

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 6 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07759

研究課題名（和文）細胞内タンパク画像化に基づく脳発達および新生児脳障害の定量的評価法の開発

研究課題名（英文）Development of a quantitative evaluation method for brain development and neonatal brain disorders based on intracellular protein imaging

研究代表者

米山 知秀（Yoneyama, Tomohide）

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教

研究者番号：30724512

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：研究期間中、30例の患児においてAPTイメージングの撮像を行い、前方大脳白質、後方大脳白質、放線冠でAPT値を測定した。前方大脳白質のAPT値は、後方大脳白質と放線冠よりも低値であった。年齢がAPT値と相関を認めたが、在胎日数や出生時体重はAPT値と相関を認めなかった。新生児仮死や精神運動発達遅滞の有無において、APT値に有意差はみられなかった。神経学的長期予後を反映するとされる出生5分後のアプガースコアと比較しても、APT値に有意差はみられなかった。またPVLの有無において、APT値に有意差はみられなかったが、PVLを認めた症例は1例のみで、十分な症例数が得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、脳の発達の画像的評価は形態と髄鞘化に基づいて行われ、様々な知見が得られてきた。脳室周囲白質軟化症（PVL）は、早産児や低出生体重児に特有の脳室周囲を中心とした白質に軟化病巣を生じる疾患であるが、超音波検査やMRIでのPVLの診断能は十分とは言えなかった。MRIの新たな分子イメージング法であるAPTイメージングは、低濃度の可動性タンパクやペプチドの高感度検出が可能である。髄鞘形成をおこなうオリゴデンドロサイトの細胞内可動性タンパクを、APTイメージングにて検出する手法や解析法の確立は、これまで難しかった、髄鞘化以前の脳の発達過程の評価や、PVLによる障害の新生児期での診断の可能性が広がる。

研究成果の概要（英文）：During the study period, APT imaging was performed in 30 infants, and APT values were measured in the anterior cerebral white matter, posterior cerebral white matter, and corona radiata. The APT values in the anterior cerebral white matter were lower than those in the posterior cerebral white matter and corona radiata. Age was correlated with APT values, but neither the period of gestation nor birth weight was not correlated with APT values. There was no significant difference in APT values in the presence or absence of neonatal asphyxia or psychomotor retardation. There was no significant difference in APT values when compared with the Apgar score at 5 minutes after birth, which is considered to reflect long-term neurological prognosis. There was no significant difference in APT values between patients with and without PVL, but only one patient had PVL, and the number of cases was not sufficient.

研究分野：放射線診断学

キーワード：MRI 新生児 CEST APT

1. 研究開始当初の背景

脳室周囲白質軟化症(PVL)は、早産児や低出生体重児に特有の脳室周囲を中心とした白質に軟化病巣を生じる疾患で、脳性麻痺など様々な後遺症を生じる。胎児、特に未熟児の脳内には、後に成熟して髄鞘形成を行う未熟なオリゴデンドロサイト(前駆細胞)が脳全体に分布するが、この未熟なオリゴデンドロサイトは虚血に弱く、これが強く障害されることで、その後の髄鞘化が阻害されることが PVL の重要な病態と考えられている(図1)。超音波検査や脳 MRI での PVL の診断能は十分とは言えず、新生児期において PVL による白質の障害を画像で診断する難しさは、髄鞘化が起こる前に、以後の髄鞘形成の異常を画像化しなくてはならない点にある。このような画像法は現時点で存在しない。

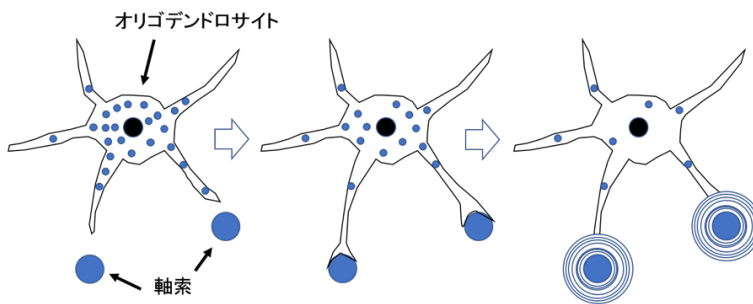


図1:オリゴデンドロサイト細胞質内のミエリン塩基性タンパク(●)は、髄鞘形成前に増加し、髄鞘形成の進行とともに減少する

近年、chemical-exchange saturation-transfer (CEST)と呼ばれる MRI の新たな分子イメージング法が注目されている。これは、組織中のアミド(-NH)やヒドロキシル(-OH)などの溶質とバルク水の間で生じるプロトンの化学交換にもとづく画像法である。このうち特に内因性のアミドによるものをamide proton transfer (APT) イメージングと呼ぶ。これまで不可能だった低濃度の可動性タンパクやペプチドの高感度検出が可能となり、腫瘍の悪性度判定などへの応用が研究されはじめている(図2)。

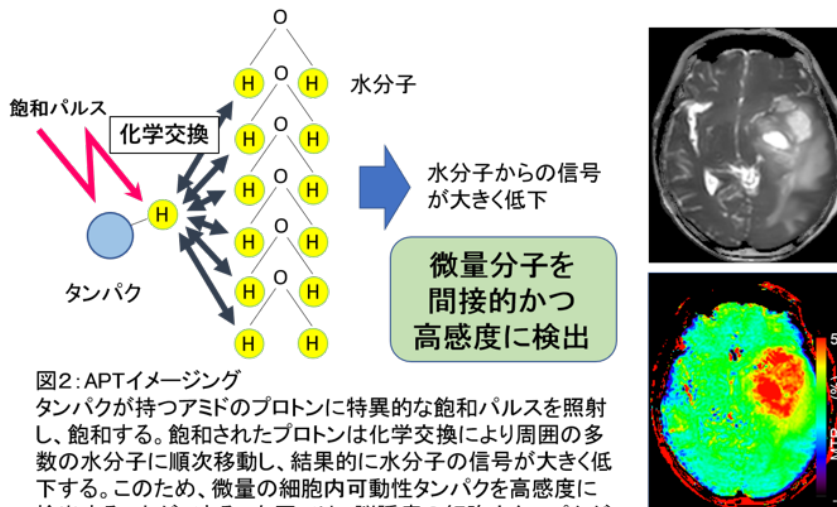


図2: APTイメージング
タンパクが持つアミドのプロトンに特異的な飽和パルスを照射し、飽和する。飽和されたプロトンは化学交換により周囲の多数の水分子に順次移動し、結果的に水分子の信号が大きく低下する。このため、微量の細胞内可動性タンパクを高感度に検出することができる。右図では、脳腫瘍の細胞内タンパクが画像化されている。

最近になり、新生児期の脳では強い APT の信号がみられることが報告され、髄鞘化前のオリゴデンドロサイト細胞質内のタンパク合成を反映しているものと推測されている。APT イメージングによるオリゴデンドロサイトの細胞内可動性タンパクを検出する手法や解析法を確立することができれば、髄鞘化が始まる前の時期の脳の発達の新たな指標となり、新生児期の PVL などによる障害の検出において、新たな画像的アプローチとなり得る。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下の3つである。

- 新生児脳においてオリゴデンドロサイト細胞内のタンパクを画像化するための APT イメージング法と解析法を開発する。
- APT イメージングを用いたタンパクに着目した脳の正常発達の画像的マイルストーンを確立する。
- APT イメージングによって新生児脳での PVL によるオリゴデンドロサイトの障害を画像化し、その機能予後推定への応用を検討する。

3. 研究の方法

(1) APT イメージング法の開発と最適化

新生児や乳児の脳の撮影は、成人より脳のサイズが小さいため、適切な評価のためには、空間分解能を高める必要がある。また、通常は鎮静下で撮影を行うため、検査時間を短縮するために、できる限り短時間で撮影できる手法が必要である。これらを満足するために、最新の高速撮影技術である圧縮センシングを取り入れることも含め、APT イメージング法の開発と最適化を行う。

(2) 患児でのデータ収集ならびに APT イメージング法と PVL や発達などとの関連の検討

健常な新生児や乳児を鎮静下で撮影することは倫理的に困難であり、何らかの異常が疑われて撮影される MRI に、APT イメージングを追加する形で画像データを収集する。また臨床データ(在胎日数、修正週数、出生時体重、アプガースコア、発達など)も収集し、APT イメージングとの関連を検討する。

4. 研究成果

研究期間中、30例の患児[年齢 24.0日(中央値)、男:女=14:16]において APT イメージングの取得を行った。前方大脳白質、後方大脳白質、放線冠で APT 値を測定したところ、前方大脳白質の APT 値は、後方大脳白質と放線冠よりも低値であった。理由として、(1)新生児から乳児の正常髄鞘化の過程において、前方大脳白質は他の2部位よりも髄鞘化が遅れることが知られており、髄鞘化前のオリゴデンドロサイト細胞質内のタンパク合成も前方大脳白質は他の2部位よりやや遅れている、(2)静磁場の不均一性の影響を受けている、などの仮説が考えられる。APT 値の左右差はみられなかった。

年齢が APT 値と相関を認め(図3)、過去の報告と一致する結果であった。在胎日数や修正週数、出生時体重は APT 値と相関を認めなかった。

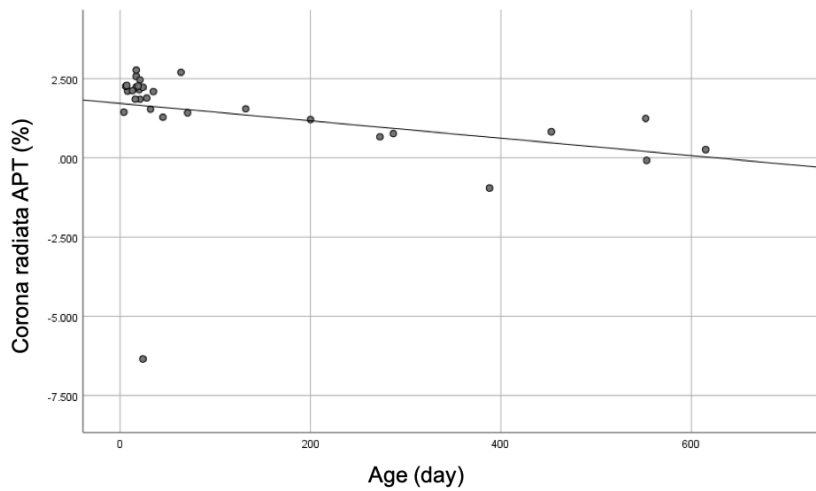


図3：年齢と放線冠におけるAPT値の相関 ($\rho = -0.681$)

新生児仮死の有無において、APT 値に有意差はみられなかった。また出生直後の新生児の健康状態を評価するアプガースコアのうち、神経学的長期予後を反映するとされる出生5分後のスコアと比較しても、APT 値に有意差はみられなかった。また精神運動発達遅滞の有無においても、APT 値に有意差はみられなかった。また PVL の有無において、APT 値に有意差はみられなかったが、PVL を認めた症例は1例のみで、十分な症例数が得られなかった。そのために、有意差が得られなかったのかもしれない。今後の症例の蓄積に期待したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	上村 清央 (Kamimura Kiyohisa) (30593652)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師 (17701)	
研究分担者	吉浦 敬 (Yoshiura Takashi) (40322747)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	
研究分担者	福倉 良彦 (Fukukura Yoshihiko) (50315412)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授 (17701)	
研究分担者	熊澤 誠志 (Kumazawa Seiji) (50363354)	北海道科学大学・保健医療学部・教授 (30108)	
研究分担者	中條 正典 (Nakajo Masanori) (60727171)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・助教 (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------