

機関番号：17401

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20790899

研究課題名 (和文) 位相差強調画像の開発と臨床応用への基礎研究

研究課題名 (英文) Development of Phase Difference Enhanced Imaging and Clinical Applications.

研究代表者

米田 哲也 (YONEDA TETSUYA)

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号：20305022

研究成果の概要 (和文)：

MRI 位相情報は組織が受ける静磁場変化に鋭敏であるため、今回開発した磁化率強調画像化法(PADRE)により、組織の磁気応答を表すことができる画像を作成可能にした。PADRE 画像は、従来の位相画像技術である磁化率強調画像化法(SWI)にくらべても様々な種類の組織コントラストを作成することができるだけでなく、自由に強調度を変化させ、診断画像として最適なコントラストを作成者がコントロールできるなど、様々なメリットを持つ。臨床応用には、すでに脳幹部の微細構造の高コントラストを背景に、パーキンソン病をはじめとする様々な変性疾患の画像診断に応用が始まっている。

研究成果の概要 (英文)：

Phase difference enhanced imaging (PADRE) enables us to create a novel tissue contrast image due to high sensitivity of the phase image to the magnetic response of the human tissue. Furthermore, PADRE equips exponential function so as to enhance multiply-selected phase bands on the magnitude image resulting in creating various tissue contrasts compared to preceding phase imaging technique called susceptibility weighted imaging (SWI). Several clinical studies have already been started to detect the degenerative diseases such as Parkinson's disease or multiple sclerosis on the PADRE image.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2008 年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 2009 年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 2010 年度 | 600,000 | 180,000 | 780,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,800,000 | 840,000 | 3,640,000 |

研究分野：磁気共鳴画像物理学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：磁気共鳴画像、位相情報、神経科学、生物・生体工学、数理工学

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初の位相イメージング技術と言えば、磁化率強調画像化法(SWI)のみであり、開発者らの特許取得技術であったために、開発者以外のメーカー等の開発を大きく阻害

し、その高い有用性を医療に十分発揮している状態とは言い難かった。また、位相情報の細かな検討は、まだ十分になされておらず、様々な組織がつくる位相情報を詳細に解析し、その原因などを明確にしつつ、新しいコントラスト作成に使用する期待が大いに持

たれていた。

さらに、従来法では、位相技術を用いたコントラストは画一的なものであり、使用者側で調整できるパラメタが少ないなど、やや今後の発展性に問題があり、議論の対象ともなっていた。

2. 研究の目的

MRI 位相情報の組織依存性を明らかにし、各組織を選択的に強調することができる技術「位相差強調画像化法(PADRE)」を開発して、医療応用の基礎的検討を行い、新しい位相画像技術の基礎を確立する。

この際に用いられる強調関数は、従来のものより柔軟性を持つことを主眼に置き開発を行い、広く世界に使用してもらうために新しく特許を取得することも考慮した研究を行う。

3. 研究の方法

組織等価な位相情報取得用ファントム人体の T1 値や T2 値に合わせたゼラチンを用いて作成し、主に保険診療用 3TMRI や 1.5TMRI で撮像した画像データを取得する。取得した画像データから位相データを抽出し、同時に得られる magnitude データと合わせて一旦 k-space に戻した後に、homodyne filter 法を用いて phase wrap と呼ばれる 2π 不定性に伴うアーチファクトを除去する。この際に使用される k-space 上の kernel の大きさにより、取り除かれるアーチファクトの程度や、同時に位相コントラストの程度が決定されるため、様々に kernel サイズを変化させて一番最適と思われる kernel サイズを決定し、その後の研究に使用することとする。決定した kernel により、作成された位相差画像を用いて、組織の状態や静磁場との方向に対する依存性を検討し、どの位相差の帯域がどのような組織の状態に対応するかを検討し、人体画像再構成への基礎データとする。同様に 3TMRI や 1.5TMRI を用いた健常者ボランティアの主に脳画像を撮影して、人体中の位相差画像データを同様に検討する。得られたデータから、位相差帯域を取り出し、予め考案された強調関数を用いて、位相差帯域ごとに強調を行い、選択した組織に特有のコントラストを作成する。

さらに可能な範囲で、倫理委員会の許可の下、変性疾患などの従来法では検出が難しかった疾患を PADRE 画像で検出可能かどうかを検討し、有用であれば今後の診療に生かすことも視野に入れながら研究を進める。

4. 研究成果

研究当初は、位相画像用組織等価ファントムを、ゼラチンを用いて作成する試みから始めた。このようなファントムは当時ではほとんど行われていなかったために、ごく少ない選考資料から手探りで始めたが、最終的には微小な血管（直径 0.3mm）に相当する血管を 0.7mm 間隔で並べて、実験ができるところまで作成技術が向上した。特に、位相画像は 0.1mm 以下の、従来の放射線技術では見逃されるごく微小な気泡や変化まで鋭敏にとらえることができるため、これが逆にアーチファクトとしてファントム内画像に描出されるという問題があり、このような気泡等を取り除くために特殊な手法を開発する必要があった。また、頭部組織を模すために作成された頭部ファントムも同様の技術によって作成し、位相データを採取し、特に静磁場との角度依存性を詳細に検討した（図 1）。

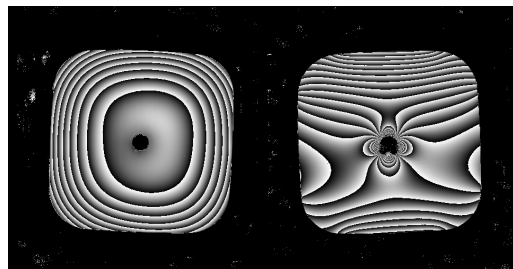


図 1 位相画像情報は静磁場と平行に走行する血管（左）には影響を示さないが、垂直（右）に配置されたものには dipole effect により強い影響を示す。

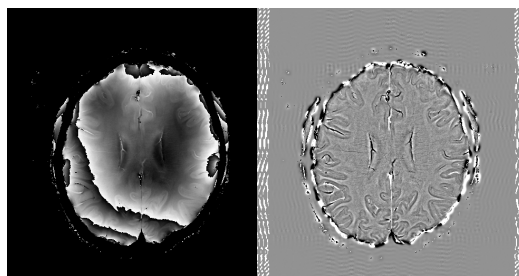


図 2 撮像された状態では左図のように phase wrap が存在するが、適切な kernel サイズで unwrap を施すことで、位相コントラストを得ることが可能になる（右）。

得られた位相画像から正確な位相差を得るために、作成されたファントムを用いて、phase unwrap の際に必要な homodyne filter kernel の検討を行った。512x512 マトリックスで撮像された画像に対し、kernel サイズを変更して最も高い組織コントラストを得るためには、マトリックスサイズの 1/4 である 128 が適当であることを突き止めた。以後この kernel サイズを元に、本研究を進めた。

このように、homodyne filter を用いてえ

られる位相差画像 (図 2) から、位相 (差) データの採取と組織に対応する位相値の検討を行い、図 1 から得られた結果と合わせて理論で予想される位相差と比較検討を行い、組織が示す位相差の由来を検討し、どのような位相差が適切な組織コントラストをと作成するために必要かが判明した。

その結果、従来法である SWI は撮像断面によって、血管等の組織の描出能が変わり、均質な位相強調画像を提供することが難しいということが判明した。これは、位相 (差) 選択に問題があることが主な原因であり、撮像方向ごとに適切な位相差を取ることで、従来通りの SWI 画像を作成することが可能になる。さらに、視放線などミエリン脂質や強いファイバー構造を持つ組織などは、静磁場との磁氣的相互作用を示すため、その内外に特有の位相を示すことが判明し、ごく最近の海外の研究者らもこれを支持した結果を示している。そこで、本研究では、このような位相を取り出し、強調することで組織特有のコントラストを描出することを検討し、これを PADRE により実現した。

上記内容の画像化のため、我々は強調関数についても詳細に検討を重ねた。その結果、従来法である SWI が採用する位相差の多項式関数を用いる方法では、強い phase wrap を取り除いた際に低下する位相差信号を適切に強調するためには十分に組織コントラストを再現できないという結論に至ったため、PADRE では主に 3 つの強調の調整用パラメタを含む指数関数型の強調関数を提案した。このパラメタの存在により、従来法に比べ、より強い強調が可能になり、さらに従来法では不可能であった位相ノイズ領域の不必要な位相信号を除去することで高コントラストな強調画像を得ることができた。

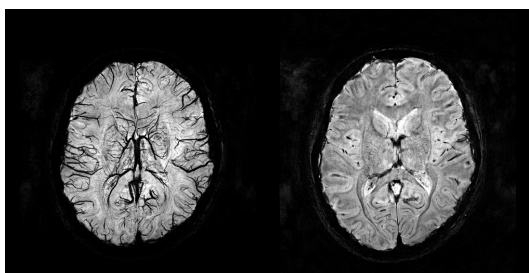


図 3 血管を主に強調するように位相を選択した画像 (左) と視放線などの組織を強調するように位相を選び作成した画像 (右)。従来法である SWI は基本的に左側の画像のみを作成できるが、PADRE は一度の撮像で左右の画像を同時作成可能である。

図 3 左図は従来法である SWI と同様に血管を強調するように位相を選択し、強調を行った PADRE 画像である。また、右図は視放線などの組織に着目し、位相の選択後強調を行った画像である。これら二つの画像は、一度の

撮像で得られた同一の画像データから再構成されたものであり、従来、一つの画像は一回の撮像により得られると言う常識を覆す新しい組織コントラスト作成法であると言える。

以上の結果を受け、研究期間中に臨床応用を検討することができた。具体的には、Parkinson 病や多発性硬化症に代表される脳幹部の変性疾患を、PADRE 画像によって検討する試みである。すでに数十例の臨床例を収集し、正常群と患者群との比較検討の結果、PADRE は従来法の撮像技術では描出が非常に困難であった脳幹部内の微細神経構造 (内側縦束) や、重要な神経束 (上小脳脚) などを明瞭に描出することが可能であり、特に MSA-C (小脳型) の患者群では横橋線維 (transverse pontine fibers) が不明瞭化する様子が観測できるなど (図 4)、今後の医療応用への可能性が大きく期待できると言われており、多くの共同研究が世界中で現在始まっている状態である。

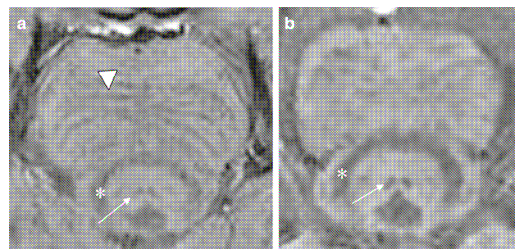


図 4 健常者では横橋線維は明瞭に PADRE 画像上で観測できるが (左図△印)、MSA-C 患者 (右図) では、不明瞭化が起り、観測が難しい。また、PADRE 画像では上小脳脚 (*) や内側縦束 (矢印) も明瞭に観測され、変性疾患の画像診断に貢献できると考えられる。(論文より引用)

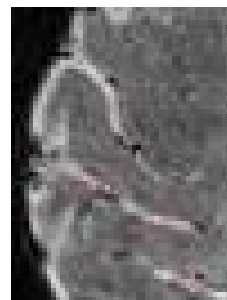


図 5 位相情報を用いた左手 grasping による右脳の機能信号の可視化を行ったところ。ほぼすべての信号が皮質上に局在しているところが観測できる。

さらに、上記のような形態画像描出だけでなく、研究期間内に位相情報を用い PADRE 法を用いた機能画像描出も試みた。位相画像情報は、血液中の oxy-deoxyhemoglobin の変化に大きく影響されるため、従来の機能画像 MRI (fMRI) と同様に BOLD 効果を表現することが可能であると間がられる。位相を用いる利

点は、位相情報が微小な血液の酸素飽和度変化に鋭敏であるため、高空間分解能化が可能である点である。そこで、activation下の状態と rest の状態かにおける脳画像の位相信号の変化をとらえ、その強調した差分を取ることで、BOLD 変化が大きく強調された機能画像を得ることができた。

以上のように、本報告書作成までに多くの結果を得ることができた PADRE は、医療現場から今後の応用が期待されており、現在もアルツハイマー病診断への適用や、脳腫瘍の詳細な検討への応用など、幅広い適用が期待されている技術となり、大いに成功した研究であったと考える。このように従来法に比べ幅広い応用力のある本研究は、海外にも大きなインパクトを与えており、海外との共同研究もすでにはじまり、国内外の多くの臨床施設・研究施設で本ソフトが使用され始めすでに、30 か所程度のサイトで稼働している現実から、国際的にも非常にインパクトの高い、診療応用に実証的な研究結果であると言える。

最後に、本研究で得られた結果は、国内・外特許として JST の支援の下特許申請が行われており、知財としての国益の確保に努めたことを付しておく。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

1. S. Kakeda et al., A novel tract imaging technique of the brainstem using phase difference enhanced imaging: normal anatomy and initial experience in multiple system atrophy, Eur. Radiol., in print (査読有)

[学会発表] (計 21 件)

1. Motohira Mio: Study on MRI phase value of Amyloid Plaque, ヨーロッパ放射線学会、平成 23 年 3 月 3 日～7 日、Austria Center Vienna、ウィーン (オーストリア)
2. Terumasa Takemaru: A new practical method of phase imaging without phase wrap artifact, ヨーロッパ放射線学会、平成 23 年 3 月 3 日～7 日、Austria Center Vienna、ウィーン (オーストリア)
3. 掛田伸吾: パーキンソンニズム患者における高分解能位相差強調画像化法 (Phase Difference Enhanced Imaging: PADRE) の初期経験、第 40 回日本神経放射線学会、平成 23 年 2 月 24 日、東京都品川区、東京コンファレンスセンター
4. Satoru Ide: Delineation of Optic

Radiation and Stria of Gennari on High-Resolution Phase Difference-enhanced Imaging、北米放射線学会、平成 22 年 11 月 30 日、McCormick Place、シカゴ (アメリカ)

5. Junji Moriya: A novel tract imaging of the brain stem using phase difference enhanced imaging technique: normal anatomy and multiple system atrophy, XIX Symposium Neuroradiologicum, 平成 22 年 10 月 4 日～9 日、Bologna University、ボローニャ (イタリア)
6. 米田哲也: 脳における位相を用いたイメージング技術、日本磁気共鳴医学会、平成 22 年 10 月 1 日、茨城県つくば市、つくば国際会議場
7. 竹丸輝政: 脳における位相情報を用いたイメージング技術、日本磁気共鳴医学会、平成 22 年 10 月 1 日、茨城県つくば市、つくば国際会議場
8. Tetsuya Yoneda: Amyloid Plaque Detection by using Clinical Magnetic Field Strength MRI、世界分子イメージング学会、平成 22 年 9 月 9 日、京都府京都市、国立京都国際会館
9. 米田哲也: MRI 位相画像が拓く新し医用画像の可能性～位相差強調画像化法 (PADRE) の開発～、日本医用画像工学会、平成 22 年 7 月 31 日、東海大学伊勢原キャンパス
10. Terumasa Takemaru: High accuracy vessel diameter measurement method independent of spatial resolution of MRI image, ヨーロッパ放射線学会、平成 22 年 3 月 4 日～8 日、Austria Center Vienna、ウィーン (オーストリア)
11. Tetsuya Yoneda: Clear delineation of optic radiation and very small vessels using phase difference enhanced imaging (PADRE)、ヨーロッパ放射線学会、平成 22 年 3 月 4 日～8 日、Austria Center Vienna、ウィーン (オーストリア)
12. 西村譲治: 高分解能位相差強調画像化法 (Phase Difference Enhanced Imaging: PADRE) による視放射線と鳥距野の描出、第 39 回日本神経放射線学会、平成 22 年 2 月 12 日、東京都千代田区、学術総合センター
13. 米田哲也: 脳幹部神経組織描出のための位相差強調画像化法の検討、日本磁気共鳴医学会、平成 21 年 10 月 3 日、神奈川県横浜市、パンパシフィック横浜ベイホテル東急
14. 有村大喜: 空間分解能に依存しない高精度血管径計測法の開発、日本磁気共鳴医学会、平成 21 年 10 月 1 日、神奈川県横浜市、パンパシフィック横浜ベイホテル東急
15. 西村譲治: 高分解能位相差強調画像化法 (Phase Difference Enhanced Imaging:

PADRE)を用いた脳幹部構造の描出と神経変性疾患への応用、日本磁気共鳴医学会、平成21年10月1日、神奈川県横浜市、パンパシフィック横浜ベイホテル東急

16. Tetsuya Yoneda:

Triple-Layer Appearance of Human Cerebral Cortices on Phase-Difference Enhanced Imaging Using 3D Principle of Echo Shifting with Train of Observations (PRESTO) Sequence、国際磁気共鳴医学会、平成21年4月21日、The Hawaii Convention Center、ホノルル (アメリカ)

17. Tetsuya Yoneda: High-resolution functional MRI image using phase information、ヨーロッパ放射線学会、平成21年3月6日、Austria Center Vienna、ウィーン (オーストリア)

18. Tetsuya Yoneda: Blood-oxygen-level-dependent Functional MRI with Three-dimensional Principle of Echo Shifting with A Train Observations (PRESTO) Sequence at 3T、北米放射線学会、平成20年12月3日、McCormick Place、シカゴ (アメリカ)

19. 米田哲也: PRESTOを用いた位相情報による高分解能 fMRI の作成、日本磁気共鳴医学会大会、平成20年9月13日、北海道旭川市、旭川市民文化会館

20. 米田哲也: 位相差強調画像法による3TMRI 下での皮質内構造の描出、日本磁気共鳴医学会大会、平成20年9月12日、北海道旭川市、旭川市民文化会館

21. 米田哲也: 位相差強調画像法を用いた新しいコントラスト描出、日本磁気共鳴医学会大会、平成20年9月11日、北海道旭川市、旭川市民文化会館

[図書] (計1件)

1. 掛田伸吾他、株式会社インナービジョン、INNERVISION 24巻9号、2009年、3ページ

[産業財産権]

○出願状況 (計2件)

1. 名称: 位相差強調画像化法、機能画像作成装置および磁気共鳴画像化装置

発明者: 米田哲也

権利者: 熊本大学

種類: 特許

番号: 特願 2008-334556

出願年月日: 平成20年12月26日

国内外の別: 国内

2. 名称: 位相差強調画像化法 (Phase

Difference Enhanced Imaging; PADRE)、機能画像作成法、位相差強調画像化プログラム、位相差強調画像化装置、機能画像作成装置および磁気共鳴画像化 (Magnetic Resonance Imaging; MRI) 装置

発明者: 米田哲也

権利者: 熊本大学

種類: PTC/R0/101

番号: JPO-PAS0362

出願年月日: 平成21年11月16日

国内外の別: 国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

米田 哲也 (YONEDA TETSUYA)

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号: 20305022