

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09057

研究課題名（和文）g-ratioを用いた脳白質評価による脳外科手術および放射線治療支援

研究課題名（英文）Brain surgery and radiation therapy support by white matter evaluation using g-ratio

研究代表者

鈴木 雄一（Suzuki, Yuichi）

東京大学・医学部附属病院・診療放射線技師

研究者番号：70420221

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）：神経伝達速度や髄鞘化の指標であるg-ratioをMRIで画像化した。先行文献より簡便に画像化する方法を用いたが、定量値は先行文献とよく一致した。

右利き健常人において、運動神経、言語関連神経白質の特徴を調べた。前者では左右大脳半球間で違いは認められなかったが、後者は有意な差が得られた。g-ratioは左脳側が低値となり、右脳側に比べ軸索容量が少ないが、ミエリン容量が多いことが示された。脳疾患患者でg-ratioを求めた。計算途中で得られる2種の定量値を組み合わせることで脳腫瘍鑑別能向上が示唆された。また腫瘍近傍の白質において、定量値はいくつかのパターンを示し、腫瘍による特徴の差が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床MRIを用いて、かつ通常臨床の検査時間で非侵襲的に脳内白質の神経伝達速度や髄鞘化の指標であるg-ratioを計算、画像化することができた。結果、脳神経の中でも日常生活に重要な運動機能を司る運動神経と言語関連神経の左右差や特徴を把握できるようになった。また、g-ratioを算出する過程で用いる定量画像を複数組み合わせることで、脳腫瘍鑑別能向上が示唆された。加えて脳疾患患者の白質に関して、定量値はいくつかのパターンを示し、疾患による特徴の差が示唆された。

今回の研究から、既存MRIでは画像化できなかった脳内白質情報や脳腫瘍性状情報を得られることが可能となった。

研究成果の概要（英文）：The g-ratio is an index of brain myelination and is used as a biomarker to indicate the degree of neural transmission, was imaged by MRI and calculated.

Although the method of imaging was used more easily than the previous study, the quantitative value was in good agreement with the study. We examined multi-modal characterization of white matter for studying language and hand motor function in healthy right-handed persons. There were significant differences about language function fiber bundles. The g-ratio was low on the left hemisphere and was shown to have less axon capacity or more myelin capacity than the right hemisphere. The g-ratio was calculated in patients with brain diseases. It was suggested that combining the two quantitative values obtained during the g-ratio calculation would improve the ability to differentiate brain tumors. Quantitative values showed some patterns in white matter near the tumor, suggesting a difference in characteristics depending on the tumor.

研究分野：MRI

キーワード：g-ratio ミエリン 髄鞘 MRI 白質

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体水分子の複雑な拡散を表現する方法として、Q-Space Imaging (QSI) や Diffusional Kurtosis Imaging (DKI) などが考案され、研究や臨床応用が行われていた。その中の一つに、軸索の情報を画像化する Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging; NODDI があった。NODDI は、軸索の密度や広がり度合いを定量的に表すことができるため、拡散テンソル解析で得られる異方性の定量値である Fractional anisotropy; FA よりも様々な疾患での感度が高いと言われていた。

また、ミエリン鞘の画像化に関する研究も盛んとなってきていた。臨床現場では簡易的な方法として Magnetization Transfer Ratio; MTR が一般的に用いられるが、より詳細に定量的にミエリン鞘を計測する方法がいくつか考案され学会や論文でも報告がされていた。

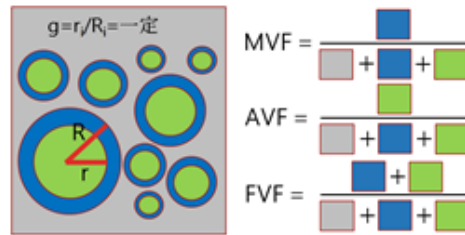


図.1 MR g-ratio の概念図

g-ratio は、神経全体の直径に対する軸索の直径であり、0.6~0.7 程度で良好な神経伝導が得られるとされている。MRI を用いて g-ratio を非侵襲的に算出する MR g-ratio (図 1) の報告は、海外で報告され始めた程度であった。報告内容は、変性疾患の鑑別や小児の髄鞘化などであったが、脳外科領域での報告はなく、かつ国内における g-ratio の報告はまだなかった。

2. 研究の目的

本研究では、急性期脳梗塞の検出に有効な拡散強調画像 (DWI) を元に、脳白質を構成する「軸索」の画像化、同時に解剖学的情報に優れる T1 強調画像を基本とした撮像法を用いた軸索を包んでいる「ミエリン鞘 (髄鞘)」の画像化、そしてこれらの画像から「g-ratio (神経全体の直径に対する軸索の直径)」を算出、神経伝導度合いを画像化して

- (1) tractography (脳白質神経走行画像) を描出し、関心領域とすることで重要な脳機能である運動・言語関連線維毎の g-ratio を求め各線維毎の特徴を解明すること
 - (2) 脳外科手術患者を対象とし、手術や放射線治療前情報の提供と術後の回復状況や予後予測の可能性を検討すること
- を主な目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 運動・言語関連線維毎の g-ratio の算出と各線維毎の特徴

撮像対象は、右利き健康人男性 10 名 (平均年齢は 29.2 歳)。使用装置およびコイルは、シーメンス社製 3.0T MRI MAGNETOM Skyra VE11 と 20 チャンネルヘッドコイルを使用した。髄鞘を画像化し、定量化する方法として MT saturation (MTsat) 法を用いた。また軸索を定量化する方法として NODDI 法を使用して g-ratio を算出した。関心領域 (脳白質神経走行) は錐体路 (運動関連) と弓状束および frontal aslant tract (言語関連) で、錐体路に関しては、fMRI を併用して手指に関する線維のみ描出した。各条件は表 1 と 2 の通り。

表 1. MTsat と NODDI 撮像条件

	PDWI	MTWI	T1WI	B1map		2-shell DWI
TR [ms]	35.0	35.0	11.0	4000	4000	9100
TE [ms]	4.92	4.92	4.92	46.0	46.0	93.0
FOV [mm ²]	240	240	240	240	240	240
matrix	96x96	96x96	96x96	96x96	96x96	96x96
Slice/gap [mm]	2.5/0	2.5/0	2.5/0	5.0/1.0	5.0/1.0	2.5/0.0
Sections	60	60	34	34	34	60
FA[°]	5	5	5	60	120	-
MT FA[°]	-	500	-	-	-	-
MT offset[Hz]	-	1200	-	-	-	-
MT duration[ms]	-	10	-	-	-	-
MPG	-	-	-	-	-	b0x5+30
b-value	-	-	-	-	-	1000, 2000
Time[s]	150	150	48	40	40	639

表 2. fMRI と Q-ball imaging 撮像条件

	MPRAGE	fMRI	Q-ball imaging
TR [ms]	1900	3000	8900
TE [ms]	3.16	30.0	109.0
FOV [mm ²]	240	240	240
matrix	192x192	80x80	96x96
Slice/gap [mm]	1.25/0.0	3.0/0.0	2.5/0.0
Sections	128	50	60
TI [ms]	962	-	-
Interval [s]	-	30	-
trial	-	60	-
Dummy trial	-	10	-
MPG	-	-	b0x1+64
b-value	-	-	3000
Time[s]	150	221	625

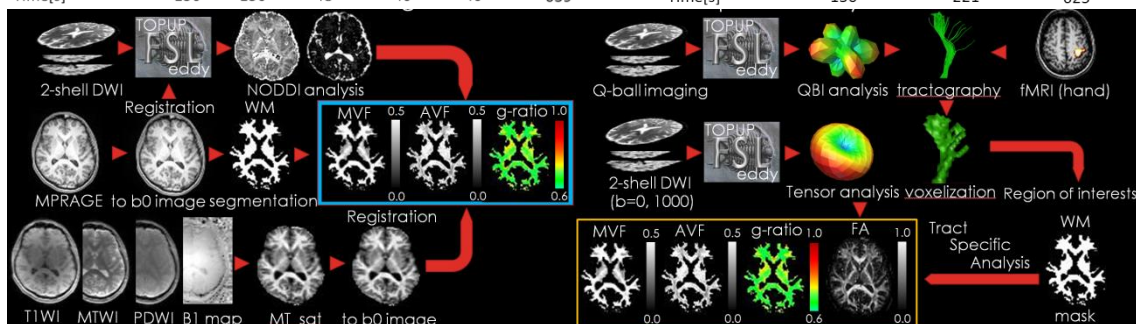


図 2. MR g-ratio 算出の流れ

図 3. 関心領域 (脳白質神経走行) の決定法

DWI データは、歪み補正 (Oxford 大学開発の無料ソフトである FSL による topup および eddy 処理) を最初に行った後に各画像処理を行った。解析手順は図 2 と 3 の通り。

先行文献を参考に、MTsat を用いたミエリン鞘の定量値 (Myelin volume fraction; MVF) を自作のソフトウェアを用いて算出した。また NODDI を用いた軸索の画像化は、まず UCL 提供のソフトウェアを使用して NODDI の定量値 (正規分布 (脳脊髄液) の比率; ν_{iso} 、神経細胞内成分の比率; ν_{ic}) を 2-shell DWI データを用いて算出した。これらの値を元に軸索の定量値 (Axon volume fraction; AVF) も $AVF = (1-MVF) \times (1-\nu_{iso}) \times \nu_{ic}$ を用いて算出した。MVF と AVF から g-ratio を算出した。算出式は、 $g-ratio = \sqrt{1/((1+MVF/AVF))}$ 。また比較定量値として 2-shell DWI の $b=0, 1000 [s/mm^2]$ データから拡散テンソル解析を行い、FA を算出した。

Q-ball imaging tractography を用いて脳白質神経走行を抽出した。対象は、錐体路 (fMRI を併用して手指運動に関連する線維のみに限定)、弓状束、frontal aslant tract である。錐体路は、大脳脚と fMRI (手指把握運動) 賦活部位を、弓状束は、前頭葉溝内側、前中心溝前側、頭頂間溝前側、放線冠内側を、frontal aslant tract (FAT) は、下前頭回と前頭葉内側面をそれぞれ関心領域に設定して描出した (図 4)。

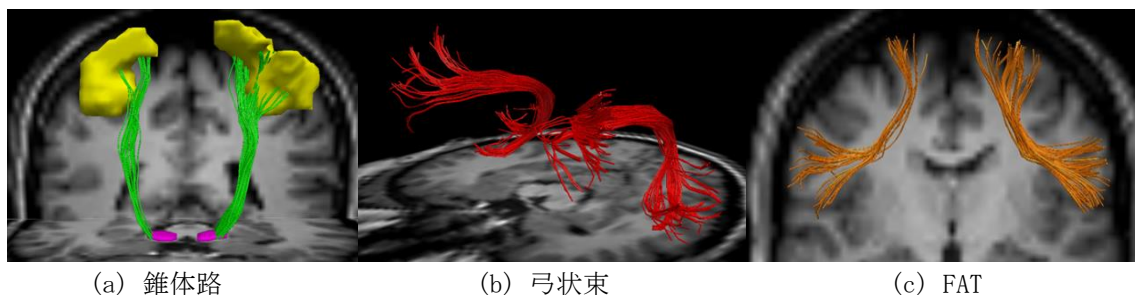


図. 4. Q-ball imaging tractography

描出した tractography を関心領域として、tract specific analysis (TSA) を行った。g-ratio、MVF、AVF、FA に関して、各大脳半球間と各線維間で有意差検定を行った。

(2) 脳外科手術患者を対象とした検討

上述した撮像条件を用いて、脳外科手術患者を対象として検査を行い、脳外科領域での可能性を検討した。

① g-ratio 計算過程で得られる定量値を元にした脳腫瘍鑑別

対象は 9 名 (平均年齢 49.3 ± 22.4 歳、男)。疾患は、Low grade glioma (LGG、病理なし) 2 名、anaplastic oligodendroglioma (AO, glioma grades WHO III) 2 名、glioblastoma (glioma grades WHO IV) 3 名、primary central nervous system lymphoma (PCNSL) 2 名である。

g-ratio を算出するための画像および計算過程で得ることが出来る、MTR (%)、MTsat (macromolecular pool size ratio, F) と DKI から平均尖度 (Mean kurtosis; MK) を算出し、散布図を作成することで脳腫瘍鑑別能向上が可能か検討した。造影後 3DT1 強調画像 (LGG 以外) と 3 次元 T2 強調画像 (LGG のみ) から腫瘍と思われる領域を ROI に設定し、図. 5 の流れで ROI 解析を行った。

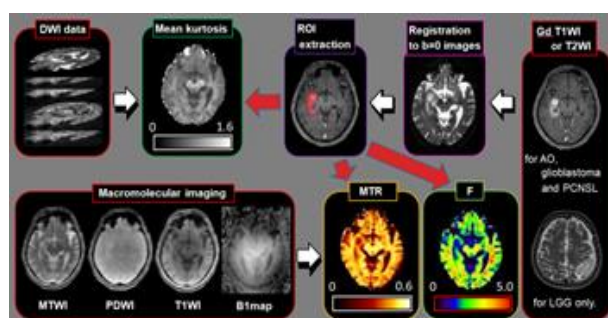


図. 5. MTR および MTsat と DKI 解析

MT 効果 (MTR もしくは F) の計測値を Y 軸、MK 値を X 軸にプロットし、マハラノビス距離を用いた判別分析を行い、grade 間での精度 (Accuracy) を確かめた。Accuracy = $(TP+TN)/n$ として算出し、例として、TP は AO と判断した時 AO だった voxel 数、TN は glioblastoma と判断した時 glioblastoma だった voxel 数、n は AO と glioblastoma の voxel 数合計とした。

② 脳疾患患者における g-ratio と付随する定量値の特徴

対象患者は 30 名 (平均年齢 44.4 ± 18.4 歳)。疾患は、てんかん (皮質形成異常を含む) 7 名、進行性多巣性白質脳症 1 名、髄膜種 3 名、gliofibroma 1 名、meningioma 1 名、脳動静脈奇形 1 名、high grade glioma (病理なし) 1 名、low grade glioma (病理なし) 1 名、anaplastic astrocytoma 1 名、oligodendroglioma 3 名、anaplastic oligodendroglioma 3 名、glioblastoma multiforme 7 名)

使用装置およびコイルは、健常人による検討と同じ装置を使用した。また、健常人による検討と同じ条件でデータを収集、解析を行い g-ratio と付随する定量値を算出した。

まず左右錐体路に関心領域を設定し、健常人同様に左右差について計測した。ここで、錐体路

近傍に腫瘍のあった 2 例（進行性多巣性白質脳症、glioblastoma multiforme）は除外した。続いて、脳腫瘍近傍における白質を関心領域に設定して、どのような特徴があるか評価した。そして、脳外科手術術前術後で撮像を行った 2 例（anaplastic astrocytoma、anaplastic oligodendroglioma）に関して、定量値の計測を行い評価した。

4. 研究成果

(1) 運動・言語関連線維毎の g-ratio の算出と各線維毎の特徴

① 大脳半球間での比較

左右錐体路に関しては、g-ratio、MVF、AVF と FA それぞれの定量値の平均は、右脳/左脳として、0.730/0.732、0.371/0.365、0.430/0.422、0.564/0.554 となり、全ての定量値で有意差 ($p > 0.05$) は生じなかった。

左右弓状束に関しては、g-ratio、MVF、AVF と FA それぞれの定量値の平均は、右脳/左脳として、0.706/0.699、0.384/0.388、0.387/0.369、0.456/0.494 となり、g-ratio と AVF で有意な差 ($p < 0.01$) が生じ、MVF と FA では有意差は生じなかった。

同様に、左右 FAT に関しては、g-ratio、MVF、AVF と FA それぞれの定量値の平均は、右脳/左脳として、0.729/0.720、0.313/0.322、0.395/0.385、0.386/0.400 となり、g-ratio と AVF で有意な差 ($p < 0.01$) が生じ、MVF と FA では有意差は生じなかった (図 6)。

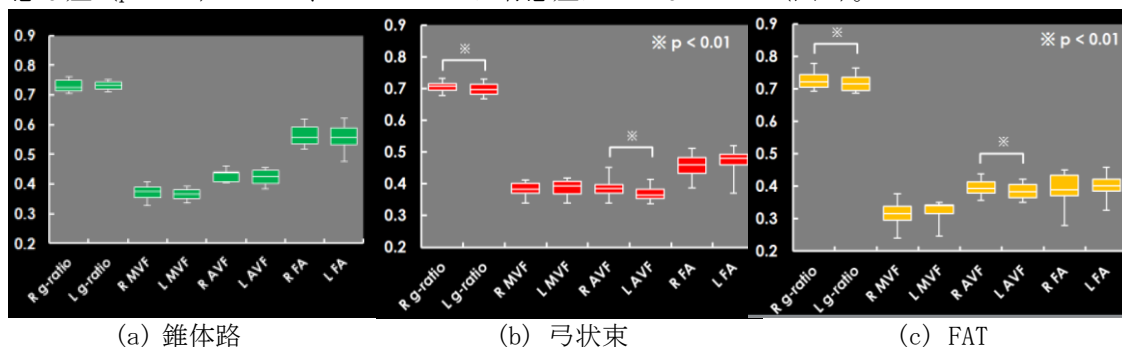


図. 6. 定量値の左右差比較

② 各半球における線維間比較

ボンフェローニ補正 ($p < 0.0167$) 後の有意差検定の結果、MVF と FA は全てにおいて有意差を認めた。AVF に関しては、錐体路-弓状束間、錐体路-FAT 間で有意差を認めた。g-ratio に関しては、錐体路-弓状束間で有意差を認め、錐体路の AVF は言語関連線維 (弓状束、FAT) に比べ高い値を示すことがわかった (図 7)。また弓状束は、小さな AVF と大きな MVF の結果として、今回の線維では最小の g-ratio となった。この傾向は両側大脳半球で認められた。

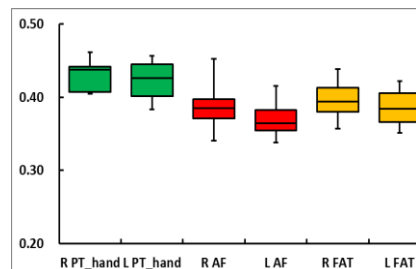


図. 7. 各線維における AVF

(2) 脳外科手術患者を対象とした検討

① g-ratio 計算過程で得られる定量値を元にした脳腫瘍鑑別

MTR と F は同じ傾向を示した。glioma の grade が上がるほど散布図が X 軸および Y 軸の両方向に広がる傾向となった。また、PCNSL は glioma とは異なる分布を示した。MTR と F は比較的同じ値を示したが、MK が幅広く分布する傾向になることが分かった (図 8)。

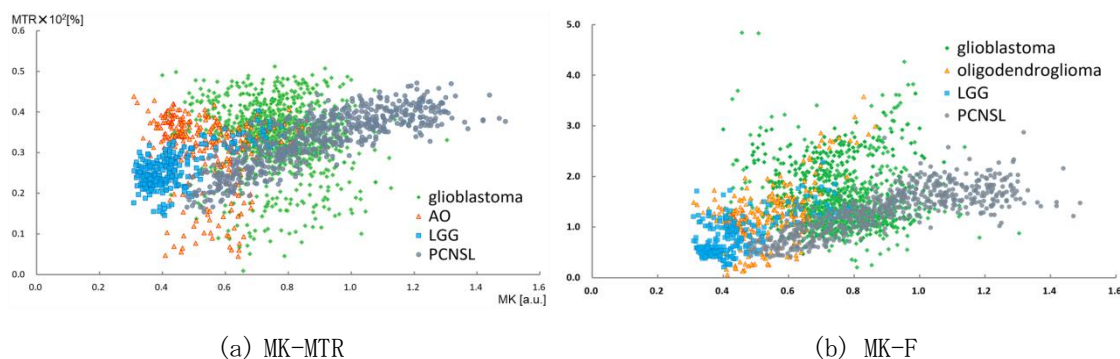


図. 8. MK と MTR および F の散布図

Accuracy は、表3の通りで、最も高い精度だった組み合わせが、MK-F で、AO と glioblastoma の鑑別精度は 0.871(87.1%)であった。

今回の結果から、MK および MT (もしくは F) を単独で用いるよりも組み合わせたほうが、脳腫瘍鑑別能を大幅に向上させることがわかった。

表 3. 判別分析結果

	accuracy		
	LGG-AO	AO-glioblastoma	glioblastoma-PCNSL
MK	0.601	0.746	0.658
MTR	0.733	0.587	0.454
F	0.718	0.515	0.457
MK and MTR	0.778	0.867	0.724
MK and F	0.685	0.871	0.713

②脳疾患患者における g-ratio と付随する定量値の特徴

てんかん (皮質形成異常を含む) に関して、左右錐体路の g-ratio、MVF、AVF それぞれの定量値の平均は、右脳/左脳として、0.712/0.711、0.392/0.395、0.411/0.407 となり、全ての定量値で有意差 (p>0.05) は生じなかった。

また、その他の脳疾患に関して、左右錐体路の g-ratio、MVF、AVF それぞれの定量値の平均は、右脳/左脳として、0.713/0.709、0.390/0.399、0.407/0.405 となり、こちらも全ての定量値で有意差 (p>0.05) はなかった。

脳腫瘍近傍における白質の特徴に関して、症例数が多かった glioblastoma multiforme 7名を対象に、腫瘍近傍白質 (Affected) と同じスライスレベルでの健側白質 (Normal) における定量値を計測した。結果を表4に示す。特徴的なのは、MVF で1例を除き健側白質よりも MVF が優位に低下していた (p<0.01)。一方 AVF も低下傾向にあったが、これは本法の計算方法が $AVF = (1-MVF) \times (1-\nu_{iso}) \times \nu_{ic}$ で、浮腫成分である ν_{iso} の割合が増加したためであると考えられる。これらの値の変動により g-ratio は健側に比べ大きくなったり、小さくなったりした。しかし、2例であるが明らかに AVF 上昇 (図9)、付随して g-ratio の増加が得られた。この結果から、 ν_{ic} (神経細胞内成分の比率) が腫瘍細胞密度の増加を反映している可能性が示唆された。しかし、2例での傾向であったため今後の検討は必要である。

表 4. 脳腫瘍近傍白質評価

疾患部位	g-ratio		MVF		AVF	
	Normal	Affected	Normal	Affected	Normal	Affected
右前頭葉	0.689	0.632	0.401	0.300	0.362	0.202
右頭頂葉	0.695	0.787	0.372	0.156	0.419	0.265
右側頭葉	0.688	0.592	0.317	0.219	0.317	0.155
右頭頭葉	0.687	0.656	0.388	0.168	0.348	0.168
右頭頭葉	0.715	0.889	0.311	0.177	0.324	0.682
左頭頭葉	0.659	0.807	0.315	0.230	0.315	0.479
左前頭葉	0.686	0.676	0.419	0.399	0.375	0.341

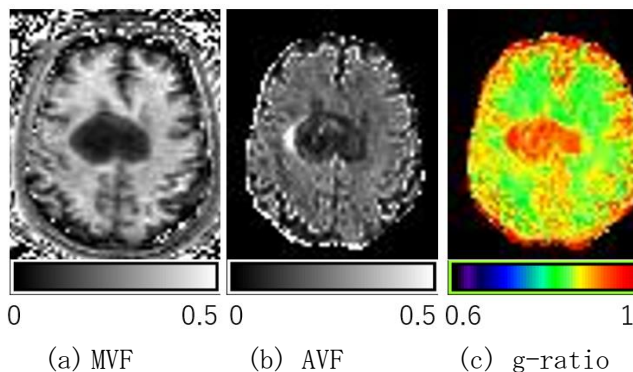


図. 9. 脳腫瘍近傍白質の AVF 上昇

anaplastic astrocytoma と anaplastic oligodendroglioma における術前術後比較では、どちらの症例でも、健側での g-ratio、MVF、AVF に大きな変化は認められなかった。一方で、患側ではどちらの症例においても MVF および AVF の上昇とそれに伴う g-ratio の上昇を認めた (表5)。

表 5. 脳腫瘍患者の術前術後比較

疾患部位	g-ratio		MVF		AVF	
	Normal	Affected	Normal	Affected	Normal	Affected
左側頭葉 anaplastic astrocytoma						
術前	0.647	0.592	0.441	0.174	0.320	0.095
術後	0.659	0.629	0.452	0.188	0.346	0.123
左前頭葉 anaplastic oligodendroglioma						
術前	0.670	0.611	0.421	0.146	0.351	0.103
術後	0.664	0.675	0.407	0.184	0.324	0.197

2例のみの結果であり、こちらも今後更なる症例を増やしての検討が必要であるが、脳外科手術術後の脳内微細構造の変化を検出している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 鈴木 雄一、阿部 修	4. 巻 40
2. 論文標題 Advanced diffusion MRI ~ 臨床現場で導入しやすい非正規分布拡散解析 ~	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本磁気共鳴医学会雑誌	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） -	査読の有無 有
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4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木 雄一
2. 発表標題 Magnetization Transfer効果を用いた高分子化合物画像と拡散尖度画像を組み合わせた脳腫瘍鑑別の改善
3. 学会等名 第46回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 雄一
2. 発表標題 「Let's Visualize More the Brain with MRI!!」 MRIで脳内をもっと見える化してみよう!
3. 学会等名 第74回日本放射線技術学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 雄一
2. 発表標題 ミエリンおよび拡散定量パラメータを用いた言語と手指運動に関連する脳白質神経走行評価
3. 学会等名 第45回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木 雄一
2. 発表標題 Q-ball imaging tractographyにおける交叉角度閾値と錐体路描出能
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

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