

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659562

研究課題名(和文) 人体内各種液体空間での薬物動態可視化と定量化のための超高感度磁気共鳴診断技術開発

研究課題名(英文) Development of high-sensitive magnetic resonance imaging technique to visualize and quantify drug kinetics in various fluid spaces in human body

研究代表者

長縄 慎二 (Naganawa, Shinji)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50242863

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：成人の6割程度は水でできている。血液、脳脊髄液、眼球、内耳、唾液、消化管液、リンパ液など多種類の“液体空間”がある。それぞれの腔が何らかの関門を有することにより、薬物の分布が制御されている。ヒト生体内の局所の各種“液体空間”における経時的薬物動態を非侵襲的に可視化、定量化することは医学の様々な領域における発展の基礎となる。我々は従来まで検出出来なかった極めて微量のガドリニウム造影剤を可視化することに簡便かつ臨床応用可能なMRI技術で、世界ではじめてヒトにおいて成功し、内耳迷路や眼球、視神経周囲脳脊髄液、脳室、脳血管周囲腔などで研究を進めて、それぞれの液体空間の特徴を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Nearly 60% of human adult body comprised of water. There are various kinds of "fluid space" such as, blood pool, cerebrospinal fluid, eye ball, inner ear, saliva, intestine, lymph fluid and so on. Each space has blood-space barrier. These barriers regulate the distribution of drugs and chemicals. We developed the method to evaluate the function of these barriers in vivo, using easy and non-invasive magnetic resonance imaging technique, which is developed by us. We evaluated the unique features of each space using MR technique and gadolinium based contrast materials. We clarified the drug pharmacokinetics of various spaces.

研究分野：放射線科学

キーワード：脳脊髄液 磁気共鳴画像

1. 研究開始当初の背景

成人の6割程度は水でできている。血液、脳脊髄液、眼球、内耳、唾液、消化管液、リンパ液など多種類の“液体空間”がある。それぞれの腔が何らかの閉門を有することにより、薬物の分布が制御されている。ヒト生体内の局所の各種“液体空間”における経時的薬物動態を非侵襲的に可視化、定量することは医学の様々な領域における発展の基礎となる。我々は従来まで検出出来なかった極めて微量のガドリニウム造影剤を可視化することに簡便かつ臨床応用可能なMRI技術で、世界ではじめてヒトにおいて成功し、内耳迷路や眼球、視神経周囲脳脊髄液、脳室、脳血管周囲腔などで研究を進めている。

2. 研究の目的

ヒトの各種“液体空間”における薬物の分布の空間的、時間的変化を可視化、非侵襲的に定量する超高感度MR技術を確立することである。

3. 研究の方法

(1) ガドリニウム造影剤の希釈系列ファントムを作成し3テスラ臨床用MRIで重度T2強調脂肪抑制3次元FLAIR法(heavily T2-weighted 3D-FLAIR; hT2w-3D-FLAIR)を用いて撮像して検出限界濃度を求めると同時に、濃度信号曲線を取得。信号雑音比を変化させて、濃度推定に必要な信号雑音比も決定した。さらに健常者において内リンパ水腫定量値の造影剤注入後の定量値変化を観察した。それ以外にも前眼房、視神経周囲くも膜下腔、メッセル洞、内耳道底部、迂回槽、側脳室での

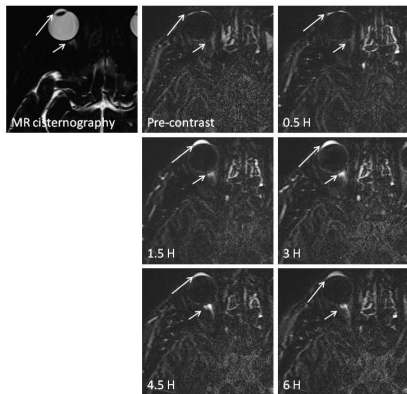


Fig. 1(a)

信号を経時的に観察した。それぞれのピーク値が得られるタイミングから、そのメカニズムを推定した。

(2) 倫理委員会承認、診療外MR使用委員会承認の上、趣旨を理解し、同意を得られた健常者8名に、通常の臨床検査と同様の安全管理体制の下、通常量のガドリニウムを静注して、頭部領域の撮像を行った。3テスラ臨床用MRIで32チャンネルコイルを用いて、静注前、30分、90分、3時間、4.5時間に休憩をとりながら、hT2w-3D-FLAIRを取得した。前眼房水、視神経周囲脳脊髄液(Fig. 1a)、迂回槽(Fig. 1

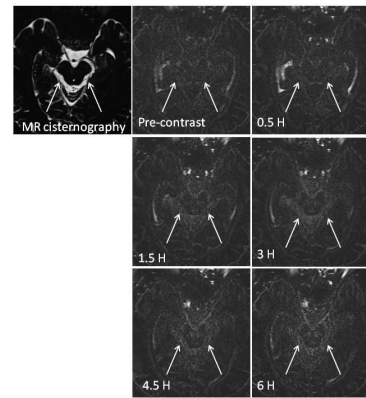


Fig. 1(b)

b)、メッセル洞(Fig. 2a), 迷路外リンパ液(Fig. 2b)、唾液、脳内血管周囲腔などの時間信号曲線を得た(Fig. 3)。

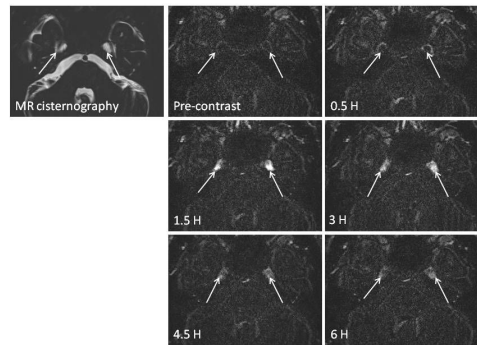


Fig. 2(a)

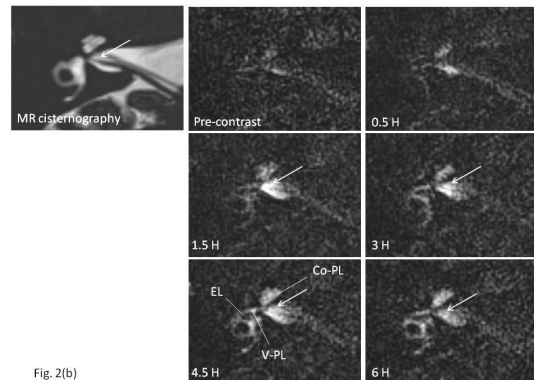


Fig. 2(b)

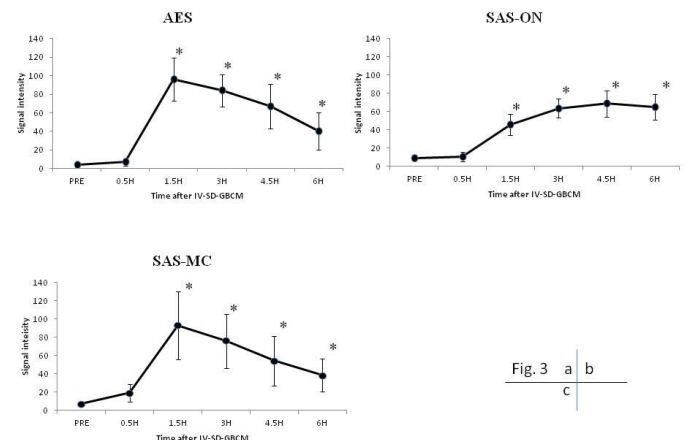


Fig. 3 a b c

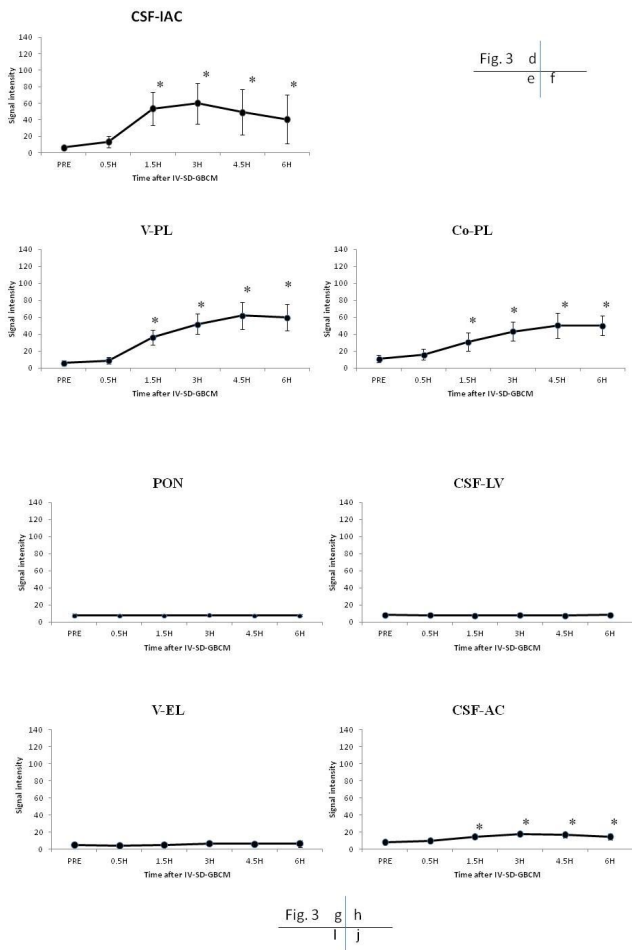


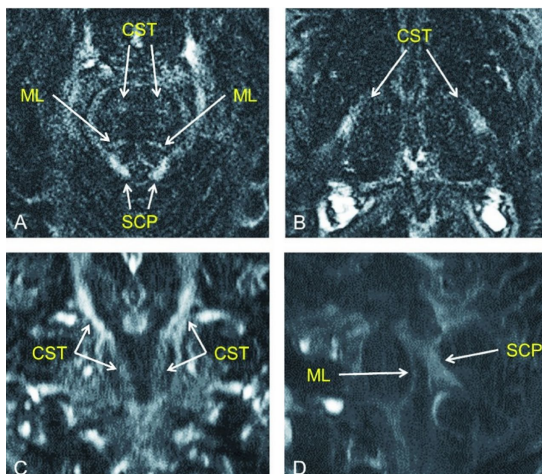
Fig. 3 g h i j

(3) 上記と同様に同意の得られた健常者8名で、ガドリニウム造影剤静注後の薬剤分布を腹部について検討した。対象は胆管、膵管、尿路などで、従来、静注されたガドリニウム造影剤の分布について動物においても十分に検討されていない領域も含んだ。長時間の実験となるため、水分制限は行わず、食事制限のみの検討を行った。

(4) 得られた時間信号曲線から、各コンパートメントにおける時間濃度曲線を推定した。

(5) 方法の普及に向けて、国内外の学会発表、学術論文発表などを行った。

Fig.4



(6) 本研究の副産物として、拡散強調によらない脳白質伝導路の描出について検討し、学会発表、論文発表を行った。(Fig. 4)

4. 研究成果

超高感度 MR 検出技術を開発し、様々なヒトの各種液体空間での薬物分布の空間的、時間的可視化を行った。健常者および患者でのガドリニウム造影撮影を多数行った。特に内耳迷路へのガドリニウム造影剤の分布のさらに詳細は検討を行い、日独放射線医学交流ワークショップ、国際磁気共鳴医学会、日本磁気共鳴医学会で発表を行った。本方法の名古屋大学以外への移転も進めて、臨牀的に様々な施設で撮像可能となった。少なくとも10以上の施設で、可能となったことを確認している。方法だけでなく、その基礎となる知識や解釈の方法を共有するため総説論文も執筆して、普及、啓蒙に務めた。これは Jpn J Radiol 誌に掲載されている。それと同時に、撮像時間短縮の試みとその正当性についての評価を論文化して、当初は30分以上かかっていたものが、18分、そして10分へと劇的な短縮を果たした。それらの結果を Magn Reson Med Sci 誌に英文論文として発表した。3T 以外の磁場における撮像の検討も Am J Neuroradiol 誌に論文化した。この研究の副産物としての拡散強調によらない大脳白質路の描出についても PlosOne 誌に論文化した。腭液へのガドリニウム造影剤の分布についても現在、論文を作成中である。これは欧州放射線学会において発表した。唾液については、ガドリニウム造影剤の分布濃度が低く、安定した検出が多く、被験者で得られていない (Fig. 5)。一方、顎関節などの関節液への分布が目立つ例が散見されるので、このことは、広く知らしめる価値があると思われる。

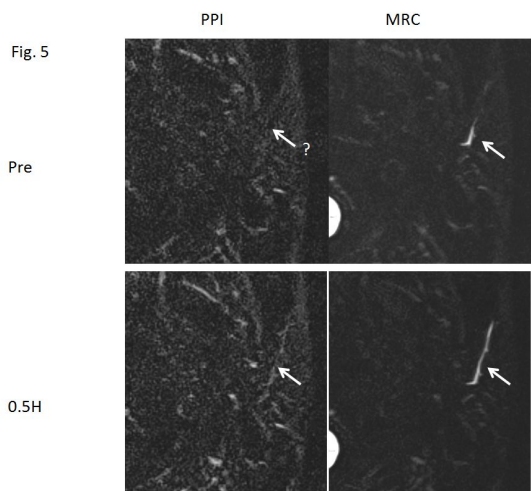


Fig. 5

5 . 主な発表論文等
〔雑誌論文〕(計 13 件)

- 1: Naganawa S.
The Technical and Clinical Features of 3D-FLAIR in Neuroimaging. Magn Reson Med Sci. 査読有、2015 Mar 31: [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25833275
- 2: Naganawa S., Ohashi T, Kanou M, Kuno K, Sone M, Ikeda M
Volume Quantification of Endolymph after Intravenous Administration of a Single Dose of Gadolinium Contrast Agent: Comparison of 18- versus 8-minute Imaging Protocols. Magn Reson Med Sci. 査読有、2015 Mar 31: [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25833267
- 3: Naganawa S., Kawai H, Sone M, Ikeda M
Ratio of Vestibular Endolymph in Patients with Isolated Lateral Semicircular Canal Dysplasia. Magn Reson Med Sci. 査読有、2015 Mar 31: [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25833266
- 4: 長縄慎二, 内耳の造影 MRI による内リンパ水腫画像 - その撮像と評価について、いま放射線科医が知っておくべきこと -, 画像診断, 査読有、35(2), 278-289. 2015 Feb.
- 5: Mukaida T, Sone M, Yoshida T, Kato K, Teranishi M, Naganawa S., Nakashima T.
Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Endolymphatic Hydrops in Cases with Otosclerosis. Otol Neurotol. 2014 Dec 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25522197.
- 6: Nakada T, Yoshida T, Suga K, Kato M, Otake H, Kato K, Teranishi M, Sone M, Sugiura S, Kuno K, Pyykkö I, Naganawa S., Watanabe H, Sobue G, Nakashima T.
Endolymphatic space size in patients with vestibular migraine and Ménière's disease. J Neurol. 査読有、2014 Nov;261(11):2079-84. doi: 10.1007/s00415-014-7458-9. Epub 2014 Aug 7. PubMed PMID: 25099513.
- 7: Naganawa S., Suzuki K, Yamazaki M, Sakurai Y, Ikeda M. Time course for measuring endolymphatic size in healthy volunteers following intravenous administration of gadoteridol. Magn Reson Med Sci. 査読有、2014;13(2):73-80. Epub 2014

Apr 28. PubMed PMID: 24769637.

- 8: Naganawa S., Nakashima T. Visualization of endolymphatic hydrops with MR imaging in patients with Ménière's disease and related pathologies: current status of its methods and clinical significance. Jpn J Radiol. 査読有、2014 Apr;32(4):191-204. doi: 10.1007/s11604-014-0290-4. Epub 2014 Feb 6. Review. PubMed PMID: 24500139.
- 9: Yamazaki M, Naganawa S., Kawai H, Ikeda M, Bokura K, Isoda H, Nakashima T. Visualization of white matter tracts using a non-diffusion weighted magnetic resonance imaging method: does intravenous gadolinium injection four hours prior to the examination affect the visualization of white matter tracts? PLoS One. 査読有、2014 Mar 12;9(3):e91860. doi: 10.1371/journal.pone.0091860. eCollection 2014. PubMed PMID: 24622649; PubMed Central PMCID: PMC3951503.
- 10: Naganawa S., Suzuki K, Yamazaki M, Sakurai Y. Serial scans in healthy volunteers following intravenous administration of gadoteridol: time course of contrast enhancement in various cranial fluid spaces. Magn Reson Med Sci. 査読有、2014;13(1):7-13. Epub 2014 Jan 31. PubMed PMID: 24492743.
- 11: Naganawa S., Suzuki K, Nakamichi R, Bokura K, Yoshida T, Sone M, Homann G, Nakashima T, Ikeda M. Semi-quantification of endolymphatic size on MR imaging after intravenous injection of single-dose gadodiamide: comparison between two types of processing strategies. Magn Reson Med Sci. 査読有、2013 Dec 25;12(4):261-9. Epub 2013 Oct 29. PubMed PMID: 24172793.
- 12: Shimono M, Teranishi M, Yoshida T, Kato M, Sano R, Otake H, Kato K, Sone M, Ohmiya N, Naganawa S., Nakashima T. Endolymphatic hydrops revealed by magnetic resonance imaging in patients with acute low-tone sensorineural hearing loss. Otol Neurotol. 査読有、2013 Sep;34(7):1241-6. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182990e81. PubMed PMID: 23921924.

13: Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T. Estimation of perilymph enhancement after intratympanic administration of Gd-DTPA by fast T₁-mapping with a dual flip angle 3D spoiled gradient echo sequence. Magn Reson Med Sci. 査読有、2013;12(3):223-8. Epub 2013 Jul 12. PubMed PMID: 23857148.

〔学会発表〕(計 22 件)

1: Tomohiro Komada, Kojiro Suzuki, Hisashi Kawai, Shinji Naganawa
MR Imaging of Cardiac Sarcoidosis: Spectrum of Imaging Findings and Differential Diagnosis.
100th Annual Meeting of Radiological Society of North America(RSNA).
2014/11/30-12/5 Chicago, USA

2: Yusuke Sakurai, Hisashi Kawai, Yoshine Mori, Seiji Sumigama, Shinji Naganawa
Magnetic Resonance Imaging of Vasa Previa: Spectrum of Imaging Findings.
100th Annual Meeting of Radiological Society of North America(RSNA).
2014/11/30-12/5 Chicago, USA

3: 長縄慎二
イメージングインタープリテーション (コメントータ)
第 27 回頭頸部放射線研究会
2014/9/27 兵庫県神戸市中央区 神戸国際会議場

4: 長縄慎二
内耳 MRI : 臨床応用可能な内リンパ水腫画像 ~ 取得方法と評価方法を中心に ~
第 42 回日本磁気共鳴医学会大会
2014/9/18-20 京都府京都市左京区宝ヶ池 国立京都国際会館

5: 長縄慎二、川井 恒、曾根三千彦、池田 充
外側半規管形成異常例における前庭内リンパ腔の大きさの検討
第 42 回日本磁気共鳴医学会大会
2014/9/18-20 京都府京都市下京区 ホテルグランヴィア京都

6: Shinji Naganawa, Tsutomu Nakashima
Imaging of endolymphatic hydrops in 10 minutes: A new strategy for dramatic scantime reduction.
Joint Annual Meeting International Society of Magnetic Resonance in Medicine(ISMRM)-ESMRMB 2014.
2014/5/10-16 Milan, Italy

7: Shinji Naganawa, Kiminori Bokura, Hisashi Kawai, Tsutomu Nakashima.
MR imaging of endolymphatic hydrops in 10

minutes: A new strategy for dramatic scan time reduction.
European Congress of Radiology 2014.
2014/3/6-10 Austria, Vienna

8: Kojiro Suzuki, Shinji Naganawa, Naohiro Furuhashi, Ryota Hyodo, Masahiro Yamazaki
Excretory MR pancreatography after intravenous administration of gadoteridol: preliminary results in eight healthy volunteers.
European Congress of Radiology 2014.
2014/3/6-10 Austria, Vienna

9: 長縄慎二、鈴木耕次郎、中道玲瑛、ト蔵公紀、吉田忠雄、曾根三千彦、中島 務、池田 充、Homann Georg
通常量 Gd 静注での内リンパ面積の半定量 : 2 種の処理画像の比較
第 41 回日本磁気共鳴医学会大会
2013/9/19-21 徳島県徳島市山城町 アスティとくしま

10: 長縄慎二
Presence, absence, think different.
第 41 回日本磁気共鳴医学会大会
イブニングシンポジウム
2013/9/19-21 徳島県徳島市山城町 アスティとくしま

11: 山崎雅弘、長縄慎二、川井 恒、池田 充、ト蔵公紀、磯田治夫、中島 務
Heavily T2-weighted 3D-FLAIR を用いた白質線維描出 : 静注 Gd 遅延造影は白質線維描出に影響を与えるか ?
第 41 回日本磁気共鳴医学会大会
2013/9/19-21 徳島県徳島市山城町 アスティとくしま

12: Shinji Naganawa, Masahiro Yamazaki, Hisashi Kawai, Kiminori Bokura, Michihiko Sone, Tsutomu Nakashima.
MR imaging of Meniere's disease by intratympanic (IT) and intravenous (IV) injection of Gd-DTPA: Double contrast injection and a novel imaging strategy, HYDROPS2 for IT+IV.
International Society of Magnetic Resonance in Medicine 2013.
2013/4/20-26 Salt Lake, USA

13: 長縄慎二、山崎雅弘、川井 恒、中島 務
メニエール病の MRI による簡便な客観診断法:How to do it
第 72 回日本医学放射線学会総会
2013/4/11-14 神奈川県横浜市西区 パシフィコ横浜

14: Shinji Naganawa, Masahiro Yamazaki, Hisashi Kawai, Tsutomu Nakashima.

Clinically applicable objective diagnosis of Meniere's disease by MR: How "to do" it.
European Congress of Radiology 2013.
2013/3/6-12 Wien, Austria

15: Shinji Naganawa, Masahiro Yamazaki, Hisashi Kawai, Tsutomu Nakashima.
Objective Diagnosis of Meniere's Disease by Clinically Applicable MRI Method: How "to Do" It
Radiological Society of North America, The 98th Scientific Assembly and Annual Meeting.
2012/11/25-30 Chicago, USA

16: 長縄慎二、山崎雅弘、川井 恒、ト蔵公紀、櫻井康雄、曾根三千彦、中島 務
等倍量静注 Gd によるメニエール病の内リンパ水腫描出；外リンパ陽性画像から T2 強調画像の差分の有用性
第 40 回日本磁気共鳴医学会大会
2012/9/6-8 京都府京都市左京区宝ヶ池国立京都国際会館

17: Shinji Naganawa, Masahiro Yamazaki, Hisashi Kawai, Tsutomu Nakashima.
Estimation of perilymph enhancement after intratympanic administration of Gd-DTPA by fast T1-mapping with dual flip angle 3D-spoiled gradient echo sequence.
International Society of Magnetic Resonance in Medicine 20th Annual Meeting and Exhibition. 2012/5/5-11
Australia, Melbourne

〔図書〕(計 6 件)

1: 長縄慎二 中外医学社、中内耳-CT・MRI 解剖アトラス、2012、201

2: 浮洲龍太郎、藤田晃史、酒井 修、小玉隆男、長縄慎二、栗原宣子、金田 隆、久野博文、萩野展広、木村幸紀、辰野 聡、田中宏子、小島和行、齋藤尚子、池田耕土、中里龍彦、加藤健一 メディカル・サイエンス・インターナショナル、
頭頸部の CT・MRI 第 2 版 2012、776(146-186)

3: 長縄慎二、梅崎好永、松田 豪、谷口貴久、井田正博、笹井 徹、中村智哉、磯辺智範、小原 真、朝野健二、宇根田宏徳、町田好男、田淵 隆、内海一行、吉満研吾、高原太郎、北 美保、押尾晃一、森 壘、米山正己
メジカルビュー社、MRI 応用自在 第 3 版、Readout segmented EPI (RESOLVE)
2013 464(128-129)

4: 長縄慎二、梅崎好永、松田 豪、谷口貴久、井田正博、笹井 徹、中村智哉、磯辺智範、小原 真、朝野健二、宇根田宏徳、町田好男、田淵 隆、内海一行、吉満研吾、

高原太郎、北 美保、押尾晃一、森 壘、米山正己
メジカルビュー社、MRI 応用自在 第 3 版、MR cisternography, MR myelography
2013 464(252-255)

5: 長縄慎二、青木茂樹、増谷佳孝、阿部 修、高原太郎、荒木 力、安達木綿子、石亀慶一、下野太郎、本杉宇太郎、前田正幸、山田 恵、渡邊嘉之、吉川健啓、高尾英正、鹿戸将史、細谷貴亮、堀 正明、大場 洋、吉浦 敬秀潤社 これわかる拡散 MRI 第 3 版
高磁場 MR の拡散への応用：磁場強度と拡散
2013 488(58-61)

6: 長縄慎二、青木茂樹、増谷佳孝、阿部 修、高原太郎、荒木 力、安達木綿子、石亀慶一、下野太郎、本杉宇太郎、前田正幸、山田 恵、渡邊嘉之、吉川健啓、高尾英正、鹿戸将史、細谷貴亮、堀 正明、大場 洋、吉浦 敬秀潤社 これわかる拡散 MRI 第 3 版
びまん性軸索損傷患者における拡散テンソル tractography
2013 488(404-405)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/rad/>

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/noutokoko/ro/>

テレビ出演

長縄慎二、高磁場 MRI の臨床応用

日医生涯教育協力講座「話題の医学」
2013/10/6

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長縄 慎二(NAGANAWA Shinji)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50242863

(2) 研究分担者：なし