

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10049

研究課題名(和文) 7T MRIを用いたプラダー・ウィリ症候群における行動発達特性の脳基盤解明

研究課題名(英文) The neurological foundation of behavior in Prader-Willi syndrome: a 7T MRI study

研究代表者

山田 謙一 (Yamada, Kenichi)

新潟大学・脳研究所・准教授

研究者番号：70436773

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：プラダー・ウィリ症候群(PWS)は、15番染色体q11-13領域の遺伝子異常による、先天異常症候群の一臨床型である。身体特徴や内分泌機能異常に加えて、幼児期以降の過食、強迫性、衝動制御障害等の特徴的な行動特性を示すが、その脳発達基盤は未解明である。本研究は、脳微細構造の特徴を調べるために、超高磁場(7テスラ)MRIを用いた拡散画像解析を用いて、PWS当事者と定型発達者とで比較した。複数の脳部位で微細構造の違いが検出され、行動特性スコアとの相関が認められたことから、PWSに特徴的な脳神経基盤の存在が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

長らく推定されてきたが可視化できなかった脳神経系の発達異常を、当事者自身で実証したことで、知的発達症や衝動制御障害の生物学的証拠として神経病理標本では得られない機能情報も提供する。PWSのライフサイクルに伴う行動発達変化を支える脳発達軌跡を追跡する際の基礎データとなる。当事者自身の脳発達特徴は、個別性も反映した結果となる一方で、症候の共通点を持つ他の神経疾患(ナルコレプシー、認知症等)への応用もできる。最終的に、悩めるPWS支援者ネットワークへのサポートにつながる。

研究成果の概要(英文)：This work investigated the brain developmental characteristics of microstructure in individuals with Prader-Willi syndrome (PWS) using an ultra-high field (7-Tesla) MRI. Representative indices derived from diffusion imaging analysis were assessed in PWS participants and healthy controls with typical development. The altered indices were observed in the scattered brain regions, which were correlated with the behavioral scores. The results add the cortical evidence of altered connectivity which would contribute to behavioral characteristic in PWS.

研究分野：発達神経学、神経画像学

キーワード：プラダー・ウィリ症候群 7テスラ NODDI 拡散強調画像 依存症 肥満 衝動制御障害 自閉症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

神経発達障害の理解と支援に向けたアプローチとして、種々の先天異常症候群に特徴的な行動発達特性の病態解明が注目されている。中でも対応が困難な行動発達特性については、よりよく理解するための手掛かりが、家族や当事者自身から強く要請されている。臨床現場では、行動特性を反映する生物学的指標を内分泌異常のみならず脳にも求める方向性が広がりつつある。

プラダー・ウィリ症候群 (Prader-Willi syndrome ; PWS) は、15 番染色体 q11-13 領域の遺伝子異常による、先天異常症候群の一臨床型である。身体特徴や内分泌機能異常に加えて、筋緊張低下や知的障害を主特徴とするが、保護者・支援者を最も悩ませるのは、幼児期以降の顕著な過食、強迫性、衝動制御障害等の特徴的な行動特性である。それらは成人期までも続き、当事者の社会参加や生活の質に影響を及ぼす。薬物療法は無効が多く行動療法に一定の有効性は認められるが、それら行動発達特性の脳発達基盤は未解明である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、PWS の臨床特徴に関連した脳部位における組織微細構造の発達異常を非侵襲的に可視化することである。

大脳白質神経線維の発達異常は 3 テスラ MRI 拡散テンソルイメージングを用いた先行研究で検出した。一方で症候に強く寄与する灰白質微細構造異常の存在も仮定されるが、その解析には更なる高解像度が求められる。今回、7 テスラ MRI を用いて当事者を対象に高解像度拡散画像解析を行い、組織成熟異常を検出することで、PWS の脳発達基盤の総合的な実証を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) 7T MRI 撮像条件の最適化

脳研究所統合脳機能研究センター(以下当センターと略)の7テスラMRIを用い拡散画像の定量的解析条件を確立した。ファントムおよび成人ボランティア被験者の撮像データをもとに、パラメータ設定は撮像時間短縮、低比吸収率(Specific absorption rate)を最優先条件とした。従来のガウス分布によるテンソル楕円体を仮定した絶対固有値および不等方性解析に加えて、非ガウス分布を前提とした Neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) を採用した。比較する指標として、Fractional anisotropy (FA), Neurite density index (NDI), Orientation Dispersion Index (ODI)を使用した(図1)。

#### (2) 小児被験者のための撮像環境および手順の最適化

小児被験者や発達障害当事者においては、あらゆる侵襲の排除と発達段階に合わせた調整が求められることから、当センターで開発したMRプレパレーションシステム(ゼロテスラ)を使用し、疑似体験型のプレパレーションを行った。実撮像中は視聴覚装置を通した好きなDVD等視聴し、姿勢保持の頭部固定カラーや、雑音軽減オプションも小児に最適化した(図2)。

#### (3) 定型発達者、PWS当事者の撮像

ボランティア被験者14名、PWS当事者11名を対象に、(1)で確立した条件に基づき撮像を行った。全脳及び関心領域における前述の拡散指標を計算し2群間で比較した。更に、質問紙で得られた行動特性スコアと、拡散特性指標との相関解析を行った。撮像は倫理委員会承認の上で臨床研究指針に従い被験者の安全と自由意思を最優先に施行した。

### 4. 研究成果

PWS当事者の脳では、複数の脳部位にて拡散特性の指標が異なっていた。FA値の低下は、先行研究と同様の部位で検出された。NODDIによる指標は、複数の大脳皮質部位(前頭葉、頭頂葉、帯状回等)でそれぞれ相違が検出され、臨床特徴に関連する脳部位としては矛盾なかった(図3)。更に、それらの指標値の一部は、過食質問紙スコア、コース立方体テストによる知能指数と、正負それぞれの相関を認めた(図4)。

脳神経系の発達異常を、当事者自身で実証したことで、知的発達症や衝動制御障害の生物学的証拠として神経病理標本では得られない機能情報を得た。行動発達の生物学的証拠としてのより良い理解と同時に、悩めるPWS支援者へのサポートにつながることを期待したい。

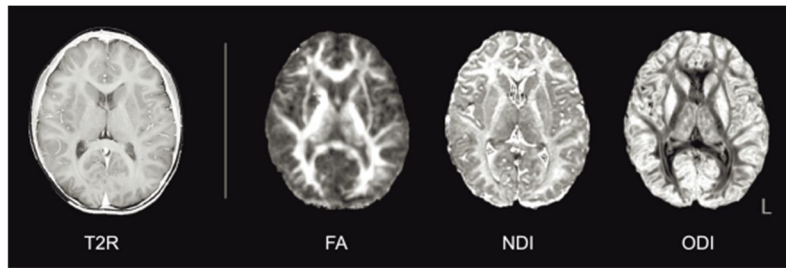


図1 7テスラMRIを用いたNODDI撮像で得た健常定型発達者の脳  
 T2R = T2 reversed Image, FA = fractional anisotropy, NDI = Neurite density index, ODI = Orientation Dispersion Indexをそれぞれ表す。  
 指標画像毎に、可視化される情報が異なっているのが確認できる。



図2 MRIプレレーションシステム  
 「ゼロテスラ (Zero Tesla)」

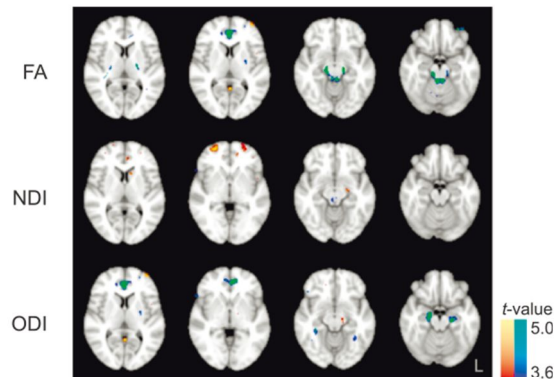


図3 PWS当事者の脳では、定型発達者と比較して、複数の脳部位で拡散特性指標の値に違いが認められた。  
 赤黄色は増強、青緑は減衰を示す。

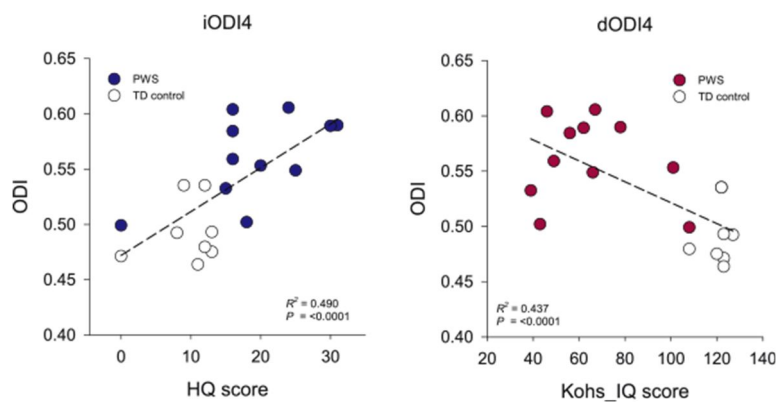


図4 拡散特性指標値と、行動特性スコアとの間の相関  
 縦軸はOrientation Dispersion Index (ODI)、横軸は(左図)過食質問紙スコア、右図: 知能指数 (Kohs立方体テスト)  
 赤・青色はPWS当事者、無色は定型発達対照者を表す。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamada K, Suzuki Y, Okuyama M, Watanabe M, Nakada T	4. 巻 41
2. 論文標題 Developmental abnormalities of the brain exposed to childhood maltreatment detected by diffusion tensor imaging.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurological Research	6. 最初と最後の頁 19-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1522413">https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1522413</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Watanabe M, Matsuzawa H, Yamada K, Igarashi H, Nakada T	4. 巻 7
2. 論文標題 Novel Modified 3D Shepp-Logan Phantom Model for Simulation of MRI Radiofrequency Coil Design.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advanced Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 156-159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.14326/abe.7.156">https://doi.org/10.14326/abe.7.156</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu M, Suzuki Y, Yamada K, Ueki S, Watanabe M, Igarashi H, Nakada T.	4. 巻 82
2. 論文標題 Maturational decrease of glutamate in the human cerebral cortex from childhood to young adulthood: a 1H-MR spectroscopy study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatr Res	6. 最初と最後の頁 749-752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/pr.2017.101.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki K, Yamada K, Nakada K, Suzuki Y, Watanabe M, Kwee IL, Nakada T	4. 巻 44
2. 論文標題 MRI characteristics of the glia limitans externa: A 7T study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Magn Reson Imaging	6. 最初と最後の頁 140-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.mri.2017.08.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山田謙一、鈴木雄治、植木智志、渡辺将樹、鈴木清隆、五十嵐博中、中田力
2. 発表標題 無鎮静小児MRI脳撮像におけるゼロテスラ・プレパレーションシステムの有用性
3. 学会等名 第30回臨床MR脳機能研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamada K, Suzuki K, Watanabe M, Suzuki Y
2. 発表標題 Gray matter microstructural alteration of the brain in individuals with Prader-Willi syndrome: a 7T MRI study
3. 学会等名 International Prader-Willi Syndrome Organization Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田謙一
2. 発表標題 プラダー・ウィリ症候群における行動発達特性の脳神経基盤：高磁場MRI研究
3. 学会等名 日本行動科学学会 ウィンターカンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田謙一
2. 発表標題 プラダー・ウィリ症候群のニューロイメージング
3. 学会等名 PWSMTS2019シンポジウム・ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

山田謙一. PWSにみられる行動特性の脳神経基盤：MRI研究から見えてきたこと - PWSコミュニティからの学びを、未来の子どもたちへ（総説）日本ブラダー・ウィリ症候群協会ニュースレター2020、2020年5月

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鈴木 雄治  (Suzuki Yuji)  (90529851)	新潟大学・脳研究所・准教授   (13101)	
研究分担者	鈴木 清隆  (Suzuki Kiyotaka)  (40303169)	新潟大学・脳研究所・准教授   (13101)	
研究分担者	渡辺 将樹  (Watanbe Masaki)  (40345517)	新潟大学・脳研究所・助教   (13101)	
研究協力者	相場 恵美子  (Aiba Emiko)		