

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461848

研究課題名(和文) 各種拡散MRIの脳変性疾患への応用：マッピングから新たなバイオマーカーの創出へ

研究課題名(英文) diffusion MRI of neurodegenerative disorders: mapping to biomarker

## 研究代表者

青木 茂樹 (Aoki, Shigeki)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：80222470

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：拡散MRI(dMRI)は、臨床情報を提供し、白質の構造的連結性を視覚化したり、定量的に分析することができる。拡散テンソルイメージング(DTI)は、白質路を視覚化できる。非ガウス拡散解析あるいは次世代のdMRIは最近、微細構造を解析できる。我々は、神経変性疾患の画像バイオマーカーとなりえる定量指標について、DTI、拡散尖度画像(DKI)などの手法を検討し、疾患ごとに異なる部位において、拡散パラメータの変化が観察された。dMRIは多くの神経変性疾患においてイメージングバイオマーカーになりえる。

研究成果の概要(英文)：The diffusion magnetic resonance imaging(dMRI) provides indispensable clinical information and can also uniquely visualize and analyze the white matter and its structural connectivity of the brain. Diffusion tensor imaging(DTI) can visualize the white matter tracts in vivo, which has never seen before. Non-Gaussian diffusion analysis, next generation of dMRI, is recently highlighted to analyze precise microstructures. We studied DTI, diffusional Kurtosis imaging (DKI), Q-space imaging and neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) for possible candidate of imaging biomarker for neurodegenerative disorders. Changes of diffusion parameters such as mean diffusional kurtosis (DKI) were observed in several disease-specific areas. We think dMRI will become a good imaging biomarker in many neurodegenerative disorders.

研究分野：放射線医学

キーワード：放射線医学 MRI 拡散MRI 拡散テンソル画像 DTI 拡散尖度画像 DKI 神経変性疾患

## 1. 研究開始当初の背景

脳の拡散解析 (diffusion Magnetic Resonance imaging; dMRI) は、1995 年頃から臨床応用が始まり、超急性期脳梗塞を直接描出可能な点で急速に臨床応用が進んだ。

拡散の解析はそれに留まらない。拡散現象はアインシュタインの 1905 年の拡散方程式の数年後にジャン ペランがアボガドロ数をその拡散方程式に基づき算出したように、マクロな観察からミクロの構造を説明するのに用いられる。

MRI でも拡散解析により、微細構造の説明が期待されている。拡散の方向による違い (異方性) を検討するために 1994 年に Basser により提唱された拡散テンソル解析 (diffusion tensor imaging: DTI) では脳の白質の拡散異方性により白質路の可視化と定量化が可能というユニークな特徴があり、この 10 年で論文数は急増し、2011 年には 1000 個以上が発表されていた。従来の MRI は一般に定量が困難であるが、拡散テンソルをはじめとする dMRI では定量可能なため、多くの疾患で脳の局所の異常部位が見いだされ、病態解析に役立っている。

拡散テンソルとその発展型、あるいは次世代拡散 MRI とされる、Diffusional kurtosis imaging (以下 DKI), Q space imaging (QSI) などの dMRI では、2 つ以上の拡散強調のための強い傾斜磁場 (Motion probing gradient) を用いることで、自由拡散と制限拡散を区別して解析し、微細構造を解明しようという方法である。傾斜磁場無し  $b=0$  と  $b=1000\text{s/mm}^2$  の部分で自由拡散を、それより上の  $b=2000\text{s/mm}^2$  の部分で制限拡散を評価する。さらに、30 方向以上の MPG でその方向に限定した拡散の程度が評価できる。詳細な拡散現象の解明により、拡散から見た脳の connectivity の評価や微細構造の解明が可能である。QSI では多

数の  $b$  値の撮像を行い、制限拡散の度合いを詳細に検討することにより、線維の太さあるいは、細胞の大きさも定量できる。DKI は微細構造の変化に鋭敏で、臨床系の画像診断で最も権威ある Radiology でも、パーキンソン病の定量解析にて、非常に敏感で特異度も高いという報告や、神経膠腫の grading に従来の拡散定量よりも有用であったという報告が掲載されている。我々も、脳梗塞やパーキンソン病において DKI や NODDI に関する臨床応用の最初の報告を行っている。脳機能・病態解析において、マウス、マーモセット等におけるミクロレベルの微細構造変化と人の in vivo での臨床での異常をつなぐ transrational research として、非常に注目されているツールである。

## 2. 研究の目的

このように拡散 MRI (diffusion MRI, 以下 dMRI) はヒト脳の微細構造の変化を in vivo で定量的に観察できるユニークな手法である。今回我々は dMRI に含まれる DTI, DKI, QSI など各種撮像・解析法を用いて、水頭症、パーキンソン病など種々の神経疾患における微細構造の変化を in vivo で解明する。

画像統計解析による疾患ごとに異なる異常部位のマッピングに加え、種々の疾患における拡散定量値の変化を見ることで、共通の微細構造変化の要因を検討する。さらに、局所の拡散定量値から類縁疾患の共通の画像におけるバイオマーカを創出し、客観的な評価が難しい高次脳機能の定量評価を可能とし、さらに病態解明を行っていく。

## 3. 研究の方法

順天堂大学、東邦大学佐倉病院にて拡散 MRI の撮像法について検討した。多施設共同研究の為の装置の違いによる変動を、test-retest などにより検討した。撮像法は、3T の MRI を用い、拡散強調の傾斜磁場の方向は 30 あるいは 32 方向の Jones タイプの印加とし、傾斜磁場の強さ (b 値) は  $1000\text{s/mm}^2$  と  $2000\text{s/mm}^2$  の 2 種類を基本とした。QSI では  $3000\text{s/mm}^2$ 、あるいはそれ以上の b 値も撮像した。Voxel size は面内分解能 2-3mm で、通常は 2-3mm 厚で全脳を撮像した。1 つの b 値について 50 - 75 枚程度の連続した横断像を得た。QSI では軸位断あるいは矢状断で 4mm 厚を用いた。QSI、Axonal diameter や DKI の最適化など、場合によって他の b 値も撮像した。種々の神経疾患 (特発性正常圧水頭症 iNPH、認知症、脊髄小脳変性症、多発性硬化症、脳腫瘍など 100 例以上) に撮像を行った。得られた拡散 MRI のデータは、b 値  $1000\text{s/mm}^2$  のデータセットを用いて拡散テンソル (DTI)、2 つ以上の b 値を用いて diffusional kurtosis imaging (DKI)、Q-space imaging (QSI) を作成した。2015 年度より Neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) によるマップも新たに作成した。

種々の撮像・解析法により作成したマップを用いて、ROI study, tract specific analysis, SPM, Tract-based special statistics (TBSS), tract profile, Human Connectome Project HCP で発展した脳の network analysis 基づく connectome 解析などの各種の解析法を行い、対照群と比較したり、各種臨床指標との相関、DAT Scan SPECT など他の画像との比較などを行い、バイオマーカーとしての有用性や病態解明を試み、毎年 10 個程度の学会発表と 10 本程度の英文論文作成を行った。

#### 4 . 研究成果

種々の神経疾患 (特発性正常圧水頭症、種々の認知症など) 100 例以上に、2 つ以上の b 値で 30 あるいは 32 軸の異なる方向の MPG を用いた拡散 MRI を行い、個々の疾患に特有の部位に拡散パラメータの変化を観察できた。

特発性正常圧水頭症 iNPH の脳室体部レベルの皮質脊髄路では DTI による過去の我々報告に一致した DKI, QSI や NODDI 解析による線維の圧迫による変化と考えられる各種定量値の異常を認めた。iNPH における傍側脳室付近の皮質脊髄路はバイオマーカーとして有用となり得ると考えられた。また、種々の拡散パラメータを用いてシミュレーションすると皮質脊髄路の線維の局所の屈曲に変化があることが示唆された。正常ではある程度のたわみや屈曲があるが、iNPH の脳室レベルの皮質脊髄路の線維は拡大した脳室により引き延ばされたような状態であることが dMRI の種々のパラメータの解析から明らかになったと考えている。アインシュタインの拡散方程式を利用して算出したペランのアボガドロ数推定と同様に、拡散から微細構造の推定が行え、病態解明にも寄与することが示唆された。

多発性硬化症では、脱髄巣の周囲の一見正常に見える白質にも拡散 MRI パラメータの変化があることを報告した。さらに視放線では視放線を描出し視放線だけの拡散パラメータを算出 (tract specific analysis: TSA) し、Visual Evoked Potential 比較した。視放線の TSA での拡散 MRI パラメータとの相関も見られた。

脊髄小脳変性症では、小脳の白質・灰白質のすでに知られる発生・解剖・組織学的構造の違いに関連した、拡散指標の変化が見られた

脳腫瘍では多数の拡散パラメータの多次元的散布図を作成することにより腫瘍や周囲の浮腫などの組織の定量的な鑑別が可能であると考えられた。

バイオマーカとしては日常臨床で安易に使用できることが重要であるが、自動化に関しても、帯状束などの tract specific analysis TSA の自動化を報告した。

多施設共同の画像データベースの作成に関しては、現在の拡散 MRI では個々のベンダーによる差異が大きく、現段階ではベンダー毎の収集が有効と考えられた。

今後は、各種パラメータを組み合わせたバイオマーカの診断能の向上と、その解析の自動化を進める。また、拡散 MRI の変化の病理学的背景を、詳細な拡散 MRI 解析 (NODDI など) や透明脳を用いた実験などで研究をさらに続ける予定である。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 21 件)

1. Irie R, Tsuruta K, Hori M, Suzuki M, Kamagata K, Nakanishi A, Kamiya K, Nakajima M, Miyajima M, Arai H, Aoki S. Neurite orientation dispersion and density imaging for evaluation of corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Jpn J Radiol.* 2017 Jan;35(1):25-30.
2. Hori M, Kamiya K, Nakanishi A, Fukunaga I, Miyajima M, Nakajima M, Suzuki M, Suzuki Y, Irie R, Kamagata K, Arai H, Aoki S. Prospective estimation of mean axon diameter and extra-axonal space of the posterior limb of the internal capsule in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus before and after a

lumboperitoneal shunt by using q-space diffusion MRI. *Eur Radiol.* 2016 Sep;26(9):2992-8.

3. Kamagata K, Hatano T, Okuzumi A, Motoi Y, Abe O, Shimoji K, Kamiya K, Suzuki M, Hori M, Kumamaru KK, Hattori N, Aoki S. Neurite orientation dispersion and density imaging in the substantia nigra in idiopathic Parkinson disease. *Eur Radiol.* 2016 Aug;26(8):2567-77.
4. Suzuki Y, Hori M, Kamiya K, Fukunaga I, Aoki S, VAN Caueren M. Estimation of the Mean Axon Diameter and Intra-axonal Space Volume Fraction of the Human Corpus Callosum: Diffusion q-space Imaging with Low q-values. *Magn Reson Med Sci.* 2016;15(1):83-93
5. Takemura MY, Hori M, Yokoyama K, Hamasaki N, Suzuki M, Kamagata K, Kamiya K, Suzuki Y, Kyogoku S, Masutani Y, Hattori N, Aoki S. Alterations of the optic pathway between unilateral and bilateral optic nerve damage in multiple sclerosis revealed by the combined use of advanced diffusion kurtosis imaging and visualevoked potentials. *Magn Reson Imaging.* 2016 Apr 21;39:24-30.

〔学会発表〕(計 32 件)

日本磁気共鳴医学会、日本神経放射線学会、日本医学放射線学会、International Society of Magnetic resonance in Medicine, 神経科学会等

〔図書〕(計 2 件)

学研メディカル秀潤社

〔産業財産権〕

出願状況（計 件）

なし

取得状況（計 件）

なし

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

青木茂樹 (AOKI, Shigeki)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：80222470

### (2) 研究分担者

寺田一志 (TERADA, Hitoshi)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：90277319

### (3) 連携研究者

### (4) 研究協力者