

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461823

研究課題名(和文) 超高磁場MRIによる脳神経-血管相互作用アトラスマップの作成

研究課題名(英文) Visualization of neuro-vascular interaction atlas map by ultra high field MRI

研究代表者

山本 憲 (Yamamoto, Akira)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60525567

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：胎児標本を対象とし、3-T超高磁場MRI装置を用いて、撮影方法の改善により、0.2mm等方性三次元撮像を可能とした。また、0.1mm等方性三次元撮像方法についても検討した。高空間分解能拡散テンソル画像撮像においては、躯幹部領域が撮像範囲に含まれていた場合に、特定の標本において、非常に明瞭な筋肉繊維走行の描出が可能であることが判明した。胎児脳組織だけでなく、全身の筋骨格系の発達についても検討した。生体を対象とした撮像においては、ADCマップ画像を検討した結果、脳内部のADC値は均一ではなく、特定の領域において、特徴的なADC値を示す領域が存在することが判明した。

研究成果の概要(英文)：Using a 3-T ultra high field MRI for fetal specimens, we improved 0.2mm isotropic three-dimensional imaging by improving the imaging method. In addition, 0.1 mm isotropic three-dimensional imaging method was also examined. In high spatial resolution diffusion tensor imaging, it was found that very clear muscle fiber running can be visualized in a specific specimen when the trunk area is included in the imaging area. Together with the development of fetal brain tissue, development of whole body musculoskeletal system was also examined. In the imaging in vivo, as a result of examining the ADC map image, it was found that the ADC value inside the brain was not uniform, and it was found that a region showing a characteristic ADC value exists in a specific region.

研究分野：放射線医学

キーワード：MRI 拡散テンソル画像 磁化率強調画像 脳アトラス スパースモデリング

1. 研究開始当初の背景

本研究では、3.0 テスラ超高磁場 MRI 装置と頭部専用 32 チャンネル受信コイル装置により得られる高い信号雑音比を活用し、拡散強調 (q-space imaging), 磁化率強調 (強度・位相) 画像, 磁化移動画像を高空間分解能撮像し、異なるコントラストから得られる軸索・血管・髄鞘データを用いて、ヒト脳の深部白質・皮質内・皮質皮質下白質間・皮質下白質の軸索・血管・髄鞘アトラスを作成し、脳発生過程における血管 神経相互依存性に基づいて生体脳で画像的検討を行い、そこから得られる新しい神経 血管相互作用アトラスの臨床的有用性を特に未熟児脳 MRI 発達予後予測と高齢者脳 MRI の Unidentified Bright Object(Leukoaraiosis) 病態診断を対象として検討することを目的とする。

2. 研究の目的

【研究の学術的背景】

1895 年 11 月 8 日の X 線の発見以来、人体内部の構造や機能を画像化する技術として、X 線写真, X 線 CT, 超音波, 核医学画像など様々な画像診断技術が開発され、それらの中で、磁気共鳴画像 (MRI) は電離放射線を用いずに、体外から電波を送信することにより、強い静磁場の中で歳差運動を行っている水分子 (プロトン) の状態の違いを画像化する画像診断技術である。

MRI では組織内での水分子の拡散運動 (ブラウン運動) を可視化可能であり、拡散強調画像 (Le Bihan, Radiology, 1986 Nov;161(2):401-7.) として知られている。拡散強調画像は高速撮像技術であるエコープラナー法が実用化されたことによって、現在では急性期脳梗塞の診断 (Chien, AJNR Am J Neuroradiol, 1992 Jul-Aug;13(4):1097-102) や悪性腫瘍のスクリーニング検査等、臨床でも広く用いられている。さらに拡散テンソル画像法では、組織内制限拡散の三次元空間分布 (脳内部の神経線維束構造を反映) を可視化可能である (Mori, Ann Neurol 2002; 51: 377-380)。この拡散テンソル画像法により白質神経線維束分布は可視化可能となったが、軸索・髄鞘分布解析にはさらに詳細な拡散現象検討が必要である。この生体内拡散現象を密度分布関数として解析するのが q-space imaging(QSI)である。数百種類の拡散強調画像をフーリエ変換し、各ボクセルの拡散偏位分布密度関数が得られる。生体内の拡散現象を精密に解析可能であり、パラメータの一つである尖度 (Kurtosis) の解析は QSI と比較して容易であるため、既に臨床例報告もある。また、3.0 テスラ MRI 装置の特徴である、強い磁化率強調効果を生かした撮像方法の一つとして、磁化率強調画像が挙げられる (Haacke, Magn Reson Med, 2004 Sep;52(3):612-8.)。この撮像法では、脳内部の鉄分布や細静脈分布、髄鞘化線維密度等を

反映した、従来画像では得られなかった新しい画像コントラストを可能としている。磁化率強調画像の元となる、強度画像と位相画像のうち、強度画像は局所磁場の不均一性をもたらす T2*緩和を可視化するものである。それに対し、位相画像は従来の MRI 診断では利用されることの少なかったスピンの位相情報を可視化するものである。スピン位相情報は、組織解析において物理的磁性効果による繊細な解剖情報を可視化する可能性を有する。強度画像で同様の情報を得ることは非常に難しい。磁化率強調画像ではこれらを演算処理して従来手法では可視化出来なかった細径の脳内微小静脈構造等を可視化している。本研究代表者は、平成 23~25 年度科研費基盤 C (課題番号 23591765) にて、位相画像により髄鞘分布を可視化出来る可能性を見出した。この知見を活用し、磁化率強調画像から微細静脈アトラスを作成し、位相画像に反映された髄鞘密度分布情報を併せて解析する。

さらに、磁化移動画像 (Magnetization transfer ratio imaging, MTR) 法は、主に多発性硬化症の正常に見える白質の障害程度を定量的に評価する為に用いられてきた (Wolff SD, Radiology, 1994 Sep;192(3):593-9.)。磁化移動画像では、結合水に励起パルスを印加することにより、結合水 自由水間の磁化移動現象から高分子物質結合水 (脳内では髄鞘) の存在量を定量評価可能である。従来は 2D 撮像が主に用いられてきたが、装置進歩により、脳全体の 3D 磁化移動画像の撮影も可能となり、脳内髄鞘アトラスを高空間分解能で全脳で作成可能であり、本研究では髄鞘分布アトラス (MT) として用いる計画である。

高精細拡散強調画像 (q-space imaging) データから軸索及び髄鞘分布を全脳で解析し、軸索アトラス (拡散) 及び髄鞘アトラス (拡散) を作成する。磁化率強調画像では微細静脈アトラスを得ると同時に、位相画像情報から、髄鞘アトラス (位相) を作成する。磁化移動画像からは髄鞘アトラス (MT) を作成する。作成した軸索・髄鞘・微細静脈アトラスの脳空間内分布密度解析には神経発生過程における神経と血管の相互作用を仮説モデルとして採用し (科研費新学術領域研究 (血管 神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構 <http://develop.zool.kyoto-u.ac.jp/neurovascular/>)) 生体脳アトラスデータから神経発生過程の軸索・髄鞘・血管の空間的配置のメカニズムを画像的に検討する。

生体脳データは神経発生過程の様々な要因を反映した最終的生成物として存在するが、その構造形成は発生過程機構により決定される。血管 神経相互作用モデルにより脳アトラスの検討を行うことにより、従来考えられている脳内部構造分布メカニズムに、これまで得られていない新しい知見を得ること

を本研究の1つの目的としている。そして、神経血管相互作用アトラスを臨床現場に導入し、様々な疾病における生体脳MRI診断に於ける臨床的有用性の検討を行う。

本研究の臨床応用対象としては、特に、未熟児脳の発達予後予測モデル構築を計画している。未熟児診療に於いては、発達予後予測が非常に重要であり、従来MRIを用いた予後予測モデルも提唱されてはいる (Woodward LJ. The New England journal of medicine. 2006 Aug 17;355(7):685-94.)。本研究では、さらに軸索・髄鞘・血管アトラスデータ解析結果を加えることにより、発達予後予測モデルの精度向上及び各発達領域との特異性向上を目指す。また、成人脳に於いては、高齢者脳で加齢と共に生じる所謂 Unidentified Bright Object (Leukoaraiosis, 慢性的虚血性変化) を対象とする。UBO/Leukoaraiosis は病理学的に虚血・脱髄・軸索障害・静脈線維化等単一でない状態を反映したMR所見であり、診断特異性は高いとは言えない。神経血管相互作用アトラスの導入により、UBO病態診断に於けるMR診断の特異性改善について検討する。

【研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか】

本研究では、上記のような学術的背景を踏まえ、以下の点について検討を行う。

<平成26年度>

(1) 高分解能 QSI 撮像方法の確立とその高速化 (~10 倍速)

(2) 健常者及び患者において、磁化率強調画像及び MTR 画像データの収集と微細静脈アトラス・髄鞘アトラス (位相) と髄鞘アトラス (MT) の作成

<平成27年度>

(3) 高分解能 QSI 撮像法による画像データ収集と高速撮像の検討

(4) 軸索アトラス (拡散) 及び髄鞘アトラス (拡散) の作成及び上記 (2) で作成したアトラスとのデータ融合解析の検討

<平成28年度>

(5) 神経血管相互作用モデルを用いたアトラスデータの解析

(6) 未熟児脳を対象とし、アトラスデータを用いた発達評価法の検討と臨床応用方法の検討

(7) 高齢者脳を対象とし、アトラスデータを用いた Unidentified Bright Object 診断法の検討

3. 研究の方法

1. 3.0 テスラ MRI + 32ch 頭部コイルを使用し QSI 画像・磁化率強調画像及び MTR 画像を撮像する

2. 撮影対象者には、倫理的側面に配慮しつつ一般健常成人ボランティアを募集する。臨床応用方法の検討では、研究機関内で同意と説明により患者から参加者を募集する。

3. データ収集及び解析作業は、研究分担者の金柿光憲・伏見育崇の他、研究機関所属の

大学院生8名の研究協力者と研究代表者・分担研究者が分担し、円滑な作業推進を得る。

4. QSI 解析には DSStudio ソフトウェアを使用し、必要に応じて MatLab ソフトウェアによる磁化率強調画像及び MTR 画像との位置補正作業を行なう。

5. 解析結果の軸索・髄鞘・血管及び神経血管相互作用脳アトラス解析には、テンソル表示機能を有するソフトウェアを用いる。研究支援要員を雇用し、膨大な計算処理の効率的実施を得る。

【平成26年度計画】

(1) 高分解能 QSI 撮像方法の確立とその高速化 (~10 倍速)

研究機関既設の3.0 テスラ MRI 装置と頭部専用32ch コイル装置を用いて、10名の健常ボランティアによる事前検討を行う。健常成人ボランティア募集には紙ポスターの他に Facebook や Twitter 等も活用する計画である。QSI 撮像にはフーリエ変換後の打ち切りアーチファクト軽減の為に200~500種類の拡散強調画像の撮像データが必要であり、高分解能化によりさらに長時間撮像となることから撮像条件の最適化が必須である。そして最適撮像方法確立と並行し、パラレルイメージング法・スパース・サンプリング法・並列同時励起撮像法等による高速撮像方法についても検討を加え、最終的にはこれらを組み合わせることにより10倍速での撮像を目標として検討を行う。

(2) 健常者及び患者において、QSI、磁化率強調画像及び MTR 画像データの収集と微細静脈アトラス・髄鞘アトラス (位相) と髄鞘アトラス (MT) の作成

上記にて得られた条件による高分解能 QSI 撮像及び磁化率強調画像及び MTR 画像を同意の得られた患者脳で撮像を行う。対象患者募集は研究機関内での掲示の他、ホームページや SNS 等も活用する計画である。撮像には研究協力者である、研究機関所属の大学院生8名 (百々俊樹・坂田昭彦・柿木崇秀・山内盛敬・奥知左智・山田浩史・中島諭・大久保豪祐) も携わる。また、撮像と同時に位置合わせ処理を行った画像データから軸索・髄鞘・血管アトラスを並行して作成する。データ解析方法についても、必要に応じて MatLab ソフトウェアを用いつつ、最適な処理方法を決定し、効率的に各種アトラスを作成する計画である。画像データ収集は以降も28年度まで継続する。

【平成27年度計画】

(3) 高分解能 QSI 撮像法による画像データ収集と高速撮像の検討

上記 (1) で並行して検討を行う高速撮像方法について、健常成人ボランティア及び同意の得られた患者で撮像を行い、精度及び高速化達成率 (10 倍速を目標として設定) 得られる画像データの信頼性について検討を行う。

(4) 軸索アトラス (拡散) 及び髄鞘アトラス

ス(拡散)の作成及び上記(2)で作成したアトラスとのデータ融合解析の検討

上記(2)で作成された軸索アトラス(拡散)・髄鞘アトラス(拡散)と、髄鞘アトラス(位相)・血管アトラスデータを同一空間データとして解析を行う。処理対象データが膨大であり、計算負荷も非常に高くなることから、研究支援要員を雇用し、計算処理作業の効率的実施を得る。また、研究協力者の大学院生8名も処理に携わる。

【平成28年度計画】

(5)神経 血管相互作用モデルを用いたアトラスデータの解析

軸索・髄鞘・血管アトラスの密度や空間的配置解析には、神経 血管相互作用モデルを用いる。発生過程に於ける神経 血管相互作用メカニズムによる解析を行うことで、それぞれ独立した軸索・髄鞘アトラスと血管アトラスから、従来のアトラスでは得られなかった神経 血管相互作用アトラス作成を行う。(6)未熟児脳を対象とした、アトラスデータを用いた発達評価法の検討と臨床応用方法の検討

上記(5)で得られた神経 血管相互作用アトラスを用いて、研究機関で撮像される未熟児脳MRIデータ解析を行い、未熟児発達予測法の高精度化及び特異性向上を検討する。

(7)高齢者脳を対象とした、アトラスデータを用いた Unidentified Bright Object 診断

同様に、上記(5)で得られた神経 血管相互作用アトラスを用いて、研究機関で撮像される高齢者脳に見られる Unidentified Bright Object (Leukoaraiosis)の診断特異性向上への寄与について検討を行う。

4. 研究成果

胎児標本を対象とし、3-T 超高磁場 MRI 装置を用いて、撮影方法の改善により、0.2mm 等方性三次元撮像を可能とした。また、さらに次の段階として、0.1mm 等方性三次元撮像方法についても検討を行い、現有機器である3-T 超高磁場 MRI 装置の限界も判明した。高空間分解能拡散テンソル画像撮像においては、躯幹部領域が撮像範囲に含まれていた場合に、特定の標本において、非常に明瞭な筋肉繊維走行の描出が可能であることが判明した。胎児脳組織だけでなく、全身の筋骨格系の発達についても、高空間分解能拡散テンソル画像法による評価の可能性について、従来手法である、視覚的セグメンテーション法と拡散テンソル解析による得られる異方性カラーマップ画像とで比較を行った。生体を対象とした撮像においては、日常臨床で撮影されている拡散強調画像により作成されたADCマップ画像を多数患者において詳細に検討した結果、脳内部のADC値は均一ではなく、特定の領域において、特徴的に高いADC値を示す領域が存在することが判明した。また、研究期間終了間近になって広く知られ

るようになった Glymphatic system と脳-血管発生に関連性についても、高空間分解能拡散テンソル画像法と、ガドリニウム造影剤投与後の信号増強効果を検討することにより解析した。

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 4 件)

Analysis of susceptibility-weighted images of cortico-medullary junction.

Mehemed TM, Yamamoto A, Okada T, Kanagaki M, Sawada T, Morimoto E, Takahashi JC, Miyamoto S, Togashi K.

Magn Reson Med Sci. 2014;13(4):231-8. doi: 10.2463/mrms.2013-0108. Epub 2014 Aug 27. 査読有

MR Imaging of the Pituitary Gland and Postsphenoid Ossification in Fetal Specimens.

Mehemed TM, Fushimi Y, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Okada T, Takakuwa T, Yamada S, Togashi K.

AJNR Am J Neuroradiol. 2016 Aug;37(8):1523-7. doi: 10.3174/ajnr.A4808. Epub 2016 Apr 28. 査読有

Diffusion tensor imaging of the optic chiasm in patients with intra- or parasellar tumor using readout-segmented echo-planar.

Yamada H, Yamamoto A, Okada T, Kanagaki M, Fushimi Y, Porter DA, Tanji M, Hojo M, Miyamoto S, Togashi K.

Magn Reson Imaging. 2016 Jun;34(5):654-61. doi: 10.1016/j.mri.2016.01.002. Epub 2016 Jan 20. 査読有

Diffusion tensor imaging analysis of optic radiation using readout-segmented echo-planar imaging.

Yamada H, Yamamoto A, Okada T, Kanagaki M, Fushimi Y, Mehemed TM, Porter DA, Togashi K.

Surg Radiol Anat. 2014 Dec;36(10):973-80. doi: 10.1007/s00276-014-1299-1. Epub 2014 Apr 26. 査読有

〔学会発表〕(計 6 件)

Yamada Hirofumi, Yamamoto Akira, Okada Tomohisa, Kanagaki Mitsunori, Fushimi Yasutaka, Mehemed Taha Mohamed, Porter David, Togashi Kaori DIFFUSION TENSOR IMAGING ANALYSIS OF OPTIC RADIATION USING READOUT-SEGMENTED ECHO-PLANAR IMAGING AOCR2014 2014年09月24日~2014

年09月28日 Kobe, JAPAN

山本憲ホルマリン固定胎児標本蝸牛構造描出: 臨床機による0.1mm等方性撮像の試み 第44回日本磁気共鳴医学会大会 2016年09

月 09 日 ~ 2016 年 09 月 11 日大宮ソニックシ
ティ 埼玉

山本憲ガドリニウム造影剤により皮膚は
造影されるのか？第 44 回日本磁気共鳴医学
会大会 2016 年 09 月 09 日 ~ 2016 年 09 月 11
日大宮ソニックシティ SAITAMA

山本憲圧縮センシング法を用いた頭部
TOF-MRA 再構成：正則化項・アンダーサン
ピング率 と再構成画像の関係第 35 回日本医
用画像工学会大会 2016 年 07 月 21 日 ~ 2016
年 07 月 23 日千葉大学

山本憲 MRI の楽しみ方ガイド JCR ミッド
サマーセミナー2016 (招待講演) 2016 年 07
月 16 日 ~ 2016 年 07 月 17 日神戸ポートピア
ホテル

山本憲 Diagnosis of neuroradiology and
head and neck radiology 第 72 回日本放射線
技術学会総会学術大会 (招待講演) 2016 年
04 月 14 日 ~ 2016 年 04 月 17 日パシフィコ横
浜

〔図書〕(計 1 件)

Akira Yamamoto, Tomohisa Okada and Jun C.
Takahashi Springer Science+Business Media
New York Moyamoya Disease (Spontaneous
Occlusion of the Circle of Willis) 2014
Neurovascular Imaging DOI
10.1007/978-1-4614-9212-2_25-1

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本憲 (YAMAMOTO, Akira)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号： 6 0 5 2 5 5 6 7

(2) 研究分担者

伏見育崇 (FUSHIMI, Yasutaka)

京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号： 9 0 6 3 9 0 1 4

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

()