

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591753

研究課題名(和文)高分解能MR内視鏡の開発とその臨床的有用性に関する研究

研究課題名(英文)Study on the development and clinical utility of high-resolution MR endoscopy

## 研究代表者

山田 一郎(YAMADA, Ichiro)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：90182518

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：高分解能MR内視鏡(MRE)の研究・開発を3-TのMRI装置と7-TのMRI装置を使用して行った。実験用ファントム、実験動物並びに手術によって摘出された臓器・組織を用いて高分解能MREの最適化を行った。消化管腫瘍についてDiffusion-Tensor Imaging(DTI)とq-Space Imaging(QSI)を施行し、DTIとQSIによる高分解能拡散強調MREの実行可能性を明らかにした。更に、病変の質的な診断とともに、病理組織学的な壁深達度、リンパ節転移の有無並びに腫瘍の病期診断に関してDTIとQSIによる高分解能拡散強調MREの有用性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We developed the methods of high-resolution MR endoscopy (MRE) using a 3-T clinical MRI unit and a 7-T experimental MRI unit. The methods of high-resolution MRE were optimized using the experimental phantoms, experimental animals, and organ tissues resected from those patients who had various kinds of tumors. In order to develop high-resolution diffusion-weighted MRE, we performed diffusion-tensor imaging (DTI) and q-space imaging (QSI) in gastrointestinal tumors. We demonstrated the feasibility of high-resolution diffusion-weighted MRE to obtain the histopathologic information of tumors. Furthermore, we demonstrated that the high-resolution diffusion-weighted MRE is useful for tissue characterization, assessing depth of tumor invasion, diagnosing lymph node metastasis, and staging tumors.

研究分野：放射線診断学

キーワード：MRI 内視鏡 MR内視鏡 高分解能 病理組織学

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 従来のMRIは肉眼的なレベルにとどまっていたが、最近ではMRI装置の急速な進歩にもなって組織学的なレベルの空間分解能を有する高分解能MR内視鏡(MRE)が可能となりつつある。高分解能MREの開発には最新の高分解能撮像法と高速撮像法が必要不可欠であるが、これらを応用すれば様々な病変や病巣を非侵襲的に病理組織学的なレベルで診断することが可能になると考えられる。

(2) 我々はこれまでに種々なMREを考案しており、これを摘出臓器などに応用することによって良好な研究結果を得てきた。高分解能MREの開発には鋭敏なRFコイルの開発とともに、高分解能撮像法と高速撮像法を含むパルス系列の最適化が重要であるが、高分解能MREの研究開発はまだ緒についたばかりであり、全身の各臓器においてどのような高分解能MREを施行すべきかは未解決の課題である。

(3) 高分解能MREの研究・開発と最適化を行うことによって、高分解能MREの臨床的な有用性や診断能力を評価した報告はきわめて少なく、本研究のように実験用ファントム、実験動物、摘出臓器、ボランティア並びに各種疾患の症例を用いた包括的な高分解能MREの研究はこれまでのところ報告されていない。

(4) 更に、高分解能MREと拡散強調画像を併用した高分解能拡散強調MREの臨床的な有用性や、3.0 Tを含む高磁場高分解能MREの臨床的な有用性を研究した報告もこれまでのところ見られない。

## 2. 研究の目的

(1) 臨床用MRI装置及び実験用MRI装置を使用することによって、組織学的なレベルの空間分解能を有する新しい高分解能MR内視鏡(MRE)の方法を研究・開発する。

(2) ボランティアと様々な疾患を持つ症例について高分解能MREを施行し、全身各部位の臓器について最適な撮影条件を検討し、様々な病変や病巣における高分解能MREの臨床的な有用性と診断能力を評価する。

(3) その上で、高分解能MREと拡散強調画像を併用することによって、高分解能拡散強調MREの方法を研究・開発し、臨床的な有用性と診断能力を評価する。

(4) 更に、異なる静磁場強度における高磁場高分解能MREの方法を比較検討し、静磁場強度による高分解能MREの診断能力の相違を評価する。

## 3. 研究の方法

(1) 臨床用MRI装置(1.5 T, 3.0 T)及び実験用MRI装置(4.7 T)を使用することによって、

組織学的なレベルの空間分解能を有する新しい高分解能MR内視鏡(MRE)の方法を研究・開発する。

(2) ボランティアと様々な疾患を持つ症例について高分解能MREを施行し、全身各部位の臓器について最適な撮影条件を検討し、各組織の信号強度とともにT1値とT2値を測定する。様々な病変や病巣における高分解能MREの臨床的な有用性と診断能力を評価する。

(3) その上で、高分解能MREと拡散強調画像を併用することによって、高分解能拡散強調MREの方法を研究・開発し、各組織の信号強度とともにapparent diffusion coefficient(ADC)及びfractional anisotropy(FA)を測定することによって、臨床的な有用性と診断能力を評価する。

(4) 更に、1.5 T, 3.0 T及び4.7 TのMRI装置における高磁場高分解能MREの方法を比較検討し、静磁場強度の違いによる高分解能MREの診断能力の相違についても評価を行う。

## 4. 研究成果

(1) 高分解能MR内視鏡(MRE)の撮像を3-TのMRI装置と7-TのMRI装置を用いて行った。

(2) 全身の各臓器の高分解能MREに適合する様々な形状と大きさのRFコイルについて撮像実験を行った。

(3) 実験用ファントムを用いて高分解能MREの撮像実験を施行した。スピンエコー法、高速スピンエコー法、グラディエントエコー法及び高速グラディエントエコー法による高分解能MREを施行することにより、RFコイルの空間分解能、コントラスト分解能及び時間分解能を検討した。この結果に基づいて、最適な高分解能MRE像の得られるパルス系列、繰り返し時間(TR)、エコー時間(TE)、フリップ角、field-of-view(FOV)、マトリックスサイズ、スライス厚を検討した。

(4) 実験動物を用いた高分解能MREの撮像実験を施行した。実験動物の臓器についてスピンエコー法、高速スピンエコー法、グラディエントエコー法及び高速グラディエントエコー法による高分解能MREを施行し、各臓器ごとに最適な高分解能MRE像の得られるパルス系列、TR、TE、フリップ角、FOV、マトリックスサイズ、スライス厚を検討した。

(5) 実験動物から臓器の組織標本を作製し、それぞれの臓器における高分解能MRE像と組織像との相関性を検討した。

(6) 手術によって摘出された人体の臓器を用いて、高分解能MREによる病理組織学的なレベルでの病変描出能力と病変の質的診断能力を検討した。

(7) 消化管腫瘍について3-TのMRI装置と7-TのMRI装置を使用してDiffusion-Tensor Imaging(DTI)と

q-Space Imaging (QSI)を施行し、DTI と QSI による高分解能拡散強調 MRE の実行可能性を検討した。病変の質的な診断とともに、病理組織学的な壁筋厚度、リンパ管腫の有無並びに腫瘍の病期診断に関して DTI と QSI による高分解能拡散強調 MRE の有用性を確認することができた。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

Yamada I, Miyasaka N, Hikishima K, Kato K, Kojima K, Kawano T, Ito E, Kobayashi D, Eishi Y, Okano H. Gastric carcinoma: ex vivo MR imaging at 7.0 T--correlation with histopathologic findings. Radiology 2015;275(3):841-848. 査読有 DOI: 10.1148/radiol.14141878

Yamada I, Miyasaka N, Hikishima K, Tokairin Y, Kawano T, Ito E, Kobayashi D, Eishi Y, Okano H. Ultra-high-resolution MR imaging of esophageal carcinoma at ultra-high field strength (7.0 T) ex vivo: correlation with histopathologic findings. Magn Reson Imaging 2015;33(4):413-419. 査読有 DOI: 10.1016/j.mri.2014.11.005

Yamada I, Hikishima K, Miyasaka N, Tokairin Y, Ito E, Kawano T, Kobayashi D, Eishi Y, Okano H. Esophageal carcinoma: evaluation with q-space diffusion-weighted MR imaging ex vivo. Magn Reson Med 2015;73(6):2262-2273. 査読有 DOI: 10.1002/mrm.25334

Yamada I, Hikishima K, Miyasaka N, Kawano T, Tokairin Y, Ito E, Kobayashi D, Eishi Y, Okano H. Esophageal carcinoma: ex vivo evaluation with diffusion-tensor MR imaging and tractography at 7 T. Radiology 2014;272(1):164-173. 査読有 DOI: 10.1148/radiol.14132170

Yamada I, Hikishima K, Miyasaka N, Tokairin Y, Kawano T, Ito E, Kobayashi D, Eishi Y, Okano H, Shibuya H. Diffusion-tensor MRI and tractography of the esophageal wall ex vivo. J Magn Reson Imaging 2014;40(3):567-576. 査読有 DOI: 10.1002/jmri.24411

Matsuo Y, Mizoguchi F, Kohsaka H, Ito E, Eishi Y, Miyasaka N.

Tocilizumab-induced immune complex glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2013;52(7):1341-1343. 査読有 DOI: 10.1093/rheumatology/kes403

Uchida A, Sasaguri H, Kimura N, Tajiri M, Ohkubo T, Ono F, Sakaue F, Kanai K, Hirai T, Sano T, Shibuya K, Kobayashi M, Yamamoto M, Yokota S, Kubodera T, Tomori M, Sakaki K, Enomoto M, Hirai Y, Kumagai J, Yasutomi Y, Mochizuki H, Kuwabara S, Uchihara T, Mizusawa H, Yokota T. Non-human primate model of amyotrophic lateral sclerosis with cytoplasmic mislocalization of TDP-43. Brain 2012;135(Pt 3): 833-846. 査読有 DOI: 10.1093/brain/awr348

Toba M, Miyasaka N, Sakurai U, Yamada I, Eishi Y, Kubota T. Diagnostic possibility of diffusion tensor imaging for the evaluation of myometrial invasion in endometrial cancer: an ex vivo study. J Magn Reson Imaging 2011;34(3): 616-622. 査読有 DOI: 10.1002/jmri.22693

Yoshida S, Koga F, Tatokoro M, Kawakami S, Fujii Y, Kumagai J, Neckers L, Kihara K. Low-dose Hsp90 inhibitors tumor-selectively sensitize bladder cancer cells to chemoradiotherapy. Cell Cycle 2011; 10(24): 4291-4299. 査読有 DOI: 10.4161/cc.10.24.18616

Koga F, Yoshida S, Tatokoro M, Kawakami S, Fujii Y, Kumagai J, Neckers L, Kihara K. ErbB2 and NFkB overexpression as predictors of chemoradiation resistance and putative targets to overcome resistance in muscle-invasive bladder cancer. PLoS One 2011;6(11): e27616. 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0027616

Sakura M, Kawakami S, Ishioka J, Fujii Y, Yamamoto S, Iwai A, Numao N, Saito K, Koga F, Masuda H, Kumagai J, Yonese J, Fukui I, Kihara K. A novel repeat biopsy nomogram based on three-dimensional extended biopsy. Urology 2011;77(4):915-920. 査読有 DOI: 10.1016/j.urology.2010.08.035

〔学会発表〕(計 8 件)

Yamada I, Hikishima K, Miyasaka N, Kato K, Ito E, Kojima K, Kawano T, Kobayashi D, Eishi Y, Okano H.

q-Space diffusion-weighted MR imaging of gastric carcinoma ex vivo: correlation with histopathologic findings. The 100th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America, Chicago, USA, November-December, 2014.

山田一郎、疋島啓吾、宮坂尚幸、東海林裕、伊藤栄作、河野辰幸、小林大輔、江石義信、岡野栄之。  
食道癌のq-Space Imagingによる評価：手術材料におけるQSIパラメータと組織学的所見の比較。第42回日本磁気共鳴医学会大会（京都），2014年9月。

Yamada I, Hikishima K, Miyasaka N, Tokairin Y, Kawano T, Ito E, Kobayashi D, Eishi Y, Okano H, Shibuya H.  
Esophageal carcinoma: evaluation with diffusion-tensor MR imaging and tractography ex vivo. The 99th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America, Chicago, USA, December, 2013.

Yamada I, Miyasaka N, Hikishima K, Tokairin Y, Kawano T, Ito E, Kobayashi D, Eishi Y, Okano H, Shibuya H.  
Ultra-high-field (7.0-T) MR imaging of esophageal carcinoma ex vivo: correlation of high-spatial-resolution MR images and histopathologic findings. The 99th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America, Chicago, USA, December, 2013.

Kishino M, Takeguchi Y, Takeguchi T, Himeno Y, Yamada I, Shibuya H.  
Renal artery stenosis associated with Moyamoya disease: angiographic findings and interventional management. The 27th Annual Meeting of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE 2012), Lisbon, Portugal, September 2012.

鳥羽三佳代、宮坂尚幸、山田一郎、久保田俊郎。  
子宮の拡散テンソル画像の可能性。（シンポジウム：Women's imaging），第40回日本磁気共鳴医学会大会（京都），2012年9月。

清水一秀、成相直、稲次基希、工藤敏文、井上芳徳、岸野充浩、山田一郎、大野喜久郎。  
小児もやもや病手術治療例における若年性高血圧を伴う進行性腎動脈狭窄症の2治療例。第37回日本脳卒中学会総会（福岡），2012

年4月。

清水一秀、成相直、稲次基希、工藤敏文、井上芳徳、岸野充浩、山田一郎、大野喜久郎。  
小児もやもや病の手術治療例に発生した進行性腎動脈狭窄による若年性高血圧症治療例の報告。日本脳神経外科学会第70回学術総会（横浜），2011年10月。

〔図書〕(計3件)

山田一郎。  
磁気共鳴画像 (MRI) 検査。In: 系統看護学講座 臨床検査 (第7版)。(奈良信雄 編)。医学書院, 東京, 323-327, 2014。(総ページ数 356)

山田一郎。  
MRI。In: 目で見える臨床検査。(芝紀代子、川良徳弘 編)。メジカルビュー社, 東京, 64-73, 2014。(総ページ数 266)

伊藤栄作。  
腺扁平上皮癌と粘表皮癌。In: 腫瘍病理鑑別診断アトラス 食道癌 (編集: 田久保海誉、大橋健一)。文光堂, 東京, 132-135, 2012。(総ページ数 222)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山田 一郎 (YAMADA, Ichiro)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授  
研究者番号：90182518

### (2) 研究分担者

熊谷 二郎 (KUMAGAI, Jiro)  
東京医科歯科大学・大学院保健衛生学研究科・准教授  
研究者番号：80280973

伊藤 栄作 (ITO, Eisaku)  
東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：80345298