

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 ~ 2012

課題番号：22590955

研究課題名（和文）

多系統萎縮症の画像バイオマーカーの探索・確立

研究課題名（英文）

Establishing the biomarker of multiple system atrophy

研究代表者

伊藤 瑞規 (MIZUKI ITO)

名古屋大学・医学系研究科・特任助教

研究者番号：50437042

研究成果の概要（和文）：多系統萎縮症（MSA）において Voxel-based morphometry（VBM）、Mean diffusivity（MD）、Fractional Anisotropy（FA）を経時的に検討した。対象は MSA 17 例、コントロール 17 例。コントロールでは登録時、MSA では登録時から 2 年後まで半年ごとに頭部 MRI を撮影し、SPM5/VBM5 を使い、それぞれを比較した。登録時、MSA ではコントロールと比較し、すべての方法で小脳、脳幹を中心に異常を認め、前頭葉を中心に少数の異常部位を示した。半年ごとの経時的な変化では登録時から変性が強く認められる小脳、脳幹での変化は乏しく、大脳において前頭葉から側頭葉、頭頂葉へ広がり、最後に後頭葉へ広範な変性の広がりを認めた。

研究成果の概要（英文）：To assess the progression of brain degeneration in patients with multiple system atrophy (MSA), we conducted prospective analyses using voxel-based morphometry (VBM), mean diffusivity (MD), and fractional anisotropy (FA) of magnetic resonance imaging. We evaluated VBM, MD and FA in 17 probable MSA patients every 6 months from registration for 2 years, and compared their findings to those of 17 healthy controls using a voxel-based analysis technique. VBM, MD and FA showed the progressive spread of cerebral degeneration mainly in the frontal lobe, especially the prefrontal cortex, subsequently spreading to the temporal and parietal lobes, and finally to the occipital lobe after 2 years. VBM, FA, and MD showed the distinct progression pattern of cerebral involvement in MSA. The simultaneous evaluation of VBM, FA, and MD can provide an insight into the features of cerebral abnormalities in MSA and potential quantitative biomarkers of disease progression.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：神経画像学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：多系統萎縮症、バイオマーカー、voxel-based morphometry、mean diffusivity、fractional anisotropy

## 1. 研究開始当初の背景

多系統萎縮症 (MSA) は、主に 50~60 歳代の働き盛りの年代に好発する神経難病であり、日本全国に約 7000 人前後の患者が存在すると推計されている。病状の進行に伴い、小脳失調、パーキンソニズムによる歩行障害、排尿障害などの自律神経障害が出現するために、ADL の低下をきたし、肺炎などの感染症を合併し死にいたる。発症後の平均余命は約 9 年とされており、各種神経変性疾患の病態解明が精力的に行われている現在においても、その病因は不明であり、根本的な治療法も存在せず、対症療法に頼らざるを得ない状況である。臨床的診断基準では、臨床症状として小脳失調、パーキンソニズム、自律神経障害を必須とするが、病初期には、これらの症状は単独で存在することが多いため、本症の診断基準を満たすには、発症後 2 年以上を要する症例が多く、病初期に MSA と診断することは困難であることを我々は報告している。また、MSA は臨床経過も非常に多様であるため、本症を病初期から診断可能とする診断目的のバイオマーカーおよび、その臨床経過を忠実に反映する継時的なバイオマーカーの開発が望まれている。

近年、MSA の臨床評価スケールとして Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) が開発されたが、これらの臨床評価スケールは、評価者の主観が入るなど客観性にかけることが常に問題となる。また、現在 MSA の診断において頭部 MRI 検査は重要な役割を担っており、橋・小脳の萎縮や Hot cross bun (HCB) sign、Dorsolateral putaminal hyperintensity (DPH) sign などは、MSA における特徴的な変化とされているが、これらの異常所見についても早期には認められず、本症の早期診断指標としてはむいていない。また、これらの変化は画像上の形態学的な変化であるため、評価者の主観によるところが大きく、客観性、定量性を欠き、病期の進行を判断するバイオマーカーとすることはできない。しかしながら、Mean diffusivity (MD)、fractional anisotropy (FA)、volumetry など、近年新しく開発された頭部 MRI の指標を用いることにより、MSA による脳実質の変性所見を、直接かつ客観的に証明することができる可能性がある。我々は MSA において橋、小脳、線条体、錐体路などで、これらの指標が異常を示すことを報告してきた。また、FA を用い tractography を

作成すると、MSA 患者では正常コントロール、パーキンソン病患者に比較し、脳内の各種線維の減少を明確に捉えることができ、その鑑別に非常に有用であることも報告してきた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、MSA における脳実質の変性所見の経時的変化に着目し、volumetry、MD、FA などの指標が、今まで客観的に評価することのできなかつた MSA の病期進行に関する継時的なバイオマーカーとなりうる可能性を検討する。さらに、本症の早期診断に寄与することができる可能性を検討することにより、MSA に診療において、今後施行されるであろう治験などに使用できる有用なバイオマーカーの開発を試みることである。

## 3. 研究の方法

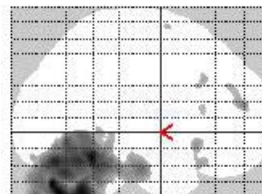
対象は MSA 17 例、コントロール 17 例。

全例 3.0T MRI (Siemens, Germany) を用い、T1 強調画像 (TR/TE : 1570/2.15)、拡散強調画像 (EPI, TR/TE : 7700/75、b 値 : 1000s/mm<sup>2</sup>、MPG : 12 方向) を撮影した。VBM の解析には SPM5/VBM5 を用い、標準化を行い、灰白質・白質を分離、平滑化を行い、コントロール、MSA の登録時、半年後から 2 年後まで半年ごとに比較した。FA、MD の解析は SPM5 を用い、標準化、平滑化を行いコントロール、MSA の登録時、半年後から 2 年後まで半年ごとに比較した。

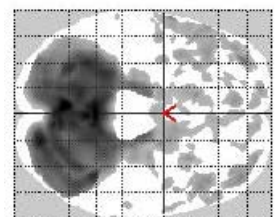
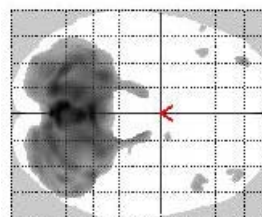
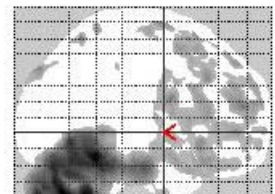
## 4. 研究成果

VBM ではコントロールと登録時の比較で、脳幹および小脳に萎縮を認めた。半年後には前頭葉から側頭葉、頭頂葉へ萎縮が広がり、半年ごとにその範囲は拡大し後頭葉にも萎縮が広がっていった。

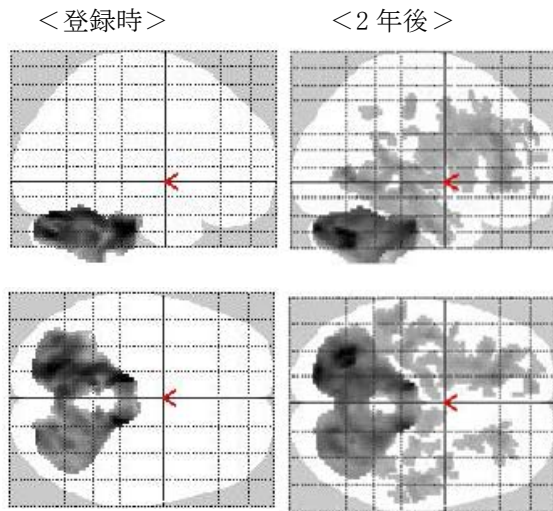
<登録時>



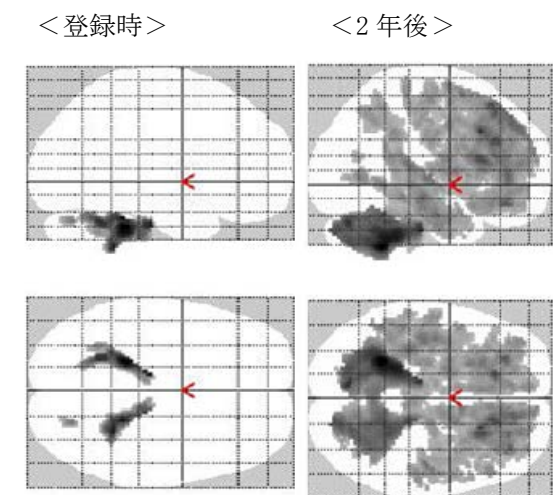
<2年後>



MDでもコントロールと登録時の比較で、脳幹および小脳に変性を認めた。半年後には前頭葉から側頭葉、頭頂葉へ変性が広がり、半年ごとにその範囲は拡大し後頭葉にも変性が広がっていった。MDの変化はVBMと同様の広がりを認めた。



FAではコントロールと登録時の比較で、脳幹および小脳に変性を認めた。半年後には大きな変性の広がりを認めなかったが、1年後に前頭葉から側頭葉、頭頂葉へ変性が急激に広がり、後頭葉にも変性が広がっていった。最終的な変性の広がりはVBM、MDと同様であった。



MSAにおける半年ごとの経時的な変化では、登録時から変性が強く認められる小脳、脳幹での変化は乏しく、大脳において前頭葉から側頭葉、頭頂葉へ広がり、最後に後頭葉へ広範な変性の広がりを認めた。特に前頭葉では前頭前野から変性が始まり、前後へ広がり運動野が最後に変性をきたしていた。これらの

指標をバイオマーカーとして用いる場合、小脳や脳幹は変化に乏しいため部位として適当ではなく、前頭葉を中心とした大脳を部位として選択する必要があると考えられた。

## 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5件)

① MRI mean diffusivity detects widespread brain degeneration in multiple sclerosis. Senda J, Watanabe H, Tsuboi T, Hara K, Watanabe H, Nakamura R, Ito M, Atsuta N, Tanaka F, Naganawa S, Sobue G. J Neurol Sci. 2012; 319(1-2):105-10. 査読有

② Cerebellar ataxia rehabilitation trial in degenerative cerebellar diseases. Miyai I, Ito M, Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Yagura H, Sobue G, Nishizawa M; Cerebellar Ataxia Rehabilitation Trialists Collaboration. Neurorehabil Neural Repair. 2012; 26(5): 515-22. 査読有

③ Widespread cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness. Kato S, Watanabe H, Senda J, Hirayama M, Ito M, Atsuta N, Kaga T, Katsuno M, Naganawa S, Sobue G. J Neurol. 2012; 259(2): 318-26. 査読有

④ Progressive and widespread brain damage in ALS: MRI voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. Senda J, Kato S, Kaga T, Ito M, Atsuta N, Nakamura T, Watanabe H, Tanaka F, Naganawa S, Sobue G. Amyotroph Lateral Scler. 2011; 12(1): 59-69. 査読有

⑤ Putaminal magnetic resonance imaging features at various magnetic field strengths in multiple system atrophy. Watanabe H, Ito M, Fukatsu H, Senda J, Atsuta N, Kaga T, Kato S, Katsuno M, Tanaka F, Hirayama M, Naganawa S, Sobue G. Mov Disord. 2010; 25(12): 1916-23 査読有

[学会発表] (計3件)

① 伊藤瑞規、渡辺宏久、熱田直樹、千田譲、加藤重典、中村亮一、渡辺はづき、

原一洋、坪井崇、長縄慎二、祖父江元 多系統萎縮症における volumetry・拡散テンソル画像を用いた大脳病変の広がり  
第 53 回日本神経学会学術大会 東京  
2012. 5

②伊藤瑞規、渡辺宏久、熱田直樹、千田譲、加藤重典、中村亮一、長縄慎二、祖父江元 多系統萎縮症における経時的な volumetry・拡散テンソル像の検討～第三報～ 第 52 回日本神経学会学術大会  
名古屋 2011. 5

③伊藤瑞規、渡辺宏久、熱田直樹、千田譲、加藤重典、中村亮一、長縄慎二、祖父江元 多系統萎縮症における経時的な volumetry・拡散テンソル像の検討～第二報～ 第 51 回日本神経学会学術大会  
東京 2010. 5

〔図書〕(計 5 件)

①伊藤瑞規、渡辺宏久、祖父江元 多系統萎縮症 (MSA) のすべて 画像検査 Clinical Neuroscience 322-325 2013. 3

②渡辺宏久、伊藤瑞規、祖父江元 多系統萎縮症 (MSA) のすべて 日本の MSA Clinical Neuroscience 292-294 2013. 3

③伊藤瑞規、渡辺宏久、祖父江元 脊髄小脳変性症の Up-To-Date 孤発性 SCD 多系統萎縮症 (MSA) 最新医学 67 巻 5 号 1065-1070  
2012. 5

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤 瑞規 (ITO MIZUKI)  
名古屋大学・医学系研究科・特任助教  
研究者番号：50437042

### (2) 研究分担者

祖父江 元 (SOBUE GEN)  
名古屋大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：20148315

渡辺 宏久 (WATANBE HIROHISA)  
名古屋大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：10378177

熱田 直樹 (ATSUTA NAOKI)  
名古屋大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：90547457

千田 譲 (SENDA JO)

名古屋大学・医学部附属病院・医員  
研究者番号：80569781

(3) 連携研究者  
なし