

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17150

研究課題名（和文）新規Multi-Parametric定量MRIの開発とてんかん焦点検出への応用

研究課題名（英文）Development of a Novel Multi-Parametric Quantitative MRI Method and its Application to the Detection of Epileptic Focus

研究代表者

萩原 彰文（Hagiwara, Akifumi）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：20768535

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）：てんかんは神経細胞の過剰な電気的興奮により引き起こされる疾患であるため、一般的に行われている1Hを用いたMRIではなく、<sup>23</sup>Naを用いたNa MRIによりてんかん焦点の検出力の向上が期待できる。そこで本研究では、従来法MRIにて同定困難なてんかん焦点を検出する低侵襲で客観的な手法を確立することを目的として、Na MRIを加えた新規Multi-Parametric定量MRIを開発することを目的として行った。Na MRIのdouble half-echoやH MRIとの同時撮像、てんかん疾患であるFCDの病態解析などの成果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Na MRIの撮像時間短縮を目的としたdouble half-echo撮像の実装やNaとH MRIの同時撮像を達成した。Na MRIは通常のH MRIと別のコイルで別途撮像することが必要であり、それが臨床導入を妨げていた。本研究により、Na MRIの臨床普及を進める素地が整えることができたと考えられる。また、FCDのMRIによる病態解明を行ったことで、今後MRIによるFCDの検出力を向上させる検討の素地を整えることができたと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Epileptic focus identification is crucial for improving surgical outcomes. Non-invasive methods like MRI fail to identify foci in 20-30% of patients, leading to invasive brain wave tests. Sodium (<sup>23</sup>Na) MRI shows promise in detecting foci due to epilepsy's excessive neuronal excitations. This study aimed to develop a minimally invasive and objective method using Multi-Parametric Quantitative MRI with Na MRI to detect challenging epileptic foci. Promising results, including simultaneous imaging with double half-echo and H MRI, and analysis of focal cortical dysplasia (FCD), were obtained. Implementation of faster double half-echo imaging for Na MRI and successful simultaneous Na and H MRI acquisition were achieved. This study lays the groundwork for clinical adoption of Na MRI and provides insights for improving FCD detection using MRI.

研究分野：脳MRI

キーワード：MRI Na MRI てんかん FCD

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

てんかんは日本で約 100 万人が罹患している。てんかん焦点の同定は手術結果の向上に重要であり、主に MRI 画像診断、PET、SPECT や脳波検査、光トポグラフィ検査などの非侵襲的な方法が用いられている [Devinsky O, et al. Nat Rev Dis Primers. 2018]。しかしながら、従来の MRI は定性的な形態情報のみ依存していること、他の機能的検査でも分解能が低いことや撮像タイミングがあわないと異常があらわれないなどの問題があり、これらの検査でも 20-30% の患者ではてんかん焦点を術前にはっきり同定できない。そのため、頭蓋骨に穴をあける侵襲的な脳波検査が実施されることも多く、その数はてんかんに対する国内の年間手術件数約 2300 の 1/3 (約 700) にも及ぶ。そのため、新規の非侵襲的な診断法の確立が望まれている。

近年、非侵襲的診断法である MRI が急速に発達しており、特に定性的な画像と異なる数値データを用いた定量化が加速している。これまでに、定量 MRI のひとつである Synthetic MRI という技術理論が 2008 年に提唱され [Warntjes M, et al. Magn Reson Med. 2008]、2015 年に本邦で初めて申請者が所属する順天堂大学放射線医学講座に導入された。過去の研究では、Synthetic MRI により得られた組織の基本的な定量値である T1, T2, プロトン密度のデータを元にコントラスト強調像を作成し、定性的な評価を行うことが主流であった。一方、申請者は、Synthetic MRI が疾患の定量的評価に使えることを着想し、世界に先駆けて Synthetic MRI と新しい拡散 MRI モデルである neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) などといった先進的な MRI を組み合わせた軸索とミエリン量を評価する Multi-Parametric 定量 MRI を考案し、多発性硬化症 (MS) 患者で有用性を実証した [Hagiwara A(1st), et al. AJNR. 2017]。これまでは定性的に評価されていた MRI を用いて、客観的で安定した定量的な評価が可能となるだけでなく、撮像機器によらない絶対値によって多施設共同研究への応用可能性を示したことが特色である。ただし、Multi-parametric MRI による初期検討では、てんかん焦点に構造的異常は捉えられるものの、それのみでは焦点の検出自体は難しいと思われた [Lydia C, Hagiwara A(2nd), et al. Phys Med. 2018]。

てんかんは神経細胞の過剰な電氣的興奮により引き起こされる疾患であるため、一般的に行われている 1H を用いた MRI ではなく、<sup>23</sup>Na を用いた Na MRI によりてんかん焦点の検出力の向上が期待できるが、ヒトに対する Na MRI の報告は限られている。<sup>23</sup>Na の体内存在量が圧倒的に 1H よりも少なく (10% vs. 0.15%)、これまでの MRI スキャナ・コイルの性能では安定した検出が難しかったためであるが、近年のスキャナ・コイル性能の向上と共に現実的となり注目が高まっている [Ridley B, et al. Neuroimage. 2017]。そこで申請者は、Multi-Parametric 定量 MRI に Na MRI を導入して、組織微細構造に加えて活動電位に関わる機能情報を同時に定量化することにより、てんかん焦点の検出性能が大幅に向上できると着想した。

### 2. 研究の目的

本研究は、新規 Multi-Parametric 定量 MRI を開発し、従来法 MRI にて同定困難なてんかん焦点を検出する低侵襲で客観的な手法を確立することを目的とする。副次的に、てんかん患者の予後と相関するイメージングバイオマーカーの探索も行う。

本研究は、申請者が開発した Synthetic MRI と NODDI を含む拡散 MRI を組み合わせた Multi-Parametric 定量 MRI を、世界最先端の Na MRI と融合させることによって、組織微細構造に加えて活動電位に関わる機能情報を同時に定量化し、異常箇所を同定可能とするものであり、高い独自性を有する。撮像機器によって画質が異なる従来の形態画像と異なり、定量データであるため多施設でのデータ共有も容易となる。また、従来法 MRI に対して Deep Learning を適用しててんかん焦点の検出能を向上させた報告 [Adler S, et al. Neuroimage Clin. 2017] は見られるが、マクロ形態画像を使用した報告しかないため MRI の特性を活かしきれていない。本研究は、定量 MRI データを複数の入力値にすることで、形態画像では認知できない特徴量を抽出し、人間の目では検出困難なてんかん焦点を検出できるようにするという特徴を有する。本研究により脳の微細構造や機能的情報を同時に解析可能とする世界で初の Multi-Parametric 定量 MRI を確立でき、てんかん焦点だけでなく、多くの神経疾患の検出・診断や治療効果判定への活用が期待できる。

てんかん焦点の同定の診断精度を向上させ、今までエキスパートの目に依存していたてんかん焦点の同定を客観的に行う手法を確立し、汎用性を確立すれば、日常診療に広く普及できる。てんかん焦点を術前に同定できれば、侵襲的な頭蓋内電極留置による脳波検査を実施する必要がなくなり、医療費削減に加え、てんかん患者の負担減や予後の改善につながる。また、撮像機

器に依存しない定量データは多施設共同研究に適しており、てんかんのさらなる病態解明や新規治療法の開発に貢献が期待される。

### 3. 研究の方法

#### (1) Na MRI の基礎的検討

本研究は当初、Na MRI を加えた multiparametric MRI でてんかん源検出を行う事を目的とし、新型コロナウイルス感染症による研究活動の規制から、研究期間内にてんかん患者を撮像開始することは叶わなかった。そのため、研究期間中は基礎的検討として、ボランティアやファントムによる Na MRI 撮像法の最適化、sodium biexponential T1 値の測定などを行った。

#### (2) FCD における MRI と FDG-PET 所見の乖離の検討

Focal cortical dysplasia (FCD)は難治性てんかんの主要な原因であり、手術が有効であることが多い。FCDは主にMRIや18F-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET), single-photon emission computed tomography (SPECT)や脳磁図で評価する。MRIは難治性てんかんにおいて主要な役割を果たすが、FCDの検出においては必ずしも十分な成果をもたらさず、MRIで異常が無い例でもFDG-PETで異常が検出されることがある。MRIはFCD type Iでは55-80%、FCD type IIでは65-90%程度で陽性となるとされている[Lerner et al. Epilepsia 2009; Krsek et al. Ann Neurol 2008; Alshafai et al. Epilepsia 2014]。一方、FDG-PETの感度は70-90%である[Halac et al. Seizure 2017; Lerner et al. Epilepsia 2017]。また、MRI所見とFDG-PETの所見が合致しないこともあり、FCDの術前評価において問題となることもしばしばあり、術後予後不良の原因となりうる[Thom et al. Ann Neurol 2010; Vinton et al. Brain 2007]。FCDにおけるMRIとFDG-PET所見の乖離については未だ解明されていない。本研究は、FCDにおけるMRIとFDG-PET所見の乖離に寄与する因子を同定することを目的として行った。

#### (3) FCD type I と type II の病変分布パターンの違い

本研究は、FCD type I と type II における病変分布パターンを画像アトラスとして作成し、病変検出に役立てることを目的として行った。

### 4. 研究成果

#### (1) Na MRI

Na MRIはshort echo time (TE)を達成しやすいradialやspiral sequenceを用いて撮像されることが多いが、(short TEを達成できれば)cartesian撮像により撮像時間短縮や画質向上が行える可能性がある。Double half-echo (下図)という撮像を用いてecho timeを~1msまで下げ、撮像を行い、健常者にて撮像条件の調整を行った。

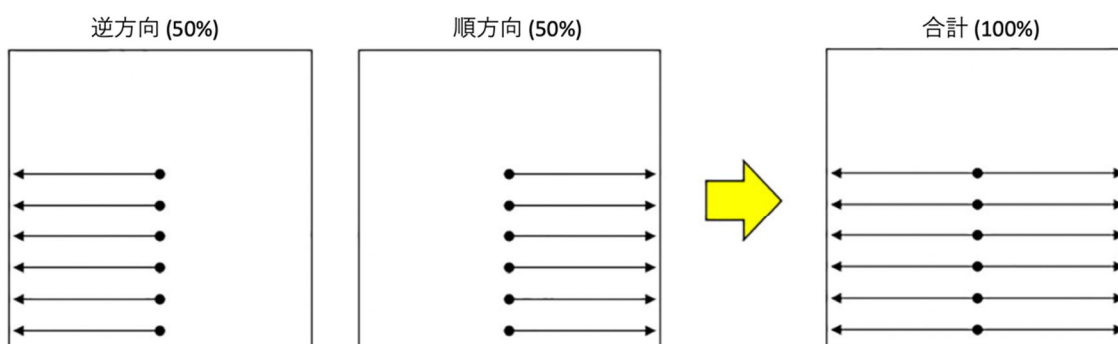


図 double half-echo撮像のシェーマ。K-space中心から順方向と逆方向に撮像した後、データを足し合わせる。なお、この図では延長した撮像時間を抑えるため、phase方向に5/8 partial Fourierを行っている。

Na MRIの普及が進まない原因の一つとして、日常臨床で用いられるH MRIと別に撮像が必要であり、臨床で限られた時間内に検査を完遂するのが難しいことが挙げられる。一方、ボクセル内のNa濃度を測る定量的Na MRIの撮像時にはいわゆるdead time (下図)が生じ、その間にH MRIを撮像することで、検査時間を有効活用することができる。理論的には可能であるが製品レベルでは実装されていない。MRIベンダーであるSiemens Healthineers社と協力の上実装を進めた。

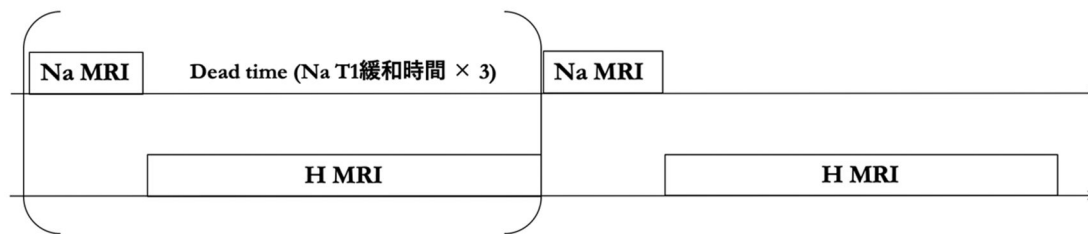


図 Na/H 同時 MRI シークエンス模式図

Sodium biexponential T2 については報告があるが[Ridley et al. Sci Rep 2018]、T1 について biexponential の報告はまだない。T1 値についても T2 値同様 biexponential decay であることが予測されるが、monoexponential decay を仮定した T1 値しか報告されてこなかった[Coste et al. Magn Reson Imaging 2019]。既報では白質の sodium T1 値が 40 ms 程度であるところを、multi-TE, variable flip angle の撮像を用いて T1 slow 50 ms, T1 fast 35 ms の二種の成分があることを解明した。今回測定した biexponential T1 値を用いて、撮像のために設定する Ernst angle を最適化し、sodium MRI の SNR 向上(画質向上)につなげることができる可能性がある。

また、てんかんを含めた神経疾患に対する Na MRI の適用について総説を執筆し、AJNR 誌に掲載された。

(2)

62 名の FCD 患者を解析し、PET の異常範囲が MRI の異常範囲より広い患者群と、その逆ないし同等であるものの 2 群に分けた。これら 2 群の分類の予測因子を多変量ロジスティック回帰分析にて検討。PET 低代謝移行域の範囲と standardized uptake value(SUV)を Mann-Whitney U 検定により比較した。結果、FCD 病変は MRI と PET においてそれぞれ 46 人と 55 人の患者で見出され、4 人の患者では MRI でも PET でも異常は検出されなかった。26 人の患者(88%は側頭葉)では PET 低代謝領域は MRI 異常域よりも大きく、32 人の患者(69%は前頭葉)では同等か、MRI 異常域の方が大きかった。側頭葉に病変があることは、これら 2 群を分ける独立した因子であった(OR = 35.2, 95%CI = 6.81-168.0, P < 0.001)。側頭葉病変は有意に低代謝移行域が広く、SUV も他の部位の病変よりも低かった(いずれも P < 0.001)。MRI と PET 所見の乖離は側頭葉病変で多いことが判明し、本研究は MRI・PET による FCD 病変検出に寄与するものであると考えられる。本研究結果は Seizure 誌に掲載された。

(3)

FCD type I 29 病変、FCD type II 34 病変の計 63 病変を解析。画像統計解析として Fisher exact test を用いた Analyzed by Analysis of Differential Involvement (ADIFFI) [Ellingson et al. Neuroimage 2012]を用いて病変分布確率を比較した。結果として、FCD type I は type II に比して左側頭極に分布する確率が高かった。病変分布のパターンがこれらの鑑別に寄与する可能性がある。本研究は Seizure 誌に掲載された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Hagiwara Akifumi, Otsuka Yujiro, Andica Christina, Kato Shimpei, Yokoyama Kazumasa, Hori Masaaki, Fujita Shohei, Kamagata Koji, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 87
2. 論文標題 Differentiation between multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders by multiparametric quantitative MRI using convolutional neural network	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 55 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2021.02.018	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 Fujita Shohei, Hagiwara Akifumi, Takei Naoyuki, Hwang Ken-Pin, Fukunaga Issei, Kato Shimpei, Andica Christina, Kamagata Koji, Yokoyama Kazumasa, Hattori Nobutaka, Abe Osamu, Aoki Shigeki	4. 巻 56
2. 論文標題 Accelerated Isotropic Multiparametric Imaging by High Spatial Resolution 3D-QALAS With Compressed Sensing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Investigative Radiology	6. 最初と最後の頁 292 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLI.0000000000000744	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 Murata Syo, Hagiwara Akifumi, Fujita Shohei, Haruyama Takuya, Kato Shimpei, Andica Christina, Kamagata Koji, Goto Masami, Hori Masaaki, Yoneyama Masami, Hamasaki Nozomi, Hoshito Haruyoshi, Aoki Shigeki	4. 巻 78
2. 論文標題 Effect of hybrid of compressed sensing and parallel imaging on the quantitative values measured by 3D quantitative synthetic MRI: A phantom study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 90 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2021.01.001	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 Hagiwara Akifumi, Fujimoto Kotaro, Kamagata Koji, Murata Syo, Irie Ryusuke, Kaga Hideyoshi, Someya Yuki, Andica Christina, Fujita Shohei, Kato Shimpei, Fukunaga Issei, Wada Akihiko, Hori Masaaki, Tamura Yoshifumi, Kawamori Ryuzo, Watada Hirotaka, Aoki Shigeki	4. 巻 56
2. 論文標題 Age-Related Changes in Relaxation Times, Proton Density, Myelin, and Tissue Volumes in Adult Brain Analyzed by 2-Dimensional Quantitative Synthetic Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Investigative Radiology	6. 最初と最後の頁 163 ~ 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLI.0000000000000720	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 Fujita Shohei, Hagiwara Akifumi, Hori Masaaki, Warntjes Marcel, Kamagata Koji, Fukunaga Issei, Andica Christina, Maekawa Tomoko, Irie Ryusuke, Takemura Mariko Yoshida, Kumamaru Kanako, Kunishima, Wada Akihiko, Suzuki Michimasa, Ozaki Yutaka, Abe Osamu, Aoki Shigeki	4. 巻 63
2. 論文標題 Three-dimensional high-resolution simultaneous quantitative mapping of the whole brain with 3D-QALAS: An accuracy and repeatability study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 235 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2019.08.031	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 該当する

1. 著者名 Hagiwara Akifumi, Fujita Shohei, Ohno Yoshiharu, Aoki Shigeki	4. 巻 -
2. 論文標題 Variability and Standardization of Quantitative Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Investigative 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) 10.1097/RLI.0000000000000666	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 Hagiwara A., Kamagata K., Shimoji K., Yokoyama K., Andica C., Hori M., Fujita S., Maekawa T., Irie R., Akashi T., Wada A., Suzuki M., Abe O., Hattori N., Aoki S.	4. 巻 40
2. 論文標題 White Matter Abnormalities in Multiple Sclerosis Evaluated by Quantitative Synthetic MRI, Diffusion Tensor Imaging, and Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1642-1648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A6209	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 Fujita Shohei, Hagiwara Akifumi, Otsuka Yujiro, Hori Masaaki, Takei Naoyuki, Hwang Ken-Pin, Irie Ryusuke, Andica Christina, Kamagata Koji, Akashi Toshiaki, Kunishima Kumamaru Kanako, Suzuki Michimasa, Wada Akihiko, Abe Osamu, Aoki Shigeki	4. 巻 55
2. 論文標題 Deep Learning Approach for Generating MRA Images From 3D Quantitative Synthetic MRI Without Additional Scans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Investigative Radiology	6. 最初と最後の頁 249 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLI.0000000000000628	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 Saccenti Laetitia, Hagiwara Akifumi, Andica Christina, Yokoyama Kazumasa, Fujita Shohei, Kato Shimpei, Maekawa Tomoko, Kamagata Koji, Le Berre Alice, Horii Masaaki, Wada Akihiko, Tateishi Ukihide, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 9
2. 論文標題 Myelin Measurement Using Quantitative Magnetic Resonance Imaging: A Correlation Study Comparing Various Imaging Techniques in Patients with Multiple Sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	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) 10.3390/cells9020393	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 該当する

1. 著者名 Hagiwara A., Bydder M., Oughourlian T.C., Yao J., Salamon N., Jahan R., Villablanca J.P., Enzmann D.R., Ellingson B.M.	4. 巻 42
2. 論文標題 Sodium MR Neuroimaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1920 ~ 1926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A7261	査読の有無 無
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 Bydder Mark, Ali Fadil, Saucedo Andres, Hagiwara Akifumi, Wang Chencai, Pham Alex D., Yao Jingwen, Ellingson Benjamin M.	4. 巻 83
2. 論文標題 A study of 3D radial density adapted trajectories for sodium imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 89 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2021.07.004	査読の有無 無
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 Bydder Mark, Ali Fadil, Saucedo Andres, Ghodrati Vahid, Samsonov Alexei, Akhtari Massoud, Wang Chencai, Hagiwara Akifumi, Yao Jingwen, Ellingson Ben	4. 巻 94
2. 論文標題 Low rank off-resonance correction for double half-echo k-space acquisitions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 43 ~ 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2022.08.017	査読の有無 無
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 Yokota Hajime, Uetani Hiroyuki, Tatekawa Hiroyuki, Hagiwara Akifumi, Morimoto Emiko, Linetsky Michael, Yoo Bryan, Ellingson Benjamin M., Salamon Noriko	4. 巻 81
2. 論文標題 Focal cortical dysplasia imaging discrepancies between MRI and FDG-PET: Unique association with temporal lobe location	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Seizure	6. 最初と最後の頁 180 ~ 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.seizure.2020.08.017	査読の有無 無
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 Tatekawa Hiroyuki, Uetani Hiroyuki, Hagiwara Akifumi, Hotta Masatoshi, Stern John M., Engel Jr. Jerome, Salamon Noriko	4. 巻 88
2. 論文標題 Association of hypometabolic extension of 18F-FDG PET with diffusion tensor imaging indices in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Seizure	6. 最初と最後の頁 130 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.seizure.2021.04.007	査読の有無 無
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0件

〔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
---------	---------