

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32620
研究種目：研究活動スタート支援
研究期間：2022～2023
課題番号：22K20896
研究課題名（和文）Synthetic MRI・定量MRIによる多発性硬化症の病変解析と脳神経構造変化の縦断的検討

研究課題名（英文）Analysis of Lesions and Longitudinal Study of Structural Changes in Multiple Sclerosis Using Synthetic and Quantitative MRI

研究代表者
仲谷 元（Nakaya, Moto）
順天堂大学・医学部・非常勤助手

研究者番号：70965110
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、3D synthetic MRIを用いて多発性硬化症の病変解析と脳神経構造変化の縦断的検討を行った。Synthetic MRIのミエリンマップと他のミエリン画像との比較、多発性硬化症における脳室周囲勾配のミエリン量の評価や他疾患との比較、再発寛解型および二次進行型多発性硬化症の縦断的解析を行い、病態解明と診断判定に有用な知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、3D synthetic MRIを用いて多発性硬化症の病変解析と脳神経構造変化の縦断的検討を行った。その結果、ミエリンマップと他のミエリン画像との比較で、synthetic MRIのミエリンマップの有用性や多発性硬化症における脳室周囲勾配のミエリン量の評価が有用であることがわかった。本研究の学術的意義は、synthetic MRIによる多発性硬化症の病態解明に新たな手法を提示した点にある。社会的意義としては、本研究の成果が多発性硬化症の診断・治療の発展に寄与することが期待される点にある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we performed lesion analysis and longitudinal examination of brain structure changes in multiple sclerosis using 3D synthetic MRI. We compared myelin maps from synthetic MRI with other myelin imaging techniques, evaluated periventricular myelin gradients in MS, and conducted longitudinal analyses in relapsing-remitting and secondary progressive MS. The results showed: 1) Strong correlations between myelin volume fraction and inhomogeneous magnetization transfer, indicating they measure different aspects of myelin. 2) Periventricular myelin loss gradients in MS correlate with clinical severity. 3) Longitudinal changes in myelin and axonal damage can be assessed with synthetic MRI, potentially serving as imaging biomarkers for diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in MS. These findings provide valuable insights into MS pathology and establish the utility of synthetic MRI for elucidating disease mechanisms and clinical management.

研究分野：放射線科学

キーワード：多発性硬化症 Synthetic MRI ミエリン

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症は中枢神経系の炎症性脱髄疾患であり、再発と寛解を繰り返しながら身体障害が蓄積していく難治性疾患である。病理学的には炎症細胞浸潤と脱髄が特徴であるが、軸索障害も早期から生じており、不可逆的な組織障害の原因となっている。多発性硬化症の病態解明や治療効果判定のために、磁気共鳴画像法(MRI)が広く用いられている。

従来のMRIでは、T1強調画像、T2強調画像、FLAIR画像、ガドリニウム造影T1強調画像など、複数のコントラストの撮像が必要であり、撮像時間が長くなるという問題点があった。近年開発されたSynthetic MRIは、1回の撮像で得られたT1、T2、プロトン密度の定量値から任意のコントラスト強調画像を合成することが可能であり、多発性硬化症の診断に有用である可能性が示唆されている。

しかしながら、Synthetic MRIによる多発性硬化症の評価は十分に確立されておらず、従来法との比較や、再発寛解型および二次進行型多発性硬化症における経時的变化の検討が必要である。また、3次元撮像によるSynthetic MRIの有用性についても明らかではない。

以上の背景から、本研究では3D Synthetic MRIを用いて、多発性硬化症の病変分布や脳室周囲病変の評価を行い、病態解明の有用性を明らかにすることを目的とした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、3D synthetic MRIを用いて多発性硬化症の病変解析と脳神経構造変化の縦断的検討を行うことである。具体的には以下の3点を明らかにすることを目的とする。

(1) MRIによる脳内のミエリン測定は、加齢性変化のみならず、変性疾患や脱髄疾患の評価にも重要である。SyMRIが開発されたことにより、ボクセル内のミエリン体積分率、得られた定量値に基づいた合成画像の作成が可能となり、これらの画像を別々に取得することが不要となった。これまでいくつかのミエリンイメージング同士の比較は行われているが、Synthetic MRIによるミエリンイメージングとして最近利用可能になった3D-QALASを用いたミエリンマップと他のミエリン画像との比較はいまだなされていない。そこで、3D synthetic MRIのミエリンマップと、ミエリンへの特異度が高いとされる inhomogeneous magnetization transfer imaging (ihMT) や myelin water fraction (MWF) の相関を調べる。

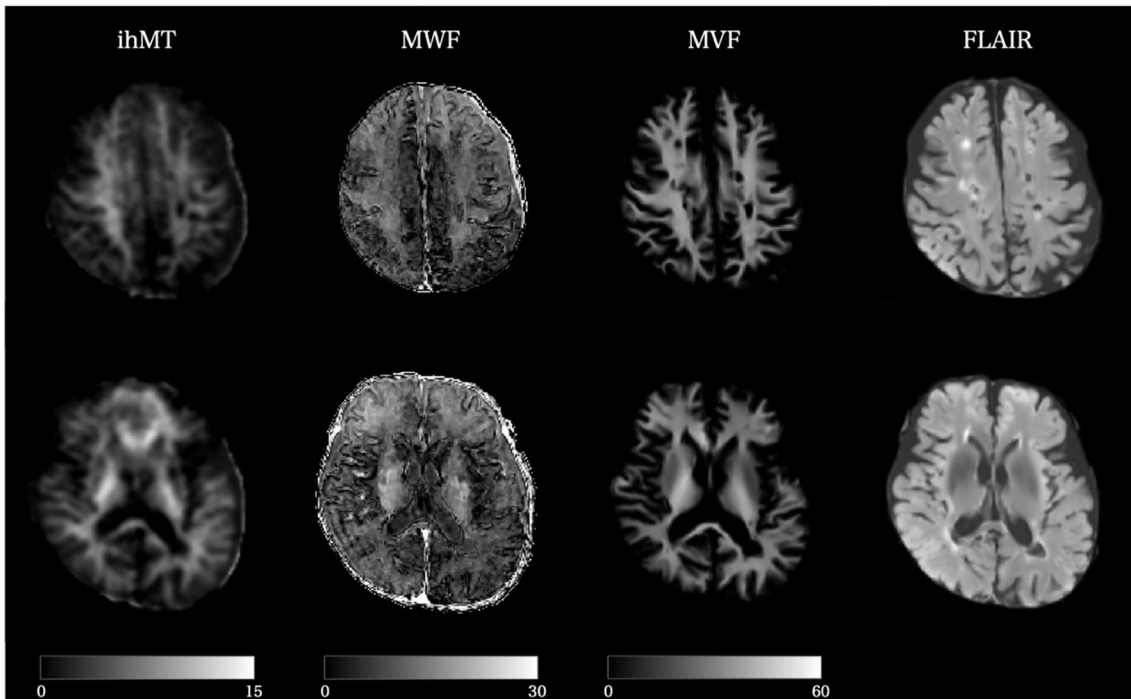
(2) 多発性硬化症では脳表から進行する炎症性変化のプロセスがあり、側脳室周囲白質の障害に脳室側優位の勾配があることが知られている。この勾配の程度を評価した periventricular gradient (PVG) map の有用性が示されているが、現在までは2Dの magnetization transfer ratio や T1 map など非特異的なイメージングでの評価しか報告されていない。そこで、よりミエリンに特異的な myelin volume fraction (MVF) map に加え、軸索に特異的な axion volume fraction (AVF) map、白質線維の軸索とミエリン直径に対する軸索の比をあらわす g-ratio map を用いて健常者、relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)、secondary progressive multiple sclerosis (SPMS)、さらに従来法MRIでは時に鑑別が難しい MOG antibody-associated disease (MOGAD)、Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) における脳室周囲勾配のミエリン量の評価を PVG map により行う。

(3) 再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) および二次進行型多発性硬化症 (SPMS) 患者に対して、3D synthetic MRI を用いた縦断的解析を行い、病態進行に伴う脳神経構造変化を明らかにする。これらの検討により、3D synthetic MRI の多発性硬化症への臨床応用の有用性を明らかにするとともに、多発性硬化症の病態解明と診断に寄与することを目指す。

3. 研究の方法

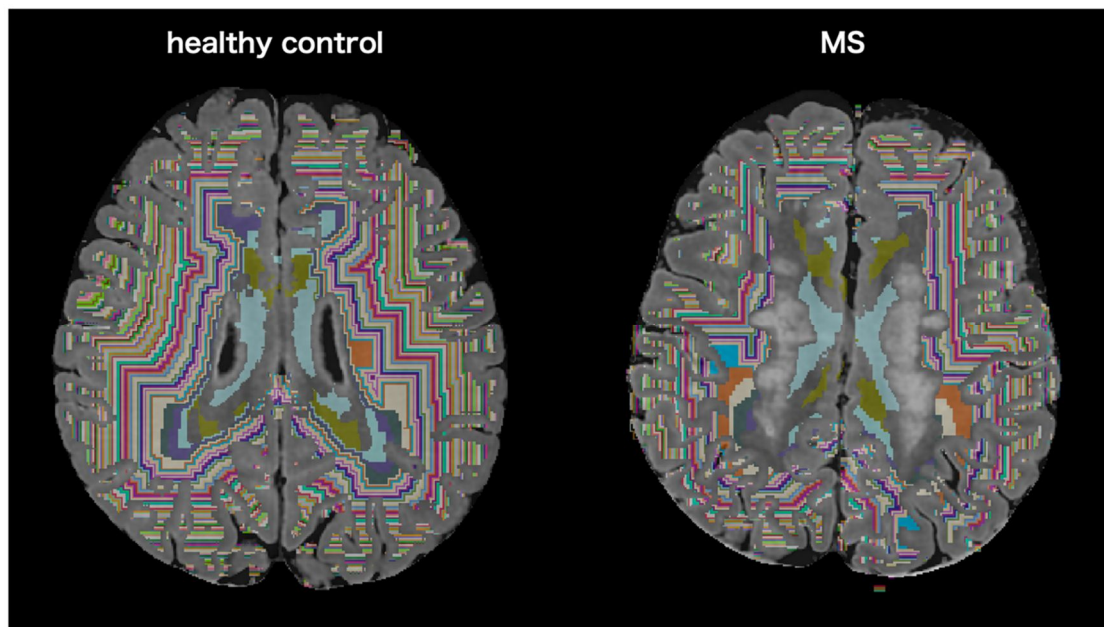
本研究では、以下の方法で3D synthetic MRIを用いた多発性硬化症の病変解析と脳神経構造変化の縦断的検討を行う。

(1) 健常者、多発性硬化症患者を対象とし、3-T MRI (Vantage Centurian, Canon Medical Systems) を用いて、Synthetic MRI、ihMT、MWFの撮像を行った。MWFは半卵円中心と基底核のレベルで5mmの厚さで画像を取得した。その他のマップは脳全体を撮像した。white matter (WM)、grey matter (GM) のROIとして、それぞれ JHU ICBM-DTI-81 WM labels atlas と AAL atlas を使用した。Spearman's correlation を用いて WM、subcortical GM、cortical GM のミエリン指標間の相関を調べた。



(2) 多発性硬化症における脳室周囲白質のミエリン量の評価

対象に対し 3-T MRI で Synthetic MRI および 2-shell DWI を撮像した。Synthetic MRI のデータから MVF を取得し、この MVF と DWI データから AVF、g-ratio を取得した。病変は Synthetic MRI の FLAIR から作成した ROI を用いた。同心円状の 1 ボクセル厚の脳室から大脳皮質に至る一連の Normal-appearing white matter (NAWM) バンドを取得、脳室から最初の 10 本の NAWM バンドについて、健常者、RRMS、SPMS についての MVF とその勾配を評価した。



(3) 多発性硬化症の縦断的解析

RRMS および SPMS 患者に対して、3D synthetic MRI を複数回撮像。

MVF map や拡散 MRI の縦断的变化を評価し、多発性硬化症の再燃の診断および経時的評価や治療効果判定におけるイメージングバイオマーカーとしての有用性を検討した。

4 . 研究成果

本研究では、3D synthetic MRI を用いて多発性硬化症の病変解析と脳神経構造変化の縦断的検討を行った。得られた主な研究成果は以下の通りである。

(1) 3D synthetic MRI の myelin volume fraction(MVF)と ihMT の間には強い相関が得られた

が、MWF と他のマップの相関はそれよりも低かった。SyMRI による MVF (Myelin 全体(dry myelin/myelin macromolecule + myelin water)に相当) と ihMT (Dry myelin/myelin macromolecule に相当) の比率は一定のため、これらの間には高い相関が見られたと考えられる。一方、MWF はボクセル内の水総量に対する髄鞘内の水成分(Myelin water)の割合のため、理論上はMVf や ihMT との関係は線形ではないため、実際の相関も低くなったものと考えられた。この傾向は健常者、多発性硬化症患者いずれも同様の傾向であった。

(2) 多発性硬化症患者における脳室周囲白質のミエリン量の勾配を MVF map を用いて評価した。健常者、再発寛解型多発性硬化症(RRMS)、二次進行型多発性硬化症(SPMS)を対象に解析を行った結果、多発性硬化症では脱髄の影響が脳室周辺でより大きく、その勾配は臨床的重症度と相関することが明らかとなった。

(3) RRMS および SPMS 患者に対して、3D synthetic MRI を用いた縦断的解析を行った。Myelin map や拡散 MRI の縦断的变化を評価した結果、多発性硬化症の再燃の診断および経時的評価や治療効果判定におけるイメージングバイオマーカーとしての有用である可能性が示唆された。

以上の研究成果から、3D synthetic MRI によるミエリンイメージングは、多発性硬化症の病態解明と診断・治療効果判定に有用であることが明らかとなった。本研究の成果は、多発性硬化症の画像診断の発展に寄与するものと期待される。

5. 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 Hagiwara Akifumi, Tomizawa Yuji, Hoshino Yasunobu, Yokoyama Kazumasa, Kamagata Koji, Sekine Towa, Takabayashi Kaito, Nakaya Moto, Maekawa Tomoko, Akashi Toshiaki, Wada Akihiko, Taoka Toshiaki, Naganawa Shinji, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 45
2. 論文標題 Glymphatic System Dysfunction in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Immunoglobulin G Antibody-Associated Disorders: Association with Clinical Disability	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 66～71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3174/ajnr.A8066	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3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 仲谷 元, 萩原 彰文, 尾崎正則, 草原博志, 藤田 翔平, アンディカ クリスティナ, 鎌形 康司, 堀 正明, 和田 昭彦, 阿部 修, 青木 茂樹
2. 発表標題 ミエリン測定法：ボランティアを対象とした各種イメージング手法の比較と相関解析
3. 学会等名 第52回日本神経放射線学会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Moto Nakaya, Akifumi Hagiwara, Masanori Ozaki, Hiroshi Kusahara, Yasunobu Hoshino, Yuji Tomizawa, Kazumasa Yokoyama, Shohei Fujita, Christina Andica, Koji Kamagata, Masaaki Hori, Akihiko Wada, Nobutaka Hattori, Shigeki Aoki
2. 発表標題 Myelin Measurement: Comparison Between Simultaneous Relaxometry, Inhomogeneous Magnetization Transfer Imaging, and Myelin Water Fraction
3. 学会等名 2023 International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM (国際学会))
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮地 真由, 富沢 雄二, 星野 泰延, コッス ダビデ, 萩原 彰文, 鎌形 康司, 関根 永久, 高林 海斗, 田岡 俊昭, 仲谷 元, 横山 和正, 長縄 慎二, 青木 茂樹, 服部 信孝
2. 発表標題 MOGADのGlymphatic systemのDTI-ALPSを用いた解析
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 宮地 真由 富沢 雄二 星野 泰延 コッス・ダビデ 萩原 彰文 鎌形 康司 関根 永久 高林 海斗 田岡 俊昭 仲谷 元 横山 和正 長縄 慎二 青木 茂樹 服部 信孝	4. 発行年 2023年
2. 出版社 臨床神経学	5. 総ページ数 275
3. 書名 MOGADのGlymphatic systemのDTI-ALPSを用いた解析	

1. 著者名 仲谷元	4. 発行年 2024年
2. 出版社 Gakken	5. 総ページ数 936
3. 書名 小児神経の画像診断 改訂第2版: 脳脊髄から頭頸部・骨軟部まで	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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