

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07670

研究課題名(和文) 動脈磁気標識法(ASL)による新たなMRI脳機能画像の開発と臨床応用

研究課題名(英文) Development and clinical application of new brain functional images by arterial spin labeling (ASL) MR imaging

研究代表者

木村 浩彦(Kimura, Hirohiko)

福井大学・学術研究院医学系部門・教授

研究者番号：10242596

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)：血管内の信号を抑制するDANTEパルスを用いたArterial Spin Labeling (ASL)にて利用する際の最適条件をフローファントムにて設定し、正常人(N=10)への適応により血管内信号の抑制効果を確認した。抑制信号は大血管内と脳微小血管内の信号も良好に抑制するものであった。また、Hadamard encode法を用いた、ASL手法で精度よく到達時間を補正し、臨床応用可能な時間で収集するプロトコルを提案し計算機シミュレーションによる精度確認を行った。この結果により血管内外信号を区別するための新たな手法と機能画像への道筋ができた。MRI関連領域の雑誌に、これらの成果を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在脳血流検査は主には核医学検査(SPECT, PET)で行われているが、被曝を伴う検査である。本手法で代替できると被曝軽減につながり、検査装置がない施設でも情報が得られることとなり、その効果は大きい。さらに、CT、MRIにて造影剤を利用する手法の代替ともなり得る方法であり、検査に必要な造影剤や血管拡張剤の使用を軽減でき、その副作用を避けることにもなる。MRIのASL法の技術が臨床的に受け入れられ、確立されれば患者の身体的/経済的負担、医療経済の負担軽減につながり、社会的にも意義の高いものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have decided the optimal DANTE pulse conditions for the vessel signal suppression in Arterial Spin Labeling (ASL) experiment using the flow phantom. We have also confirmed the effect of vessel suppression with DANTE pulses in ASL imaging of normal subjects (N = 10). The ASL images with this VS were satisfactorily suppressed signals from not only macrovascular but from cerebral microvessels. In addition, we have proposed robust and effective ASL protocol with Hadamard encode method, so that we could obtain ASL images for accurate transit time collected CBF within a clinically feasible scan time. We also confirmed the accuracy of the CBF calculation based on that protocol by computer simulation. This result paved the way for new methods and functional images for distinguishing intravascular and extravascular signals. We reported these results to the journals in the field of MRI.

研究分野：放射線医学

キーワード：Arterial Spin Labling MRI perfusion CBF CBV ATT

1. 研究開始当初の背景

Arterial spin labeling (ASL) は MR による還流画像法で臨床的にも導入されている。造影剤を使用することなく非侵襲的で臨床応用に期待があるが、定量的血計測法としては、その安定性、血流値の定量性の面で課題があり、広く臨床で利用されるには至っていない。臨床的に利用可能な時間内により精度よく CBF の mapping が行われることが期待されていた。特に到達時間の問題と血管内信号の解決が待たれていた。

2. 研究の目的

本研究は特にスピラベル(ASL)を基礎とする機能的画像を臨床疾患に有用な情報として還元可能とすることが目的である。すなわちスピラベルによる脳循環代謝画像を臨床応用可能な手法として開発し、臨床応用への展開を促進するための新たな手法を開発することを目的とした。具体的課題として、以下の項目に取り組んだ。1) ASL 画像開発 : ASL 法を基礎とする脳循環代謝画像 (CBF, CBV, OEF 相当画像) の開発、特に aCBV 画像の確立。2) 以前の成果で開発した DANTE 血管内信号の抑制法を利用した aCBV の計モデルと手法の開発。3) 臨床展開のための基礎検討 : 臨床応用に向け、正常人での効率の良いとうたつ時間の計算手法と信号モデルの作成。計算精度を図るためのシミュレーションを行うことを目的とした。

3. 研究の方法

3.0TMR 装置 (Discovery750 MRI system、GE Healthcare) を用いた。利用した基本のシーケンスは pCASL 法によるラベル、信号収集は 3D spiral SE 法を基礎とした。

ASL 画像開発 : 我々は、新たな血管内信号抑制法として、DANTE 法を ASL と組み合わせ利用した。血管内信号を模擬する flow phantom を用い基礎検討をおこなった。また正常人 (N=10) での血管内信号の flow 特性について検討した。

臨床展開のための基礎検討 : 正常人の ATT 補正 CBF 計算が正確に行えるかどうかの検討は、若年 6 人で血管支配領域毎に ATT がどのように異なるか検討した。さらに、慢性脳血管患者を対象に Multi-Delay ASL - CBF と PET - CBF の対比をおこない、ATT 計測のモデルによる検討とその必要性と精度についても確認した。モンテカルロシミュレーションにより確認した。

4. 研究成果

血管内の ASL 信号を抑制する手法として MSDE による方法が一般的であるが、より均一に血管内信号を抑制する手法として DANTE 法の基礎検討をおこなった。

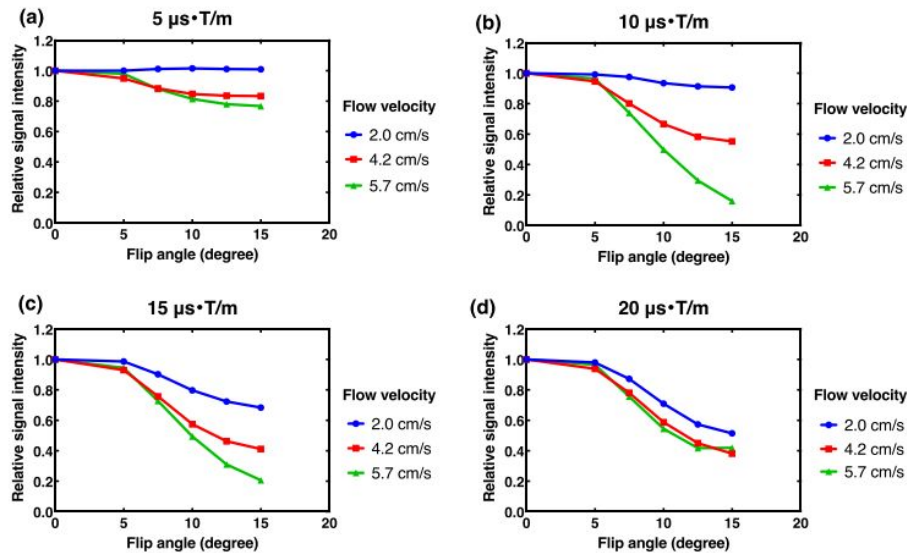


Fig.1 ファントム研究の結果 :

相対的な信号強度は、流速が大きくなるにつれて減少し、勾配面積 (GA) が増加するにつれて、流速依存性は減少しました。より大きなフリップ角と GA の場合、相対的な信号強度は減少しました。これにより、最適条件 *in vivo* での最適条件を決定した。

また、同様に正常人 (N=10) で、脳血管支配領域ごとの血管内信号の変化も確認した。

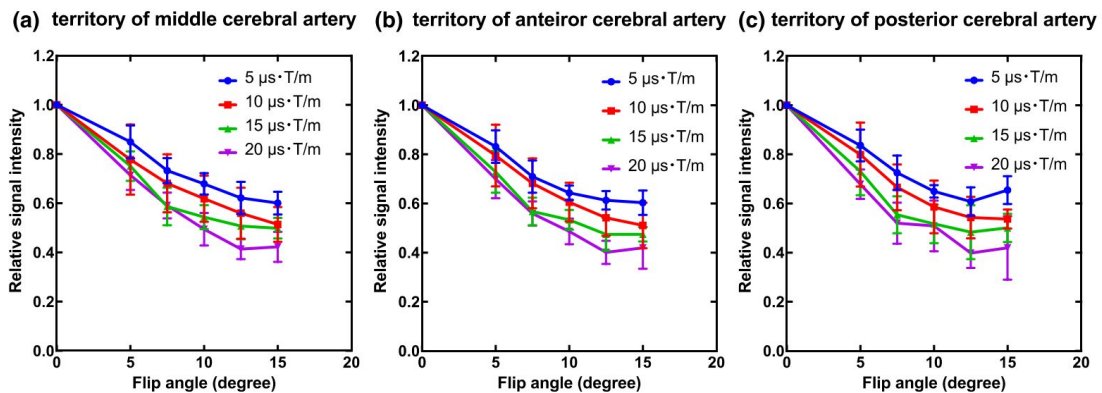


Fig.2 中大脳動脈領域、前大脳動脈領域、後大脳動脈領域のそれぞれの異なる勾配領域 (GA) の相対信号強度とフリップ角 (FA) の関係 (a-c)

これらの実験により、Flip=10、Gradient=12.5 の最適条件を得た。さらに ASL の血管内抑制法として採用した。ASL と組み合わせることで新たな機能画像の可能性を報告した (Fujiwara Y, Kimura H, MAGMA. 2020;33(3):367-76.)。

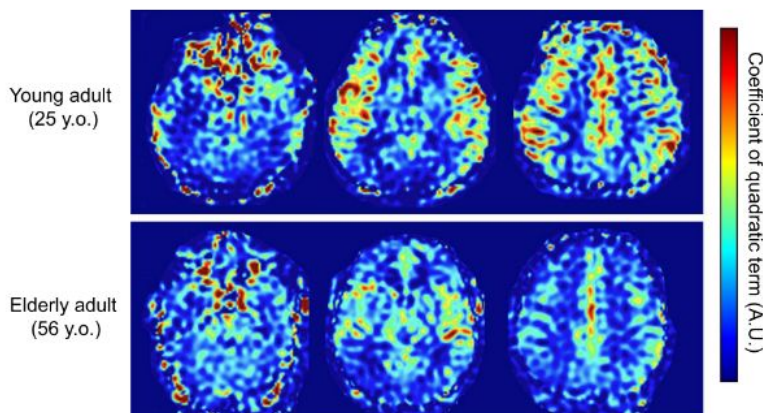


Fig.3. 若年者の血管内信号の方がより速い flow が示唆される機能画像。

次に、臨床応用をより精度よく、効率よく展開するための基礎的検討として、以下の研究をするめた。前述の DANTE 手法は ASL を基礎とする aCBV の mapping 手法の基礎的な手段となると期待された。さらに、ASL の到達時間を比較的簡便な (Hadamard 手法) を利用することにより長い到達時間の計測をより効率的に臨床利用可能な時間で実現する方法を検討した。(Ishida S, Kimura H, et al., NMR Biomed. 2020: e4319.)

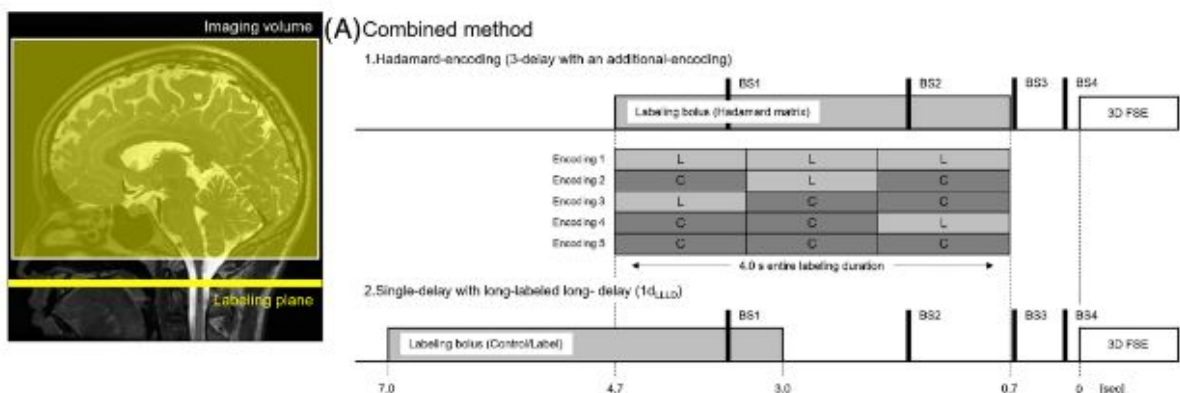


Fig.4 提案の Hadamard=3 と LLLPLD の組み合わせ法

Hadamard 手法は step=7 では時間が長く、臨床応用が困難な点を step=3 と長い LD=4 秒、PLD=3 秒の組み合わせで、5 分ほどで到達時間を計算でき、ATT 補正の CBF を計算できる手法を報告した。さらにこの手法の基礎的検討として、計算機シミュレーションにより、S/N と CBF, ATT の誤差について明らかとした。Step = 7 よりも提案手法の方が一定の時間内では S/N の点でも、誤差の点でも有利だと報告した。

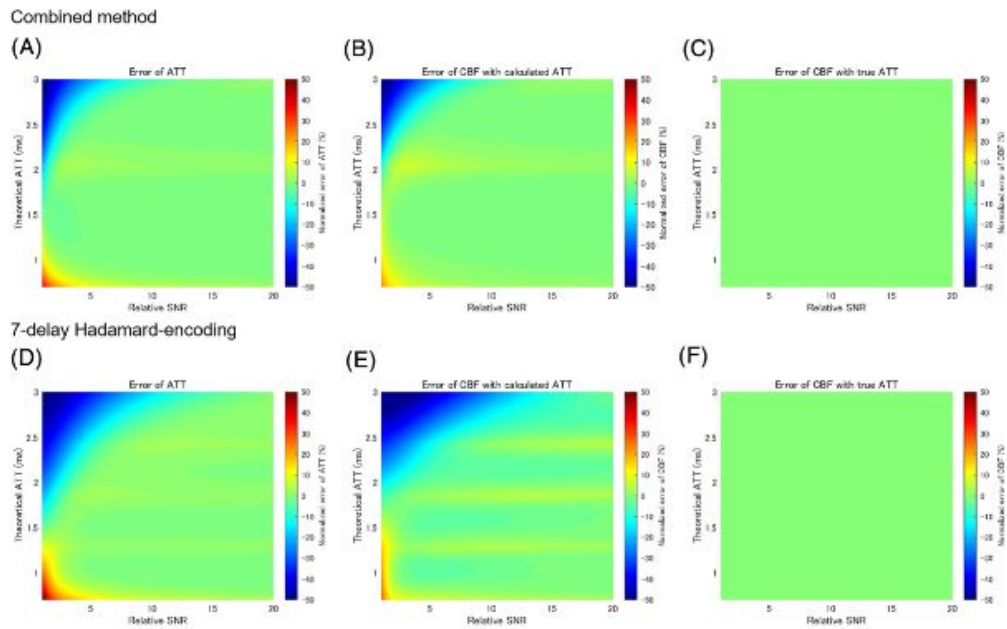


Fig5. CBF と ATT の誤差の比較 モンテカルロシミュレーションからの ATT (A、D) 計算された ATT (B、E) を使用した CBF、および真の ATT (C、F) を使用した CBF の正規化されたエラー。上段と下段は、それぞれ組み合わせた方法と 7dH-pCASL の結果を示しています。

提案手法が S/N の点、精度の点からも有利であることがわかった。

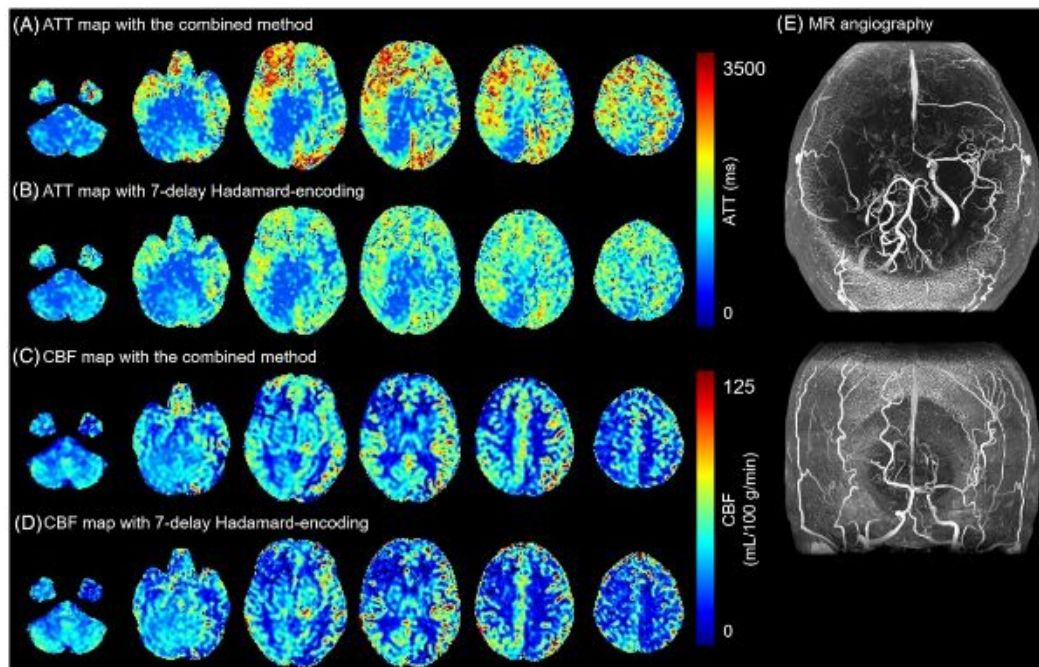


Fig.6 モヤモヤ病での提案手法の画像。 A-D、もやもや病患者の空間的に正規化された ATT (上の 2 行) および CBF (下の 2 行) マップ。 A、C、組み合わせた方法。 B、D、7dH-pCASL。 E、MR 血管造影

臨床症例にても、本手法が有効で、時間短縮を図ることで、臨床応用に可能な時間内に定量性の向上が可能と分かった。

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 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Y.Fujiwara, Y.Inoue, M.Kanamoto, S.Ishida, T.Adachi, H.Kimura	4. 巻 12
2. 論文標題 The use of combined T2weighted and FLAIR synthetic magnetic resonance images to improve white matter region contrast: a feasibility study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiol Phys Technol	6. 最初と最後の頁 118-125
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12194-019-00498-7	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 Y.Fujiwara, H.Kimura, S.Ishida, M.Kanamoto, N.Takei, T.Matsuda, N.Kosaka, T. Adachi	4. 巻 33(3)
2. 論文標題 Intravascular signal suppression and microvascular signal mapping using delays alternating with nutation for tailored excitation (DANTE) pulse for arterial spin labeling perfusion imaging,	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 MAGMA	6. 最初と最後の頁 367-376
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10334-019-00785-9	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 N.Kosaka, Y.Fujiwara, T.Kurokawa, T.Matsuda, M.Kanamoto, N.Takei, K.Takata, J.Takahashi, Y.Yoshida, H.Kimura	4. 巻 23(4)
2. 論文標題 Evaluation of retained products of conception using pulsed continuous arterial spin-labeling MRI: clinical feasibility and initial results	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 MAGMA	6. 最初と最後の頁 199-206
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10334-018-0681-0	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 T.Yamamoto, H.Kimura, K.Hayash, Y.Imamura, M.Mori,	4. 巻 60(8)
2. 論文標題 Pseudo-continuous arterial spin labeling MR images in Warthin tumors and pleomorphic adenomas of the parotid gland: qualitative and quantitative analyses and their correlation with histopathologic and DWI and dynamic contrast enhanced MRI findings	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 803-812
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00234-018-2046-9	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 H.Okazawa, Y.Higashino, T.Tsujikawa, H.Arishima, T.Mori, Y.Kiyono, H.Kimura, K.Kikuta	4. 巻 105
2. 論文標題 Noninvasive method for measurement of cerebral blood flow using 0-15 water PET/MRI with ASL correlation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European journal of radiology	6. 最初と最後の頁 102-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.	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 M.Ikawa, H.Kimura, Y.Kitazaki, K.Sugimoto, A.Matsunaga, K.Hayashi, O.Yamamura, T.Tsujikawa, T.Hamano, M.Yoneda, H. Okazawa, Y.Nakamoto, Nakamoto Y	4. 巻 15(392)
2. 論文標題 Arterial spin labeling MR imaging for the clinical detection of cerebellar hypoperfusion in patients with spinocerebellar degeneration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 58-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.	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15件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Hirohiko Kimura, Yoshifumi Higashino, Shota Ishida, Naoyuki Takei, Yasuhiro Fujiwara, Tsuyoshi Matsuda
2. 発表標題 ASL signal model for simultaneously measuring CBF and CBV based on ASL imaging for characterizing hemodynamic perfusion state in normal subjects and patients with moyamoya disease.
3. 学会等名 ISMRM 27th Annual Meeting, Montreal (Canada) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S.Ishida, H.Kimura, N.Takei, Y.Fujiwara, T.Matsuda, M.Kanamoto, N.Kosaka, R Marc Lebel, T.Adachi
2. 発表標題 Robust arterial transit time estimation using combined acquisition of Hadamard-encoded pCASL and long-labeled long-delay pCASL: a simulation and in vivo study
3. 学会等名 ISMRM 27th Annual Meeting, Montreal (Canada) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 K.Takata, Y.Nagao, K.Kosaka, H.Kimura, R.kita, K.Kikuta
2 . 発表標題 Comparative study of glioma perfusions metrics using both ASL and DCE imaging
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 S.Ishida, H.Kimura, N.Takei, M.Kanamoto, Y.Fujiwara, T. Matsuda, Marc R Lebel, T.Adachi
2 . 発表標題 Practical parameter setting for simultaneous measurement of CBF and ATT with Hadamard-encoded ASL: Special reference for clinical practice
3 . 学会等名 Joint Annual meeting ISMRM-ESMRMB, 2018.6.19 PARIS (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 M.Kanamoto, S.Ishida, Y.Matta, T.Adachi, H.kimura
2 . 発表標題 Comparison of different technique in myocardial T1 value measurement
3 . 学会等名 Japanese Journal of Magnetic Resonance in Medicine (第46回日本磁気共鳴医学会), 2018.9.7, 金沢
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 石田 翔太, 木村 浩彦, 松田 豪, 竹井 直行, 藤原 康博, 金本 雅行, 椋沢 宏之, 安達 登志樹
2 . 発表標題 血管内信号抑制が画像均一性とATTに及ぼす影響 : MSDEとDANTEパルスを使用したHadamard-encoded ASLの比較
3 . 学会等名 第46回日本磁気共鳴医学会、2018.9.7、金沢
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 N.Takei, S.Ishida, M.Kanamoto, Y.Matta, N.Kosaka, H.kimura, H.kabasawa
2 . 発表標題 Free Breathing Multiple Post Labeling Delay Renal Perfusion Imaging
3 . 学会等名 Japanese Journal of Magnetic Resonance in Medicine (第46回日本磁気共鳴医学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 H.kimura, S.Ishida, T.Matsuda, N.Takei, Y.Fujiwara, N.kosaka
2 . 発表標題 The simultanous calculation of CBF and arterial CBV based on ASL signal obtained with and without vessel suppression
3 . 学会等名 Japanese Journal of Magnetic Resonance in Medicine (第46回日本磁気共鳴医学会), 2018.9.8, 金沢
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 H.kimura
2 . 発表標題 Non-contrast perfusion technique developments for assessing hemodynamics in patients with chronic occlusive cerebrovascular disease
3 . 学会等名 SIGNATM Masters 2018 Asia Neuro Summit, 2018.10.17, Singapore (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Naoyuki Takei, Shota Ishida, Nobuyuki Kosaka, R Marc Lebel, Yuki Matta, Hirohiko Kimura, and Hiroyuki Kabasawa
2 . 発表標題 Free Breathing Multiple Delays Renal Perfusion MRI using Hadamard encoded pCASL
3 . 学会等名 Joint Annual meeting ISMRM-ESMRMB, 2018.6.19 PARIS (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 M.Tanaka, K.Kondo, S.Fujimoto, MKiyono, J.Ozawa, E.Kidoya, H.Itoh, H. Kimura
2. 発表標題 1.Trial of Anatomical Structure Detection from Chest X-ray Image Using U-Net and Abnormality Detection by Normal Mode
3. 学会等名 第76回日本放射線技術学会総会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村浩彦
2. 発表標題 ASLを用いた脳虚血急性期病態診断
3. 学会等名 第40回日本画像医学会 学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村浩彦
2. 発表標題 Arterial spin labeling MRIによる脳血流測定の現状と課題
3. 学会等名 STROKE2021（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 T.Yamamoto, K.Hayashi, H.Kimura
2. 発表標題 8.Differential diagnosis of primary CNS lymphoma and glioblastoma using statistics derived from commercial software
3. 学会等名 2020 ISMRM & SMRT VIRTUAL CONFERENCE & EXHIBITION, WEB
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 S.Ishida, H.Kimura, N.Takei, Y.Fujiwara, T.Matsuda, Y.Matta, M.Kanamoto, N.Kosaka, E.Kidoya
2. 発表標題 Separating spin-compartment in arterial spin labeling using delays alternating with nutation for tailored excitation (DANTE) pulse
3. 学会等名 2020 ISMRM & SMRT VIRTUAL CONFERENCE & EXHIBITION, ,2020.8 web
4. 発表年 2020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	藤原 康博 (Fujiwara Yasuhiro) (90422675)	熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・准教授 (17401)	DANTE ファントム実験

	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
研究協力者	石田 翔太 (ISHIDA SHOTA)		
研究協力者	磯崎 誠 (Isozaki Makoto)		
研究協力者	岡沢 秀彦 (Okazawa Hidehiko)		

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
---------	---------