

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293278

研究課題名(和文) pH強調MR画像の開発と急性期脳梗塞における組織予後推定への応用

研究課題名(英文) Development of pH-weighted MR imaging for assessment of tissue prognosis in acute brain infarction

研究代表者

吉浦 敬 (Yoshiura, Takashi)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：40322747

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：ファントム実験と急性期脳梗塞患者でのデータから、amide proton transfer (APT) に基づくpH強調MR画像の最適な撮影条件を検討し、3Dイメージングの導入、飽和パルスの強度と長さの最適化を行った。また、得られた画像から、より効率よくAPT信号を検出する画像解析法について検討した。急性期脳梗塞患者において、従来のMR画像と比較して解析した結果、3.5ppmでの磁化移動率の非対称性(MTR asymmetry)で平均0.74%の低下をみとめ、視覚的には37%の症例で梗塞病変に明瞭なAPT信号の低下をみとめた。pH強調画像による嫌気代謝の同定が可能であることが明らかにされた。

研究成果の概要(英文)：We developed and optimized pH weighted magnetic resonance (MR) imaging, which is based on amide proton transfer (APT) through in vitro phantom experiments and imaging of clinical patients with acute brain infarction. Optimal strength and duration of the saturation pulse were determined, and a 3D APT imaging covering the whole brain method was implemented. We investigated a new method of image analysis that can acquire APT-related signal more efficiently. We analyzed images of clinical patients with acute brain infarction by comparing findings from conventional MR images, and found that the APT signal as measured with magnetization transfer ratio (MTR) asymmetry at 3.5 ppm was reduced from 0.26% (normal region) to -0.48% (infarction) on average, and that this APT signal reduction was clearly visible in 37% of the included cases. Our study revealed that pH-weighted MR imaging based on APT is feasible in detection of anaerobic metabolism due to acute brain infarction in clinical patients.

研究分野：放射線医学

キーワード：MRI 脳 脳梗塞 分子イメージング pH

1. 研究開始当初の背景

超急性期脳梗塞においては、不可逆的な虚血ダメージを受けている虚血コアの周辺に、可逆的なダメージに留まっている、虚血ペナンプラと呼ばれる脳組織が存在する。超急性期における治療をより効率よく行う戦略上は、治療介入により救済可能な組織を持つ症例とそうでない症例を迅速に区別することが重要であり、そのためにこの虚血ペナンプラを画像により正確に同定できることが強く望まれている。

虚血に陥った脳組織では嫌氣的代謝が亢進し、乳酸が蓄積する。これにより組織 pH が低下する。細胞の代謝変化をより直接的に反映するため、pH の画像化により虚血域を高い精度で検出できる可能性が指摘される。

Chemical exchange saturation transfer (CEST) は可溶性分子と水分子の間でのプロトンの交換 (化学交換) に基づくコントラスト機序で、低濃度の分子を高感度に検出できる。CEST の 1 つに、アミドを対象とする amide proton transfer (APT) があるが、プロトンの交換速度が pH に依存するため、APT に基づいて pH 強調画像を得ることが可能である。pH 強調画像により虚血の範囲を正確に同定できれば、拡散強調画像により得られる虚血コアとの差から、ペナンプラをより正確に同定できる可能性がある。しかし、実際の脳梗塞患者で APT に基づく pH 強調画像の実現可能性は十分示されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、以下の 2 つである。

(1) APT に基づいて、急性期脳梗塞における嫌氣的代謝の検出を可能とする pH 強調画像法を開発する

(2) pH 強調画像法を用いて、虚血脳組織の予後を判定する方法を確立する

3. 研究の方法

(1) 撮影パルスシーケンスの開発・最適化
ファントムを用いた pH 強調画像の検証とパルスシーケンスの最適化

ファントムを作成し、pH の変化に伴う APT 信号の変化を測定して、pH 強調画像の検証を行った。また、pH 強調画像の飽和パルスの強度と長さを変化させ、pH の変化を鋭敏に検出するための最適化を行った。さらに健常者の脳で pH 強調画像を撮影し、B0 不均一の補正法について、B0 マップを別に取得して APT 画像の補正を行う方法の精度を検討した。

急性期脳梗塞患者を用いた pH 強調画像パルスシーケンスの最適化

少数の急性期の梗塞患者において、飽和パルスの長さを変化させながら pH 強調画像を撮影し、正常組織と梗塞領域の APT 信号の差が最大となるよう最適化した。

(2) pH 強調画像解析法の確立

CEST イメージングの Z スペクトルから、pH の変化に伴う APT の変化の情報を効率よく取得する方法を検討した。

(3) 急性期脳梗塞患者でのデータ収集

急性期脳梗塞患者で pH 強調画像を撮影し、梗塞域における APT 信号の変化を評価した。

(4) pH 強調画像による虚血脳組織の予後推定法の開発

急性期脳梗塞病変における拡散強調画像上の異常信号域と pH 強調画像の異常域を比較した。

4. 研究成果

(1) 撮影パルスシーケンスの開発・最適化
ファントムを用いた pH の変化に伴う APT 信号の変化に関する検討

10%卵白アルブミンと 3%アガロースから成るファントム (図 1A) を作成した。2D turbo spin-echo (TSE) 法のシーケンスによる APT イメージングを行い、pH の変化に伴う APT 信号の変化を検討した。飽和パルスの長さを 0.5、1.0、2.0、3.0 秒の 4 段階に (強度は $2.5\mu\text{T}$)、強度は 0.5、1.5、 $2.5\mu\text{T}$ の 3 段階 (長さは 3.0 秒) に変化させ測定した。

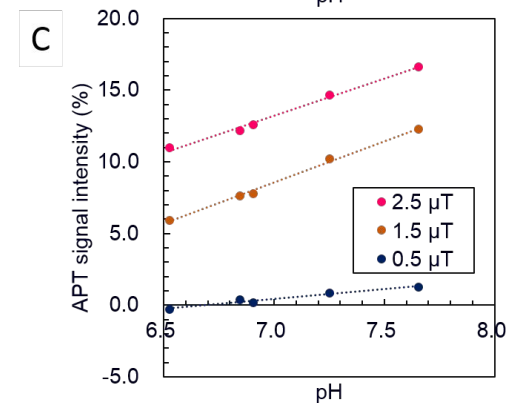
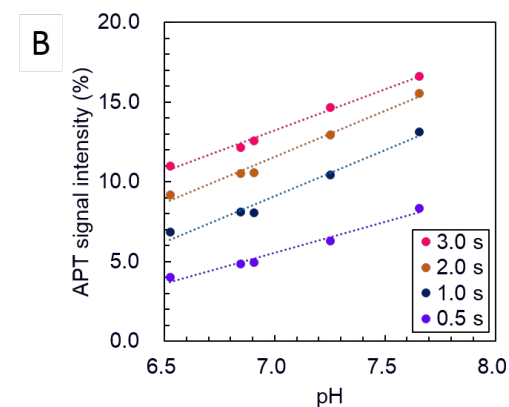
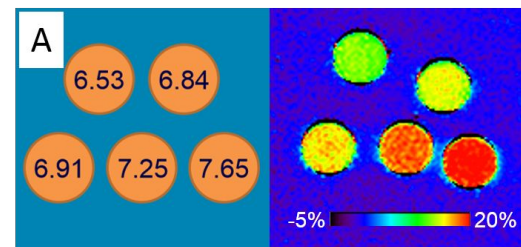


図 1 : ファントムによるパルスシーケンスの最適化 (A) ファントムとその pH (B) 飽和パルスの長さを変えたときの pH と APT 信号の関係 (C) 飽和パルスの強度を変えたときの pH と APT 信号の関係

ファントムの pH は 6.53、6.84、6.91、7.25、7.65 と変化させ、それぞれの pH における APT 信号を、3.5 ppm における MTR asymmetry (MTRasym@3.5ppm) として測定した。その結果、測定した pH の範囲で、APT 信号は pH の増加に伴いほぼ直線的に増加することが確認された (図 1 BC)。飽和パルスが長いほど APT 信号は大きかった (図 1 B)。また、強度は大きい方が APT 信号が大きく、0.5mT では pH による変化が小さくなった (図 1 C)。

B0 不均一の補正法に関する検討

ファントムおよび健常者の脳を用いて、B0 補正の手法について検討した。その結果、2D TSE 法による撮影では、B0 マップを別に取得して、retrospective に補正を行う方法で、安定した精度の高い B0 補正が可能であることが分かった。

急性期脳梗塞患者における pH 強調画像撮影パラメータの最適化

7名の急性期脳梗塞患者を用いて、pH 強調画像の飽和パルスの長さの最適化を行った。飽和パルスの強度を 2mT に固定し、飽和パルスの長さを 0.5 秒、1 秒、2 秒の 3 段階に変化させ、正常脳組織と梗塞域の APT 信号 (MTRasym@3.5ppm) の差の大きさを比較した。その結果、0.5 秒で 0.96%、1 秒で 0.66%、2 秒で 0.35% となり、0.5 秒でコントラスト (APT 信号差) が最大となった (図 2)。必ずしも長い飽和パルスが有利ではないことが明らかになった。

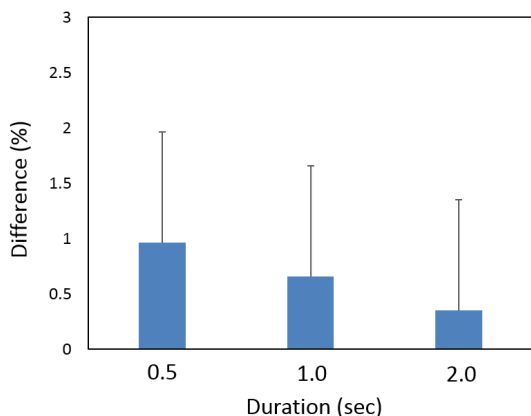


図 2 : 急性期脳梗塞患者におけるパルスシーケンスの最適化 飽和パルスの長さが長い方が脳梗塞病変の APT コントラストが低下している。

3D パルスシーケンスの導入

2D TSE 法による pH 強調画像は、1 断面の撮影であり、評価の範囲は限られる。より広範な撮影を可能にする 3D fast spin-echo (FSE) 法によるパルスシーケンスを導入した。これによりほぼ全脳を一度の撮影でカバーできるようになった。

(2) pH 強調画像解析法の確立

上記のように、本研究での検討の結果、急性期梗塞部位の APT 信号低下は、健常部位と比較して平均 1%以下と非常に小さかった。この

原因の一つとして、APT の特異的周波数と対称に位置する +3.5 ppm に認められる nuclear Overhauser effect (NOE) が考えられる。NOE の影響を減少させ、より大きな虚血による APT の変化を捉えることを目的に、Keupp らが考案した新たな APT 信号の解析法を導入した。この方法では、APT と NOE の信号が存在する ± 3.5 ppm (± 448 Hz) をフィッティングのデータポイントから外して Lorentzian-Gaussian フィッティングを行い、これを用いて APT や NOE を推定する。その結果、梗塞によるより大きな APT 信号の減少を観察できることが分かった。

(3) 急性期脳梗塞患者でのデータ収集

2017 年 3 月までに 27 人の急性期脳梗塞の患者の APT を撮像した。

(4) pH 強調画像による虚血脳組織の予後推定法の開発

全患者平均の梗塞領域での APT 信号は $-0.48 \pm 1.30\%$ 、健常部位では $+0.26 \pm 0.49\%$ 、その差は $-0.74 \pm 1.12\%$ で、梗塞領域では健常部位に比べ有意に APT 信号が減少していた ($P=0.0007$)。視覚的な評価では、拡散強調画像で高信号を示す脳梗塞の領域では 8/27 人 (37%) において非常に明瞭な APT 信号の低下が認められ (図 3 A)、5/27 人 (19%) において比較的明瞭な APT 信号の低下が認められた。一方、14/27 人 (52%) の患者では視覚的に信号異常が指摘されなかった (図 3 B)。

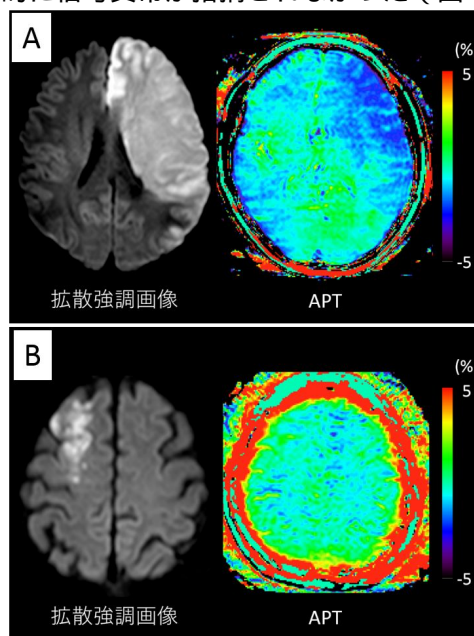


図 3 : 急性期脳梗塞患者における pH イメージング (A) 拡散強調画像の異常信号域に一致して明瞭な APT 信号低下域をみとめる (B) APT 信号低下をみとめない

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 12 件)

Wada T, Togao O, Tokunaga C, Funatsu R,

Yamashita Y, Kobayashi K, Nakamura Y, Honda H.

Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer in human lumbar intervertebral discs: Effect of saturation pulse and relationship with low back pain.

J Magn Reson Imaging 査読有 2017, 45(3), pp. 863-871 doi: 10.1002/jmri.25397.

Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Keupp J, Yoshimoto K, Kuga D, Yoneyama M, Suzuki SO, Iwaki T, Takahashi M, Iihara K, Honda H.

Grading diffuse gliomas without intense contrast enhancement by amide proton transfer MR imaging: comparisons with diffusion- and perfusion-weighted imaging.

Eur Radiol 査読有 2017, 27(2), pp. 578-588 doi: 10.1007/s00330-016-4328-0.

吉浦 敬

CEST MR イメージングの臨床応用

JSMI Report 査読無 2017, 10(1), pp. 24-28.

Togao O, Keupp J, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Yoneyama M, Honda H.

Amide proton transfer imaging of brain tumors using a self-corrected 3D fast spin-echo Dixon method: Comparison with separate B0 correction.

Magn Reson Med 査読有 2016 doi: 10.1002/mrm.26322.

Kamimura K, Nakajo M, Fukukura Y, Iwanaga T, Saito T, Sasaki M, Fujisaki T, Takemura A, Okuaki T, Yoshiura T.

Intravoxel Incoherent Motion in Normal Pituitary Gland: Initial Study with Turbo Spin-Echo Diffusion-Weighted Imaging.

AJNR Am J Neuroradiol 査読有 2016, 37(12), pp. 2328-2333

Togao O, Hiwatashi A, Keupp J, Yamashita K, Kikuchi K, Yoshiura T, Yoneyama M, Kruiskamp MJ, Sagiyama K, Takahashi M, Honda H.

Amide Proton Transfer Imaging of Diffuse Gliomas: Effect of Saturation Pulse Length in Parallel Transmission-Based Technique.

PLoS One 査読有 2016, 11(5), e0155925 doi: 10.1371/journal.pone.0155925.

Takayama Y, Nishie A, Sugimoto M, Togao O, Asayama Y, Ishigami K, Ushijima Y, Okamoto D, Fujita N, Yokomizo A, Keupp J, Honda H.

Amide proton transfer (APT) magnetic resonance imaging of prostate cancer: comparison with Gleason scores.

MAGMA 査読有 2016, 29(4), pp. 671-679 doi: 10.1007/s10334-016-0537-4.

Wada T, Togao O, Tokunaga C, Funatsu R,

Kobayashi K, Nakamura Y.

Effect of the saturation pulse duration on chemical exchange saturation transfer in amide proton transfer MR imaging: a phantom study.

Radiol Phys Technol 査読有 2016, 9(1), pp.15-21 doi: 10.1007/s12194-015-0326-1.

Togao O, Hiwatashi A, Keupp J, Yamashita K, Kikuchi K, Yoshiura T, Suzuki Y, Kruiskamp MJ, Sagiyama K, Takahashi M, Honda H.

Scan-rescan reproducibility of parallel transmission based amide proton transfer imaging of brain tumors.

J Magn Reson Imaging 査読有 2015, 42(5), pp. 1346-1353 doi: 10.1002/jmri.24895.

Kumazawa S, Yoshiura T, Honda H.

Image-based estimation method for field inhomogeneity in brain echo-planar images with geometric distortion using k-space textures.

Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magnetic Resonance Engineering 査読有 2015, 45(3), pp. 142-152 doi: 10.1002/cmr.b.21293.

榎尾 理, 樋渡昭雄, 山下孝二, 菊地一史, 鈴木由里子, Jochen Keupp, 吉浦 敬, 本田 浩

CEST イメージングの臨床応用とその課題

INNERVISION 査読無 2014, Vol.29, No.9, pp. 9-14.

榎尾 理, 樋渡昭雄, 山下孝二, 菊地一史, 吉浦 敬, 本田 浩

Amide Proton Transfer (APT)イメージング
日獨医報 査読無 第2014, Vol. 59, No. 2, pp. 124-137.

〔学会発表〕(計 29 件)

吉浦 敬

脳の非造影 MRI アップデート

第 40 回日本脳神経 CI 学会総会

2017 年 3 月 3 - 4 日 鹿児島サンロイヤルホテル (鹿児島県・鹿児島市)

榎尾 理

Clinical application of CEST/APT Imaging
Neuro MR Expert Meeting

2017 年 2 月 19 日 ソラシティカンファレンスセンター (東京都・千代田区)

榎尾 理

中枢神経診断における新たな MR シークエンスの臨床応用: オンコロジー & 血流イメージング

第 10 回 大分ラジオロジー・ミーティング
2017 年 2 月 10 日 別府亀の井ホテル (大分県・別府市)

吉浦 敬

神経放射線領域における最新の画像検査

第 4 回臨地実習指導者講習会

2017 年 1 月 22 日 九州大学 (福岡県・福岡市)

吉浦 敬
MRI で見えるもの
天陽会研究発表会
2016年12月3日 天陽会中央病院(鹿児島
県・鹿児島市)

梶尾 理
脳神経 MRI のトピックス: 脳腫瘍, 血管, 神
経イメージング
第100回 MR 研究会
2016年11月25日 アクロス福岡(福岡県・
福岡市)

吉浦 敬
知ってますか? 認知症を来す疾患の MRI
Radiology Frontier
2016年10月14日 札幌パークホテル(北海
道・札幌市)

Togao O
Clinical application of CEST/APT Imaging
第44回日本磁気共鳴医学会大会
2016年9月9-11日 ソニック大宮(埼玉
県・大宮市)

徳永千晶、和田達弘、梶尾理、山下泰生、
小林幸次
pH 強調 APT イメージングにおける飽和パ
ルスの持続時間と強度の影響
第44回日本磁気共鳴医学会大会
2016年9月9-11日 ソニック大宮(埼玉
県・大宮市)

和田達弘、梶尾理、徳永千晶、山下泰生、
小林幸次
Readout RF パルスが脳腫瘍の amide proton
transfer イメージングに及ぼす影響
第44回日本磁気共鳴医学会大会
2016年9月9-11日 ソニック大宮(埼玉
県・大宮市)

吉浦 敬
CEST MR イメージングの臨床応用
第11回日本分子イメージング学会総会・学
術集会
2016年5月28-29日 神戸国際会議場(兵
庫県・神戸市)

Togao O
Philips ISMRM 2016 Gold Corporate Lunch
Symposium
Advanced MR Sequences for Clinical
Neuroradiology
24th Scientific Meeting and Exhibition,
International Society for Magnetic
Resonance in Medicine
2016年5月7-13日 シンガポール(シンガ
ポール)

Togao O, Hiwatashi A, Keupp J,
Yamashita K, Kikuchi K, Yoneyama M, Honda
H.
Amide proton transfer (APT) imaging of
brain tumors using a self-corrected 3D
fast spin-echo Dixon method: comparison
with separate B0 mapping
24th Scientific Meeting and Exhibition,
International Society for Magnetic

Resonance in Medicine
2016年5月7-13日 シンガポール(シンガ
ポール)

吉浦 敬
Chemical exchange saturation transfer
(CEST) imaging
The 6th International Society of Radiation
Neurobiology Conference
2016年2月12-13日 長崎大学(長崎県・
長崎市)

和田 達弘、梶尾 理、小林 幸次
APT イメージングにおける pH 依存性の検討
第97回 MR 研究会 / 第16回一般研究発表会
2016年1月16日 アクロス福岡(福岡県・
福岡市)

吉浦 敬
MR 分子イメージングの新たな展開
第278回 Open Film Conference
2015年11月19日 マーキュリーホテル前橋
(群馬県・前橋市)

吉浦 敬
シンポジウム「先進 MRI が切り開く画像診断
の新たな可能性」
CEST / APT イメージング
第51回日本医学放射線学会秋季臨床大会
2015年10月2-4日 アイーナ岩手県民情報
交流センター(岩手県・盛岡市)

吉浦 敬
教育講演 基礎3: CEST/APT の臨床応用
第43回日本磁気共鳴医学会大会
2015年9月10-12日 東京ドームホテル(東
京都・文京区)

梶尾 理、樋渡昭雄、山下孝二、菊地一史、
鈴木 由里子、Jochen Keupp、本田 浩
3D fast spin-echo Dixon 法を用いた脳腫瘍
の amide proton transfer (APT) イメージング
第43回日本磁気共鳴医学会大会
2015年9月10-12日 東京ドームホテル(東
京都・文京区)

梶尾 理
ランチョンセミナー 6 Neuro 最新アプリケ
ーション / MRI 最新技術開発動向
中枢神経 MRI 最新トピックス - オンコロ
ジー、血流、神経イメージング -
第43回日本磁気共鳴医学会大会
2015年9月10-12日 東京ドームホテル(東
京都・文京区)

② Togao O, Hiwatashi A, Wada T, Yamashita
K, Kikuchi K, Tokunaga C, Suzuki Y, Keupp
J, Honda H.

Assessment of glycosaminoglycan content
in lumbar intervertebral discs with
chemical exchange saturation transfer
imaging: comparison with T1-rho
measurement

23rd Scientific Meeting and Exhibition,
International Society for Magnetic
Resonance in Medicine
2015年5月30日 - 6月5日 トロント(カ
ナダ)

② Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Honda H.

Assessment of glycosaminoglycan content in lumbar intervertebral discs with chemical exchange saturation transfer imaging: comparison with T1-rho measurement

100th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America

2014年11月30日 - 12月5日 シカゴ(米国)

③ 高山 幸久, 西江 昭弘, 榎尾 理, Jochen Keupp, 浅山 良樹, 牛島 泰宏, 岡本 大佑, 藤田 展宏, 森田孝一郎, 横溝 晃, 杉本 昌顕, 本田 浩

APT イメージングを用いた前立腺癌評価

第42回日本磁気共鳴医学会大会

2014年年9月18 - 20日 ホテルグランヴィア京都(京都府・京都市)

④ 和田 達弘, 榎尾 理, 徳永 千晶, 小林 幸次

腰椎椎間板の glycosaminoglycan CEST における飽和パルスの印加時間が及ぼす影響

第42回日本磁気共鳴医学会大会

2014年年9月18 - 20日 ホテルグランヴィア京都(京都府・京都市)

⑤ 榎尾 理, 樋渡 昭雄, 山下 孝二, 菊地 一史, 和田 達弘, 徳永 千晶, 鈴木由里子, 本田 浩

CEST イメージングによる腰椎椎間板内グリコサミノグリカンの定量的評価:T1-rho との比較

第42回日本磁気共鳴医学会大会

2014年年9月18 - 20日 ホテルグランヴィア京都(京都府・京都市)

⑥ 吉浦 敬

Chemical exchange saturation transfer (CEST) イメージング

第55回日本神経学会学術大会

2014年5月21 - 24日 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)

⑦ Togao O, Yoshiura T, Keupp J, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Suzuki Y, Sagiya K, Takahashi M, Honda H.

Scan-rescan reproducibility of parallel transmission based amide proton transfer imaging of brain tumors.

22th Scientific Meeting and Exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine

2016年5月10 - 16日 ミラノ(イタリア)

⑧ Togao O, Yoshiura T, Keupp J, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Suzuki Y, Sagiya K, Takahashi M, Honda H.

Amide proton transfer imaging in grading diffuse gliomas: comparison with contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging.

22th Scientific Meeting and Exhibition,

International Society for Magnetic Resonance in Medicine

2016年5月10 - 16日 ミラノ(イタリア)

⑨ 和田達弘, 榎尾理, 他

Amide proton transfer における飽和パルスの印加時間が CEST 効果に及ぼす影響

第70回日本放射線技術学会総会学術大会

2014年4月10 - 13日 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉浦 敬 (YOSHIURA, Takashi)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号: 40322747

(2) 研究分担者

樋渡 昭雄 (HIWATASHI, Akio)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 30444855

榎尾 理 (TOGAO, Osamu)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 10452749

山下 孝二 (YAMASHITA, Koji)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 80546565

吾郷 哲朗 (AGO, Tetsuro)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号: 31514202

福倉 良彦 (FUKUKURA, Yoshihiko)

鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授

研究者番号: 50315412

熊澤 誠志 (KUMAZAWA, Seiji)

北海道科学大学・保健医療学部・教授

研究者番号: 50363354

本田 浩 (HONDA, Hiroshi)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号: 90145433

(3) 研究協力者

Jochen Keupp (KEUPP, Jochen)

Philips Research