

令和 4 年 5 月 22 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K17965

研究課題名（和文）GlycoCESTイメージングを用いた肝臓糖代謝定量イメージング法の確立

研究課題名（英文）Feasibility of quantitative imaging for glucose metabolism in liver using GlycoCEST Imaging.

研究代表者

岩永 崇（Iwanaga, Takashi）

鹿児島大学・鹿児島大学病院・主任診療放射線技師

研究者番号：40444830

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：CESTイメージングの一種であるGlycogen CEST(GlycoCEST)イメージングにおいて、ファントムを用いてグリコーゲン濃度との相関性、最適な撮像条件（使用する飽和パルスの印可強度と印可時間）の最適化を行った。3T臨床MRI装置を用いて、GlycoCESTイメージングにおいてグリコーゲン濃度に相関したCEST効果が得られ、ヒドトキシル基（-OH）を対象とするGlycoCESTイメージングにおける最適な飽和パルスの印可強度や印可時間はアミド基（-NH）を対象とするAPTイメージングとは異なることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

グリコーゲンはヒトにおけるエネルギー貯蓄の重要な形態であり、肝臓は骨格筋とともにグリコーゲンの重要な貯蓄器官である。肝臓糖代謝の測定は血液検査による血糖値やグルカゴンおよびインスリンなどのホルモン濃度による測定が一般的であり、これまでの画像法による定量評価は困難である。今回の研究により臨床に使用される3T MRI機器を用いて、GlycoCESTによるグリコーゲンの同定が可能であることが示された。本撮像法の確立は安価で安全な肝臓糖代謝測定法の新規技術となり、臨床的に有用であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We optimized the scan parameters of GlycoCEST imaging through in vitro phantom experiments and optimal strength and duration of the saturation pulse for GlycoCEST were determined. The positive correlation was observed between GlycoCEST imaging and concentration of the bovin liver glycogen using a 3T clinical MRI. Our study revealed the CEST effect in GlycoCEST showed a tendency different from APT, since GlycoCEST was influenced by the direct water saturation effect when large RF saturation pulse strength was used.

研究分野：MRI撮像技術

キーワード：CESTイメージング Glycogen CEST 肝臓 MRI

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

グリコーゲンは、グルコース構築ブロックから作られている多糖であり、ヒト身体におけるエネルギー貯蔵の重要な形態である。肝臓は骨格筋とともに、グルコースへと変換され得るグリコーゲンの重要な貯蔵器官である。肝臓病や筋肉疾患のみならず糖尿病や脂肪肝を含めた生活習慣病などの様々な疾患に、グリコーゲンの生成、貯蔵または代謝が関連することが知られている。現在、肝臓糖代謝の測定は血液検査による血糖値やグルカゴンおよびインスリンなどのホルモン濃度による間接的な測定が一般的であり、これまでの画像法による定量評価は困難である。Chemical exchange saturation transfer (CEST) イメージングは近年提唱された MRI の新たな分子イメージング法であり、臨床応用が期待されている。この方法は、組織に含まれるアミド基 (-NH) やヒドロキシル基 (-OH) 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。この CEST 法の一つである Glycogen CEST (GlycoCEST) イメージングはバルク水から +0.5 ~ 1.5 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  $\pm 0.5 \sim 1.5$  ppm に照射した画像を差分処理することにより、生体内のグリコーゲン濃度を反映したコントラストを得ることができる。GlycoCEST イメージングは造影剤等の薬剤は不要で、従来困難であった肝臓糖代謝に直接関連した肝臓内グリコーゲンの濃度を反映したマッピング画像を非侵襲的に得ることができ、臨床的に有用であると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、肝臓内のグリコーゲン濃度検出のための GlycoCEST イメージングの最適な撮像条件・評価法を開発・確立することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) GlycoCEST イメージングの撮像パルスシーケンスの最適化

飽和パルスの印可強度と印可時間依存性の確認 (APT イメージングとの比較)

グリコーゲン濃度を 25、50、100 および 200mM、卵白アルブミンを 6、8、10、12 および 14% に調整したファントムを作成する。通常、飽和パルスの印可強度が強く、印加時間が長いほど CEST 効果が大きくなるが、GlycoCEST においては直接的な水抑制効果の影響や MT 効果の影響を受けやすいことが予想されるため、最適な撮像条件の検討が必要である。APT イメージングとの比較も行う。

生体外牛肝臓を用いた GlycoCEST イメージングの撮像条件の確認

組織学的に人体の肝臓に近いと考えられる生体外牛肝臓を用いて GlycoCEST イメージングの至適撮像条件の確認を行う。同時にアガロースのよって T2 値を調整したグリコーゲンファントムを作成し、至適撮像条件の追試を行う。

#### (2) 人体肝臓における GlycoCEST イメージングの撮像・検証

ファントムにて決定した GlycoCEST イメージングの至適撮像条件を用いて人体の生体内肝臓の GlycoCEST の撮像、グリコーゲンマッピングの検証を行う。

### 4. 研究成果

#### (1) GlycoCEST イメージングの撮像パルスシーケンスの最適化

APT イメージングにおいて、飽和パルスの印可強度を 0.4、0.8、1.6 および 2.4  $\mu$ T、印可時間を 0.5、1.0、2.0 および 3.0sec と変化させたとき、印可強度 0.8  $\mu$ T 以上でアルブミン濃度と CEST 効果に正の相関を認めた (図 1)。また、印可強度が強く、印可時間が長いほど CEST 効果は高くなった (図 2)。GlycoCEST イメージングにおいて、飽和パルスの印可強度を 0.4、0.6、0.8、1.0 および 1.2  $\mu$ T、印可時間を 0.5、1.0、2.0 および 3.0sec と変化させたとき、印可強度 0.8  $\mu$ T の時のみグリコーゲン濃度と CEST 効果に正の相関を認め、印可時間が 3.0sec の時に最も高い直線性が得られた (図 3)。APT イメージングと GlycoCEST では適切な飽和パルスの印可強度や印可時間が異なることが明らかとなった。これは、よりバルク水に近いヒドロキシル基 (-OH) を対象とする GlycoCEST イメージングにおいては飽和パルスによる直接的な水抑制効果の影響を受けやすいためと考えられた。

生体外牛肝臓において飽和パルスの印可強度を 0.4、0.6、0.8、1.0 および 1.2  $\mu$ T、印可時間を 0.5、1.0、2.0 および 3.0sec と変化させたとき、GlycoCEST の CEST 効果は、飽和パルスの印可強度が 0.6  $\mu$ T をピークに強くするにつれて低下する傾向を示し、印可時間が長くなるにつれて低下する傾向を示した (図 4)。結果、飽和パルスの印可強度が 0.6  $\mu$ T、印可時間が 0.5 秒の

時に最も高い CEST 効果を示した(表 1)。これは の自作ファントムに比べて牛生体外肝臓では MT 効果の影響を受けたためと予想された。この検証のため、200mM グリコーゲン溶液にアガロースを 0、0.5、1.0 および 2.0% 溶解し T2 値を調整したファントムを作成した。アガロース濃度 0% のファントムでは飽和パルスの印可時間が長い程 CEST 効果は高くなったが、アガロース濃度が高くなると MT 効果の影響が大きくなり、印可時間が短い程 CEST 効果が高くなった(図 5)。

## (2) 人体肝臓における GlycoCEST イメージングの撮像・検証

健康人を対象に、生体内肝臓の GlycoCEST イメージングを(1)の生体外牛肝臓を用いて決定した飽和パルスの印可強度  $0.6 \mu\text{T}$ 、印可時間 0.5 秒の条件で撮像をした。GlycoCEST のマップと静磁場均一性を示す  $B_0$  マップを図 6 に示す。肝臓内の大部分で  $B_0$  マップにおいて静磁場  $B_0$  の大きな周波数ズレ [Hz] を認め、CEST 効果は負の値を示し評価困難であった。人体の生体内肝臓ではファントムと比較して、呼吸による動きや  $B_0$  マップを別撮像することによる位置ズレや時間的ズレの影響を大きく受けるためと考えられた。特に GlycoCEST で対象としているグリコーゲンはバルク水から非常に近い  $+0.5 \sim 1.5 \text{ ppm}$  離れた共鳴周波数を持つヒドロキシル基を対象としているため、 $B_0$  周波数ズレの影響が大きかったと推測される。今後の撮像シーケンスの発展に期待したい。

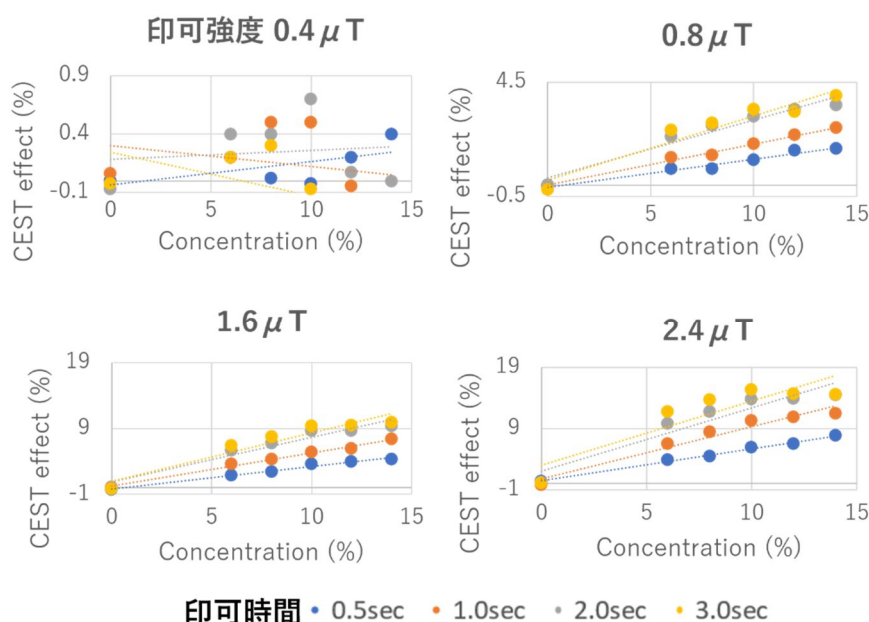


図 1 . APT イメージングにおける飽和パルスの印可時間と印可強度を変化させた時のアルブミン濃度と CEST 効果の直線性

飽和パルスの印可強度が  $0.8 \mu\text{T}$  以上でアルブミン濃度と CEST 効果に正の相関を認めた。

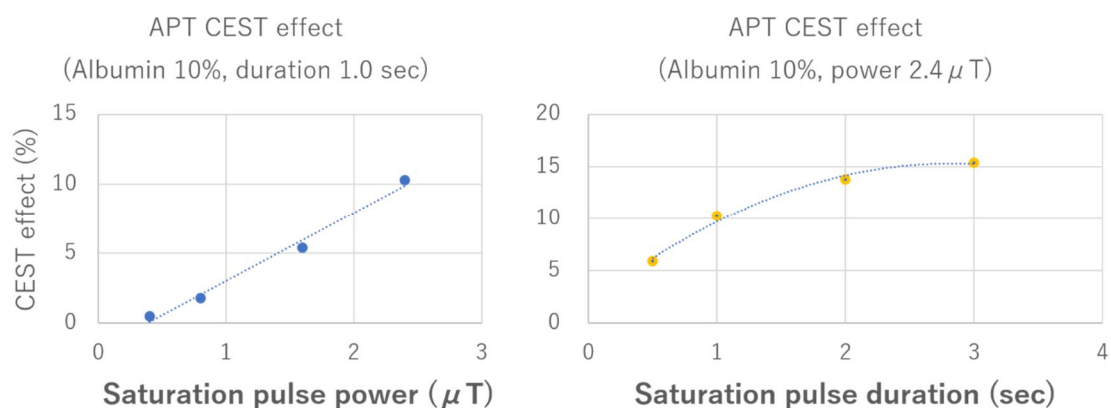


図 2 . APT イメージングにおける飽和パルスの印可強度と印可時間による CEST 効果の変化  
APT イメージングでは飽和パルスの印可強度が強くと、印可時間が長いほど CEST 効果は高くなった。

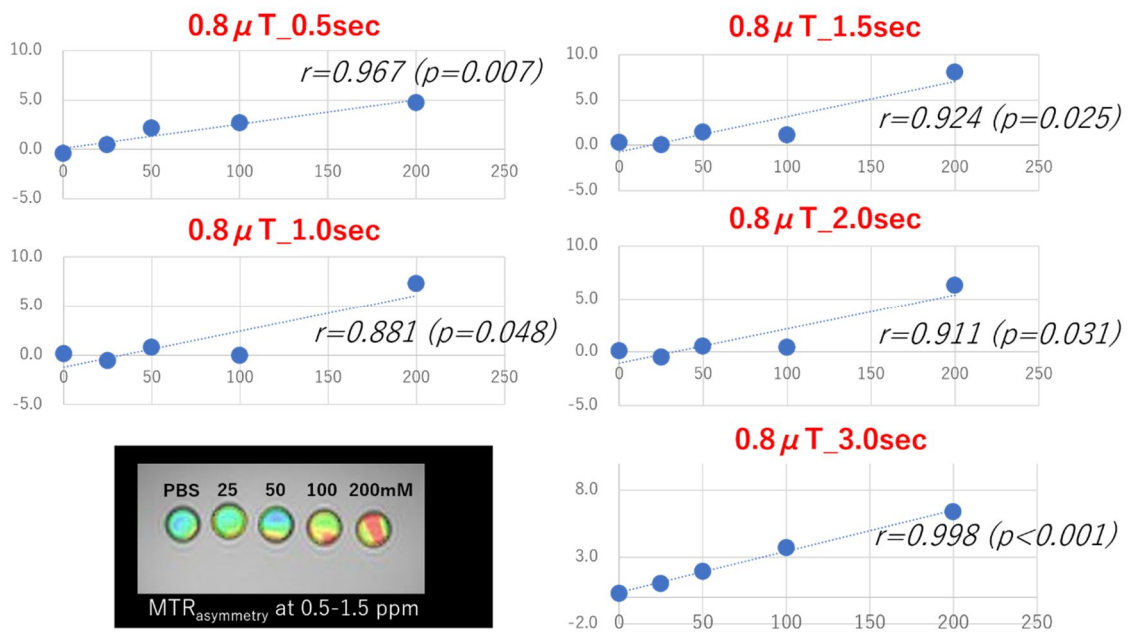


図3. GlycoCEST イメージングにおけるグリコーゲン濃度とCEST効果の直線性  
飽和パルスの印可強度が 0.8 μT の時のみグリコーゲン濃度と CEST 効果に正の相関を認め、印可時間が 3.0sec の時に最も高い直線性が得られた。

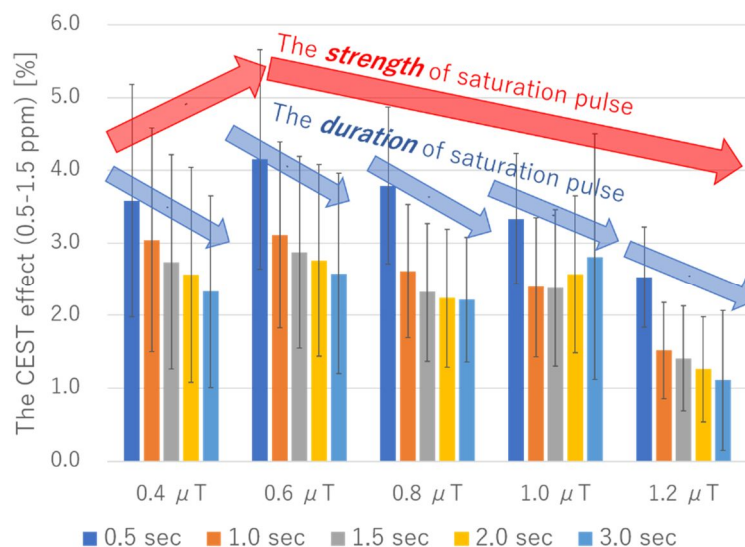


図4. 生体外牛肝臓における飽和パルスの印可強度と印可時間を变化させた時の GlycoCEST の CEST 効果  
飽和パルスの印可強度が 0.6 μT をピークに強くするにつれて低下する傾向を示し、印可時間が長くなるにつれて低下する傾向を示した。

| CEST effect (0.5-1.5ppm) | 0.5 sec     | 1.0 sec     | 1.5 sec     | 2.0 sec     | 3.0 sec     |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 0.4 μT                   | 3.58 ± 1.60 | 3.04 ± 1.54 | 2.74 ± 1.48 | 2.56 ± 1.39 | 2.33 ± 1.32 |
| 0.6 μT                   | 4.15 ± 1.51 | 3.11 ± 1.28 | 2.87 ± 1.32 | 2.76 ± 1.38 | 2.58 ± 1.38 |
| 0.8 μT                   | 3.79 ± 1.08 | 2.61 ± 0.92 | 2.32 ± 0.95 | 2.24 ± 0.89 | 2.22 ± 0.86 |
| 1.0 μT                   | 3.33 ± 0.90 | 2.39 ± 0.96 | 2.38 ± 1.08 | 2.57 ± 1.39 | 2.81 ± 1.69 |
| 1.2 μT                   | 2.53 ± 0.69 | 1.52 ± 0.66 | 1.41 ± 0.72 | 1.26 ± 0.70 | 1.11 ± 0.96 |

表 1．生体外牛肝臓における飽和パルスの印可強度と印可時間を変化させた時の GlycoCEST の CEST 効果  
飽和パルスの印可強度が  $0.6 \mu\text{T}$ 、印可時間が 0.5 秒の時に最も高い CEST 効果を示した。

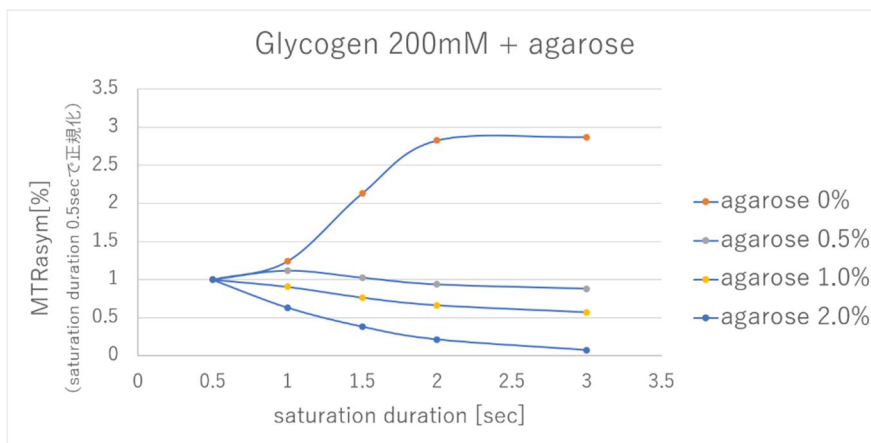


図 5．アガロース濃度と飽和パルス印可時間の变化における GlycoCEST の CEST 効果（印可強度は  $0.6 \mu\text{T}$  固定）

アガロース濃度 0%では飽和パルスの印可時間が長い程 CEST 効果は高くなったが、アガロース濃度が高くなると MT 効果の影響が大きくなり、印可時間が短い程 CEST 効果が高くなった。

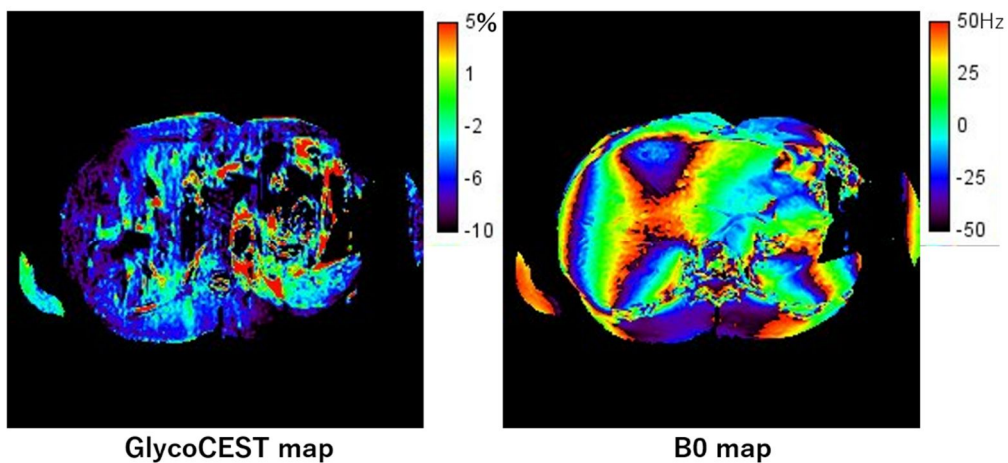


図 6．生体内肝臓の GlycoCEST のマップと静磁場均一性を示す B0 マップ

肝臓内の大部分で B0 マップにおいて静磁場 B0 の大きな周波数ズレ [Hz] を認め、CEST 効果は負の値を示し評価困難であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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<br>Takashi Iwanaga, Yoshihiko Fukukura, Tomonori Saito, Masashi Sasaki, Yuichi Kumagae, Koji Takumi, Hiroto Hakamada, Takuro Fujisaki, Yasumasa Saigo, Takashi Yoshiura                    | 4. 巻<br>49            |
| 2. 論文標題<br>Conspicuity of Malignant Liver Tumors on Diffusion-Weighted Imaging With Short tau Inversion Recovery After Gadolinium Ethoxybenzyl Diethylenetriaminepentaacetic Acid Administration. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Magnetic Resonance Imaging   | 6. 最初と最後の頁<br>565-573 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1002/jmri.26196   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takashi Iwanaga, Shinji Mawatari, Hirokazu Otsuka, Yasumasa Saigo   |
| 2. 発表標題<br>Effect of Saturation Pulse Strength and Duration on GlycoCEST Imaging: -an Experimental Study in ex vivoBovine Liver- |
| 3. 学会等名<br>第76回 日本放射線技術学会総会学術大会  |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Takashi Iwanaga, Shinji Mawatari, Hirokazu Otsuka, Yuta Akamine, Masashi Sasaki, Takuro Fujisaki, Yasumasa Saigo |
| 2. 発表標題<br>Effect of saturation pulse strength and duration on GlycoCEST imaging: a phantom study                           |
| 3. 学会等名<br>第75回 日本放射線技術学会総会学術大会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takashi Iwanaga   |
| 2. 発表標題<br>Effect of saturation pulse strength and duration on APT and GlycoCEST imagings: a phantom study |
| 3. 学会等名<br>第46回 日本磁気共鳴医学会大会  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|