

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：12602
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2022
課題番号：19K18406
研究課題名（和文）ミエリンイメージングと拡散MRIによる小児・成人もやもや病の認知機能障害病態解明

研究課題名（英文）Brain microstructural correlates of neurocognitive dysfunction in pediatric and adult Moyamoya disease elucidated from Myelin imaging and diffusion MRI

研究代表者
原 祥子（Hara, Shoko）
東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・助教

研究者番号：60772879
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）：無侵襲なMRIによるミエリンイメージングを行い、成人もやもや病患者にミエリン障害が存在することを世界で初めて示した。また、同じく無侵襲なMRIで拡散MRIを撮影し検討することで、認知機能への影響はミエリン障害より神経細胞そのものへの障害が強いことを証明した。脳血流低下を改善するための脳血管再建術後の患者を検討することで、異常増加した脳実質水成分が手術により低下すること、手術後に認知機能が改善する患者は神経ネットワーク構造の変化がみられることを示した。こうした成果は国内外の学会で発表され、一流国際学術誌に英語論文で発表された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳血流低下によりミエリン障害が生じることは動物実験では示されていたが、もやもや病で示されたことはこれまでなかった。本研究は、もやもや病でミエリン障害が生じることを世界で初めて示した研究である。もやもや病の手術前後の脳微細構造変化についても、脳実質水成分が変化することを示した報告が本研究が初である。脳実質水成分がなぜ変化するのか、はいまだ不明のため、今後更なる研究を継続検討する必要がある。本研究で用いたミエリンイメージングと拡散MRIは、被曝も注射も不要で無侵襲なMRIを用いている。この手法が確立されれば、患者は負担なく脳微細構造評価を受けられるようになる。

研究成果の概要（英文）：By using myelin imaging acquired by noninvasive MRI, we revealed that adult patients with moyamoya disease had myelin damage for the first time in the world. We also showed that adverse effect on cognitive function is more evident by axonal damage rather than myelin damage. By evaluating postoperative patients, we found that abnormally elevated parenchymal free water was decreased after revascularization surgery to improve hemodynamic disturbance. We also found that patients with improved cognitive function after the surgery had changes in network complexity. These findings were presented in academic meetings within and outside Japan, and published in international academic journals.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：もやもや病 認知機能障害 拡散MRI Neurofluid 脳血管障害 脳微細構造 ミエリンイメージング

1. 研究開始当初の背景

もやもや病は主に小児および30代の若年成人に発症し、脳主幹動脈の進行性狭窄と慢性脳血流障害を引き起こす。脳血管病変により脳出血・脳梗塞をきたすことがあるが、通常のMRI画像で脳損傷病変が明らかでなくても認知機能障害を生じることがあり (Karzmark et al. Neurosurgery 2012)、学業や仕事に支障をきたしている患者に遭遇することも珍しくない。申請者は2015年より成人もやもや病の拡散MRI研究 (NODDI法) に取り組み、通常の脳MRI検査で明らかな脳損傷のない成人もやもや病患者において、神経細胞密度の低下・ネットワーク構造の単純化といった神経細胞障害が生じており、それが認知機能障害と関連することを明らかにしてきた (Hara et al. Stroke 2018)。

慢性虚血モデル動物では神経細胞障害やネットワーク障害だけでなくミエリン障害が生じることが報告されており (Farkas et al. Brain rese rev 2007)、もやもや病患者でミエリン障害が生じている可能性は高い。しかし、これまで応募者が用いてきた拡散MRIの撮像条件では、水成分が少なく脂質含有量の多いミエリン (髄鞘) の存在は無視されており、もやもや病のミエリン障害については評価できていなかった。

申請者は2015年からもやもや病の拡散MRIを用いた脳微細構造変化の研究を行い、その過程で拡散MRIでの神経細胞密度・ネットワーク構造の変化が明らかでないが、認知機能障害がみられる患者の存在に気がついた。また、拡散MRIについての知見を深めるにつれ、拡散MRIの撮像条件 (echo time: TE=100 ms程度) では水成分が少なく脂質含有量の多いミエリン (髄鞘) の存在は無視されていること、ミエリンイメージング (Mean saturation transfer: MTsat法; Helms et al. Mag Res in Med 2008, TE=10 ms程度) でその評価が可能になることを知った。軽度の慢性虚血によりミエリン障害が生じ、神経細胞密度・ネットワーク構造といった拡散MRIで捉えられる神経細胞障害に先立っている可能性を考えた。

2. 研究の目的

無侵襲なミエリンイメージングと拡散MRIを用い、小児および成人もやもや病患者におけるミエリン障害・軸索障害と認知機能障害の病態を明らかにする。

3. 研究の方法

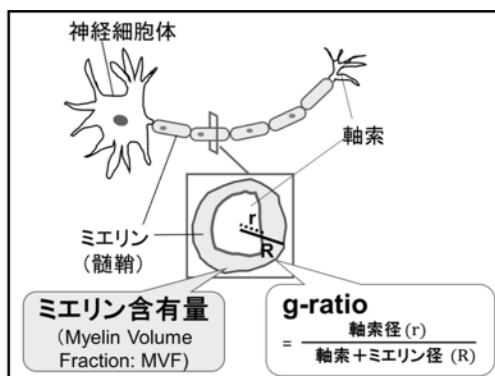
東京医科歯科大学脳神経外科に初診ならびに通院するもやもや病患者 (6-65歳) から本研究参加者を募集した。研究参加同意者には、患者の日常診療でのMRI撮影時、本研究のためのミエリンイメージング・拡散MRIを追加した。臨床診療で行われる認知機能検査、脳血流検査、疾患重症度、罹患期間の情報を収集した。研究参加後に脳血行再建手術を施行した場合、手術1年後に再度リクルートし、手術前後の変化についても検討した。

患者と比較する対照群として、患者の年齢、性別と合致するような小児および成人健常人も同時に募集した。研究費を使用してMRI (ミエリンイメージングと拡散MRI) 撮影および認知機能検査を行なった。

ミエリンイメージング・拡散MRIは順天堂大学医学部放射線診断学講座で解析を行なった。各患者・健常人において、ミエリン含有量 (myelin volume fraction, MVF)、軸索含有量 (axon volume fraction, AVF) g-ratio (上図参照)、神経細胞密度 (intracellular volume fraction, Vic)、ネットワーク構造の複雑さ (orientation dispersion index, OD)、脳実質水成分 (isotropic volume fraction, Viso) を全脳ボクセルごとに解析した。

成人、小児それぞれにおいてもやもや病患者と健常人のミエリン含有量 (MVF)、軸索含有量 (AVF)、g-ratioを比較した。患者においては各パラメーターと認知機能検査の相関も検討した。

手術を行った症例については上記パラメーターに加え、拡散MRI単独のパラメーターである神経細胞密度 (Vic)、ネットワーク構造の複雑さ (OD)、脳実質水成分 (Viso) の手術前後の変化についても検討した。



なお、軸索障害なしにミエリン障害が生じた場合、ミエリン含有量 (MVF) は低下、軸索含有量 (AVF) は不変、g-ratio は上昇する。

軸索とミエリンがいずれも障害された場合、ミエリン含有量 (MVF) は低下、軸索含有量 (AVF) は低下し、g-ratio は両者の比によって上昇、不変、低下いずれもありうる。

4. 研究成果

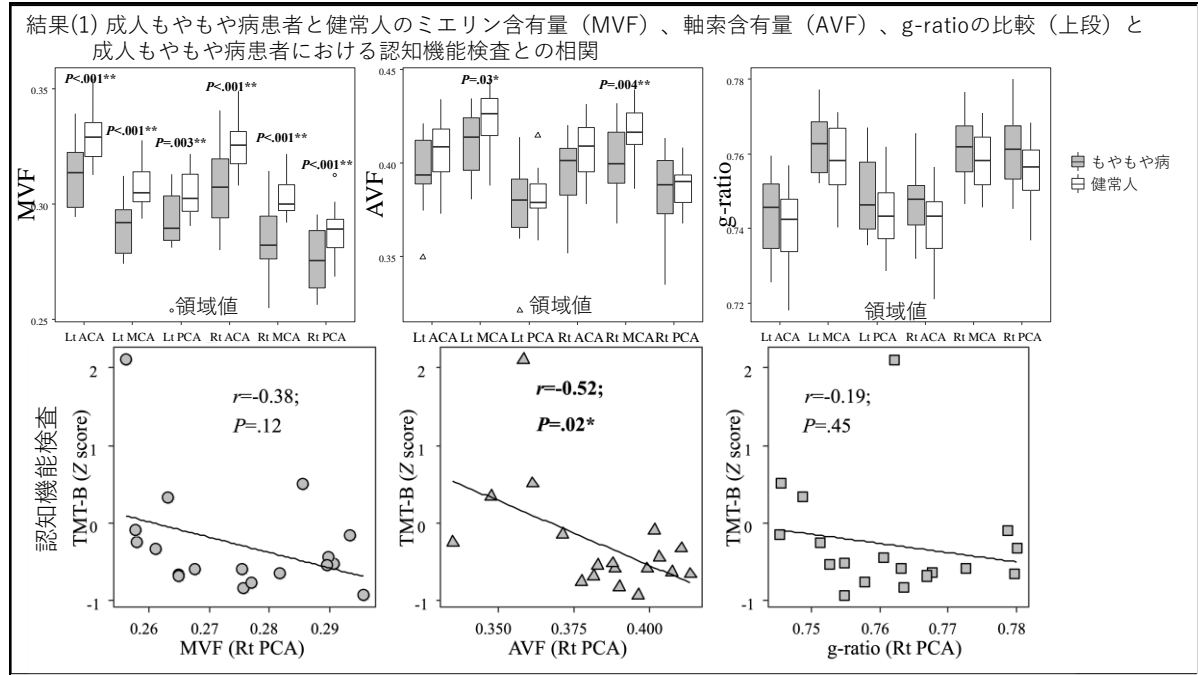
(1) 成人もやもや病患者のミエリンイメージング

18名の成人もやもや病患者と18名の健常人（患者と年齢性別が合致）を検討したところ、下図のように、ミエリン含有量（MVF）、g-ratioの上昇を認め、軸索含有量（AVF）の低下が目立たない患者も少数存在した。ミエリン含有量（MVF）、軸索含有量（AVF）いずれも低下し、g-ratioの低下が目立たない患者がより多く存在した。全患者と健常人を比較すると、ミエリン含有量（MVF）はもやもや病患者で統計学的有意に低下し、軸索含有量（AVF）も一部の領域では低下していた。G-ratioは、値自体は健常人よりもやもや病で高い傾向にあったが、統計学的有意ではなかった。

図：20代のもやもや病患者。
右半球脳血流低下に対し脳血管再建術をうけ1年経過したが、**認知機能障害**※を認める。
※WAISの作動記憶指数67：一般平均の基準範囲（2SD）以下

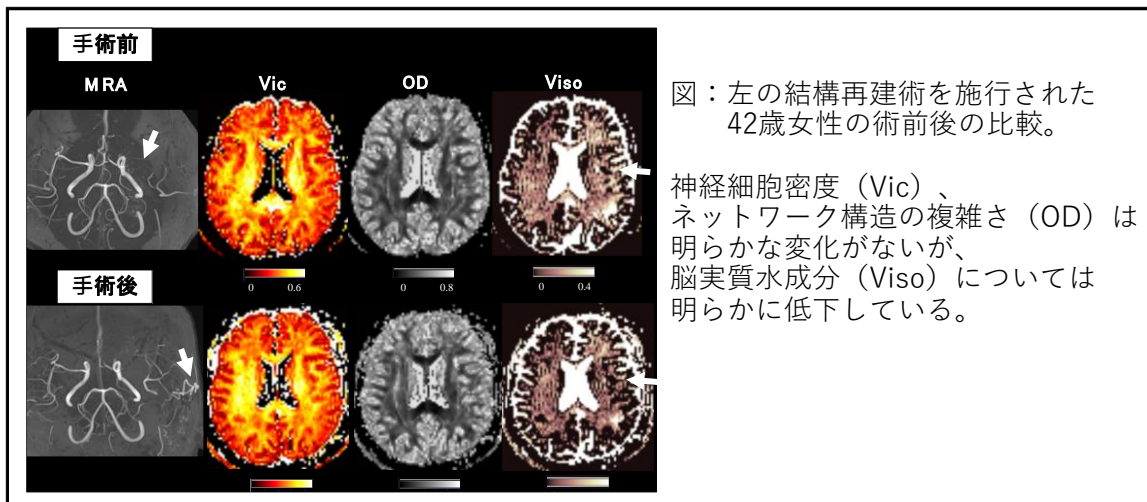
通常MRI画像（左上：FLAIR）では脳病変は認めず、右半球の脳血流低下は消失（右上：ASL-CBF）。

拡散MRI単独では神経細胞障害は明らかでないが、ミエリンイメージングと拡散MRIを併用すると、右半球の**ミエリン含有量（左下：MVF）低下**、**g-ratio（右下）のわずかな上昇**を認めた。



この研究成果は米国神経放射線学会の学術誌である American Journal of Neuroradiology に掲載され (Hara et al 2020, <https://www.doi.org/10.3174/ajnr.A6708>)、掲載号の編集者が選ぶ注目論文 (Editor's choice) となった。また、公式ポドキャスト (Podcast) でも、「ミエリン障害についてわかりやすく示した非常に良い論文」として紹介され、世界的な注目を集めた。

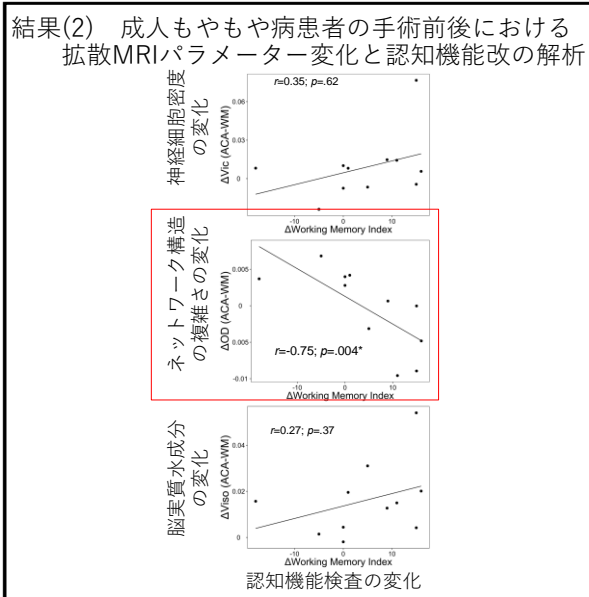
(2) 成人もやもや病患者のミエリンイメージングと拡散 MRI
13名の患者が手術前後に研究に参加した。ミエリンイメージングで得られるミエリン含有量（MVF）、軸索含有量（AVF）、g-ratioについては手術前後に明らかな有意差が得られなかったが、これには研究期間中に撮像装置の更新が必要であったことが影響していると予想された。このため撮像装置更新後からの症例を再度蓄積していき、症例数増加後に再解析することとした。
拡散MRIで得られる神経細胞密度 (Vic)、ネットワーク構造の複雑さ (OD)、脳実質水成分 (Viso) の手術前後の変化を検討したところ、神経細胞密度 (Vic)、ネットワーク構造の複雑さ (OD) は明らかな変化がみられなかったが、脳実質水成分 (Viso) については明らかに低下した。また、



図：左の結構再建術を施行された42歳女性の術前後の比較。

神経細胞密度 (Vic)、ネットワーク構造の複雑さ (OD) は明らかな変化がないが、脳実質水成分 (Viso) については明らかに低下している。

手術後の認知機能検査の点数改善は、ネットワーク構造の複雑さ (OD) の変化と相関していた。



この研究成果は日本磁気共鳴医学会の学術誌である Magnetic Resonance in Medical Sciences に掲載された (Hara et al. 2023, <https://www.doi.org/10.2463/mrms.mp.2022-0146>)。

なお、なぜ脳実質水成分 (Viso) が手術前に上昇しており、その後低下するのかに関しての病態機序は不明のままである。この点は新たな研究計画を立案し、検討継続していくこととした。

(3) 小児もやもや病患者のミエリンイメージング、拡散MRI
 新型コロナウイルス感染症のパンデミックの影響により、研究対象のリクルートは、とくに健常児においてきわめて困難となった。パンデミック前とパンデミック鎮下後に患者 12 名 (うち 3 名が手術前後に参加)、健常児 6 名が研究に参加した。対象者が少ないこともあるが、もやもや病健常児と比較して有意な差はみられなかった。そもそも小児は年齢による差異が成人以上に大きいため、今後も症例蓄積し、検討していくことが必要と考えた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 Hara, S. Hori, M. Hagiwara, A. Tsurushima, Y. Tanaka, Y. Maehara, T. Aoki, S. Nariai, T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Myelin and Axonal Damage in Normal-Appearing White Matter in Patients with Moyamoya Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1618-1624
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3174/ajnr.A6708.	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 Hara Shoko, Hori Masaaki, Kamagata Koji, Andica Christina, Inaji Motoki, Tanaka Yoji, Aoki Shigeki, Nariai Tadashi, Maehara Taketoshi	4. 巻 epub
2. 論文標題 Increased Parenchymal Free Water May Be Decreased by Revascularization Surgery in Patients with Moyamoya Disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 epub
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/mrms.mp.2022-0146	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 原祥子, 菊田潤子, 高林海斗, 鎌形 康司, 田中洋次, 成相直, 堀正明, 田岡俊昭, 長縄慎二, 青木茂樹, 前原健寿
2. 発表標題 ALPS indexを用いたもやもや病患者におけるGlymphatic system評価の試み
3. 学会等名 第51回日本神経放射線学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shoko Hara, Masaaki Hori, Yoji Tanaka, Taketoshi Maehara, Shigeki Aoki, Tadashi Nariai
2. 発表標題 Longitudinal analysis revealed increased parenchymal free water may be relieved by revascularization surgery in patients with moyamoya disease
3. 学会等名 the 2021 ISMRM & SMRT Annual Meeting, An Online Experience (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原祥子, 堀正明, 田中洋次, 前原健寿, 青木茂樹, 成相直
2. 発表標題 もやもや病の血行再建術後にみられる拡散MRI信号変化は水成分減少に由来する
3. 学会等名 第50回日本神経放射線学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原祥子, 堀正明, 田中洋次, 前原健寿, 青木茂樹, 成相直
2. 発表標題 もやもや病患者における血行再建術後の脳微細構造と認知機能の変化
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shoko Hara
2. 発表標題 Disrupted cerebral microstructural integrity revealed by diffusion MRI in adult moyamoya disease
3. 学会等名 ICMRI 2022 (10th International Congress on MRI) & 27th Annual Scientific Meeting of KSMRM (the Korean Society of Magnetic Resonance in Medicine) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shoko Hara, Junko Kikuta, Kaito Takabayashi, Koji Kamagata, Shihori Hayashi, Motoki Inaji, Yoji Tanaka, Masaaki Hori, Kenji Ishii, Tadashi Nariai, Toshiaki Taoka, Shinji Naganawa, Shigeki Aoki, Taketoshi Maehara
2. 発表標題 Glymphatic system activity may be disrupted in moyamoya disease: the diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) study
3. 学会等名 ICMRI 2022 (10th International Congress on MRI) & 27th Annual Scientific Meeting of KSMRM (the Korean Society of Magnetic Resonance in Medicine) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 もやもや病にGlymphatic system機能不全は存在するか？ - DTI-ALPS indexによる評価-
2. 発表標題 原祥子, 菊田潤子, 高林海斗, 鎌形 康司, 稲次基希, 田中洋次, 石井賢二, 田岡俊昭, 長縄慎二, 青木茂樹, 前原健寿
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>もやもや病患者の白質におけるミエリン・軸索障害 https://www.usaco.co.jp/article/detail.html?itemid=1311&dispmd=610&fbclid=IwAR0792N0yPL-0M30Lt-jvli0zXu8gwwvUNMDGSQuVJrak8MADwRkpjz6U_0</p> <p>東京医科歯科大学 脳神経外科 facebook【論文発表】 https://www.facebook.com/tmdu.nsr/posts/2804810046397078</p> <p>東京医科歯科大学 脳神経外科 facebook【学会発表】【受賞】【速報】 https://www.facebook.com/photo?fbid=522941376499029&set=a.518425400283960&locale=ja_JP</p>

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

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