

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号： 1 3 3 0 1

研究種目： 奨励研究

研究期間： 2022 ~ 2022

課題番号： 2 2 H 0 4 3 7 6

研究課題名 揺動MRIによる睡眠時グリンファティックシステム活性度解析法の開発

研究代表者

岡本 里穂 (Okamoto, Riho)

金沢大学・附属病院・診療放射線技師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000 円

研究成果の概要：磁気共鳴画像診断装置（MRI）を使用して非侵襲的にヒトの脳におけるグリンファティックシステムをモニタリングできる画像解析法の開発を目的とし、睡眠時のグリンファティックシステムの活性度を評価可能か検討した。特に脳の記憶や空間学習能力に関わるとされる海馬領域において、睡眠時の水分子揺動が増加していた。本研究によって、揺動MRI（申請者等の独自手法）を使用して水分子のダイナミックな動きを解析・評価することによってグリンファティックシステムの活性度を評価するための情報を取得可能なことが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、アルツハイマー病の一因とされる脳内に蓄積された代謝物が、脳脊髄液循環系の“グリンファティックシステム”によって排泄されるダイナミックな動きの様子を、非侵襲的にヒトの脳において評価した。今回、揺動MRIを使用して水分子のダイナミックな動きを解析することでグリンファティックシステムの活性度を評価するための情報を取得できる可能性があり、海馬領域においても評価できることが示唆された。この研究が進むことによってグリンファティックシステムの機序と特性が解明されれば、睡眠とアルツハイマー病との因果関係をはじめ、グリンファティックシステムが関与するとされる病態の解明や疾患の診断・予防に役立つ。

研究分野： 生体機能イメージング

キーワード： 磁気共鳴画像診断装置（MRI） グリンファティックシステム アルツハイマー病 水分子揺動解析

1. 研究の目的

脳の神経活動に伴ってアミロイドβタンパク質(Aβ)やタウタンパク質が生成されるが、これらの代謝物の脳内への蓄積がアルツハイマー病の一因とされている。脳内に蓄積された代謝物は、グリンファティックシステムによっても排泄されると言われている^{1,2)}。さらにマウスの脳において、睡眠時の脳内間質腔は覚醒時の約1.6倍に拡大してグリンファティックシステムによるAβの排泄速度が増加する³⁾など、グリンファティックシステムは睡眠にも大きく影響を受けるとされている。しかし、これらの報告は侵襲的な方法による動物実験がほとんどであり、ヒトの脳においては未解明な部分が多い。そこで本研究は、磁気共鳴画像診断装置(MRI)を使用し、非侵襲的にヒトの脳におけるグリンファティックシステムをモニタリングできる画像解析法の開発を目的として、MRIによって睡眠時のグリンファティックシステムの活性度を評価可能か検討し、特に脳の記憶や空間学習能力に関わるとされる海馬領域において評価した。

2. 研究成果

研究方法

健康成人男性(7名)において検討した。まず、被験者にMRI装置内で入眠してもらい、脳波、心拍数、呼吸数、眼球運動を参考にしながら、ノンレム睡眠の状態(ステージ1または2)を確認した。脳波測定は、MRI対応脳波計を使用した。心拍数と呼吸数の記録はMRI装置内臓の同期撮像機能を使用し、眼球運動を記録する場合はハイビジョンビデオカメラを使用した。

ECG-triggered single-shot diffusion EPIを使用し、遅延時間をR波から30msごとに等間隔に設定して1心周期あたり33~44時相の脳の見かけの拡散係数(ADC)を取得した。

次にADC画像の海馬領域に関心領域を設定し、各時相のADCを測定した。関心領域を設定する際、パーシャルボリューム効果により他の領域が含まれないように留意した。そして、心周期におけるADCの最大値(ADC_{max})および最小値(ADC_{min})から、式(1)を使用して心周期のADCの最大変化量であるADC変化率を算出した。

$$\text{ADC変化率} = (\text{ADC}_{\text{max}} - \text{ADC}_{\text{min}}) / \text{ADC}_{\text{min}} \quad (1)$$

MRIの撮像はノンレム睡眠時(ステージ1または2)、覚醒時の順で行い、海馬領域の睡眠時と覚醒時のADC_{max}、ADC_{min}およびADC変化率を比較検討した。

なお、本研究は金沢大学医学倫理委員会の承認を得ており、全被験者に対し研究の詳細な説明の後に同意を得た場合にのみ施行した。

研究結果と考察

MRIで測定した心周期中のADC変化において、海馬領域の睡眠時のADC_{max}は覚醒時と比較して有意に増加した。一方、睡眠時と覚醒時において海馬の心周期中のADC変化率(水分子揺動の度合い)に有意差は認められなかった。

睡眠時の海馬領域のADC_{max}が覚醒時と比較して有意に増加したことは、睡眠時の脳実質における水分子揺動の増加を示している。先行研究において、ADC_{max}は脳血流の影響を受けることが明らかになっているが^{4,5)}、浅いノンレム睡眠時(ステージ1~2)の白質血流は覚醒時と変わらないという報告⁶⁾や、覚醒時と比較してノンレム睡眠時に全脳血流が低下するという報告⁶⁻⁸⁾もある。したがって、睡眠時におけるADC_{max}の増加は脳血流の変化によるものではなく、睡眠時の脳内間質腔の拡大による脳実質への脳脊髄液流入量の増加によって水分子揺動が増加したと考えられる。一方で睡眠時と覚醒時において海馬の心周期中のADC変化率(水分子揺動の度合い)に有意差は認められなかった。この原因として、睡眠時において海馬のADC_{min}も増加し、ADC_{min}で正規化されるADC変化率に影響したためと考える。

これらから、揺動MRIによってグリンファティックシステムの活性度を評価するための情報を取得できる可能性があり、海馬領域においても評価できることが示唆された。

【引用文献】

- 1) Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al., A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β. *Sci Transl Med*. 2012; 4: 147ra111.
- 2) Nedergaard M, Neuroscience. Garbage truck of the brain. *Science*. 2013; 340: 1529-30.
- 3) Xie L, Kang H, Xu Q, et al., Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013; 342: 373-7.
- 4) Kan H, Miyati T, Mase M, et al., Hemodynamic-independent analysis of water molecules

fluctuation in brain using MRI. *Med Imag & Infor Sci.* 2011; 28: 23-7.

- 5) Takatsuji M, Miyati T, Ohno N, et al., Self correction of blood flow effect for brain-fluctuation MRI. *Proc ISMRM.* 2014; 22: 6243.
- 6) Hiroki M, Uema T, Kajimura N, et al., Cerebral white matter blood flow is constant during human non-rapid eye movement sleep: a positron emission tomographic study. *J Appl Physiol* (1985). 2005; 98: 1846-54.
- 7) Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ, et al., Regional cerebral blood flow throughout the sleep-awake cycle. An H₂¹⁵O PET study. *Brain.* 1997; 120: 1173-97.
- 8) Kajimura N, Uchiyama M, Takayama Y, et al., Activity of midbrain reticular formation and neocortex during the progression of human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci.* 1999; 19: 10065-73.

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 宮地利明，大野直樹，岡本里穂，中川征哉，小林聡	4．巻 41
2．論文標題 多姿勢MRI（Gravity MRI）	5．発行年 2023年
3．雑誌名 日本医用画像工学会雑誌	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） なし	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------