）Development of novel temperature imaging using quantitative susceptibility mapping

研究代表者

菅 博人 (Kan, Hirohito)

名古屋大学・医学系研究科（保健）・助教

研究者番号：80789305

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）：本研究では定量的磁化率画像から得られる磁化率値に温度依存性があると仮定し、その関係を調査することで非侵襲的に脳の温度を計測する新手法に発展すると考えてファントムを利用した基礎検討を行った。研究の結果、磁化率値と温度は反比例し、磁化率値が高いほど温度上昇による磁化率の減少量が大きいことも分かった。この結果をもとに、温度を考慮した磁化率値のモデル式を考案することができた。また温度イメージングをするためにはベースラインおよび温度上昇時の2回の計測が必要であることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

QSMから得られる磁化率値と温度の関係を明らかにし、その仕組みを明らかにした報告はこれまでになく、学術的意義は高い。同時に磁化率値と同様に脳や肝臓の鉄沈着を評価できるR2スター値と磁化率値の温度による変化量を検討し、QSMはより温度に対して感度が低いことを明らかにした。従来から生体内の鉄沈着のバイオマーカーとして使用されてきたR2スター値よりも温度依存性が低いQSMのほうがより正確に鉄沈着の評価できることが示唆された。本研究の結果は異常な鉄代謝を生じる疾患に対する正確な評価を行うためにR2スターではなくQSMを利用することの根拠となり得る。

研究成果の概要（英文）：This study assumed that the susceptibility value estimated by quantitative susceptibility mapping (QSM) has temperature dependence. Investigating the relationship between susceptibility and temperature leads to a novel temperature imaging of the brain. The susceptibility value was inversely correlated with temperature. The decreasing susceptibility rate with temperature is affected more by the larger susceptibility values in the specific pixel. Using these results, we proposed the equation between susceptibility and temperature. Also, twice measurements i.e., the baseline and abnormal temperature, are needed to provide the temperature imaging based on QSM.

研究分野：医用画像工学

キーワード：定量的磁化率画像 温度依存 MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Magnetic Resonance Imaging (MRI) によって非侵襲的に体内の温度を測定する方法がこれまで報告されている。例えば、MR 画像の位相変化から計測する Phase difference mapping 法、Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) でケミカルシフトを計測する方法などがある。Phase difference mapping 法は温度変化による位相の変化を利用して温度を計測する。MRS を用いた方法はケミカルシフト(つまり磁化率)と温度の関係から温度を計測するが、高分解能で撮像できないことや静磁場の均一性などの問題がある。上記の背景から、高空間分解能で磁化率を定量できる定量的磁化率画像(QSM: Quantitative susceptibility mapping)に着目した。温度による MR 画像の位相変化は変化した磁化率によって生じるので、磁化率を直接、定量できれば新たな温度イメージングの手法に発展すると考えた。

QSM は Gradient echo 法を撮像した際に得られる位相画像を画像処理して、物質固有の磁化率を非侵襲的に定量する手法である。磁化率は生体内鉄を主とした金属の沈着量や分布を定量的に評価することができるため、疾患ごとの鉄沈着の分布や量を評価するための今後、重要なツールとなる可能性がある。もし温度によって磁化率が変化するならば、温度を考慮した鉄沈着の評価が今後、必要になると予想される。

2. 研究の目的

温度によって磁化率が変化するならば、QSM で得られる磁化率の値に影響を与えると考えた。さらにこれを利用した高分解能の新たな温度イメージングの手法に発展する可能性がある。本研究のモチベーションは QSM で得られる磁化率と温度の関係の解明とそのモデルの構築である。

3. 研究の方法

- (1) アクリルでできたファントム容器内に水を満たし、濃度を調整した超常磁性酸化鉄造影剤(SPIO: Superparamagnetic iron oxide) 溶液をプラスチックチューブに封入して配置した。
- (2) ファントム内部の温度を 25.8 ~ 42.5 に変化させながら 3D spoiled gradient echo シーケンスで撮影した。
- (3) 撮影された位相画像から磁化率画像を得た。
- (4) 各濃度の SPIO 溶液に関心領域を設定して、温度に対する磁化率値の変化を計測した。さらに磁化率値の温度係数を算出した。
- (5) 従来から鉄沈着の評価に用いられる R2 スターを計算し、磁化率値と比較した。

4. 研究成果

右図 1 の通り SPIO 溶液の磁化率値は温度と反比例することが判明した。またこの関係を溶液濃度ごとに線形回帰した結果を表 1 に示す。磁化率値が高いほど温度上昇による磁化率の減少量が大きいことが分かった。

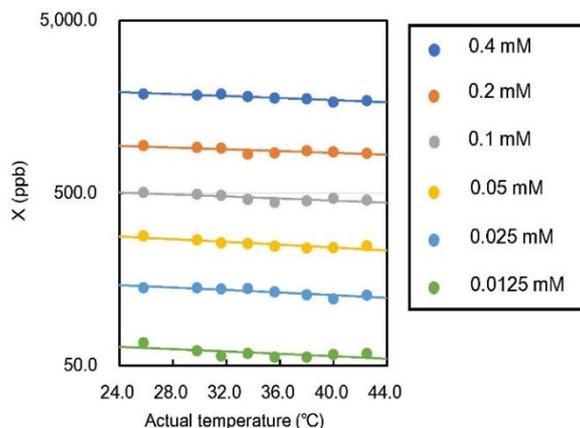


図 1 各 SPIO 溶液の温度と磁化率の関係

表 1 各 SPIO 溶液の磁化率と温度の線形回帰

SPIO concentration (mM)	$\chi$ (ppb)
0.0125	$y = -0.57x + 78.28$ ( $r = -0.764$ ; $p < 0.05$ )
0.025	$y = -1.02x + 169.59$ ( $r = -0.841$ ; $p < 0.01$ )
0.05	$y = -2.30x + 333.53$ ( $r = -0.896$ ; $p < 0.01$ )
0.1	$y = -3.10x + 575.77$ ( $r = -0.797$ ; $p < 0.05$ )
0.2	$y = -5.22x + 1062.37$ ( $r = -0.795$ ; $p < 0.05$ )
0.4	$y = -12.04x + 2207.78$ ( $r = -0.917$ ; $P < 0.01$ )

ここで、QSM で求められる磁化率値は水の磁化率値 0ppm との相対値となる。したがって、QSM で求められる磁化率値は下記のように近似される。

$$\chi_{total} \approx \frac{\sum_{n=1}^l \chi_n V_n}{V_{total}}$$

$\chi_n$  はある温度での鉄の磁化率値、 $\chi_{total}$  は計測される磁化率値、 $V_n$  と  $V_{total}$  は鉄およびボクセルの体積、 $l$  はボクセル内に含まれる鉄の個数である。この式から SPIO 濃度が高いほうが高い磁化率値を示すことが分かる。

鉄固有の磁化率の 1 あたりの変化量つまり温度定数を導入すると、下記のように温度によって変化する磁化率値を表すことができる。

$$\chi \approx \frac{\sum_{n=1}^l (-\alpha_n T + \chi_{n,0}) V_n}{V}$$

$T$  は温度、 $\alpha_n$  は磁化率の温度定数、 $\chi_{n,0}$  は 0 のときの磁化率値である。実際に計測された磁化率値から算出した平均の温度定数と SPIO 濃度の関係は線形であった(図 2)。SPIO の濃度は鉄の体積と比例する一方で、各温度での鉄固有の磁化率値は同じなので、図 2 の結果は上記のモデル式によく一致する。

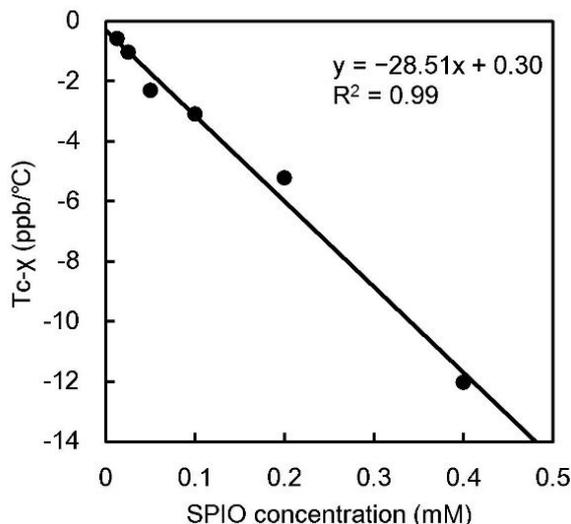


図 2 SPIO 濃度と磁化率温度定数の関係

以上より、各 SPIO 濃度における平均磁化率温度定数を利用した温度の計測にはベースラインと温度計測時の 2 回の撮影をすれば磁化率値を温度に換算することが可能であることが分かった。

また温度変化に対する磁化率値と従来から鉄沈着の評価に用いられる R2 スターの変動を比較すると表 2 のようになった。この結果は R2 スター値よりも温度依存性が低い QSM のほうがより正確に鉄沈着の評価できることを示唆し、異常な鉄代謝を生じる疾患に対する正確な評価を行うために R2 スターではなく QSM を利用することの根拠となる。

表 2 温度に対する磁化率値の変動量

SPIO concentration (mM)		0.4	0.2	0.1	0.05	0.025	0.0125
$\chi$	% difference/°C	0.64	0.55	0.62	0.81	0.73	0.84
R2*	% difference/°C	1.97	1.75	1.95	1.46	1.35	0.51

以上のように本研究を通して磁化率と温度の関係を明らかにすることができた。さらに 2 回の QSM 撮影により非侵襲的に温度を算出できることが判明した。この結果をもとに今後は生体に対して温度計測を実施したいと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kan Hirohito, Uchida Yuto, Arai Nobuyuki, Takizawa Masahiro, Miyati Tosiaki, Kunitomo Hiroshi, Kasai Harumasa, Shibamoto Yuta	4. 巻 73
2. 論文標題 Decreasing iron susceptibility with temperature in quantitative susceptibility mapping: A phantom study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 55 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2020.08.012	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 Uchida Yuto, Kan Hirohito, Sakurai Keita, Arai Nobuyuki, Inui Shohei, Kobayashi Susumu, Kato Daisuke, Ueki Yoshino, Matsukawa Noriyuki	4. 巻 95
2. 論文標題 Iron leakage owing to blood?brain barrier disruption in small vessel disease CADASIL	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e1188 ~ e1198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000010148	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 Uchida Yuto, Kan Hirohito, Sakurai Keita, Inui Shohei, Kobayashi Susumu, Akagawa Yoshihiro, Shibuya Kazuyoshi, Ueki Yoshino, Matsukawa Noriyuki	4. 巻 35
2. 論文標題 Magnetic Susceptibility Associates With Dopaminergic Deficits and Cognition in Parkinson's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1396 ~ 1405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.28077	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 Kan Hirohito, Uchida Yuto, Arai Nobuyuki, Ueki Yoshino, Aoki Toshitaka, Kasai Harumasa, Kunitomo Hiroshi, Hirose Yasujiro, Matsukawa Noriyuki, Shibamoto Yuta	4. 巻 33
2. 論文標題 Simultaneous voxel based magnetic susceptibility and morphometry analysis using magnetization prepared spoiled turbo multiple gradient echo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NMR in Biomedicine	6. 最初と最後の頁 e4272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nbm.4272	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 Arai N., Kan H., Ogawa M., Uchida Y., Takizawa M., Omori K., Miyati T., Kasai H., Kunitomo H., Shibamoto Y.	4. 巻 41
2. 論文標題 Visualization of Nigrosome 1 from the Viewpoint of Anatomic Structure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 86 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A6338	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 Uchida Yuto, Kan Hirohito, Sakurai Keita, Arai Nobuyuki, Kato Daisuke, Kawashima Shoji, Ueki Yoshino, Matsukawa Noriyuki	4. 巻 34
2. 論文標題 Voxel based quantitative susceptibility mapping in Parkinson's disease with mild cognitive impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1164 ~ 1173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.27717	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 Kan Hirohito, Arai Nobuyuki, Takizawa Masahiro, Omori Kazuyoshi, Kasai Harumasa, Kunitomo Hiroshi, Hirose Yasujiro, Shibamoto Yuta	4. 巻 52
2. 論文標題 Background field removal technique based on non-regularized variable kernels sophisticated harmonic artifact reduction for phase data for quantitative susceptibility mapping	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 94 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2018.06.006	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 Kan Hirohito, Arai Nobuyuki, Takizawa Masahiro, Kasai Harumasa, Kunitomo Hiroshi, Hirose Yasujiro, Shibamoto Yuta	4. 巻 18
2. 論文標題 Improvement of Signal Inhomogeneity Induced by Radio-frequency Transmit-related Phase Error for Single-step Quantitative Susceptibility Mapping Reconstruction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 276 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.tn.2018-0066	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 Kan Hirohito, Arai Nobuyuki, Kasai Harumasa, Kunitomo Hiroshi, Hirose Yasujiro, Shibamoto Yuta	4. 巻 42
2. 論文標題 Quantitative susceptibility mapping using principles of echo shifting with a train of observations sequence on 1.5 T MRI	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 37~42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2017.05.002	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7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Kan Hirohito, Uchida Yuto, Ueki Yoshino, Tsubokura Satoshi, Kunitomo Hiroshi, Kasai Harumasa, Matsukawa Noriyuki, Shibamoto Yuta
2. 発表標題 Simultaneous Myelin Water, Magnetic Susceptibility, and Morphometry Analyses Using Magnetization prepared Multiple Spoiled Gradient Echo
3. 学会等名 ISMRM2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kan Hirohito, Uchida Yuto, Masahiro Takizawa, Tosiaki Miyati, Hiroshi Kunitomo, Nobuyuki Arai, Harumasa Kasai, Yuta Shibamoto
2. 発表標題 Sensitivity of Quantitative Susceptibility Mapping to Temperature: A Phantom Study
3. 学会等名 ISMRM2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kan Hirohito, Uchida Yuto, Arai Nobuyuki, Ueki Yoshino, Kasai Harumasa, Hirose Yasujiro, Matsukawa Noriyuki, Shibamoto Yuta
2. 発表標題 Voxel-based simultaneous analysis of magnetic susceptibility and morphometry using magnetization-prepared spoiled turbo gradient echo
3. 学会等名 RSNA2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kan Hirohito, Uchida Yuto, Arai Nobuyuki, Ueki Yoshino, Akagawa Yoshihiro, Kasai Harumasa, Hirose Yasujiro, Matsukawa Noriyuki, Shibamoto Yuta
2. 発表標題 Simultaneous Voxel-based Magnetic Susceptibility and Morphometry Analysis in Patients with Alzheimer ' s Disease
3. 学会等名 ISMRM2019 ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅博人, 荒井信行, 笠井治昌, 坪倉聡, 西脇佑太, 水野恭介, 山田正人, 廣瀬保次郎
2. 発表標題 Integrated Full Regularization-independent Quantitative Susceptibility Mapping
3. 学会等名 第45回日本磁気共鳴医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kan Hirohito, Arai Nobuyuki, Tsubokura Satoshi, Yamada Masato, Nishiwaki Yuta, Mizuno Kyosuke, Kasai Harumasa, Hirose Yasujiro, Shibamoto Yuta
2. 発表標題 Simultaneous Acquisition of Quantitative Susceptibility Map and 3D T1-weighted Image Using Magnetization-prepared Spoiled Turbo Multiple Gradient Echo
3. 学会等名 ECR2018 ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kan Hirohito, Arai Nobuyuki, Tsubokura Satoshi, Yamada Masato, Nishiwaki Yuta, Mizuno Kyosuke, Kasai Harumasa, Hirose Yasujiro, Shibamoto Yuta
2. 発表標題 Simultaneous Analyses and Reconstruction of Quantitative Susceptibility Mapping and Voxel-based Morphometry Using Magnetization-prepared Spoiled Turbo Multiple Gradient Echo
3. 学会等名 Joint Annual Meeting of ISMRM and ESMRMB 2018 ( 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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------