

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K12110

研究課題名（和文）超高速定量画像MRFを用いた非侵襲的脳腫瘍診断システムの開発

研究課題名（英文）Development of non-invasive brain tumor diagnostic system using MR Fingerprinting

研究代表者

佐藤 拓 (Sato, Taku)

福島県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：00404872

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：脳腫瘍の診断は病理診断のための組織の採取が必須であるが、開頭術による生検術は必ずしも容易ではなかった。そこで、画像診断により病理組織を同定する方法が報告されているが、その手法は確立していなかった。最近報告されたMR fingerprintingによりMRI上の信号値を定量化する方法により画像から組織の同定を試みたが、同一組織であってもばらつきが大きく、この手法のみでは組織を同定することは困難であった。我々はさらに、病理組織を安全に採取する術中モニタリング法を開発し、新たな滑車神経マッピング法や顔面神経モニタリングの有用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳腫瘍の診断のためには脳腫瘍の病理組織が必要である。しかし、病理組織を得るためには、侵襲を伴う手術を行わなければならない。そこで、これまで主要な画像診断機器であるMRIを用いて脳腫瘍を診断する手法が報告されている。本研究ではこれまでの方法とは異なる画期的な方法を用いて、新たな診断法の確立を試みた。今後、非侵襲的で正確な診断方法が期待される。また、安全な病理組織の摘出のための術中モニタリング法の研究は、脳腫瘍の診断に役立つであろう。

研究成果の概要（英文）：Diagnosis of brain tumors is usually based on histopathological analysis. However, collecting tissue samples is not easy and carries significant risks. A few reports proposed an alternative non-invasive method to identify brain tumors' pathology via diagnostic neuroimaging analysis. We tried to identify the tissue type by quantifying the signal intensity of MRI images by applying MR fingerprinting. However, the method still not well-established and remain experimental. Also, due to the tumor's tissue heterogeneity, it is challenging to depend on this technique alone. Furthermore, we aim to introduce an intraoperative neurophysiological monitoring method developed through our research. This technique can safely help us collect tumor samples for histopathological analysis and has proven its validity in monitoring important neural structures such as the trochlear and facial nerves.

研究分野：脳神経外科

キーワード：脳腫瘍 診断システム 定量画像 術中モニタリング

## 1. 研究開始当初の背景

脳腫瘍診断は従来、病理組織の形態学的診断と免疫組織化学的手法によるタンパクレベルの情報を加味されてきたが、近年これに加えて遺伝子異常などの分子診断情報が重要視されている。こうした診断には組織の採取が必須であるが、開頭術による腫瘍摘出・生検術は必ずしも容易ではなく危険が伴う。最近、悪性脳腫瘍は均一な組織ではなく heterogeneity が大きく採取部位により遺伝子異常を含めた組織プロファイルが異なることが明らかにされており、組織診断の信頼性には限界がある。

一方、形態学的評価だけでなくタンパク・遺伝子の評価法の導入によって、組織診断にかかる人的かつ経済的な負担がかつてなく増大している。画像診断が組織診断の代替手段となれば、診断のための手術侵襲や合併症の危険性を回避できるだけでなく医療コストの削減にも寄与できる。

2012年に Ma 医師らは MR fingerprinting (MRF) という画期的な技術を発表し、Nature 誌に掲載された。MRF はこれまで用いられている MRI の撮像方法とは方法論が全く異なる高速撮像技術の 1 つであり、MRI におけるブレイクスルーとして注目されている。MRF は指紋認証のように組織から計測される MRI 信号値を 1 対 1 に対応した MRI 信号値のデータベースに置き換えることできる。MRF は T1 値 と T2 値 を同時に測定し、それぞれの定量値を 1 スキャンで得られ、撮影時間はわずか 1 スキャンあたり 30 秒以内であった。

MRF についての基礎的な研究が盛んに行われているが、臨床に関する報告はわずかであった。我々はドイツのエッセン大学と MRF について共同研究を開始し、研究の一部は 2017 年の国際学会 (International society for Magnetic Resonance in Medicine, 2017) で報告していた。

## 2. 研究の目的

本研究では革新的な撮像方法である MRF を用いて新たな脳腫瘍診断法の確立を目的とした。MRF によりこれまでできなかった MR 画像信号の定量化を可能とし、これを用いて腫瘍組織やその他の組織を画像から診断できる可能性があった。また、組織診断がしばしば断片的ないし部分的な情報によるのに対して、画像診断は広い範囲を網羅的かつ定量的に評価可能であり、この点はすぐれた特性を有する。特にグリオーマなど浸潤性脳腫瘍では、腫瘍の境界が不明確であり術中に摘出範囲を決定することがしばしば困難であるが、組織診断に相当する画像診断が可能になれば極めて有用であった。また、術後の補助療法など治療後の効果や組織状態を判定する画像診断としても期待できた。

さらに、本研究においては正確な脳組織診断のために組織を採取する際の安全な術中モニタリング法が必要であった。術中モニタリングの開発や脳機能の解析も行った。これにより、組織採取の際の合併症のリスクを低減することが可能になると考えられた。

## 3. 研究の方法

### 1) MRF を用いた新たな脳腫瘍診断法の確立

当施設と共同研究を行っているドイツ連邦共和国のエッセン大学の脳腫瘍症例を用いて、術前にシーメンス社 Magnetom Skyra, 3 tesla MRI により MRF を測定する。手術中にはナビゲーションシステムを用いて、特徴的な所見部位を中心に複数箇所でも組織採取を行う。採取した組織は通常形態学的病理診断、免疫組織化学的所見について評価を行い、これら組織のデータと MRF の結果を比較検討する。MRF は症例毎に複数箇所の T1 値、T2 値を測定することが可能である。

### 2) 正確な病理組織診断のために組織を採取する際の安全な術中モニタリング法の開発や脳機能の解析

本検討では採取した病理組織と MRF の記録部位が極めて精度の高い位置情報により相関する必要があった。術中に高性能のナビゲーションシステムを用いるが、ナビゲーションシステムのみでは脳機能を温存しているか把握することはできない。さらに、採取すべき病理組織は、脳機能としては重要な部位である eloquent area に近接している場合がある。

当施設では以前より運動誘発電位や視覚誘発電位など神経機能温存のための術中モニタリング法を多数開発している。今回、これらの術中モニタリング法を使用するが、より安全性を高める術中モニタリング法の開発と脳機能の解析を行った。

## 4. 研究成果

### 1) MRF を用いた新たな脳腫瘍診断法の確立

MRF はそれぞれの症例において、任意のスライス面で簡便に T1 値、T2 値を測定することが可能であった。まず、エッセン大学の 38 例の MRF を施行した脳腫瘍症例について解析した。38 例の形態学的病理診断は多岐に渡っていた。38 例を疾患別に分類したが、それぞれの症例においても嚢胞性成分を有する症例など病変の不均一性により MRF の T1 値と T2 値は様々な値を示した。MRF の測定部位を増やしたり、さまざまな統計学的手法を用いたものの、疾患毎の

MRF による T1 値、T2 値を同定することはできなかった。

当施設においても症例の解析を行うべく準備を進めた。しかし、MRF のソフトウェアを開発している企業がドイツを含め世界的に使用されているプロトタイプソフトウェアを製品化へ移行する方針とした。そのため、MRF の開発した企業は、ソフトウェアの当施設での使用を認めなかった。したがって、当施設で MRF を用いて、検討することができなかった。今後、MRF のソフトウェアが製品化された場合には、当施設において症例を蓄積し、MRF により組織診断法の確立を目指していく予定である。

## 2) 正確な脳組織診断のために組織を採取する際の安全な術中モニタリング法の開発や脳機能の解析

眼球運動のモニタリングおよび経頭蓋刺激による顔面神経のモニタリングについて新たな手法を開発した。眼球運動モニタリングについてはこれまで報告されていない滑車神経のマッピングが可能になった。この方法が確立したのは、我々が開発した針電極に寄与していた。また最近、我々が開発した針電極と同様の電極が他社より発売され、本邦で使用できるようになり、このモニタリング法が普及した。顔面神経モニタリングでは、この刺激法に改良 (biphasic、定電流、閾値上の刺激) を加え、波形を安定化させ、正確な振幅の評価を可能にした。したがって、早期に顔面神経麻痺が出現するかどうか把握が可能となり、長期的な機能予後も推定できるようになった。これらの手法により安全に組織採取が可能になった。

また、前頭葉内を走行する新しい白質線維束を見だし、新しい脳内ネットワークを解明した。この線維束は、背側運動前野と呼ばれる運動や行動の計画や整理を司る領域と、背外側前頭前野と呼ばれる以下のような高次の脳機能に関連する領域を繋ぐ線維であった。このネットワークがどのような機能に関連しているかさらに検討していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Fujii Masazumi, Ichikawa Masahiro, Iwatate Kensho, Bakhit Mudathir, Yamada Masayuki, Kuromi Yosuke, Sato Taku, Sakuma Jun, Sato Hisashi, Kikuta Atsushi, Suzuki Yoshiyuki, Saito Kiyoshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Secondary brain tumors after cranial radiation therapy: A single-institution study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reports of Practical Oncology & Radiotherapy	6. 最初と最後の頁 245 ~ 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rpor.2020.01.009	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 FUJII Masazumi, ICHIKAWA Masahiro, IWATATE Kensho, BAKHIT Mudathir, YAMADA Masayuki, KUROMI Yosuke, SATO Taku, SAKUMA Jun, SAITO Kiyoshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Bevacizumab Therapy of Neurofibromatosis Type 2 Associated Vestibular Schwannoma in Japanese Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 75 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2019-0194	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 蛭田 亮、藤井正純、古川佑哉、市川 剛、鈴木恭一、渡部洋一、根本末緒、佐藤 拓、佐久間 潤、齋藤 清	4. 巻 47
2. 論文標題 皮膚・白質刺激強度相対値を用いた皮質下刺激運動誘発電位による錐体路マッピング	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 No Shinkei Geka	6. 最初と最後の頁 957 ~ 960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204054	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 伊藤裕平、神宮字伸哉、佐藤祐介、佐藤 拓、村上友太、藤井正純、佐久間 潤、岩崎麻里子、工藤明宏、鳥袋充生、喜古雄一郎、岡田正康、齋藤 清	4. 巻 48
2. 論文標題 腫瘍の局在診断に苦慮した症候性ACTHおよびGH産生性重複下垂体腺腫の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 No Shinkei Geka	6. 最初と最後の頁 253 ~ 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204171	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 Murakami Y, Jinguji S, Kishida Y, Ichikawa M, Sato T, Fujii M, Sakuma J, Saito K	4. 巻 5
2. 論文標題 Multiple surgical treatments for repeated recurrence of skull base mesenchymal chondrosarcoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NMC casereport journal	6. 最初と最後の頁 99-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmccrj.cr.2018-0016. eCollection 2018 Oct.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 神宮字伸哉、藤井正純、岩橋兼尚、佐藤 拓、市川 優寛、佐久間 潤、齋藤 清	4. 巻 94(suppl)
2. 論文標題 Trans-lamina terminalis approachによる第三脳室内病変摘出時における前交通動脈切断に関する検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本内分泌学会雑誌	6. 最初と最後の頁 48-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiruta Ryo, Sato Taku, Itakura Takeshi, Fujii Masazumi, Sakuma Jun, Bakhit Mudathir, Kojima Takao, Ichikawa Masahiro, Iwatate Kensho, Saito Kiyoshi	4. 巻 132
2. 論文標題 Intraoperative transcranial facial motor evoked potential monitoring in surgery of cerebellopontine angle tumors predicts early and late postoperative facial nerve function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 864 ~ 871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2020.12.025	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 Bakhit Mudathir, Fujii Masazumi, Hiruta Ryo, Yamada Masayuki, Iwami Kenichiro, Sato Taku, Saito Kiyoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 The superior frontal longitudinal tract: a connection between the dorsal premotor and the dorsolateral prefrontal cortices	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73001-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 橋野 洸平、佐藤 拓、岸田 悠吾、黒見 洋介、喜古 雄一郎、山田 昌幸、丹原 正夫、佐久間 潤、齋藤 清	4. 巻 49
2. 論文標題 症例 トルコ鞍内から鞍上部に存在した上衣腫の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurological Surgery 脳神経外科	6. 最初と最後の頁 185 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1436204374	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 Sato Taku, Itakura Takeshi, Bakhit Mudathir, Iwatate Kensho, Sasaki Hiroto, Kishida Yugo, Jinguji Shinya, Fujii Masazumi, Sakuma Jun, Saito Kiyoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 A novel needle electrode for intraoperative fourth cranial nerve neurophysiological mapping	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosurgical Review	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/s10143-020-01381-5	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3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Sato T
2. 発表標題 Surgery of the cavernous sinus
3. 学会等名 8th Interdisciplinary Endoscopic Skull Base Surgery Course (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 拓、板倉 毅、ムダシルバキット、岩楯兼尚、佐々木寛人、蛭田 亮、藤井正純、佐久間 潤、齋藤 清
2. 発表標題 滑車神経モニタリングの経験
3. 学会等名 第26回日本脳神経モニタリング学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤 拓、板倉 毅、ムダシルバキット、岩楯兼尚、佐々木寛人、蛭田 亮、藤井正純、佐久間 潤、齋藤 清
2. 発表標題 眼球運動モニタリングの開発とその限界
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第79回学術総会
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	藤井 正純 (Fujii Masazumi)  (10335036)	福島県立医科大学・医学部・准教授  (21601)	
研究分担者	岩楯 兼尚 (Iwatate Kensho)  (70566554)	福島県立医科大学・医学部・講師  (21601)	

	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	板倉 毅 (Itakura Takeshi)		

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

ドイツ	Essen University Hospital			
-----	---------------------------	--	--	--