

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：82101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08040

研究課題名（和文）高磁場MRIを用いたヒト脳内の代謝物絶対定量化法の開発

研究課題名（英文）Development of absolute quantitation method in metabolites in human brain in vivo using high magnetic field MRI

研究代表者

渡邊 英宏（Watanabe, Hidehiro）

国立研究開発法人国立環境研究所・環境リスク・健康領域・領域長

研究者番号：60370269

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）：1H MRSは、非侵襲にヒト脳内の代謝物情報を得られる方法であり、ヒト脳内のHスペクトルを取得することが出来る。高磁場MRIは、1Hスペクトルの高感度化、高分解能化という特徴を有するが、高周波磁場分布が不均一を示すため、濃度定量化が難しいという問題がある。この問題を克服するため、均一領域を利用して濃度基準ファントムとヒト脳との感度比を求める方法を提案、開発し、ヒト用4.7T MRIに実装した。試薬実験により性能を確認後、ヒト脳での測定を実施した。この結果、ヒト脳代謝物のNアセチルアスパラギン酸、クレアチン、グルタミン酸、アスパラギン酸などの代謝物を濃度定量することが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非侵襲測定が可能なMRIは、臨床に不可欠な診断装置となっている。ヒト脳の画像で良好なコントラストが得られることが良く知られている一方で、疾患との関連性が示唆され、医学的有用性が期待されるヒト脳内の代謝物測定では、高感度化、高分解能化が期待出来る高磁場MRIでの開発が進められているものの、濃度定量化が難しいという問題があった。本研究では、この問題を克服するための方法を提案、開発し、試薬実験による性能の確認を行った。これに続いて、ヒト脳での1Hスペクトル測定、濃度定量化を実施し、ヒト脳内のNアセチルアスパラギン酸、グルタミン酸などの代謝物の濃度を求めることが出来た。

研究成果の概要（英文）：1H magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) can enable us to measure metabolites in the human brain noninvasively. By using high magnetic field MRI, 1H spectra with features of high sensitivity and high peak resolution. However, the inhomogeneous distribution of the high-frequency magnetic field makes it difficult to quantify the concentration of metabolites. To overcome this problem, we proposed and developed a method to acquire the reception sensitivity ratio between the concentration reference phantom and the human brain using a homogeneous region and implemented it in a 4.7T MRI for humans. After confirming the performance through phantom experiments, measurements were performed on human brain. As a result, metabolites such as N-acetyl aspartate, creatine, glutamic acid, and aspartic acid, which are metabolites of human brain, could be quantified in concentration.

研究分野：磁気共鳴工学

キーワード：ヒト脳 代謝物 高磁場MRI グルタミン酸 GABA グルタミン 濃度定量化 1H MRS

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

磁気共鳴装置 (MRI) は、原子核のスピンを利用して非侵襲に生体内を測定出来る装置である。生体内に多く存在する水を対象とした組織水  $^1\text{H}$  のイメージングは特に良く知られ、コントラストの良好なヒト脳画像を取得することができ、臨床に必須な装置となっている。一方、代謝物  $^1\text{H}$  を対象とすることでヒト脳内の代謝物を測定することが出来る。 $^1\text{H}$  MRS は、非侵襲に局所領域からの  $^1\text{H}$  スペクトル測定が出来る測定法だが、高磁場 MRI を利用することで高感度、ピークの高分解の特徴を有する質の良いスペクトルの取得が期待出来る。このため、分析用 NMR スペクトロメーターと同様、高磁場は定量測定に有利である。しかし、測定対象が共鳴周波数の電磁波波長と同程度となる高磁場 MRI では、RF コイルに起因する  $B_1$  分布不均一性だけではなく、測定対象が誘電体であることに起因する、つまり被検体由来の  $B_1$  不均一分布が生ずる。このため、外部標準試料を設置して、この換算から絶対定量化、すなわち濃度定量化を行うためには、この  $B_1$  不均一分布を考慮する必要がある。

これに対して、近年、様々な  $B_1$  強度分布測定法が提案、開発されている。これを利用して  $B_1$  分布を測定し、外部標準試料の位置と局所領域の測定位置との感度差を考慮すれば、濃度換算が出来そうであるが、MRI のみならず NMR も含めた磁気共鳴測定に関して、近年、送信  $B_1$  と受信  $B_1$  が異なり、それぞれ  $B_1^+$ 、 $B_1^-$  と表せることが分かってきている。我々の 4.7T MRI での実験からも、生理食塩水を封入した球ファントムの送信  $B_1$  分布と受信  $B_1$  分布が相異なる様子が測定されている (図 1)。

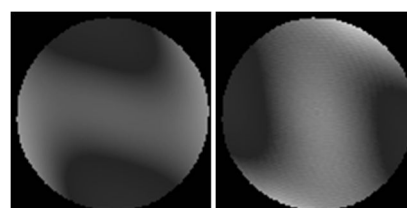


図 1 4.7T MRI を用いて生理食塩水ファントムで測定した高周波磁場分布。それぞれ送信分布 (左図) 受信分布 (右図) を示す。

上述の  $B_1$  強度分布測定は、送信  $B_1$  分布を測定する方法である。一方、受信  $B_1$  分布、すなわち受信感度は、NMR 信号に乗じて測定されるため、Fig.1 に示す様な均一試料以外では測定することが出来ない。このため、感度差を求めることが出来ず、高磁場 MRI では外部標準試料を用いる方法を利用出来ない。

そこで、ヒト脳では内部水標準法という方法を用いて絶対定量化を行っている。この方法では、ヒト脳内で例えば前頭葉領域などの限定された関心領域 (VOI) から取得された水スペクトル面積と、VOI 内の含水量との関係を用いる。含水量は、VOI 内の灰白質、白質、脳脊髄液の領域を分画して、それぞれの含水量既報値から算出する。しかし、疾患などの含水量変化が想定される場合に利用が出来ない、VOI 内の受信感度分布の考慮が必要などの問題があった。

### 2. 研究の目的

本研究では、上述の問題を解決するために、我々がこれまでに報告してきた画像均一領域での送信  $B_1$  と受信感度の同等性を利用した、ヒト脳内代謝物スペクトルの絶対定量化法を提案、開発することを目的とする。

### 3. 研究の方法

提案法では、濃度基準ファントム (水 (55.55 M) を封入) とヒト脳でそれぞれ測定を行い、 $B_1^+$ 比を算出する。これまでの我々の報告から高磁場でも均一領域で  $B_1^+$  と  $B_1^-$  が同等であり、それぞれの均一領域での  $B_1^+$ 比が  $B_1^-$ 比 (受信感度比) に一致する (Fig. 2)。ヒト脳での均一領域と VOI 領域との受信感度比は、我々がこれまでに開発してきた比率マップ法を用いて算出する。これらの関係から、基準ファン

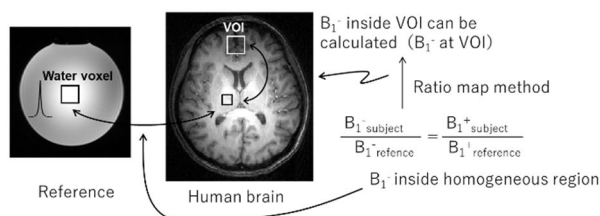


図 2 提案した濃度定量化法

トムの均一領域とヒト脳内VOIでの受信感度比が算出出来る。この換算結果と、基準ファントムの均一領域で測定した水スペクトル面積から、ヒト脳VOIで水（濃度55.55 M）を測定した場合のスペクトル面積が算出出来る。従って、代謝物スペクトル面積から濃度定量化が可能となる。

提案法を実証するため、ヒト全身用4.7T MRI (Agilent製) を用いてファントム実験を行った。RFコイルには、送受信兼用TEM体積コイルを用いた。対象ファントムとして10 mMのNAA、Crの混合溶液を封入した小ファントムを入れた大円筒ファントム、基準ファントムとして生理食塩水を封入した球ファントムを用いた。B<sub>1</sub><sup>+</sup>測定には位相法でのイメージング、B<sub>1</sub>測定には断熱パルスSEイメージング法、スペクトル測定には8mlのVOIからSTEAM法を用いた。基準ファントムの均一領域での水スペクトル、対象ファントムのVOIでの代謝物スペクトルを取得し、提案法を用いて代謝物濃度を算出した。代謝物スペクトルは、STEAM法で測定し、T<sub>2</sub>による信号減衰の影響を小さくするためTE = 4ms、T<sub>1</sub>による信号飽和の影響を小さくするため、TR = 15sとした。

続いて、健常人を対象としたボランティア測定を行い、ヒト脳の前頭葉領域内での代謝物濃度定量化を行った。ヒト脳でのSTEAMパルスシーケンス条件は、TE = 4ms、TR = 5 sとした。

#### 4. 研究成果

ファントム実験では、基準ファントムと対象ファントムの均一領域でのB<sub>1</sub><sup>+</sup>は、それぞれ、0.218 KHz、0.213 KHzと測定された。対象ファントム内のB<sub>1</sub>比較では、均一領域とVOI領域との比率が0.649となった。基準ファントムの均一領域での水スペクトル面積が79.4であり、この結果、対象ファントムのVOIで、55.55 Mの濃度試料に対して、スペクトル面積  $0.213/0.218 \times 0.649 = 50.3$  のスペクトルが測定される換算となった。この関係を利用して、取得されたSTEAMスペクトルからNAA、Crの濃度を求めた結果、それぞれ10.7 mM、11.1 mMと算出され、試料濃度に近い値が得られた。

健常人を対象としたボランティア測定では、前頭葉領域 8mlから良好な<sup>1</sup>Hスペクトルを取得することが出来た。基準ファントムとヒト脳の均一領域でのB<sub>1</sub><sup>+</sup>は、それぞれ、0.240 KHz、0.205 KHzと測定された。ヒト脳内のB<sub>1</sub>比較では、均一領域とVOI領域との比率が0.596となった。従って、基準ファントムとヒト脳内のVOIとの換算係数は、0.508と算出された。この関係を利用して濃度定量化を行い、Nアセチルアスパラギン酸 13.5 mM、クレアチン 12.0 mM、グルタミン酸 15.7 mM、マイヨイノシトール 7 mM、アスパラギン酸 2.5 mMと算出出来た。これまでに報告されている値と同等であり、本方法の妥当性が実証出来た。

以上より、高磁場MRIでも利用出来るヒト脳内代謝物の濃度定量化法を開発出来た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 H. Watanabe	4. 巻 25
2. 論文標題 Development of measurement method of metabolite concentration in 1H MRS under B1 inhomogeneity at high magnetic field.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.	6. 最初と最後の頁 4363-4363
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 Watanabe H.	4. 巻 25
2. 論文標題 Development of measurement method of metabolite concentration in 1H MRS under B1 inhomogeneity at high magnetic field	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.	6. 最初と最後の頁 4363-4363
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 渡邊英宏、斉藤直樹、高屋展宏
2. 発表標題 高磁場のB1不均一分布でのヒト脳1H MRS代謝物定量化法の開発
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊英宏
2. 発表標題 ヒト脳1H MRS ~実践のために理解しておきたいこと~
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊英宏、斉藤直樹、高屋展宏
2. 発表標題 高磁場のB1不均一分布でのヒト脳1H MRS代謝物定量化法の開発
3. 学会等名 第61回NMR討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊英宏
2. 発表標題 高磁場でのヒト脳1H MRS定量化法の開発
3. 学会等名 第33回MR脳機能研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 H. Watanabe
2. 発表標題 Development of measurement method of metabolite concentration in 1H MRS under B1 inhomogeneity at high magnetic field
3. 学会等名 31th Scientific Meeting of Intl. Soc. Mag. Reson. Med.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Watanabe H.
2. 発表標題 Development of measurement method of metabolite concentration in 1H MRS under B1 inhomogeneity at high magnetic field
3. 学会等名 1th Scientific Meeting of Intl. Soc. Mag. Reson. Med. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊英宏
2. 発表標題 NMRの基礎(1) スピンと磁気共鳴
3. 学会等名 日本磁気共鳴医学会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊英宏、高屋展宏、三森文行
2. 発表標題 高磁場1H MRSの絶対定量化法の開発(2)
3. 学会等名 第48回日本磁気共鳴医学会大会
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
---------------------------	-----------------------	----

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