

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461815

研究課題名(和文)酸素吸入による脳血管・脳脊髄液の動的MRイメージング

研究課題名(英文)Oxygen-enhanced dynamic MR imaging of cerebral vessels and cerebrospinal fluid.

## 研究代表者

伏見 育崇 (FUSHIMI, Yasutaka)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：90639014

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：酸素には弱いT1短縮効果があり、これを利用した、MRIにおける酸素吸入イメージングの確立のために研究に取り組んできた。3テスラMRIにて酸素吸入による脳脊髄液の評価にて、高磁場においてもクモ膜下腔と脳室内の脳脊髄液の動的な信号変化をとらえることを示した。クモ膜下腔の脳脊髄液の信号は脳室内よりも速く強く変化することを見出し、脳脊髄液は脈絡叢から産生されるという古典的な脳脊髄液産生機序とは異なる結果が示された。少なくとも溶解酸素については、脈絡叢を介さずに血管壁からクモ膜下腔の脳脊髄液への拡散した可能性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：T1 shortening effect due to oxygen inhalation was studied in order to develop oxygen-enhanced MR imaging for cerebral vessels and cerebrospinal fluid. Dynamic signal change in cerebrospinal fluid (CSF) space was demonstrated at 3 tesla MRI. The signal in the subarachnoid space was more rapidly and more strongly observed than that in the ventricles. Our results suggested the soluble oxygen might diffuse directly into CSF space without entering choroid plexus, however it has been originally thought that choroid plexus is the only organ which produce CSF.

研究分野：放射線医学

キーワード：MRI 酸素 T1短縮効果 脳脊髄液 高空間分解能 高時間分解能

### 1. 研究開始当初の背景

酸素は常磁性体であり、T1 短縮効果があることが知られている。これまで、酸素吸入による胸部 MRI における換気イメージングとして報告されていたが、酸素は通常はヘモグロビン(Hb)と結合するが、これ以外にも、酸素吸入などにより吸入酸素濃度が上昇すると、血液に溶存する酸素も増加する。したがって、血液自体の T1 短縮効果も観察され、酸素による肺血流イメージングの可能性が報告された。中枢神経系の酸素のイメージングとしては、酸素吸入下において FLAIR 像における脳脊髄液の信号上昇が報告されているが、血液が組織に灌流する際に、血液内に溶存する酸素が脳脊髄液に拡散する機序が推測されているが、確定的なことはわかっていなかった。

高磁場 MRI 装置の方が T1 短縮効果を検出しやすいため、酸素を「造影剤」とみなしたイメージングが可能であることが予測される。酸素の場合は、前述のように、血液内に加え脳脊髄液にも拡散することが示唆されていた。

### 2. 研究の目的

このような酸素の特徴を利用できるように、我々は Fast Advanced Spin-Echo (FASE)法を最適化し、蒸留水と酸素を溶解させた蒸留水との信号差が明瞭に確認できる撮影法を開発した。過去の報告では低磁場 MRI 装置にて行われることが多く、脳血管を対象にしたものはなく、撮影法も時間分解能・空間分解能は低かった。

そこで、この撮影法を応用して、高磁場 MRI 装置において、酸素吸入による中枢神経系の脳血管・脳脊髄液のイメージングを、高時間分解能・高空間分解能で解析を試みるという着想に至った。

### 3. 研究の方法

以下の(1)～(3)のテーマに分けて研究を行った。

(1) 酸素吸入イメージングにおける高磁場 MRI 装置の優位性の証明。

過去の報告のほとんどは低磁場 MRI 装置で行われている。理論的には高磁場 MRI 装置の方が、低磁場 MRI 装置よりも酸素吸入による T1 短縮効果を検出しやすいことが予想されるため、高磁場 MRI 装置特有の磁化率アーチファクト、磁場の不均一性などを克服する必要がある。

(2) 高時間分解能を保った高空間分解能の酸素吸入イメージングの確立。

3D 撮影などの高時間分解能で高空間分解能の撮影法を確立する。流速が速い部位については心電同期の併用も考慮する。

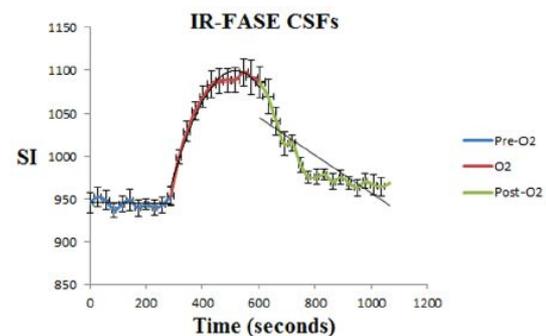
(3) 酸素吸入による脳血管・脳脊髄液の動的 MR イメージングの臨床への応用。

酸素吸入によるイメージングは、腎機能障害の有無にかかわらず、低コスト・低侵襲的な撮影が実現できる可能性がある。酸素の再吸入・再撮影も可能である。高時間分解能を保った高空間分解能の酸素吸入イメージングを追求した。

### 4. 研究成果

(1) 酸素吸入イメージングにおける高磁場 MRI 装置の優位性の証明。

3 テスラ MRI において、酸素吸入後に FASE 法により脳脊髄液が速やかな信号変化を示すことができた。高磁場である 3 テスラ MRI での報告は少なく、また、酸素吸入効果が速やかに見られる報告も見られなかったため、誌上発表を行った (Mehemend TM, PlosOne 2014)。



また、同じ脳脊髄液腔においても、クモ膜下腔における信号変化と、脳室内の信号変化には、違いが見られ、クモ膜下腔において有意に高くなることを見出した。これは、血管内に溶存した酸素が脳室内よりも脳表においてより多く拡散することを示唆するものであった。脳脊髄液産生の古典的な機序は、脳室内に存在する脈絡叢からすべての脳脊髄液が産生されるというものであるが、この機序に従えば、脳脊髄液の信号変化は脳室内から見られ、その後にクモ膜下腔に見られるはずである。今回の我々の結果からは、クモ膜下腔(脳表側)の脳脊髄液の信号上昇がより速く、より強く見られたため、少なくとも溶存酸素などの小さい分子については、脈絡叢を介さずに脳表血管・組織から直接に脳表側にある脳脊髄液腔へ移行することが示唆された。これは MRI を用いた脳脊髄液産生評価機構につながるものである (特開 2015-039407)。

(2) 高時間分解能を保った高空間分解能の酸素吸入イメージングの確立。

FASE 法は二次元撮影で行われたため、三次元画像などでの評価が望まれた。酸素吸入効果により脳脊髄液の T1 値は低下するため、三次元 T1 値画像の高速撮影を行う手法を見出した (投稿準備中)。

また高空間分解能画像と酸素化において重要である脳血流画像とを非線形変換を応用した解析手法が従来のアフィン変換より有用であることを報告した (Fushimi Y,

PlosOne 2016 )。

(3) 酸素吸入による脳血管・脳脊髄液の動的MRイメージングの臨床への応用。

脳内においては酸素化の過程でデオキシヘモグロビンが相対的に減少する。デオキシヘモグロビンは常磁性体であり、MRI においては正の磁化率を示す。磁化率を定量的に評価可能な定量的磁化率マッピングの手法を導入し、臨床的に評価可能なレベルであることを示した(Hinoda T, Investigative Radiol 2015)。

また、動的イメージングを実現するにあたって、撮影時間短縮が必須であるため、MR画像にはゼロ(黒色)が多いという事前知識を活用するスパースモデリングを導入して、撮影時間短縮した画像でも画像診断に耐えうる画像となることの証明を行った。具体的には、スパースモデリングの一つである圧縮センシングという手法を用いて、画質を担保した撮影時間短縮を証明した (Fushimi Y, Investigative Radiol 2016)。

## 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 19件)

Fushimi Y, Okada T, Takagi Y, Funaki T, Takahashi JC, Miyamoto S, Togashi K. Voxal Based Analysis of Surgical Revascularization for Moyamoya Disease: Pre- and Postoperative SPECT Studies. PLoS One. 2016 Feb 11;11(2):e0148925. doi: 10.1371/journal.pone.0148925.

Fushimi Y, Fujimoto K, Okada T, Yamamoto A, Tanaka T, Kikuchi T, Miyamoto S, Togashi K. Compressed Sensing 3-Dimensional Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography for Cerebral Aneurysms: Optimization and Evaluation. Invest Radiol. 2016 Apr;51(4):228-35. doi: 10.1097/RLI.000000000000226.2015

Hinoda T, Fushimi Y, Okada T, Fujimoto K, Liu C, Yamamoto A, Okada T, Kido A, Togashi K. Quantitative Susceptibility Mapping at 3T and 1.5T: Evaluation of Consistency and Reproducibility. Investigative Radiology 2015 Aug;50(8):522-30. doi: 10.1097/RLI.000000000000159.

Okuchi S, Okada T, Yamamoto A, Kanagaki M, Fushimi Y, Okada T, Yamauchi M, Kataoka M, Arakawa Y, Takahashi JC, Minamiguchi S, Miyamoto S, Togashi K. Grading meningioma: a comparative study of thallium-SPECT and FDG-PET. Medicine (Baltimore). 2015 Feb;94(6):e549. doi:

10.1097/MD.0000000000000549.

Funaki T, Fushimi Y, Takahashi JC, Takagi Y, Araki Y, Yoshida K, Kikuchi T, Miyamoto S. Visualization of periventricular collaterals in moyamoya disease with flow-sensitive black-blood magnetic resonance angiography: preliminary experience. Neurol Med Chir (Tokyo). 2015;55(3):204-9. doi: 10.2176/nmc.oa.2014-0360.

Okubo G, Okada T, Yamamoto A, Kanagaki M, Fushimi Y, Okada T, Murata K, Togashi K. MP2RAGE for deep gray matter measurement of the brain: A comparative study with MPRAGE. J Magn Reson Imaging. 2016 43(1):55-62. doi: 10.1002/jmri.24960.

Yamamoto T, Fujimoto K, Okada T, Fushimi Y, Stalder AF, Natsuaki Y, Schmidt M, Togashi K. Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography With Sparse Undersampling and Iterative Reconstruction: Comparison With Conventional Parallel Imaging for Accelerated Imaging. Invest Radiol. 2016 Jun;51(6):372-8. doi: 10.1097/RLI.0000000000000221

Mehemed MT, Fushimi Y, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Okada T, Takakuwa T, Yamada S, Togashi K. Magnetic resonance imaging of pituitary gland and postsphenoid ossification in fetal specimens. AJNR 2016 doi: 10.3174/ajnr.A4808

Yamada H, Yamamoto A, Okada T, Kanagaki M, Fushimi Y, Porter DA, Tanji M, Hojo M, Miyamoto S, Togashi K. Diffusion Tensor Imaging Of The Optic Chiasm In Patients With Intra- Or Parasellar Tumor Using Readout-Segmented Echo-Planar. Magn Reson Imaging. 2016 Jan 19. doi: 10.1016/j.mri.2016.01.002.

Shitano F, Kido A, Kataoka M, Fujimoto K, Kiguchi K, Fushimi Y, Konishi I, Togashi K. MR appearance of normal uterine endometrium considering menstrual cycle: differentiation with benign and malignant endometrial lesions. Acta Radiol. 2016 Jan 18. pii: 0284185115626478

Kurata Y, Kido A, Fujimoto K, Kiguchi K, Takakura K, Moribata Y, Shitano F, Himoto Y, Fushimi Y, Okada T, Togashi K. Optimization of non-contrast-enhanced MR

angiography of the renal artery with three-dimensional balanced steady-state free-precession and time-spatial labeling inversion pulse (time-SLIP) at 3T MRI, in relation to age and blood velocity. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Jan;41(1):119-26. doi: 10.1007/s00261-015-0608-4.

Akasaka T, Fujimoto K, Yamamoto T, Okada T, Fushimi Y, Yamamoto A, Tanaka T, Togashi K. Optimization of Regularization Parameters in Compressed Sensing of Magnetic Resonance Angiography: Can Statistical Image Metrics Mimic Radiologists' Perception? *PLoS One*. 2016 Jan 8;11(1):e0146548. doi: 10.1371/journal.pone.0146548.

Funaki T, Takahashi JC, Yoshida K, Takagi Y, Fushimi Y, Kikuchi T, Mineharu Y, Okada T, Morimoto T, Miyamoto S. Periventricular anastomosis in moyamoya disease: detecting fragile collateral vessels with MR angiography. *J Neurosurg*. 2015 Nov 27;1-7. doi: 10.3171/2015.6.JNS15845.

Shitano F, Kido A, Kataoka M, Fujimoto K, Kiguchi K, Fushimi Y, Togashi K. Evaluation of uterine peristalsis using cine MRI on the coronal plane in comparison with the sagittal plane. *Acta Radiol*. 2015 Apr 2. pii: 0284185115579080.

Nakajima S, Okada T, Yamamoto A, Kanagaki M, Fushimi Y, Okada T, Arakawa Y, Takagi Y, Miyamoto S, Togashi K. Primary central nervous system lymphoma and glioblastoma: differentiation using dynamic susceptibility-contrast perfusion-weighted imaging, diffusion-weighted imaging, and (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin Imaging*. 2015 May-Jun;39(3):390-5. doi: 10.1016/j.clinim.2014.12.002.

Miyazaki M, Ouyang C, Zhou X, Murdoch JB, Fushimi Y, Okada T, Fujimoto K, Kido A, Arakawa Y, Miyamoto S, Togashi K. Z-Spectrum Analysis Provides Proton Environment Data (ZAPPED): A New Two-Pool Technique for Human Gray and White Matter. *PLoS One*. 2015 Mar 13; 10(3):e0119915. doi: 10.1371/journal.pone.0119915.

Sakata A, Okada T, Yamamoto A, Kanagaki M, Fushimi Y, Okada T, Dodo T, Arakawa Y, Schmitt B, Miyamoto S, Togashi K. Grading glial tumors with amide proton transfer MR

imaging: different analytical approaches. *J Neurooncol*. 2015 Apr;122(2):339-348. doi: 10.1007/s11060-014-1715-8.

Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Kikuchi T, Yoshida K, Mitsuhara T, Kataoka H, Okada T, Fushimi Y, Miyamoto S. Unstable moyamoya disease: clinical features and impact on perioperative ischemic complications. *J Neurosurg*. 2015 Feb;122(2):400-407. doi: 10.2176/nmc.oa.2014-0360.

Sakamoto R, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Fushimi Y, Kakigi T, Arakawa Y, Takahashi JC, Mikami Y, Togashi K. Estimation of proliferative potentiality of central neurocytoma: correlational analysis of minimum ADC and maximum SUV with MIB-1 labeling index. *Acta Radiol*. 2015 Jan;56(1):114-120 doi: 10.1177/0284185114521187.

[学会発表](計 19件)

Takuya Hinoda, Yasutaka Fushimi, Tomohisa Okada, Koji Fujimoto, Akira Yamamoto, Tsutomu Okada, Aki Kido, Kaori Togashi. Quantitative Susceptibility Mapping between 3T and 1.5T: Magnetic Field Difference and Reproducibility. Oct 2, 2015. ESMRMB 2015. Oct 1-3, 2015. Edinburgh, United Kingdom.

Yasutaka Fushimi, Tomohisa Okada, Akira Yamamoto, Takayuki Yamamoto, Aurelien Stalder, Michaela Schmidt, Yutaka Natsuaki, and Kaori Togashi. Clinical Evaluation of TOF-MRA with Sparse Undersampling and Iterative Reconstruction (Sparse TOF) for Cerebral Aneurysms. May 7-13, 2016, ISMRM 2016, Singapore.

Yasutaka Fushimi, Akihiko Sakata, Tomohisa Okada, Kyoko Takakura, Aki Kido, Naotaka Sakashita, Kaori Togashi. Correlation between proton MR spectroscopy and amide proton transfer imaging for brain tumors Correlation between proton MR spectroscopy and amide proton transfer imaging for brain tumors. Oct 2, 2015. ESMRMB 2015. Oct 1-3, 2015. Edinburgh, United Kingdom.

Naoto Maruguchi, Yasutaka Fushimi, Tomohisa Okada, Koji Fujimoto, Takuya Hinoda, Akira Yamamoto, Tsutomu Okada, Aki Kido, Naotaka. Sakashita, Kaori Togashi. Brain Morphometry Reproducibility Analysis between Longitudinal and

Cross-sectional Processing. Oct 3, 2015. ESMRMB 2015. Oct 1-3, 2015. Edinburgh, United Kingdom.

Yasutaka Fushimi, Koji Fujimoto, Tomohisa Okada, Akira Yamamoto, Takayuki Yamamoto, Tai Akasaka, Kei Sano, Toshiyuki Tanaka, Kaori Togashi. Optimization of Tuning Parameters for NESTA Algorithm in Reconstruction of 3D TOF-MRA. June 2, 2015. ISMRM 23rd Annual Meeting, May 30-June 5, 2015, Toronto, Canada.

Yasutaka Fushimi, Tomohisa Okada, Taha M. Mehemed, Akira Yamamoto, Mitsunori Kanagaki, Aki Kido, Koji Fujimoto, Naotaka Sakashita, Kaori Togashi. Dynamic oxygen-enhanced MRI of cerebrospinal fluid: IR FASE vs. FASE May 15, 2014. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2014 10-16 May 2014 in Milan, Italy.

伏見育崇、藤本晃司、岡田知久、山本憲、田中利幸、菊池隆幸、宮本享、富樫かおり。「圧縮センシングを用いた MR angiography の最適化と脳動脈瘤評価」第 45 回日本神経放射線学会 平成 28 年(2016 年)2 月 18 日 - 20 日 山形市(山形テルサ)

日野田卓也、伏見育崇、岡田知久、中本隆介、中本裕士、富樫かおり。「中枢神経腫瘍へのマルチモダリティ対応フレキシブル PET 装置の初期使用経験」第 55 回日本核医学会学術総会 平成 27 年(2015 年)11 月 5 日 7 日東京(ハイアットリージェンシー東京)

山本貴之、藤本晃司、岡田知久、伏見育崇、山本憲、スタルダ アウレリアン、ナツアキ ユタカ、シュミット ミカエラ、富樫かおり。「スパース収集と繰返し再構成による Time-of-Flight MR Angiography の臨床的有用性の検討」第 43 回日本磁気共鳴医学会大会 平成 27 年(2015 年)9 月 10 日-12 日 東京(東京ドームホテル)

日野田卓也、伏見育崇、岡田知久、山本憲、岡田務、Taha M Mehemed、奥知左智、坂田昭彦、百々俊樹、大久保豪祐、山内盛敬、山本貴之、福富光、高倉京子、藤本晃司、木戸晶、富樫かおり。「3T テスラ・1.5T テスラ MRI における定量的磁化率マッピング(QSM)の再現性に関する検討」第 43 回日本磁気共鳴医学会大会 平成 27 年(2015 年)9 月 10 日-12 日 東京(東京ドームホテル)

倉田靖桐、木戸晶、藤本晃司、木口佳代、高倉京子、森島裕策、舌野富貴、樋本祐紀、伏見育崇、岡田知久、富樫かおり。「Time-SLIP 法を用いた非造影腎動脈 MRA の

最適化 年齢および大動脈血流速との関連」第 43 回日本磁気共鳴医学会大会 平成 27 年(2015 年)9 月 10 日-12 日 東京(東京ドームホテル)

高倉京子、伏見育崇、日野田卓也、岡田知久、木戸晶、富樫かおり。「自作ファントムを用いた定量的磁化率マッピングの基礎的検討」第 43 回日本磁気共鳴医学会大会 平成 27 年(2015 年)9 月 10 日-12 日 東京(東京ドームホテル)

坂田昭彦、伏見育崇、岡田知久、木戸晶、坂下尚孝、富樫かおり。「脳腫瘍における MRS および Amide Proton Transfer 強調画像の相関性の検討」第 43 回日本磁気共鳴医学会大会 平成 27 年(2015 年)9 月 10 日-12 日 東京(東京ドームホテル)

山本憲、藤本晃司、伏見育崇、岡田知久、佐野圭、田中利幸、富樫かおり。「圧縮センシング法による頭部 MRA 再構成」第 43 回日本磁気共鳴医学会大会 平成 27 年(2015 年)9 月 10 日-12 日 東京(東京ドームホテル)

伏見育崇、藤本晃司、岡田知久、山本憲、山本貴之、赤坂太、富樫かおり。「放射線診断医による圧縮センシングへの取り組み」第 27 回臨床 MR 脳機能研究会 平成 27 年(2015 年)3 月 14 日 徳島(徳島大学)

伏見育崇、藤本晃司、岡田知久、山本憲、山本貴之、赤坂太、佐野圭、田中利幸、富樫かおり。「圧縮センシングを応用した MR angiography の初期経験」第 44 回日本神経放射線学会 平成 27 年(2015 年)3 月 6 日-7 日 名古屋(キャッスルプラザ)

伏見育崇、岡田知久、山本憲、坂本亮、中島諭、日野田卓也、富樫かおり。「もやもや病における血行再建術前後の VBM を用いた血流評価の検討」第 34 回日本核医学技術学会総会学術大会 2014 年 11 月 6 日 8 日 大阪(大阪国際会議場)

日野田卓也、伏見育崇、岡田知久、山本憲、金柿光憲、岡田務、坂本亮、Taha M. Mehemed、中島諭、山田浩史、奥知左智、柿木崇秀、坂田昭彦、百々俊樹、大久保豪祐、山内盛敬、山本貴之、藤本晃司、木戸晶、坂下尚孝、富樫かおり。「3 テスラ MRI における定量的磁化率マッピングの初期経験」第 43 回日本磁気共鳴医学会大会。会期:2014 年 9 月 10 日(木)~12 日(土) 京都(ホテルグランヴィア京都)

伏見育崇、岡田知久、山本憲、金柿光憲、岡田務、坂本亮、日野田卓也、Taha M. Mehemed、中島諭、奥知左智、山田浩史、柿木崇秀、坂

田昭彦、百々俊樹、大久保豪祐、山内盛敬、山本貴之、富樫かおり 「脳海綿状血管腫における定量的磁化率マッピングの初期経験」第43回日本磁気共鳴医学会大会。会期：平成26年(2014年)9月10日(木)～12日(土) 京都(ホテルグランヴィア京都)

〔図書〕(計 1件)

fMRI 原理と実践 メディカルサイエンスインターナショナル (2016/5/31) 翻訳監修(福山秀直) 第2章 MRI スキャナ

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計1件)

名称：磁気共鳴イメージング装置及び画像処理装置

発明者：伏見 育崇、坂下 尚孝

出願人：国立大学法人京都大学

種類：公開特許公報(A)

番号：特開 2015-039407

取得年月日：平成 27 年 3 月 2 日(2015.3.2)

国内外の別：A61B 5/055 (2006.01)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

伏見 育崇 (FUSHIMI Yasutaka)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：90631904

### (2)研究分担者

該当なし

### (3)連携研究者

岡田 知久 (OKADA Tomohisa)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：30321607

山本 憲 (YAMAMOTO Akira)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60525567

金柿 光憲 (KANAGAKI Mitsunori)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：50378676

富樫 かおり (TOGASHI Kaori)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：90135484