

【助成 40-46】

CEST-MRI と機械学習を組み込んだ定量的 pH イメージング手法の開発

研究者 徳島大学医学部 助教 金澤 裕樹

〔研究の概要〕

本研究の目的は、Chemical Exchange Saturation Transfer Magnetic Resonance Imaging (CEST-MRI) において、生体内組織の pH を定量的に可視化するために、内因性 CEST イメージング手法と機械学習を組み込んだ pH キャリブレーションの手法をすることである。3 テスラ MRI 装置を用いて、ファントム実験を行った。水、異なる濃度のウシ血清アルブミン (BSA)、Creatine 溶液のサンプルを封入したファントムを作成した。そして、異なる送信磁場 (B_1) 強度を用いて CEST-MRI のデータセットを取得した。本手法は水の Z-spectrum の対称性を利用し、静磁場 (B_0) 補正後、Lorentzian 関数でフィッティングした水の Z-spectrum を基線に設定した。その結果、水の Lorentzian Z-spectrum を基線としたとき、各オフセット周波数の濃度勾配を算出することにより、CEST 効果と nuclear Overhauser effect (NOE) を分けて評価することができた。

〔研究経過および成果〕

Chemical exchange saturation transfer (CEST) イメージングは、核磁気共鳴画像 (magnetic resonance image: MRI) 診断装置を利用して、可動性タンパク・ペプチド内のアミド基 (-NH) やヒドロキシル基 (-OH) のプロトンが周囲のバルク水と水交換されているために、その濃度や交換速度に基づくコントラストを得ることが可能である。最初に CEST イメージングを用いた pH に起因すると提唱した手法 (Zhou J, *Nature Med.* 2003) では、ラット脳の生体と剖検による過去の文献値から算出している。ヒトを対象にしたとき、また異なる組織を想定したときに、Zhou らの手法によって算出した pH は直接的に求めているとは言えない。MTR_{asym} による評価は、-NH の平均共鳴周波数のバルク水を挟んで反対側の周波数に nuclear Overhauser effect (NOE) が現れるため、確実であるとは言えない。また、MR spectroscopy においても pH の測定は行われているが、多くの場合造影剤を投与する必要があり、その造影

剤物質のキレートの影響を受けるので、生体の静的な pH 変化を捉えることはできない。

本研究は、MRI を用いて、生体内組織の pH を定量的に可視化するために、内因性 CEST イメージング手法と機械学習を組み込んだ pH キャリブレーションの手法を開発する。単に信号を取得する従来手法とは異なり、物理的および科学的な数値を算出し、機械学習により精度を向上させることで、生体内組織のダイナミックな物性を評価することを目的とした。

3 テスラ MRI 装置 (GE Healthcare 社製, Discovery 750) にて、前処置パルスとして phase cycling 法を付加した single-shot fast spin-echo 法にて撮像を用いてファントム実験 (A) (B) を行った。

(A) ファントム物質の pH ダイナミックレンジおよび CEST イメージングの pH の変化の検討。

キャリブレーションを行うためには、溶質として生体内で起こりえる pH 変化に対応する必要がある。ファントム溶質は、ウシ血清アルブミン (BSA)、Creatine を用

いて検討を行った。このとき、溶液の pH を一定に保つためにリン酸緩衝液を用いた。さらに、CEST イメージングは、特定の周波数を持つプロトンに対して適切にプリサチュレーションパルスを選択を行う必要があるため、 $-NH_2$ (+2.0 ppm) および $-NH$ (+3.5 ppm) の周波数で検討した。その結果、pH による CEST 効果は、BSA よりも Creatine の方が高くなった。

(B) 水スペクトルを基線として適応した CEST イメージングの可視化プログラムの開発。

MR 信号は装置や撮像条件に依存するため、これを補正する必要がある。補正には、溶質とバルク水との作用である CEST 効果を最大に抽出するために、送信磁場 (B_1) に依存しない基線を定義することで、溶質のタンパク質濃度を算出する手法を開発した。基線は、取得した CEST データを静磁場 (B_0) 補正し、Lorentzian 関数を用いて水の Z-spectrum をフィッティングすることで定義した ($WS_{Lorentzian}$)。その結果、基線に設定した水スペクトルは B_1 に依存しないことから、溶質の濃度勾配の定量評価に有用であることがわかった。Lorentzian 関数でフィッティングした B_0 補正後の水スペクトルは、中心周波数を中心に対称性があった。理想的な水スペクトルも対称性があることから、提案した基線はオフセット周波数に適応しているとい

える。各オフセット周波数でアルブミンの Z-spectrum と基線との差をとり、濃度勾配を算出した (図 1)。各オフセット周波数の濃度勾配を算出することにより、CEST 効果と NOE を分けて評価することができた。 $WS_{Lorentzian}$ を基線としたとき、各 B_1 強度 (0.5, 1.0, 1.5 μT) の +3.5 ppm のアルブミン濃度勾配は 0.01, 0.018, 0.022 /wt% となった。この各 B_1 のアルブミン濃度勾配の関係から二次関数で近似することで、 B_1 に依存しないアルブミン濃度関数として評価することができた。

以上の結果から、濃度勾配を関数化することで生体組織の CEST 効果をアルブミン濃度に換算可能で定量評価指標として使用できる可能性があり、本実験で取得した溶液濃度と pH の関係を機械学習に組み込むことで精度向上に期待できる。今後は、生体温度での pH 計測を行いデータを取得し、機械学習及びファントムから取得したデータとのパターンマッチングを行い、生体に適応できるシステムを構築する予定である。

[発表論文]

1. 富永羽香, 金澤裕樹, 三好光晴, 原田雅史. CEST イメージングの高分子濃度と pH 緩衝液依存性の検討. 日本放射線技術学会雑誌 2023: 79(9); 986.

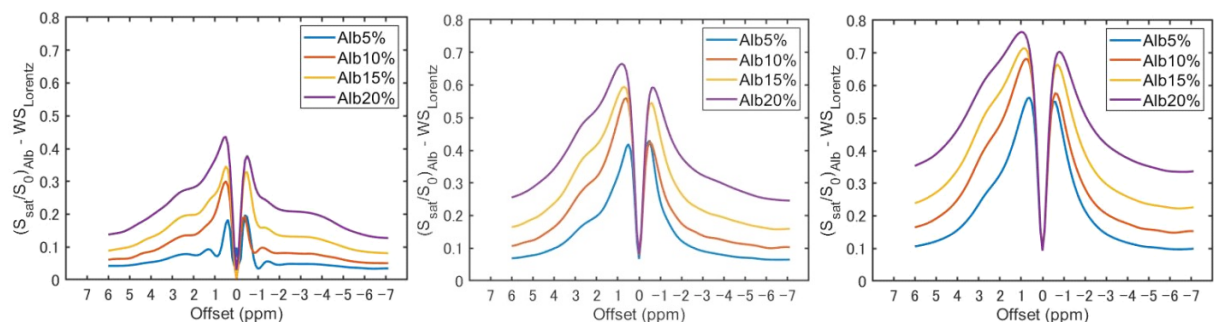


図 1. 各アルブミン濃度の Z-spectrum と Lorentzian 関数を当てはめた $1.0 \mu T$ 水スペクトル間の信号差のプロット図。