

課題番号	LS106
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成25年度)**

本様式の内容は一般に公表されません

研究課題名	水分子プローブと位相変動を利用した次世代非侵襲的脳血流代謝MRI検査法の開発
研究機関・ 部局・職名	北海道大学・北海道大学病院・准教授
氏名	工藤 與亮

1. 当該年度の研究目的

前年度に 0-17 水分子プローブの GMP 準拠による製剤化を行い、ラットを用いた非 GLP 毒性試験後、医師主導型臨床試験を開始した。本年度は引き続き臨床試験を継続するが、前年度に撮像した MRI 画像の画質が十分ではなかったため、新たに画質調整用ファントムを作成し、画質の向上を図る。

酸素代謝画像については前年度にプロトタイプの解析プログラムが完成しており、プログラム開発を継続する。また、7T-MRI 用の多チャンネル送信システムが 8ch 送信にアップグレードされており、本年度は単チャンネルでの撮像との比較を行い、酸素代謝画像の撮像法の最適化を行う。

2. 研究の実施状況

岩手医科大学に設置されている 3T-MRI を用いて、脳血流撮像法の画質改善を行った。0-17 水分子プローブの画質調整用の濃度別ファントムを新たに作成し、信号変化率や画像の均一性向上などの調整を行った。同時に、健常人ボランティアでの撮像も行い、撮像パラメータなどの調節を行った。それらにより、従来の撮像法よりも安定した画質の画像を得ることに成功した。健常人ボランティアは合計 10 名の撮像を行い、全ての被験者で 0-17 水分子プローブ投与に関連した有害事象は認められなかった。

画質改善を行った脳血流撮像法を用いて、岩手医科大学で前年度に開始した医師主導臨床試験を継続して行い、脳血流定量解析法のプログラムを改良した。その結果、0-17 水分子プローブの静脈内投与によって脳実質に有意な信号変化を捉え、濃度マップとして画像化した。また、北海道大学病院での将来的な第一相治験を念頭に、撮像法や解析法、治験プロトコルなどの準備を行った。

多チャンネル送信システムを使用し、単チャンネル送信との画像比較などの検討を行った。多チャンネル送信システムの位相調整を最適化することで、単チャンネル送信よりも画像均一性が向上することが確認された。この多チャンネル送信システムを利用した脳酸素代謝画像の撮像法開発、および解析法開発に着手した。3T-MRI の患者データを用いた定量的磁化率マッピングによる脳酸素摂取率画像の開発は終了しており、7T-MRI でのデータに対応したプログラム開発を行った。

本研究の内容や途中経過、成果などを一般市民に理解してもらうため、高校生向けの講義を行った。また、インターネットを利用した国民全体への情報提供として、ホームページでの情報公開を行った。

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計 13 件
計 13 件	<p>[1] Sato Y, Ito K, Ogasawara K, Sasaki M, Kudo K, Murakami T, Nanba T, Nishimoto H, Yoshida K, Kobayashi M, Kubo Y, Mase T, Ogawa A. Postoperative Increase in Cerebral White Matter Fractional Anisotropy on Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging is Associated With Cognitive Improvement After Uncomplicated Carotid Endarterectomy: Tract-Based Spatial Statistics Analysis Neurosurgery 2013 Oct;73(4):592-8</p> <p>[2] Sasaki M, Kudo K, Boutelier T, Pautot F, Christensen S, Uwano I, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Yamashita F Assessment of the accuracy of a Bayesian estimation algorithm for perfusion CT by using a digital phantom Neuroradiology 2013 Oct;55(10):1197-203</p> <p>[3] Ohtsuka C, Sasaki M, Konno K, Koide M, Kato K, Takahashi J, Takahashi S, Kudo K, Yamashita F, Terayama Y. Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging. Neurosci Lett. 2013 Apr 29;541:93-8.</p> <p>[4] Wintermark M, Albers GW, Broderick JP, Demchuk AM, Fiebach JB, Fiehler J, Grotta JC, Houser G, Jovin TG, Lees KR, Lev MH, Liebeskind DS, Luby M, Muir KW, Parsons MW, von Kummer R, Wardlaw JM, Wu O, Yoo AJ, Alexandrov AV, Alger JR, Aviv RI, Bammer R, Baron JC, Calamante F, Campbell BC, Carpenter TC, Christensen S, Copen WA, Derdeyn CP, Haley EC Jr, Khatri P, Kudo K, Lansberg MG, Latour LL, Lee TY, Leigh R, Lin W, Lyden P, Mair G, Menon BK, Michel P, Mikulik R, Nogueira RG, Ostergaard L, Pedraza S, Riedel CH, Rowley HA, Sanelli PC, Sasaki M, Saver JL, Schaefer PW, Schellinger PD, Tsivgoulis G, Wechsler LR, White PM, Zaharchuk G, Zaidat OO, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, Kang DW, Kidwell C, Thijs VN, Thomalla G, Warach SJ; for the Stroke Imaging Research (STIR) and Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA)-Imaging Investigators. Acute Stroke Imaging Research Roadmap II Stroke. 2013 Sep;44(9):2628-2639. Epub 2013 Jul 16.</p> <p>[5] Ogisu K, Kudo K, Sasaki M, Sakushima K, Yabe I, Sasaki H, Terae S, Nakanishi M, Shirato H "3D neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging with semi-automated volume measurement of the substantia nigra pars compacta for diagnosis of Parkinson's disease." Neuroradiology. 2013 Jun;55(6):719-24.</p> <p>[6] Narumi S, Sasaki M, Ohba H, Ogasawara K, Kobayashi M, Natori T, Kudo K, Hitomi J, Itagaki H, Takahashi T, Terayama Y. Predicting carotid plaque characteristics using quantitative color-coded T1-weighted magnetic resonance plaque imaging: correlation with carotid endarterectomy specimens. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Oct 3 (epub)</p> <p>[7] Ito K, Sasaki M, Kobayashi M, Ogasawara K, Nishihara T, Takahashi T, Natori T, Uwano I, Yamashita F, Kudo K. Non-invasive evaluation of collateral blood flow through circle of Willis in cervical carotid stenosis using selective magnetic resonance angiography. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013 Oct (epub)</p> <p>[8] Natori T, Sasaki M, Miyoshi M, Ohba H, Katsura N, Yamaguchi M, Narumi S, Kabasawa H, Kudo K, Ito K, Terayama Y. Evaluating middle cerebral artery atherosclerotic lesions in acute ischemic stroke using magnetic resonance t1-weighted 3-dimensional vessel wall imaging.</p>

様式19 別紙1

	<p>J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013 Jul 18 (epub)</p> <p>[9] Haba G, Nishigori H, Sasaki M, Tohyama K, Kudo K, Matsumura Y, Sugiyama T, Kagami K, Tezuka Y, Sanbe A, Nishigori H. Altered magnetic resonance images of brain and social behaviors of hatchling, and expression of thyroid hormone receptor β mRNA in cerebellum of embryos after Methimazole administration. Psychopharmacology (Berl). 2014 Jan;231(1):221-30.</p> <p>[10] Beppu T, Terasaki K, Sasaki T, Fujiwara S, Matsuura H, Ogasawara K, Sera K, Yamada N, Uesugi N, Sugai T, Kudo K, Sasaki M, Ehara S, Iwata R, Takai Y. Standardized uptake value in high uptake area on positron emission tomography with ^{18}F-FRP170 as a hypoxic cell tracer correlates with intratumoral oxygen pressure in glioblastoma Mol Imaging Biol. 2014 Feb;16(1):127-35</p> <p>[11] Kudo K, Boutelier T, Pautot F, Honjo K, Hu JQ, Wang HB, Shintaku K, Uwano I, Sasaki M Prediction of Infarct Volume by Bayesian Analysis of Perfusion-weighted Imaging: Comparison with Singular Value Decomposition Magn Reson Med Sci. 2014 Jan 31 (epub)</p> <p>[12] Uwano I, Kudo K, Yamashita F, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Harada T, Ogawa A, Sasaki M Intensity Inhomogeneity Correction for Magnetic Resonance Imaging of Human Brain at 7T Med Phys. 2014 Feb;41(2):022302. doi: 10.1118/1.4860954.</p> <p>[13] Takahashi J, Shibata T, Sasaki M, Kudo M, Yanezawa H, Obara S, Kudo K, Ito K, Yamashita F, Terayama Y Detection of changes in the locus coeruleus in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: High-resolution fast spin-echo T1-weighted imaging Geriatr Gerontol Int. 2014 Mar 25. doi: 10.1111/ggi.12280. [Epub ahead of print]</p> <p>(掲載済み－査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表</p> <p>計 18 件</p>	<p>専門家向け 計 18 件</p> <p>[1] Oda S, Kikuchi K, Kudo K, Hiratsuka Y, Miki H, Mochizuki T, Watanabe H, Kumon Y Cerebral Hemodynamics Evaluation by ACZ Challenge DSC-MRI with VOF Rescaling Scheme Salt Lake City, USA 2013.4.20 – 2013.4.26 ISMRM</p> <p>[2] Wada T, Murakami T, Nanba T, Kudo K, Sasaki M, Ogasawara K Identification of the Anterior Choroidal Arteries in Patients with Sella and Parasella Tumors Using Time-Of-Flight Magnetic Resonance Angiography with 7 Tesla MR Imager Salt Lake City, USA 2013.4.20 – 2013.4.26 ISMRM</p> <p>[3] Uwano I, Kudo K, Yamashita F, Goodwin J, Metoki T, Higuchi S, Ito K, Sasaki M Intensity Inhomogeneity Correction in Human Brain Imaging at 7 Tesla using SPM8 Salt Lake City, USA 2013.4.20 – 2013.4.26 ISMRM</p> <p>[4] Yokosawa S, Bito Y, Soutome Y, Ito K, Yamashita F, Kudo K, Sasaki M Optimization of Scan Parameters for Diffusion Kurtosis Imaging at 1.5 T Salt Lake City, USA 2013.4.20 – 2013.4.26 ISMRM</p> <p>[5] Ito K, Ogasawara K, Kobayashi M, Sasaki M, Kudo K, Yamashita F, Higuchi S, Goodwin J, Uwano I, Yokosawa S Postoperative Cerebral White Matter Changes in Diffusion Anisotropy Associated with Alterations in Cognitive Function After Carotid Endarterectomy: A Tract-Based Spatial Statistics Study Salt Lake City, USA 2013.4.20 – 2013.4.26 ISMRM</p>

様式19 別紙1

	<p>[6] Goodwin J, Kudo K, Shinohe Y, Uwano I, Yamashita F, Matsumura Y, Metoki T, Ogasawara K, Ogawa A, Sasaki M Susceptibility Weighted Imaging Based Approach to ΔOEF Quantification Using Propofol and Midazolam as Potential OEF Modulators Salt Lake City, USA 2013.4.20 – 2013.4.26 ISMRM</p> <p>[7] Kikuchi Y, Oyama-Manabe N, Naya M, Manabe O, Tomiyama Y, Kudo K, Sasaki T, Katoh C, Tamaki N, Shirato H Coronary flow reserve quantified with 320-row multi-detector CT perfusion image: clinical usefulness for detection of coronary artery disease Chicago, USA 2013.12.1 – 2012.12.6 RSNA</p> <p>[8] Yabusaki S, Oyama-Manabe N, Manabe O, Hirata K, Hattori N, Tamaki N, Kudo K, Shirato H IgG4-related Disease (IgG4-RD) with Whole Body FDG-PET/CT: Image Characteristics and How to Differentiate from Other Diseases Chicago, USA 2013.12.1 – 2012.12.6 RSNA</p> <p>[9] Shimizu Y, Fujima N, Yoshida D, Sakashita T, Homma A, Kudo K, Shirato H Preliminary evaluation of MR diffusion kurtosis imaging at 3-Tesla for head and neck squamous cell carcinoma: a new monitoring tool for early treatment response Chicago, USA 2013.12.1 – 2012.12.6 RSNA</p> <p>[10] Sakuhara Y, Katoh N, Abo D, Soyama T, Takahashi B, Shirato H Percutaneous fiducial marker implantation for image guided radiotherapy: what interventional radiologists need to know Chicago, USA 2013.12.1 – 2012.12.6 RSNA</p> <p>[11] Sakuhara Y, Nishio S, Soyama T, Takahashi B, Abo D, Mimura H, Kudo K Initial experience with use of tris-acryl gelatin microspheres for transcatheter arterial embolization for enlarged polycystic liver Vienna, Austria 2014.3.6 – 2014.3.10 ECR</p> <p>[12] 工藤與亮 CT・MR 灌流画像の現状と今後 横浜 2013.4.11 – 2013.4.14 日本医学放射線学会総会</p> <p>[13] 工藤與亮 Oxygen Extraction Fraction Measurement by MRI 横浜 2013.4.11 – 2013.4.14 日本医学放射線学会総会</p> <p>[14] 工藤與亮 定量的磁化率画像による酸素代謝イメージング 徳島 2013.9.20 日本磁気共鳴医学会</p> <p>[15] 工藤與亮 Gd 造影剤のアプリケーションーStatic から Dynamic、定量解析へ 徳島 2013.9.20 日本磁気共鳴医学会</p> <p>[16] 工藤與亮 MRI を用いた OEF 定量画像 札幌 2013.11.2 日本脳循環代謝学会総会</p> <p>[17] 工藤與亮 SWI を用いた脳酸素代謝の評価 大宮 2014.3.1 日本 CI 学会</p> <p>[18] 工藤與亮 急性期脳梗塞で MRI をどう使うか？ 米子 2014.3.21 日本神経放射線学会</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
--	---

様式19 別紙1

図書 計0件	
産業財産権 出願・取得状 況 計0件	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
Webページ (URL)	ウェブページの題名:「水分子プローブと位相変動を利用した次世代非侵襲的脳血流代謝MRI検査法の開発」北海道大学大学院 医学研究科放射線医学分野 > 特設研究ページ ウェブサイトの名称:北海道大学大学院 医学研究科 医学専攻病態情報学講座 放射線医学分野 アクセス URL: http://rad.med.hokudai.ac.jp/sp_research/research01.html
国民との科 学・技術対話 の実施状況	「北海道大学特別公開授業 ACADEMIC FANTASISTA」において、2013年10月18日に立命館慶祥高校、2013年10月25日に札幌北高校にて出張講義を行った。それぞれ10数名の生徒と数名の教師が聴講し、MRIの原理や研究内容について解説し、質疑応答を行った。
新聞・一般雑 誌等掲載 計0件	
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されません

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	139,000,000	122,240,000	16,760,000	0	0
間接経費	41,700,000	36,672,000	5,028,000	0	0
合計	180,700,000	158,912,000	21,788,000	0	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	-3,097,100	16,760,000	0	13,662,900	13,662,900	0	0
間接経費	0	5,028,000	0	5,028,000	5,028,000	0	0
合計	-3,097,100	21,788,000	0	18,690,900	18,690,900	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	1,358,512	MRIファントム等
旅費	2,285,700	学会参加旅費、情報収集等
謝金・人件費等	9,727,273	研究協力者人件費
その他	291,415	学会参加費、ホームページ更新等
直接経費計	13,662,900	
間接経費計	5,028,000	
合計	18,690,900	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
MRIファントム	コニカミノルタヘ ルスケア・特型φ 220×145	1	598,500	598,500	2013/10/10	北海道大学
				0		
				0		