

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09480

研究課題名(和文) 新しい脳血流マッピング法とニューラルネットワークによる占拠性病変の予後予測

研究課題名(英文) Prognosis prediction of space-occupying lesions in the brain using a novel perfusion mapping with a neural network classifier

研究代表者

麻生 俊彦 (Aso, Toshihiko)

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・副チームリーダー

研究者番号：50397543

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らが開発したMRIによる造影剤不要の脳血流マッピング法を利用した、新たな複合バイオマーカーの探索が本研究の目的であった。期間中に本手法の根本原理である機能的MRIにおけるヘモグロビン変動の寄与について新たなモデルを提唱した。臨床においては脳血管障害の重症例で有用な血流遅延のマーカーとなること、さらに静脈排出異常を通じて交通性水頭症や、その原因となる外傷性脳損傷で病態を反映することを発見した。脳損傷では若年者ほど影響が強いことから、すでに報告した加齢変化とのメカニズムの重なりが示唆された。予定していた脳腫瘍や血管奇形における検討は、パンデミックによって症例が蓄積されず、完了しなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血流ラグマッピングは、脳の中で血液が流れるタイミングを画像にした新しい手法である。我々はこの方法を用いて、静脈の排出が年齢とともに変化することを初めて見出した。さらに外傷や水頭症といった病気でも、この「ラグマップ年齢」は加速する。しかも外傷を受けた年齢が若いほど影響が大きい。加齢変化のメカニズムは外傷によって起こることと重なっている可能性が高い。脳が老化することのメカニズムの解明につながる発見である。このラグマップはMRIだけで作成でき、身体に負担がないため、たとえば人間ドックに導入すれば健康な人の老化を推定するマーカーとして応用でき、またそれに基づくアンチエイジング研究も考えられる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to search for a new composite biomarker using the newly developed, contrast-free cerebral blood flow mapping method using MRI. First, we established a new analysis model on the contribution of deoxy-hemoglobin variability in functional MRI, which is the underlying principle of this method. In clinical practice, the method proved to be a useful marker of blood flow slowing in severe cases of cerebrovascular disease, and that it reflects pathophysiology in communicating hydrocephalus through abnormal venous drainage and in traumatic brain injury itself, which is a cause of the condition. In brain injury, the effect was stronger in younger patients, suggesting an overlap in mechanism with the age-related changes that we reported previously. The planned studies in brain tumors and vascular malformations were not completed because the pandemic prevented the accumulation of cases.

研究分野：脳機能イメージング

キーワード：機能的MRI ラグマッピング 脳血流 老化 静脈排出

1. 研究開始当初の背景

遺伝情報やエピジェネティクスに基づくプレジジョン・メディシンが待望され、とりわけ腫瘍性疾患において活発に研究が進んでいる。とはいえ、医療介入の意思決定において、単なる素因のビッグデータではなく、病態をモニターできる新規の疾患バイオマーカーが果たす役割は変わらず大きい。しかし従来の検査は、特に脳外科疾患においては造影剤や放射性物質の使用をはじめ侵襲的な手法が多く、そのために健常データが蓄積されにくかった。たとえば PET による脳血流の定量マッピングでも、各施設でたかだか数十例の健常データしか蓄積されていなかったという(佐々木 2008)。遺伝情報と疾病の因果関係を知るためにも「発症していない個人」の情報は重要であり、非侵襲的なバイオマーカーの有用性は高い。また腫瘍内部の血管の状態は、その病型や進行度、治療効果などと密接に結びついているが、核医学検査では解像度が十分でなく、造影 MRI などではしばしば灌流が遅延しているために明瞭な情報が得られない。

本計画に先んじて我々は、MRI を用いた新しい脳血流マッピング法を開発し提案してきた<sup>1)</sup>。MRI は、体内金属や閉所恐怖がない限りにおいて非侵襲的であり、血管についてもすでに MR アンギオグラフィーと ASL (動脈スピラベリング) が存在する。しかし、前者は広く活用されているものの形態情報が主であり、ASL は微細な信号変化に依存するため SN 比が悪く、またトラッキング時間の上限が血液の T1 (縦緩和) 時間で規定され、観察できる範囲が限られる。脳の血液通過時間は、経路によってばらつくが、平均は 6.5-10 秒(Oldendorf 1984)などの報告があり、ASL では全脳をカバーできない。これに対し、我々の手法は、血管内の還元型ヘモグロビンを「自然の造影剤」として、脳の血管樹構造の中央から上流、下流へとトラッキングを行う(図 1、2)<sup>2)</sup>。

図 1. 血流ラグ構造の概念図。右はサル脳での平均ラグマップ (±2 秒のトラッキング)

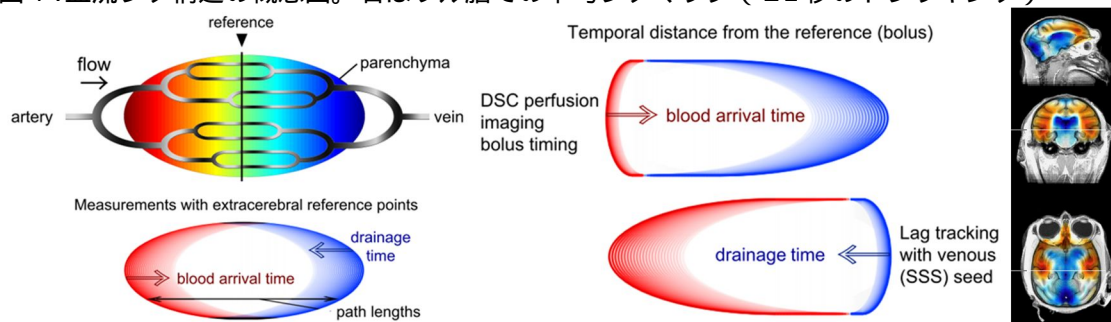
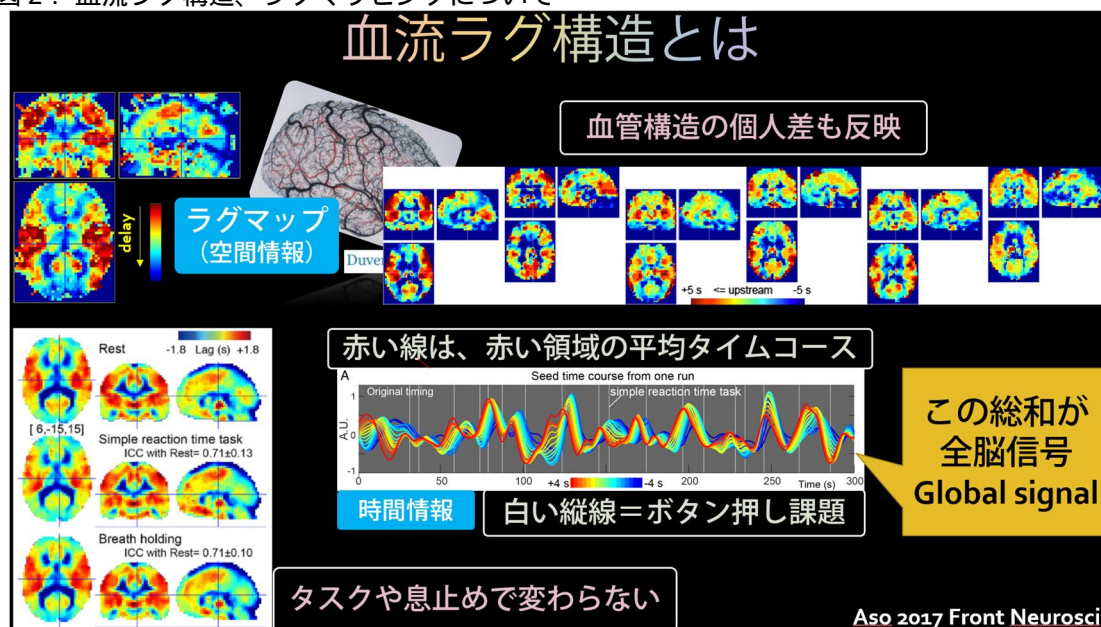


図 2. 血流ラグ構造、ラグマッピングについて



我々は 2017 年に、正常圧水頭症の症例でこの血流ラグマップが異常を呈することを見出し、またその異常と同じことが正常の加齢でも起こっていることを報告した<sup>3)</sup>。水頭症と、脳の加齢変化の新たなマーカーとして有力な情報を提供したこのラグマッピング法が、さらに新たな非侵襲的マーカーを提供することが期待される。

## 2. 研究の目的

前述の医療介入への貢献を目指して、(1)血流ラグマッピングの手法をさらに洗練させるとともに、(2)この手法に基づく新規のバイオマーカーを開拓することが、直接的な本計画の目的である。

## 3. 研究の方法

本計画のために新規に取得したデータとして、最重要のものが京都大学附属病院の脳神経外科で取得した脳腫瘍、および動静脈奇形の症例データである。ところが新型コロナウイルスのパンデミックの影響で、症例は最終的に 13 例にとどまり、しかも最終年度の間際に提供されたため、計画期間中に結果を得るに至らなかった。

他のデータは以下のようなものである。

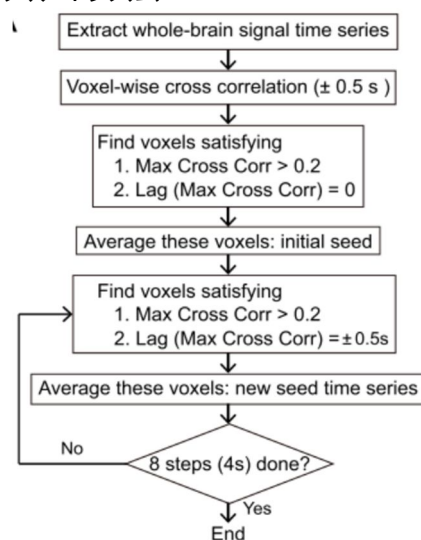
研究 1：京都大学医学研究科・脳機能総合研究センターにおける 42 名の若年健常被験者

研究 2：同センターにおいて、京都大学附属病院精神科神経科によって撮像された健常データ 225 例 (21-89 歳) および外傷性脳損傷 (traumatic brain injury, TBI) 71 症例

研究 3：ダウンロードによって取得した US-ADNI データ 309 例

血流ラグマッピングは心理課題を実行していても、何もしない安静状態でも、機能的 MRI データがあれば作成可能である。また撮像条件にもほとんど影響されない。また、前処理も通常の fMRI と本質的に同じである。図 3 にラグマッピングの手順を示す。まず脳全体を移動してゆく波形を決定する。これを spontaneous low-frequency oscillation といい、手の指からも検出される全身性の変動であるため自律神経由来と考えられる<sup>4)</sup>。

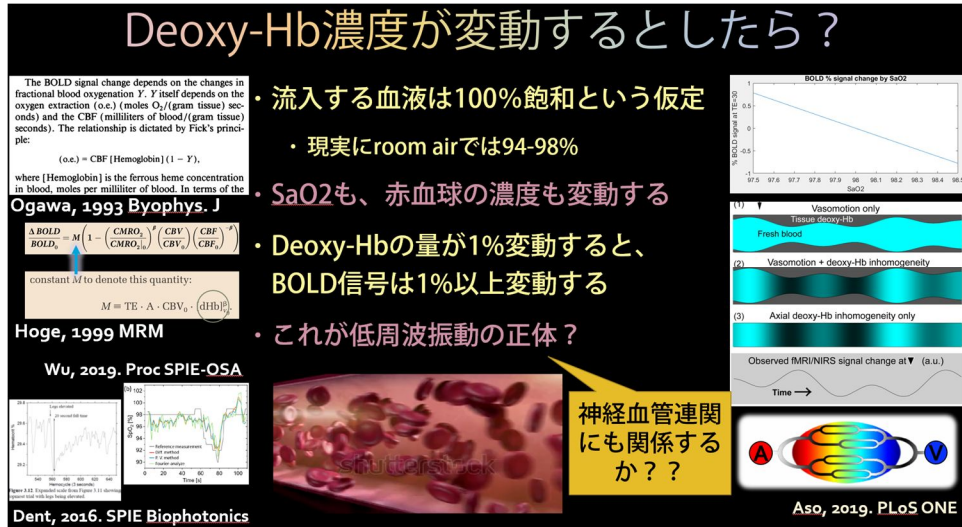
図 3 ラグマッピングの作成アルゴリズム



## 4. 研究成果

研究 1：fMRI 信号が血管構造を反映するメカニズム

BOLD コントラストによる fMRI は、局所の神経活動を検出するために神経-血管連関と還元型ヘモグロビンの磁氣的性質を利用する。これは神経の興奮と一致して血管が拡張するという応答を検出するもので、信号の変化は、動脈血の流入によって局所の還元型ヘモグロビンが希釈されることで説明される。しかしこれでは、血管構造に沿って低周波成分が少しずつ時間的にずれて検出されることを説明できない。

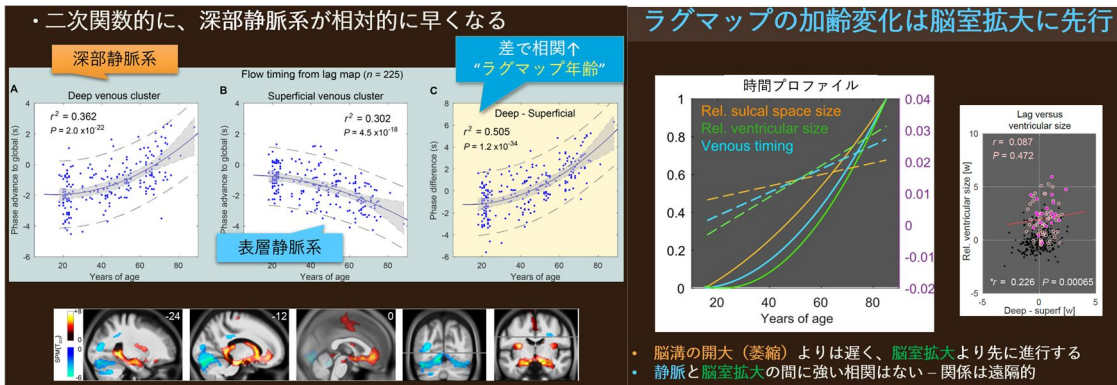


そこで我々は、還元型ヘモグロビン濃度の軸方向の不均一性による低周波振動というモデルを提唱した<sup>5)</sup>。CO<sub>2</sub> や pH と同様、室内気では酸素飽和度も赤血球数も一定でなく、ヘモグロビンに血管軸方向の濃淡があれば振動は生じる。これは小川誠二氏以来の BOLD 信号モデルを更新、あるいは補強するもので、分野の発展の一助となりうる。ここから生まれたノイズ除去法は fMRI の感度特異度を高めると考えられ、そのためのプログラムを公開している<sup>6)</sup>。

### 研究 2 : 外傷性脳損傷 traumatic brain injury (TBI) と老化におけるラグマップの変化

脳の老化や変性疾患において老廃物の蓄積が関与している可能性が指摘されているが、主な排出経路である静脈の動態を観察する手段は限られ、慢性的な静脈排出異常としては経皮エコーや 4D-PC-MRI での内頸静脈の逆流が知られる程度であった。我々は先に、特発性正常圧水頭症 (iNPH) で静脈排出に異常があり、それが髄液排除試験で軽減すること、さらに同じ変化が健常高齢者でも見られることを報告した。そこで、まず多数の健常者 (18-88 歳) を調べたところ 20 代から進行する脳溝拡大より遅れて 50 代以降に加速する、二次関数的なプロフィールを得た (図 5)。これは脳室拡大と近い経過をとるが、少しだけ先行していた。

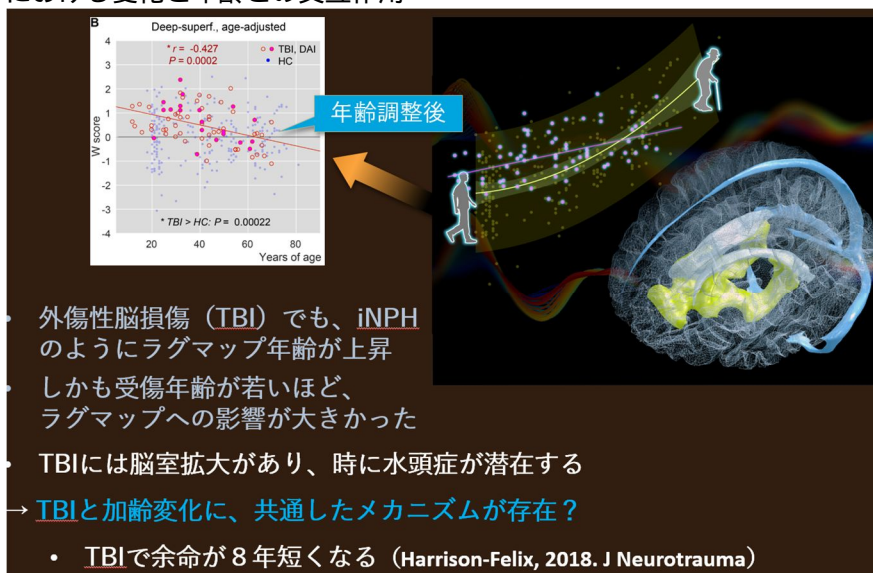
図 5 健常者における加齢変化



さらに、しばしば交通性水頭症を合併する TBI の慢性期において受傷年齢との交互作用を認め、加齢変化と水頭症の間でメカニズムの重複が示唆された (図 6)。従来、脳室拡大は脳萎縮の指標の一つであり、認知症の診断において age norm を規定する加齢変化であった。その一方で iNPH においては、脳室容積は脳脊髄液の貯留という全く別の現象を反映する。我々の結果は、加齢によって、恐らく静脈排出異常を介した脳室拡大が進行していること、従って萎縮とされてきた形態変化は細胞変性によるものだけではないことを示唆し、ラグマップはそのマーカーとなる (Aso, 2020, Brain)。全身性の信号変動を造影剤のように利用するラグマップは脳血管障害のマーカーとして提案されたが、同じく非侵襲な手法である ASL のようにトラッキング時間が制限されず、脳循環の静脈側を観察できる。fMRI から見れば、データに内在するこのラグ構造は血管構造と血流によるノイズ成分であり、手法の原理や応用に関わる問題として今後

の展開がまたれる。

図6 TBIにおける変化と年齢との交互作用



## 文献

- 1) Aso T, Jiang G, Urayama S-I, Fukuyama H. A Resilient, Non-neuronal Source of the Spatiotemporal Lag Structure Detected by BOLD Signal-Based Blood Flow Tracking. *Front Neurosci.* 2017年;11:256.
- 2) Nishida S, Aso T, Takaya S, Takahashi Y, Kikuchi T, Funaki Tほか. Resting-state Functional Magnetic Resonance Imaging Identifies Cerebrovascular Reactivity Impairment in Patients With Arterial Occlusive Diseases: A Pilot Study. *Neurosurgery.* 2019年;85(5):680-8. [参照 2020年4月12日]
- 3) Satow T, Aso T, Nishida S, Komuro T, Ueno T, Oishi Nほか. Alteration of Venous Drainage Route in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Normal Aging. *Front Aging Neurosci.* 2017年;9:387.
- 4) Tong Y, Hocke LM, Licata SC, Frederick BD. Low-frequency oscillations measured in the periphery with near-infrared spectroscopy are strongly correlated with blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging signals. *J Biomed Opt.* 2012年;17(10):106004. [参照 2018年11月9日]
- 5) Aso T, Urayama S, Fukuyama H, Murai T. Axial variation of deoxyhemoglobin density as a source of the low-frequency time lag structure in blood oxygenation level-dependent signals. *PLoS One.* 2019年;14(9):e0222787. [参照 2019年9月24日]
- 6) Aso T. Extraction and removal of the time-lag structure within 4D blood oxygenation level dependent (BOLD) signal MRI data. BOLDLagMapping. [Internet]. <https://github.com/RIKEN-BCIL/BOLDLagMapping>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Koike Shinsuke, Tanaka Saori C., Okada Tomohisa, Aso Toshihiko, et al.	4. 巻 不明
2. 論文標題 Brain/MINDS beyond human brain MRI project: A protocol for multi-level harmonization across brain disorders throughout the lifespan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 102600 ~ 102600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2021.102600	査読の有無 無
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 Kanazawa Yuji, Kishimoto Yo, Tateya Ichiro, Ishii Toru, Sanuki Tetsuji, Hiroshiba Shinya, Aso Toshihiko, Omori Koichi, Nakamura Kimihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Hyperactive sensorimotor cortex during voice perception in spasmodic dysphonia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17298-17298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73450-0	査読の有無 無
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 Yamasaki Shimpei, Aso Toshihiko, Miyata Jun, Sugihara Genichi, Hazama Masaaki, Nemoto Kiyotaka, Yoshihara Yujiro, Matsumoto Yukiko, Okada Tomohisa, Togashi Kaori, Murai Toshiya, Takahashi Hidehiko, Suwa Taro	4. 巻 10
2. 論文標題 Early and late effects of electroconvulsive therapy associated with different temporal lobe structures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 344-344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-01025-8	査読の有無 無
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 Nakae Takuro, Matsumoto Riki, Kunieda Takeharu, Arakawa Yoshiki, Kobayashi Katsuya, Shimotake Akihiro, Yamao Yukihiro, Kikuchi Takayuki, Aso Toshihiko, Matsuhashi Masao, Yoshida Kazumichi, Ikeda Akio, Takahashi Ryosuke, Lambon Ralph Matthew A, Miyamoto Susumu	4. 巻 30
2. 論文標題 Connectivity Gradient in the Human Left Inferior Frontal Gyrus: Intraoperative Cortico-Cortical Evoked Potential Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 4633 ~ 4650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhaa065	査読の有無 無
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 Aso Toshihiko, Sugihara Genichi, Murai Toshiya, Ubukata Shiho, Urayama Shin-ichi, Ueno Tsukasa, Fujimoto Gaku, Thuy Dinh Ha Duy, Fukuyama Hidenao, Ueda Keita	4. 巻 143
2. 論文標題 Reply: A transvenous pressure gradient mechanism behind ventriculomegaly	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 e75 ~ e75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awaa271	査読の有無 無
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 Aso Toshihiko, Sugihara Genichi, Murai Toshiya, Ubukata Shiho, Urayama Shin-ichi, Ueno Tsukasa, Fujimoto Gaku, Thuy Dinh Ha Duy, Fukuyama Hidenao, Ueda Keita	4. 巻 143
2. 論文標題 A venous mechanism of ventriculomegaly shared between traumatic brain injury and normal ageing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awaa125	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 -

1. 著者名 Aso Toshihiko, Urayama Shinnichi, Fukuyama Hidenao, Murai Toshiya	4. 巻 14
2. 論文標題 Axial variation of deoxyhemoglobin density as a source of the low-frequency time lag structure in blood oxygenation level-dependent signals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0222787	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 -

1. 著者名 Tsurumi Kosuke, Aso Toshihiko, Kawada Ryosaku, Murai Toshiya, Takahashi Hidehiko	4. 巻 295
2. 論文標題 A positive shift in resting-state functional connectivity between the insula and default mode network regions reflects the duration of illness in gambling disorder patients without lifetime substance abuse	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry Research: Neuroimaging	6. 最初と最後の頁 111018 ~ 111018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychresns.2019.111018	査読の有無 無
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 Nakae Takuro, Matsumoto Riki, Kunieda Takeharu, Arakawa Yoshiki, Kobayashi Katsuya, Shimotake Akihiro, Yamao Yukihiro, Kikuchi Takayuki, Aso Toshihiko, Matsuhashi Masao, Yoshida Kazumichi, Ikeda Akio, Takahashi Ryosuke, Lambon Ralph Matthew A, Miyamoto Susumu	4. 巻 -
2. 論文標題 Connectivity Gradient in the Human Left Inferior Frontal Gyrus: Intraoperative Cortico-Cortical Evoked Potential Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhaa065	査読の有無 無
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8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 麻生 俊彦
2. 発表標題 新しい血流マーカで見出された加齢による潜在的水頭症
3. 学会等名 日本脳循環代謝学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 麻生 俊彦
2. 発表標題 MRIによる新しい加齢バイオマーカーと脳萎縮
3. 学会等名 日本認知症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 麻生俊彦
2. 発表標題 fMRI信号の未解決問題と、最近の話題
3. 学会等名 ヒト脳イメージング研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 麻生俊彦
2. 発表標題 新しい血流・加齢マーカーによる非侵襲の脳年齢評価
3. 学会等名 日本脳ドック学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshihiko Aso, Takuya Hayashi
2. 発表標題 Effect of the perfusion lag structure removal on task fMRI
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomokazu Tsurugizawa, Clement Debacker, Boucif Djemai, Toshihiko Aso
2. 発表標題 The lag structure by BOLD-based blood flow tracking indicates the partial non-neuronal source of resting state functional connectivity in mouse
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshihiko Aso, Takuya Hayashi
2. 発表標題 Seed-based Correlation Analysis on Isolated Perfusion Lag Structure in the Resting-state fMRI Signal
3. 学会等名 Annual meeting for Organization of Human Brain Mapping (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshihiko Aso
2. 発表標題 Introduction to hemodynamic lags
3. 学会等名 Noise as Signal: Finding Hemo (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Nishimura, Kazuo (EDT)/ Murase, Masatoshi (EDT)/ Yoshimura, Kazuyoshi	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 440
3. 書名 Creative Complex Systems (Creative Economy)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

BOLDLagMapping <a href="https://github.com/RIKEN-BCIL/BOLDLagMapping">https://github.com/RIKEN-BCIL/BOLDLagMapping</a> BOLD time-lag structure <a href="https://github.com/RIKEN-BCIL/BOLDLagMapping">https://github.com/RIKEN-BCIL/BOLDLagMapping</a> ヒト脳の新しい加齢バイオマーカーを発見 <a href="https://www.riken.jp/press/2020/20200515_1/">https://www.riken.jp/press/2020/20200515_1/</a>
---

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	上野 智弘  (Ueno Tomohiro)  (10379034)	京都大学・医学研究科・助教   (14301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	菊池 隆幸  (Kikuchi Takayuki)  (40625084)	京都大学・医学研究科・助教     (14301)	

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