

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860971

研究課題名(和文) 緑内障の客観的早期診断法の開発に向けて～脳MRIはバイオマーカーとなり得るか？

研究課題名(英文) Examining feasibility of brain MRI as an objective diagnostic biomarker for glaucoma

研究代表者

舘脇 康子 (Tatewaki, Yasuko)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：40722202

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は緑内障患者と健常対照群の計約100人を対照とする前向き縦断研究である。横断データを対象にMRIの解剖学的3D-T1強調画像を用いて、緑内障の視野欠損の重症度指標の一つであるMD(Mean Deviation)との相関のある脳領域を重回帰分析で明らかにし、「緑内障マップ」を作成した。この結果は特定脳領域の灰白質体積が緑内障の進行度を示す有用な指標となり得ることを示す。緑内障の視野欠損は自覚しがたい周辺部から生じることが多く、診断と治療の遅れにつながる。脳ドックMRIなどで「緑内障領域」の灰白質体積減少を統計学的に検出して緑内障を早期から拾い上げられる可能性があり、臨床応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：We have been conducted longitudinal data acquisition and have analyzed cross-sectional data including mainly anatomical 3D-T1WI images and clinical visual field information, MD(mean deviation). Voxel-based regressing analysis with SPM12(Statistical Parametric Mapping software 12) revealed that gray matter volume of the specific region in primary visual cortex could correspond to the degree of glaucoma-related visual field loss. Patients with glaucoma are often unaware of their visual field loss because that glaucoma-related visual sensitivity loss starts from periphery of visual field. Our results could be of clinical use for picking up asymptomatic glaucoma by detecting specific atrophy via brain MRI medical checkup.

研究分野：脳画像研究

キーワード：脳MRI 客観的評価 緑内障

1. 研究開始当初の背景

近年、個々の異なる形態を持った脳 MRI 画像を「標準脳」という単一のテンプレートに合わせ込み、脳の同一の構造が同じ座標になるように変形する「標準化」という画像解析法が、脳科学の分野を中心に行われている。標準化手法を使うことで、異なる多数の被験者の脳 MRI 画像を細かいボクセル毎に全脳性に統計解析することができるようになり (voxel based analysis:VBA)、脳 MRI 画像は普遍性と客観性、定量性とを兼ね備えたバイオマーカーのひとつとなった。

緑内障は網膜神経節細胞の脱落による進行性の視野異常を臨床的特徴とする、失明原因第一位の疾患である。緑内障に伴う視野異常は QOL に直結するため、その制圧は現在の超高齢化社会において重要な課題である。

従来より緑内障の診断や病期判定は主に視野検査で行われ、MRI 検査は、頭蓋内病変を除外するための位置づけでしかなかった。しかし、緑内障により網膜だけではなく脳内視路にも広く障害が起こることが剖検で明らかになり (Gupta, Br J Ophthalmol 2006)、脳 MRI を用いて緑内障における脳視路変性を検出する試みが行われ始めている。しかし、これまでの報告は散発的な小規模の横断研究に留まり、脳 MRI 画像の緑内障診断のバイオマーカーとしての地位は確立されていない。

申請者らは、正常眼圧開放隅角緑内障患者 25 名を対象に脳 MRI 画像を取得し、緑内障患者の視神経の MRI パラメータが疾患重症度と強く相関し、疾患重症度を反映した有力なバイオマーカーであることを報告した (Omodaka, Clin Exp Ophthalmol 2013)。さらに、申請者らは緑内障群と健常群の脳 MRI 画像を、新たな画像解析手法である Voxel-Based Morphometry (VBM) を用いて検討を行い、緑内障群で中枢視路の一次視覚野に有意な灰白質体積の減少が生じることを確認した。また、灰白質萎縮と臨床重症度との相関性から、視野検査で緑内障を検出する前の疾患早期段階から、一次視覚野の萎縮が生じている可能性が示唆された。緑内障では、視野検査で異常を検出するまでに、既に網膜神経節細胞の半数が変性していることが分かっているが、我々の検討からは、脳中枢視路の変性も網膜神経節細胞の変性と同期して早期から始まっていることが推察され、脳 MRI 画像が視野検査よりも早期段階で緑内障を診断できるバイオマーカーとなると考えられる。

BDNF (brain derived neurotrophic factor: 脳由来神経栄養因子) は、網膜神経節細胞の最も重要な神経栄養因子であり、BDNF のタンパク質配列中のバリン (Val) をメチオニン (Met) に置換する SNP (Single Nucleotide Polymorphism: 一塩基多型) の遺伝子変異を持つ群では BDNF の分泌能が低いことが分かっている。BDNF は神経変性疾患であるアル

ツハイマー病患者で低く、脳神経変性との強い関連性が示唆されている。近年、緑内障とアルツハイマー病との類似点が多いことがトピックであり、緑内障患者でも血清 BDNF が低下していることが報告された。しかし、BDNF と緑内障の重症度や脳神経変性との関係を調べた報告はなく、緑内障の臨床的バイオマーカーとしての BDNF の役割は未だ確立されていない。

2. 研究の目的

上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに、本研究は以下の三項目を目的とした。(1) 3 年間の縦断研究で脳 MRI から得られる客観的パラメータと緑内障疾患重症度との推移を追跡し、脳 MRI パラメータが緑内障の病勢を反映するバイオマーカーとして有用かを調べ、脳 MRI 画像の緑内障の早期診断や疾患予後予測因子としての役割を明らかにする。

(2) 緑内障患者群で縦断的に血清 BDNF 濃度と臨床重症度、脳 MRI で検出される脳視路変性の推移を調べ、BDNF 濃度と緑内障重症度、また脳視路変性との関係を明らかにする。

(3) BDNF 蛋白の SNP 多型群と多型のない群のそれぞれの緑内障患者群で、臨床重症度や脳 MRI パラメータ、血清 BDNF 値の経時推移に違いがあるかを調べ、BDNF 蛋白 SNP 多型の緑内障に対するリスク因子としての役割を明らかにする。

3. 研究の方法

H26 年 4 月以降に東北大学病院眼科を受診する、緑内障の視野異常を来す前段階から重度の視野異常を有する患者まで、広域の疾患重症度スペクトルにわたる約 80 人名の緑内障患者、および 20 人の健常被験者を対象とする前向き縦断観察研究。灰白質体積を定量的に評価するための解剖学的高精細 3D-T1 強調画像を含む脳 MRI 画像、眼圧、視野検査、OCT による網膜神経線維厚、眼底血流などを含む眼科臨床データ、血清 BDNF 蛋白濃度、心理検査による抑鬱、不安心理指標などの多角的データを約 12 ヶ月間隔で 3 回のタイムポイントで取得する。BDNF の遺伝子多型についてはデータ採取の初回にのみデータ取得を行う。

VBM による脳 MRI 画像解析: 緑内障群、健常群の各被験者の解剖学的 3D-T1 強調画像は、SPM (statistical parametric mapping) のソフトウェアで標準化を行い、各ボクセルが標準化された灰白質体積の情報を有する標準脳上のマップ (Tissue probability map) を作成する。

(1) 横断データ解析: 「緑内障マップの作成」ボクセル毎に全脳領域で統計検定 (患者群と健常群との群間比較または緑内障重症度との相関解析) を行い、緑内障疾患特異的に灰白質体積に変化のあるボクセルを抽出し、脳 MRI 上での「緑内障マップ」を作成する。

(2) 縦断データ解析：脳画像パラメータや血清 BDNF 蛋白濃度の緑内障の早期診断や予後予測因子としての役割を探索

脳 MRI 画像：「緑内障マップ」を関心領域として設定し、すべての脳 MRI 画像の縦断データから、関心領域内の灰白質体積を算出する。当該灰白質体積と臨床眼科指標との縦断的推移の関係を調べる。

BDNF 蛋白濃度：緑内障の各患者における血清 BDNF 濃度と、「緑内障マップ」で得られた関心領域内の灰白質体積との経時的推移の相関性を調べる。さらに、血清 BDNF 濃度と臨床重症度指標の推移との相関性も調べ、血清 BDNF 濃度の緑内障における臨床的バイオマーカーとしての役割を明らかにする。

BDNF 蛋白や SNP 多型の有無と緑内障進行速度との関係の調査：BDNF 蛋白の多寡や SNP 多型から緑内障患者を群に分け、3 年間の緑内障の臨床指標による疾患進行速度に違いがあるかを調べる。また、「緑内障マップ」から設定した関心領域内の灰白質体積の経時的推移に差があるかも調べ、BDNF 蛋白の SNP 多型と緑内障の神経変性との関係を解明する。

4. 研究成果

研究開始から研究補助期間終了時点までに、累計 231 人のデータ採取を行った。内訳は 1 回目被験者 100 人（緑内障群 72 人、健常群 28 人）、2 回目被験者 82 人（緑内障群 58 人、健常群 24 人）、3 回目被験者 49 人（緑内障群 26 人、健常群 23 人）である。予定していた全ての縦断データ収集が完遂していないため、研究補助期間終了後も継続的にデータ収集を行う。

これまでに、縦断データの 1 回目、2 回目のデータを対象として横断解析、検討を行った。以下に、主に MRI の画像を軸として検討成果を報告する。

(1) 解剖学的 3D-T1 強調画像：VBM の手法を用いて全脳領域を対象として、緑内障の視野欠損の重症度指標の一つである MD (Mean Deviation) との相関のある脳領域を重回帰分析で明らかにし、「緑内障マップ」を作成した。この結果から、統計学的に抽出された特定脳領域の灰白質体積が緑内障の進行度を示す有用な指標となり得ることが分かった。同様の検討をデータ取得のタイムポイントの異なる 1 回目と 2 回目とそれぞれ 2 種類の横断データで行い、統計学的に抽出される部位に再現性があることを確認した。この検討により、同領域が緑内障による視野障害で特異的に変化の現れる「緑内障領域」であることが示唆された。緑内障の視野欠損は視野の周辺部から生じることが多いために、視野欠損が進行しないと自覚されず、診断の遅れにつながることが多い。今後、「緑内障領域」の灰白質体積を健常データベースと統計学的照合を行うことで、脳ドックなどの脳 MRI

画像のみから緑内障を拾い上げることが出来る可能性があり、将来的に脳 MRI の緑内障診療において臨床応用が期待できる結果と考えられる。

さらに、1 次～3 次視覚野の灰白質体積と視神経断面面積、緑内障進行度との相関性を検討し、緑内障性の変化が高次視覚中枢にいくほどに灰白質体積への影響が大きくなることが示され、緑内障に関連した脳変性の神経基盤についての新知見が得られた。本検討結果は緑内障学会で発表を行い、論文は学術雑誌にて受理され、近日中の掲載を予定している。（Fukuda M, Tatewaki Y 他 PLOS ONE）

(2) PADRE (Phase Difference Enhanced imaging) 画像：中枢視路の重要な位置を占める視放線の変性を評価する目的で、新規 MRI 画像である PADRE 法を用いて検討を行った（Ide S, Acad Radiol. 2012）。本 MRI シークエンスは近年熊本大学の米田らにより開発されたシークエンスで、視放線の髄鞘密度を反映した高精細な特殊画像が得られる。21 歳から 78 歳までの 39 人の健常者を対象として PADRE により描出される視放線の体積とその平均信号値を計測し、既存の視放線を描出する gold standard の手法である DTI (Diffusion Tensor Imaging) と比較した視放線の描出能や PADRE の信号値の臨床的意義について基礎的な検討を行い、結果を学術雑誌で報告した（Tatewaki Y, Med Sci Monit 2017）。現在は緑内障患者での PADRE による視放線の描出程度や信号値を検討しており、微細な視放線変性の定量的可視化の可能性を探っている。

(3) DTI：横断データを対象として、緑内障に関連した視放線の変性を DTI 解析により検討を行った。DTI から算出される FA (Fractional Anisotropy) や ADC (Apparent Diffusion Coefficient) は白質の健常性を鋭敏に反映するパラメータとして汎用されており、緑内障でも重症例では病期の進行とともに視放線に FA の変化が見られるとの報告がある。我々は上記の既存の DTI 解析から得られる定量的パラメータに加え、NODDI (Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging) という新規の DTI 解析モデルを適用した新たなパラメータを用いて (Zhang H, Neuroimage 2012)、緑内障に関連して生じる視放線の変性を調べた。結果、NODDI 解析モデルで得られる視放線の ODI (orientation dispersion index) と ICVF (intra-cellular volume fraction) 値が緑内障重症度と相関する一方で、FA では統計学的に有意な相関は得られず、FA では反映されない微細な視放線変性を NODDI 解析パラメータで捉えられる可能性が示唆された。本結果は今年度の緑内障学会で成果報告を行う予定である。

(4) 3D-heavily T2 強調画像：ワークステーシ

ョン上で手動的・半自動に segmentation を行い、視神経の断面積と眼球の体積を算出して、各種眼科臨床指標などとの関連を調べた。眼球体積は身長と正相関、近視と負相関関係にあり、緑内障の進行に従い、眼球が大きくなる傾向を明らかにした。この結果は European Congress of Radiology の国際学会にて発表を行った。これまで緑内障の眼球形状を MRI で測定した試みはなく、本研究が初めての報告となる。さらに、より精密な眼球形状と視神経との接合パターンの解析を現在進行中であり、これらの結果をまとめて論文文化を進めている。

研究期間全体を通して BDNF の遺伝子多型の同定と血清蛋白濃度測定を逐次行った。横断解析においては、いずれも緑内障重症度や脳灰白質体積との有意相関は得られなかった。今後、縦断データ収集の完成を待ち、当初予定していた緑内障の予後予測因子としての縦断的な解析を行う予定である。

引用文献

Gupta N, et.al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(6): 674-678.

Omodaka K, et.al. Correlation of magnetic resonance imaging optic nerve parameters to optical coherence tomography and the visual field in glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014;42(4):360-8.

Ide S, et.al. Delineation of optic radiation and stria of Gennari on high-resolution phase difference enhanced imaging. *Acad Radiol*. 2012;19(10):1283-9.

Zhang H, et.al. NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage*. 2012; 61:1000-1016.

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 20 件)

Fukuda M, Omodaka K, Tatewaki Y, Himori N, Matsudaira I, Nishiguchi K, Murata T, Taki Y, Nakazawa T. Quantitative MRI evaluation of glaucomatous changes in the visual pathway. *PLOS ONE*, 2018. in press. 査読有り.

Takano Y, Kunitoki K, Tatewaki Y, Mutoh T, Totsune T, Shimomura H, Nakagawa M, Arai H, Taki Y. Posterior associative and cingulate cortex involvement of brain single-photon emission computed tomography (SPECT) imaging in semantic dementia with probable Alzheimer disease

pathology: A case report. *Am J Case Rep*,19:153-157, 2018. 査読有り. DOI: 10.12659

Fukunaga H, Tatewaki Y, Mutoh T, Shimomura H, Yamamoto S, Terao C, Totsune T, Nakagawa M, Taki Y. A case of low-grade primary cardiac lymphoma with pericardial effusion diagnosed by combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) imaging and effusion cytology. *Am J Case Rep*, 19,2018. in press. 査読有り. DOI: 10.12659

Mutoh T, Sasaki K, Tatewaki Y, Kunitoki K, Takano Y, Taki Y. Preceding functional tooth loss delays recovery from acute cerebral hypoxia and locomotor hypoactivity after murine subarachnoid haemorrhage. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,45(4):344-348, 2018. 査読有り. DOI: 10.1111

Takanashi Y, Kawase T, Tatewaki Y, Suzuki J, Yahata I, Nomura Y, Oda K, Miyazaki H, Katori Y. Duplicated internal auditory canal with inner ear malformation: Case report and literature review. *Auris Nasus Larynx*, 45(2):351-357,2018. 査読有り. DOI: 10.1016

館脇康子, 瀧靖之. 認知症の MRI 診断 (VSRAD を含む)「実地診療のための最新認知症学」日本臨床増刊号,76(1):16-23, 2018. 査読なし.

館脇康子, 瀧靖之. 正常加齢変化。「認知症トータルケア」日本医師会雑誌,147(2), 2018.印刷中. 査読なし.

館脇康子, 瀧靖之. 正常加齢の画像所見。「画像診断医のための認知症画像診断」画像診断,38(9), 2018.印刷中. 査読有り.

Mutoh T, Totsune T, Takenaka S, Tatewaki Y, Nakagawa M, Suarez JI, Taki Y, Ishikawa T. Reduced CBF recovery detected by longitudinal 3D-SSP SPECT analyses predicts outcome of postoperative patients after subarachnoid haemorrhage. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,45(2):127-132, 2018. 査読有り. DOI: 10.1111

Tatewaki Y, Mutoh T, Thyreau B, Omodaka K, Murata T, Sekiguchi A, Nakazawa T, Taki Y. Phase difference-enhanced magnetic resonance (MR) imaging (PADRE) technique for the detection of age-related microstructural changes in optic radiation: Comparison with diffusion tensor imaging (DTI). *Med Sci Monit*,23:5495-5503, 2017. 査読有り. DOI: 10.12659

Fukunaga H, Mutoh T, Tatewaki Y, Shimomura H, Totsune T, Terao C, Miyazawa H, Taki Y. Neuro-myelomatosis of the

brachial plexus - An unusual site of disease visualized by FDG-PET/CT: A case report. Am J Case Rep,18:478-481,2017. 査読有り. DOI: 10.12659

Ariake K, Motoi F, Shimomura H, Mizuma M, Maeda S, Terao C, Tatewaki Y, Ohtsuka K, Fukase K, Matsuda K, Hayashi H, Takadate T, Naitoh T, Taki Y, Unno M. 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Recurrence in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. J Gastrointest Surg,22:249-287, 2017. 査読有り. DOI: 10.1007

Mutoh T, Mutoh T, Nakamura K, Sasaki K, Tatewaki Y, Ishikawa T, Taki Y. Inotropic support against early brain injury improves cerebral hypoperfusion and outcomes in a murine model of subarachnoid hemorrhage. Brain Res Bull,130:18-26,2017. 査読有り. DOI:10.1016

Hidaka H, Tatewaki Y, Sakamoto M, Kobayashi T, Yuasa Y, Yuasa R, Nomura K, Yamauchi D, Katori Y. Transient Hearing Loss and Objective Tinnitus Induced by Mouth Opening: A Rare Connection Between the Temporomandibular Joint and Middle Ear Space. Otology Neurotology,37:217-221,2016. 査読有り. DOI:10.1097

Mata-Mbemba D, Mugikura S, Nakagawa A, Murata T, Kato Y, Tatewaki Y, Takase K, Kushimoto S, Tominaga T, Takahashi S. Canadian CT head rule and New Orleans Criteria in mild traumatic brain injury: comparison at a tertiary referral hospital in Japan. Springerplus, 2016; 25:176. 査読有り. DOI: 10.1016

Oikawa T, Tatewaki Y, Murata T, Kato Y, Mugikura S, Takase K, Takahashi S. Utility of diffusion tensor imaging parameters for diagnosis of hemimegalencephaly. Neuroradiol J,28:628-33,2015. 査読有り. DOI: 10.1177/1971400915609334

Mutoh T, Mutoh T, Sasaki K, Nakamura K, Tatewaki Y, Ishikawa T, Taki Y. Neurocardiac protection with milrinone for restoring acute cerebral hypoperfusion and delayed ischemic injury after experimental subarachnoid hemorrhage. Neurosci Lett,640:70-75,2015. 査読有り. DOI:10.1016

Mata-Mbemba D, Mugikura S, Nakagawa A, Murata T, Kato Y, Tatewaki Y, Li L, Takase K, Ishii K, Kushimoto S, Tominaga T, Takahashi S. Intraventricular hemorrhage on initial computed tomography as marker of diffuse axonal injury after traumatic brain injury. J Neurotrauma,32:359-65,2015. 査読有り. DOI: 10.1089

Tatewaki Y, Higano S, Taki Y, Thyreau B, Murata T, Mugikura S, Ito D, Takase K, Takahashi S. Regional Reliability of Quantitative Signal Targeting with Alternating Radio-frequency (STAR) Labeling of Arterial Regions (QUASAR). Journal of Neuroimaging, 24:554-61,2014. 査読有り. DOI: 10.1111

Omodaka K, Murata T, Sato S, Takahashi M, Tatewaki Y, Nagasaka T, Doi H, Araie M, Takahashi S, Nakazawa T. Correlation of Magnetic Resonance Imaging Optic Nerve Parameters to OCT and the Visual Field in Glaucoma. Crinical Experimental Ophthalmology,42:360-8, 2014. 査読有り. DOI:10.1111

〔学会発表〕(計 7 件)

Kunitoki K, Tatewaki Y, Furukawa A, Thyreau B, Omodaka K, Matsudaira I, Mutoh T, Kawashima R, Nakazawa T, Taki Y. Investigation for clinical significance of Eyeball Volume in Glaucoma: an MRI study. European Congress of Radiology ECR, 2018 Feb 28-Mar 4, Vienna, Austria.

面高宗子, 舘脇康子, 松平泉, 福田麻奈, 檜森紀子, 村田隆紀, 瀧靖之, 中澤徹. MRIにおける眼窩内視神経断面積の緑内障性変化. 第27回日本緑内障学会 2016年9月17日-19日, パシフィコ横浜(横浜市)

福田麻奈, 舘脇康子, 面高宗子, 松平泉, 檜森紀子, 村田隆紀, 瀧靖之, 中澤徹. MRIにおける脳一次視覚野の緑内障性変化. 第27回日本緑内障学会 2016年9月17日-19日, パシフィコ横浜(横浜市)

面高宗子 他. シンポジウム8(緑内障の進行判定と評価) MRIによる進行判定. 第69回日本臨床眼科学会 2015年10月22日-25日, 名古屋国際会議場(名古屋市)

舘脇康子, 面高宗子, 中澤徹, 瀧靖之 他. 位相差強調画像化法を用いた健常者視放線の volumetry による加齢変化の検討. 第43回日本磁気共鳴医学会大会 2015年9月10日-12日, 東京ドームホテル(東京)

Tatewaki Y, Nishiyama S, Kato Y, Murata T, Mugikura S, Li L, Mata Mbemba D, Takahashi S. MR Imaging of the Cauda Equina in Charcot-Marie-Tooth disease. European Congress of Radiology ECR, 2015 March 4-8, Vienna, Austria.

Tatewaki Y, Matsudaira I, Taki Y, Omodaka K, Nakazawa T. Age-related change of Optic Radiation: Quantitative volumetric analysis with Tissue enhanced SWIp. OHBM(Organization for Human Brain Mapping), 2015 June 14-18, Honolulu, US.

〔図書〕(計 1 件)

舘脇康子, 瀧靖之. 中枢視路 MRI 検査で緑内障が見つかるのか? 「前視野緑内障に向き合

う」(中澤徹編)文光堂,70-74,2016.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

舘脇 康子 (Tatewaki, Yasuko)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号: 40722202

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

中澤 徹 (Nakazawa, Toru)

東北大学・医学部・教授

面高 宗子 (Omodaka, Kazuko)

東北大学・病院・助教

富田 博秋 (Tomita, Hiroaki)

東北大学・災害科学国際研究所・教授

小野 千晶 (Ono, Chiaki)

東北大学・災害科学国際研究所・助教

笠原 好之 (Kasahara, Yoshiyuki)

東北大学・災害科学国際研究所・助教

松平 泉 (Matsudaira, Izumi)

東北大学・加齢医学研究所・大学院生