

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：24303  
研究種目：基盤研究(C)  
研究期間：2012～2014  
課題番号：24591302  
研究課題名(和文) q space imaging の認知症への臨床応用

研究課題名(英文) Clinical application of q space imaging

## 研究代表者

牧野 雅弘 (Makino, Masahiro)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・その他

研究者番号：80271162

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：MRI拡散強調画像の一つであるq-space imaging (QI) を用いて遺伝性脳血管性障害CADASILをQIで評価し、QIの臨床応用の可能性を検討した。対象はCADASIL患者6名と正常者5名。1.5TMRI装置を用いてQI用に拡散強調画像をsingle-shot echo-planar法で撮像した。ROI解析では正常者とCADASILでは大脳白質の全部位で有意差を認めた。CADASILのQIでは白質病変、特に前頭葉白質のMD上昇を認めた。QIは従来の拡散強調画像よりも有用で血管性認知症における白質病変の質的評価が行える可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Q-Space imaging is a novel magnetic resonance technique that enables the assessment of ultrastructural changes of white matter. We hypothesized that this technique would facilitate the assessment of vascular dementia, such as cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Six CADASIL patients were studied. Q-Space imaging was performed using a single shot, echo-planar imaging technique. Both q-space imaging and ADC maps depicted progressive neuronal damage. Early neuronal damage was especially well depicted using q-space imaging, with preferential involvement of the frontal lobes and central gray matters. Visual assessment of images revealed a trend for occipital lobe sparing, especially on q-space imaging. Q-Space imaging demonstrated early neuronal damage in CADASIL. Since this method appears to be sensitive to early neuronal damage, it could conceivably aid in evaluating vascular dementia.

研究分野：脳血管障害

キーワード：MRI q space imaging CADASIL 脳血管性認知症

### 1. 研究開始当初の背景

MRI で描出される大脳白質病変は、病理学的に脳小血管病変を基盤として無症候性に進行し、脳血管性認知症発症につながる。疫学データ・画像検査・病理検査から、また遺伝性脳小血管病である Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leuko-encephalopathy (CADASIL) における臨床経過から明らかにされてきた。一方アルツハイマー病でも MRI においてしばしば大脳白質病変を合併することが指摘され、その成因としてアルツハイマー病進行に伴う軸索変性、合併する脳小血管病変により虚血性変化などが指摘されているが、その詳細は明らかでない。その理由として現在の MRI 装置による FLAIR 画像では白質の障害を鋭敏に検出するが、様々な原因で生じる白質病変の質的評価が困難である点が多い。

山田らは MRI 拡散強調画像の手法の一つで、細孔材料の非破壊検査に使われる q-space imaging を用いて人体への応用を試みてきた。q-space imaging は細孔材料の内腔に満たされた水の拡散能を測定することで材料の直径を非侵襲的に計測する方法で、人体での研究はまだ端緒にすぎない。しかしこれまで白質病変の質的評価法として臨床応用されている拡散強調画像を用いたテンソル法よりも、山田らの開発した q-space imaging は正常者の大脳及び大脳白質を詳細に描出分離できる特徴を有する。

### 2. 研究の目的

本研究ではこの知見を元に、まず遺伝性小血管病のモデルとなる CADASIL で q space imaging の臨床応用を検討し、他の認知症患者でも q space imaging が臨床応用できるかを明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

対象は CADASIL 患者 6 名 (平均年齢 55 歳) と正常者 5 名 (平均年齢 41 歳)。臨床的背景は表 1 に示す。

方法は Philips 社製 1.5TMRI 装置を用いて QI 用に拡散強調画像を single-shot echo-planar (EPI) 法 [repetition time (TR)/echo time (TE) = 6000/173 ms], 128 x 128 matrix で撮像した。b 値を 10,000 s/mm<sup>2</sup> までの 10 段階で、3-mm 幅 gap なしで撮像した。QI は 1 スライス当たり 136 画像を 25 分で得た。QI は pixel 毎に mean displacement (MD) を算出し、最小 MD, ADC, FA, radial diffusivity (RD) 像を作成すると共に ROI 解析で定量的評価を行った。

### 4. 研究成果

正常者の MD 像では白質と皮質をより良く弁別が可能であった。CADASIL の QI では白質病変、特に前頭葉白質の MD 上昇を認めたが、皮質白質の U 線維と後頭葉では上昇を認めなかった。(図 1)

ROI 解析では正常者と CADASIL では大脳白質の全部位、特に前頭葉と側頭葉で、有意差を認めた(前頭葉 C 群 0.21/V 群 0.36, 側頭葉 C 群 0.27/V 群 0.38)。一方 ADC と RD での評価では後頭葉の有意差は認めなかった。(図 2)

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- 1 Yamada K, Sakai K, Akazawa K, Sugimoto N, Nakagawa M, Mizuno T. Detection of early neuronal damage in CADASIL patients by q-space MR imaging. *Neuroradiology*. 2013 Feb;55(3):283-90. (査読あり)
- 2 水野敏樹. CADASIL の診断と治療

- Brain & Nerve 65: 811-823, 2013  
(査読なし)
- 3 Tamura A, Kasai T, Akazawa K, Nagakane Y, Yoshida T, Fujiwara Y, Kuriyama N, Yamada K, Mizuno T, Nakagawa M. Long insular artery infarction: characteristics of a previously unrecognized entity (IF=3.167) Am J Neuroradiol 35:466-471, 2014 (査読有)
- 4 渡邊明子, 水野敏樹. 脳卒中と遺伝子 Update CADASIL. 分子脳血管病, 13 巻 2 号, 175-178, 2014. (査読なし)

[学会発表] (計 2 件)

1. Q space imaging による CADASIL の解析

水野敏樹 山田 恵 酒井晃二 富井康宏  
牧野雅弘 中川正法

第 37 回日本脳卒中学会総会 福岡

2012. 4. 26-28

2. CADASIL における活性化血小板マーカーの検討

水野 敏樹, 安池 博美, 濱野 愛, 水田 依久子, 森井 芙貴子, 渡邊 明子, 藤並 潤, 近藤 正樹, 松野 浩之, 中川 正法

第 38 回日本脳卒中学会 東京

2013. 3. 21-23

3. 水野敏樹. 遺伝性血管性認知症からみた認知症の分子機構シンポジウム 3. 第 33 回日本認知症学会学術集会. 2014 年 11 月 29 日. 横浜.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

牧野 雅弘 (Makino Masahiro)  
京都府立医科大学・大学院医学研究科・客員講師

研究者番号: 80271612

(2) 研究分担者

水野 敏樹 (Mizuno Toshiki)  
京都府立医科大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号: 30264782

山田 恵 (Yamada Kei)

京都府立医科大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号: 80315960

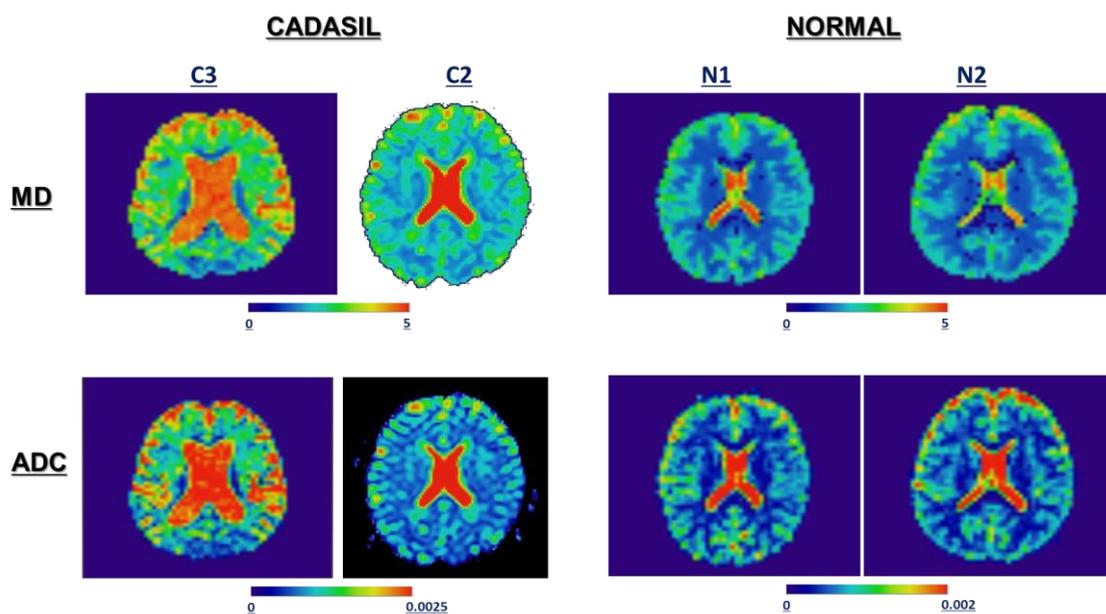
近藤 正樹 (Kondo Masaki)

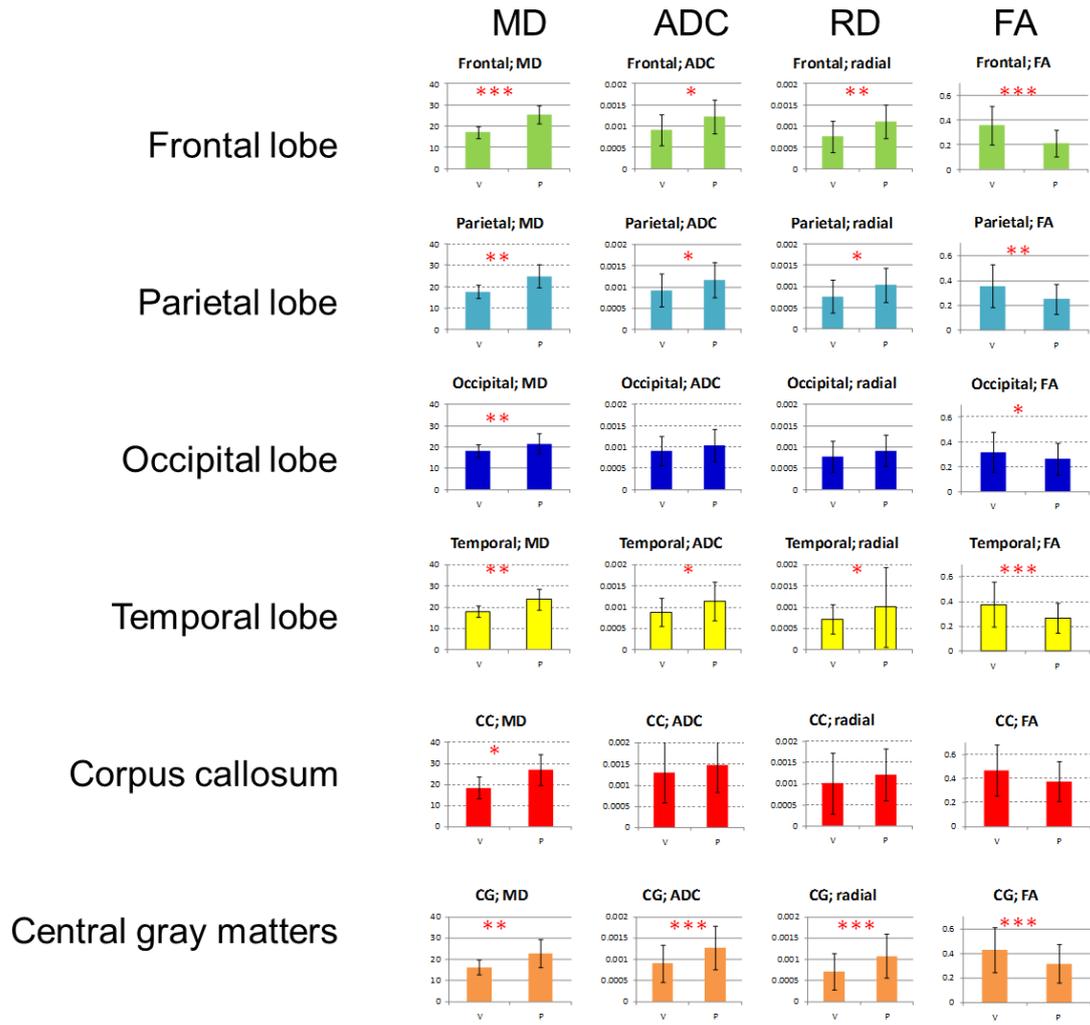
京都府立医科大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号: 20315964

表 1

case	age	Gender	Notch3 変異	MMSE	Modified Scale	Rankin
1	43	Female	R332C	20	3	
2	46	Female	R141C	29	0	
3	75	Male	R141C	22	3	
4	61	Male	R141C	24	2	
5	47	Male	Exon1 欠失	22	2	
6	48	Male	R141C	29	1	

図 1





\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.005$ , \*\*\*:  $p < 0.0005$