

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08147

研究課題名（和文）臨床用グリンファティックMRIの開発

研究課題名（英文）Development of Clinical Glymphatic MRI

研究代表者

宮地 利明（Miyati, Tosiaki）

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：80324086

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）：アミロイド タンパク質やタウタンパク質などの老廃物が、脳脊髄液循環系によって脳から排泄される機能（グリンファティックシステム（仮説））を、磁気共鳴イメージング（MRI）によって解析する手法「グリンファティックMRI」を開発した。そして特発性正常圧水頭症において、グリンファティックMRIの有用性を実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳の神経活動に伴って生じた老廃物を脳脊髄液循環系によって排泄するグリンファティックシステム（仮説）の解析手法を確立することが急務であった。そこで非侵襲的に脳局所機能を取得可能なMRIによる解析法「グリンファティックMRI」を開発した。さらに特発性正常圧水頭症の髄液排除試験前後において、グリンファティックMRIの中心的位置付けにある脳内水分子揺動解析を実施し、臨床有用性を実証したことは意義深い。

研究成果の概要（英文）：We have developed "glymphatic magnetic resonance imaging (MRI)" to analyze the function of the paravascular pathway for cerebrospinal and interstitial fluid exchange that facilitates clearance of the interstitial waste such as tau protein and amyloid from the brain (glymphatic system hypothesis). We then demonstrated the usefulness of glymphatic MRI in idiopathic normal-pressure hydrocephalus.

研究分野：磁気共鳴医学，放射線科学

キーワード：磁気共鳴画像 脳 グリンファティックシステム 頭蓋内環境 脳脊髄液

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

脳の神経活動に伴ってアミロイド タンパク質やタウタンパク質などの有害タンパク質が生成されるが、これら老廃物の脳内蓄積がアルツハイマー病の一因であるために、脳老廃物の脳外への排泄経路の解明が急務であり世界中で研究されてきた。中でも、脳脊髄液が脳動脈の血管周囲腔から水チャンネルを介して脳間質腔に広がりながら、脳間質腔に存在する脳老廃物を脳静脈の血管周囲腔に排泄する経路(グリンファティックシステム(仮説))が Nedergaard 等のグループによって見出されたことは、大きなブレイクスルーとなっている。特に睡眠時にグリンファティックシステム活性度が高くなって睡眠が脳老廃物排泄に強く関与することは、エポックメイキングな発見とされている。さらにグリンファティックシステム活性度が姿勢やアルコール摂取によって変化することなど、様々な因子がグリンファティックシステムに影響することが明らかにされており、アルツハイマー病をはじめ特発性正常圧水頭症や脳小血管病などの疾患とグリンファティックシステムとの関連に関する報告も報告されている。しかしグリンファティックシステムにおいて、老廃物の脳間質腔から静脈血管周囲腔への排泄経路の批判や経路の流れがバルクフローよりも灌流・拡散の挙動に近い旨の報告や、グリンファティックシステム以外の老廃物排泄経路との関連や比重が不明なことなど、その機序は完全に解明されていない。そして何よりグリンファティックシステム研究のほとんどが実験動物を使用しており、その検証法自体が未確立な人間において睡眠時や姿勢変化時の活性度を含めて実験動物と同じ機序なのか、不明な点が多数ある。例えば人間ではガドリニウム造影での磁気共鳴イメージング(MRI)によるグリンファティックシステム研究が主体であり、脳間質液を含めた脳脊髄液や脳老廃物の挙動を直接検証できていない。以上の学術的背景おける問いを解決してグリンファティックシステムが関与する上記疾患の診断と病態解明のために、一刻も早く人間のグリンファティックシステム検証手法を開発・確立し、臨床検討する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、アミロイド タンパク質やタウタンパク質など、脳の神経活動に伴って生じた老廃物を脳脊髄液循環系によって排泄するグリンファティックシステム(仮説)を、人間において解明して臨床利用するために、我々が最初に提唱した磁気共鳴イメージング(MRI)装置を使用して画像解析する手法「グリンファティック MRI」を確立することを目的としている。

3. 研究の方法

(1) グリンファティック MRI の開発

反転回復パルスと複数 b 値の速度補正拡散傾斜磁場を組み合わせた二重エコーの心電同期エコープラナーイメージングシーケンスを作成して、MRI によってグリンファティックシステムに関係する次の 5 種類 (a) 水分子揺動量, b) 水分子拡散係数, c) 局所脳血流量, d) 組織物性及び頭蓋内圧, e) 緩和時間の脳機能情報を一度に取得する手法を開発し、どの情報が最もグリンファティックシステムと関係するかを検証した。a) 水分子揺動量は心周期における脳内水分子拡散係数の変化量から算出した。b) 水分子拡散係数は、3 重指数関数法によって各種拡散パラメータを算出した。c) 局所脳血流量は、3 重指数関数法で取得した血流量画像を動脈位相データを使用して定量化した。d) 組織物性及び頭蓋内圧は、血流量と水分子揺動量間の伝達特性(線形システム)および位相データから算出した。e) 緩和時間は、異なる励起パルス角のデータおよび二重エコーのデータからそれぞれ T_1 と T_2 の緩和時間を算出した。

(2) 臨床例における検証

下記「4.(1)」の成果を受けて脳内水分子揺動量を、特発性正常圧水頭症(iNPH)の診断分類の一つである possible iNPH(22 例)の髄液排除試験(タップテスト)陽性と陰性間において比較した。

本研究は名古屋市立大学医学倫理審査委員会の承認を得ており、全被験者に対して研究の詳細な説明を行い、書類によって同意が得られた場合だけ実施した。

4. 研究成果

(1) グリンファティック MRI の開発

グリンファティックシステムと関連する可能性がある 5 種の生体機能情報を、非侵襲的かつ一度に取得する MRI 手法を開発した。これらの中で MRI による脳内水分子揺動量(ADC)の解析が、汎用性及び実用性と検出感度の観点からグリンファティック MRI 手法の中心的位置付けになることが判明した。

(2) 臨床例おける検証

possible iNPH のタップテスト前の ADC は陽性群が陰性群よりも有意に大きかった。これは possible iNPH のタップテスト陽性群が、頭蓋内コンプライアンスの低下によって脳内水分子揺動が増加したことを反映したといえる。一方、タップテスト後の ADC は、両群間に有意差は認められなかった。タップテスト前後における ADC 変化率は陽性群が陰性群と比較して有意に大きかった。これはタップテスト時の髄液排出によって陽性群の頭蓋内コンプライアンスが増加したためであると考えられる。以上から、ADC はタップテストの反応に追従し、ADC 解析が possible iNPH におけるタップテストの結果を予測できる可能性があると考えられる。

<引用文献>

- Iiliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid. *Sci Transl Med.* 2012; 2014: 147 ra111.
- Nedergaard M. Neuroscience. Garbage truck of the brain. *Science.* 2013; 340: 1529-1530.
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iiliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013; 342: 373-377.
- Lee H, Xie L, Yu M, Kang H, Feng T, Deane R, Logan J, Nedergaard M, Benveniste H. *J Neurosci.* The Effect of Body Posture on Brain Glymphatic Transport. 2015; 35: 11034-11044.
- Lundgaard I, Wang W, Eberhardt A, Vinitzky HS, Reeves BC, Peng S, Lou N, Hussain R, Nedergaard M. Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. *Sci Rep.* 2018; 8: 2246.
- Yamamori R, Miyati T, Ohno N, Hiramatsu Y, Kurita T, Miki S, Sekiya A, Hoshina Y, Gabata T. Dynamic ADC change during cardiac cycle in human brain in sleep state. *Proc ISMRM.* 2017; 25: 2419.
- Ohno N, Miyati T, Mase M, Osawa T, Kan H, Kasai H, Hara M, Shibamoto Y, Hayashi N, Gabata T, Matsui O. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: temporal changes in ADC during cardiac cycle. *Radiology.* 2011; 261: 560-565.
- Ohno N, Miyati T, Kobayashi S, Gabata T. Modified triexponential analysis of intravoxel incoherent motion for brain perfusion and diffusion. *J Magn Reson Imaging.* 2016; 43: 818-823.
- Ohno N, Miyati T, Sugita F, Nanbu G, Makino Y, Alperin N, Gabata T, Kobayashi S. Quantification of regional cerebral blood flow using diffusion imaging with phase-contrast (DPC). *J Magn Reson Imaging.* 2021; 54: 1678-1686.
- Miyati T, Mase M, Kasai H, Hara M, Yamada K, Shibamoto Y, Soellinger M, Baltes C, Luechinger R. Noninvasive MRI assessment of intracranial compliance in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Magn Reson Imaging.* 2007; 26: 274-278.
- Ohno N, Miyati T, Suzuki S, Kan H, Aoki T, Nakamura Y, Hiramatsu Y, Kobayashi S, Gabata T. Hybrid quantitative MRI using chemical shift displacement and recovery-based simultaneous water and lipid imaging: a preliminary study. *Magn Reson Imaging.* 2018; 50: 61-67.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Osawa T, Ohno N, Mase M, Miyati T, Yamamori R, Ishida S, Kan H, Arai N, Kasai H, Shibamoto Y, Kobayashi S, Gabata T	4. 巻 53
2. 論文標題 Changes in apparent diffusion coefficient (ADC) during cardiac cycle of the brain in idiopathic normal pressure hydrocephalus before and after cerebrospinal fluid drainage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Magn Reson Imaging	6. 最初と最後の頁 1200-1207
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jmri.27412. Epub 2020 Oct 28	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 Ohno N, Miyati T, Sugita F, Nanbu G, Makino Y, Alperin N, Gabata T, Kobayashi S	4. 巻 54
2. 論文標題 Quantification of regional cerebral blood flow using diffusion imaging with phase-contrast (DPC)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Magn Reson Imaging	6. 最初と最後の頁 1678-1686
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RCT.0000000000001141	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 該当する
1. 著者名 Shibukawa S, Niwa T, Ohno N, Miyati T, Muro I, Ogino T, Matsumae M, Imai Y	4. 巻 13
2. 論文標題 Optimal strategy for measuring intraventricular temperature using acceleration motion compensation diffusion-weighted imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiol Phys Technol	6. 最初と最後の頁 136 ~ 143
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12194-020-00560-9	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 Ohno N, Miyati T, Noda T, Alperin N, Hamaguchi T, Ohno M, Matsushita T, Mase M, Gabata T, Kobayashi S	4. 巻 10
2. 論文標題 Fast phase-contrast cine MRI for assessing intracranial hemodynamics and hydrodynamics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 241
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics10040241	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Takatsuji-Nagaso M, Miyati T, Ohno N, Mase M, Kasai H, Shibamoto Y, Kobayashi S, Gabata T, Kitagawa K	4. 巻 92
2. 論文標題 Hemodynamically self-corrected ADC analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The British Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 20180553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjr.20180553	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 Uehara M, Miyati T, Ohno N, Okamoto R, Mase M	4. 巻 36
2. 論文標題 Evaluation of intracranial pressure-regulation by MRI-measured cerebrospinal fluid pulsation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Med Imag & Info Sci	6. 最初と最後の頁 156 ~ 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11318/mii.36.156	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 Arai N, Kan H, Ogawa M, Uchida Y, Takizawa M, Omori K, Miyati T, Kasai H, Kunitomo H, Shibamoto Y	4. 巻 41
2. 論文標題 Visualization of Nigrosome 1 from the Viewpoint of Anatomic Structure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 86 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A6338	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10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Yagawa R, Ohno N, Miyati T, Mase M, Osawa T, Kasai H, Shibamoto Y, Kobayashi S
2. 発表標題 ADC change during cardiac cycle in idiopathic normal pressure hydrocephalus before and after tap test and shunt surgery
3. 学会等名 2021 ISMRM & SMRT Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sugita F, Ohno N, Miyati T, Nanbu G, Koshino Y, Gabata T, Kobayashi S
2. 発表標題 Quantification of regional cerebral blood flow using diffusion imaging with phase-contrast (DPC)
3. 学会等名 107th RSNA Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yagawa R, Miyati T, Ohno N, Mase M, Yamanaka T, Kasai H, Kobayashi S
2. 発表標題 Changes in apparent diffusion coefficient during cardiac cycle in cerebrospinal fluid tap test response in possible idiopathic normal pressure hydrocephalus
3. 学会等名 107th RSNA Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuda Y, Miyati T, Ohno N, Mase M, Yagawa R, Saito R, Uehara M, Kasai H
2. 発表標題 Fourier analysis of dynamic diffusion changes during cardiac cycle in idiopathic normal pressure hydrocephalus
3. 学会等名 ISMRM 28th Scientific Meeting and Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ohno N, Miyati T, Ogino T, Ueda Y, Koshino Y, Shogan Y, Gabata T, Kobayashi S
2. 発表標題 Intravoxel incoherent motion analysis of the brain with second-order motion-compensated diffusion encoding
3. 学会等名 ISMRM 28th Scientific Meeting and Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Okamoto R, Miyati T, Ohno N, Yasuda Y, Uehara M, Yagawa R, Ueda Y, Van Cauteren M, Mase M, Gabata T, Kobayashi S
2. 発表標題	Effect of brain pulsation on ADC change during cardiac cycle: analysis using bulk-motion-compensated diffusion encoding
3. 学会等名	106th RSNA Meeting (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Uehara M, Miyati T, Ohno N, Okamoto R, Tachimoto M, Mase M, Furusho H, Kobayashi S, Gabata T
2. 発表標題	Evaluation of intracranial pressure-regulation by MRI-measured cerebrospinal fluid pulsation
3. 学会等名	ISMRM 27th Scientific Meeting and Exhibition (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Mase M, Hayashi E, Hibino S, Ito Y, Iida A, Miyati T, Mori E
2. 発表標題	Difference of water turnover in brain tissue and CSF spaces between normal volunteers and patients with idiopathic nph: dynamic pet study using [150] H2O
3. 学会等名	Hydrocephalus 2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Mase M, Hayashi E, Hibino S, Ito Y, Iida A, Miyati T, Mori E
2. 発表標題	Water turnover in brain tissue and CSF spaces in normal volunteers and patients with idiopathic NPH: dynamic PET study
3. 学会等名	ICP 2019 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Miyati T
2. 発表標題 Hydrodynamic and biomechanical MRI in the brain
3. 学会等名 2019 Health Management Conference and International Medical Sciences Frontiers Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Miyati & Ohno lab http://miyatilab.w3.kanazawa-u.ac.jp/publications/index.htm
--

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	間瀬 光人 (Mase Mitsuhiro) (60238920)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	

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
---------	---------