

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 20 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10327

研究課題名(和文) 多発性硬化症、視神経脊髄炎における次世代拡散MRIの応用

研究課題名(英文) Diffusional Kurtosis Imaging, Neurite orientation and dispersion and density imaging-based whole brain analysis reveals occult brain damages in multiple sclerosis

研究代表者

吉田 茉莉子 (YOSHIDA, MARIKO)

順天堂大学・医学部・非常勤助教

研究者番号：30755525

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：多発性硬化症(MS)において拡散テンソル(DTI)および、新しい手法であるdiffusional kurtosis imaging(DKI)、Synthetic MRI, neurite orientation dispersion and density imaging(NODDI)、さらにはg-ratioを用いたコネクトーム解析を行った。拡散MRIによる最先端の脳内解析を用いると、従来法より鋭敏にMSにおける白質や灰白質の障害を検出でき、これらの拡散指標がMSの臨床指標と関連することを報告した。以上の研究結果よりMSの病理変化の検出にこれらの拡散MRIが有用と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MS患者において、拡散テンソル解析に加えてDKIやsynthetic MRI併用によるNODDI、コネクトーム解析を行った報告は未だ少ない。脳内の異常を定量的に評価できる拡散解析は、病態生理の解明に寄与し学術的にも意義がある。これまでの研究で、MS患者のNABTや皮質の異常を鋭敏に捉えることができ、臨床症状との相関を得た。これらの指標による変化がどのような微細構造の変化に基づいているのが解明できる可能性がある。今後これらのイメージングがMS患者の治療において反応性の評価や早期診断に有用であることが確立されればMS患者の新規治療薬の有効性の評価や早期の治療開始の判断に有用であることが期待される。

研究成果の概要(英文)：MRI can quantify pathological changes occurring the normal appearing brain tissue (NABT) and normal appearing gray matter (NAGM) in multiple sclerosis (MS). In this research, we demonstrated the ability of neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) combined with diffusional kurtosis imaging (DKI) and synthetic MRI, were able to detect in vivo evaluation of MS patients. In another study, we evaluated the brain network topology in MS using connectomes with connectivity strengths based on the ratio of the inner to outer myelinated axon diameter (i.e., g-ratio), thereby providing enhanced sensitivity to demyelination compared with the conventional measures of connectivity.

They provide more precise diffusional information derived from the WM and GM microstructural changes of the brain tissue than conventional diffusion analysis such as fractional anisotropy (FA) acquired by diffusion tensor imaging (DTI).

研究分野：神経放射線

キーワード：多発性硬化症 視神経炎 DKI NODDI TBSS ミエリンマップ コネクトーム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症(Multiple sclerosis: MS)は、再発寛解ないし進行性に中枢神経(大脳、小脳、脳幹、脊髄)を主体に、多発性の病変を形成する炎症性脱髄疾患である。病理学的には炎症、脱髄、軸索障害やグリオーシスなどの多様な組織学的変化を示し、白質ならびに灰白質を侵す。病変は脳、視神経、脊髄などのあらゆる中枢神経系に生じる。一方で視神経脊髄炎(neuromyelitis optica: NMO)は本邦を含めて比較的アジアでの罹患率が高いとされ、主に視神経炎や横断性脊髄炎を呈するが、脳にも病変を伴う中枢神経の炎症性疾患である。過去においてMSと混同されていたこともあるが近年疾患概念がほぼ確立しNMOに特異的な自己抗体が発見された。この中枢神経系に発現するaquaporin4: AQP4に対する抗AQP4抗体の検出がNMOの診断に重要である。しかしながら、病初期にはMSと診断基準が重複することもあり、鑑別が困難なこともある。NMOの脊髄炎や視神経炎はMSと比べて重篤となるケースが多く、また、これらの疾患においては治療法が異なるため、両者の鑑別や病態の違いを解明することが急務である。MSやNMOの診断に重要な位置を占めるのがMcDonald診断基準やNMOの診断基準に定められるようにMRIによる評価である。過去において、診断のみならず、その病態把握のために非侵襲的なアプローチ方法であるMRIは大きな役割を果たしてきた。これらの患者においてMRIで異常の認められる部位の他にも、通常のMRIでは異常を検出できないnormal-appearing brain tissue(NABT)の障害が患者の運動・感覚障害や高次機能障害に影響する可能性が高いと考えられている。NABT障害の評価法のひとつとしてMRI拡散テンソルイメージング(diffusion tensor imaging: DTI)が近年注目されている。

脳白質には、神経線維の存在によって水分子の拡散に制限が加わり、水分子の拡散に方向性がある。脳のMRI拡散強調像の組み合わせを拡散テンソルにより解析し、コンピューター・グラフィックスにより3次元的に表現するとあたかも脳解剖図のシェーマのように特定の白質路の拡散tractographyを得ることができ、その白質路の(拡散情報からみた)線維の密度や2点間の連絡の強さなどの定量値も算出できる。拡散テンソルに代表される拡散解析は今までin vivoに観察することが困難であった主要脳白質路を可視化し、それを定量的に評価できるという他の方法にない特徴をもつ。さらに新しい拡散の解析法にdiffusional kurtosis imaging(DKI)やq-space imaging(QSI), neurite orientation dispersion and density imaging(NODDI)がある。DKIはDTIと異なり、正規分布を仮定しない解析法で細胞膜や軸索, myelinなどの細胞構造の複雑さを反映し、より鋭敏に白質のみならず灰白質の変化を検出が可能な手法として期待されている。拡散テンソルでは拡散強調像を得るための傾斜磁場(motion probing gradient: MPG)の方向のみを変えてテンソル解析を行うが、DKI, QSI, NODDIでは傾斜磁場の強さ(b値)も変えて撮像し、より詳細な解析を行う。解析によって得られる示標の1つであるprobability density function:PDFでは拡散制限を来たす微細構造の大きさが得られる。

DTI, DKI, QSI, NODDIなどの拡散解析によってMSやNMOにおけるNABTの病態解析が可能であり、診断や予後・治療効果判定にも寄与しうると考える。これらの疾患に特有のimaging biomarkerを創出することが出来れば、病態の解明並びに臨床診断に有用であると考えられる。

### 2. 研究の目的

多発性硬化症(MS)や視神経脊髄炎(NMO)においては、通常のMRIでは異常所見を認めないnormal-appearing brain tissue(NABT)の障害が患者の臨床的予後に影響する可能性が高いと考えられている。MRI拡散テンソル(DTI)および、新しい手法であるdiffusional kurtosis imaging(DKI), q-space imaging(QSI), neurite orientation dispersion and density imaging(NODDI)は、in vivoで特定の白質路を可視化し、それらの微細構造を定量的に解析できる手法であり、病態解明や臨床評価有望な手段となり得る。本研究は、中枢神経脱髄・炎症性疾患の患者救済のため、大脳白質ならびに灰白質障害を解明し特有のimaging biomarkerを創出する。

### 3. 研究の方法

診断基準を満たすMSもしくは視神経脊髄炎患者において、ルーチンのMRIに、同意を得て10分ほどの拡散テンソル・DKI・QSI・NODDI撮像を加える。そのデータに対して各種拡散解析を行う。DTIならびにDKI, NODDIを用いたROI-study、全脳解析、さらには解析して得られたデータを、神経学的評価と組み合わせて検討する。

得られた画像データを数学解析ソフトであるMatlab上で動作する画像解析ソフトStatistical Parametric Mapping (SPM)やFMRIB Software Library 4.1.5 (FSL)で提供されているTBSS (Smithetal., 2006)、Freesurferを用いて画像解析を行う。画像解析と共に病歴を参照して、視覚誘発電位、体性感覚誘発電位、総合障害度評価尺度:EDSSや機能別障害度:FSと予後、治療効果後の変化などの一般的なMSの臨床データも収集する。

具体的な解析方法は下記のとおりである。

1. データの解析DICOM画像をAnalyze, Volume-One fileなどの汎用フォーマットにして匿名化したのち、順天堂大学放射線科にて、増谷佳孝開発のdTV FZRxなどを使用し定量的画像を作成を行う。
2. MS, NMO患者のNABTのうち白質の拡散変化をDTI, DKI, QSI, NODDIを用いてROI studyや画像統計解析、tract-specific analysisによる定量的な評価を行う。

3. MS, NMO 患者の灰白質障害の解明やその認知機能との関係を解明するべく、DKI や QSI、NODDI を用いて皮質の微細構造のスケールを評価し、病理学的考察を行う。

#### 4. 研究成果

多発性硬化症(MS)に加えて視神経脊髄炎(NMO)においては、通常の MRI では異常所見を認めない normal-appearing brain tissue(NABT)や深部白質の視床の障害が MS 患者の運動障害や高次機能障害に影響する可能性が高いと考えられている。さらに、視覚障害は MS のほぼ半数以上、NMO の 90%以上に認められる障害である。

2017 年度においては、MS 患者の脳白質や視覚路に対して MRI による拡散テンソル(DTI)および、新しい手法である diffusional kurtosis imaging(DKI)を用いて、解析し、さらに臨床指標である視覚誘発電位(VEP)との対比を行い、その有用性を検討した。

2018 年度においては、新しい拡散の解析法である neurite orientation dispersion and density imaging(NODDI)を用いて、頭蓋内に病変の少ない MS 患者と control との比較した全脳解析についての検討を行った。NODDI を用いた Tract-Based Spatial Statistics により、MS 患者においては normal appearing brain tissue において潜在性病変が存在する可能性が示唆される。

2019 年度においてはミエリンマップでは従来の拡散テンソルで主な指標となる fractional anisotropy とは異なる障害分布を示しており、白質障害の検出において相補的な情報を提供可能と考えられた。また、ミエリンマップを用いて多発性硬化症患者の皮質障害を検証したところ、early stage の患者群において側頭葉優位に障害され、既報と合致する結果であり、late stage では広範な障害を示した。

最終年度において、多発性硬化症患者と健常者を Synthetic MRI を用いて GM-based spatial statistics にて比較した。結果として、ミエリン量について T1, T2, PD よりも広範に皮質において有意差が認められ、ミエリンマップは感度の高い診断バイオマーカーと考えられる。また、early stage から late stage にかけてもミエリン量の減少が認められた。

さらに近年、ヒューマンコネクトームや MR g-ratio 法など新たな拡散 MRI 解析手法により、より詳細に神経系の構造・機能を評価することが可能となってきた。g-ratio は髄鞘形成の尺度であり、白質経路の効率および最大伝導速度を反映する重要な指標である。近年拡散 MRI を用いた生体脳の MR g-ratio の推定も可能となっており、脱髄疾患をはじめとする多くの神経疾患応用への期待が高まっている。今回 MS 患者において、g-ratio を用いたコネクトーム解析で運動野、体性感覚野、視覚、辺縁系における connectivity の脆弱性が示され、関連する節点強度が増加していることを検出した。さらにこれらが MS の臨床的重症度と相関することを示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Fujita Shohei, Hagiwara Akifumi, Horii Masaaki, Warntjes Marcel, Kamagata Koji, Fukunaga Issei, Goto Masami, Takuya Haruyama, Takasu Kohei, Andica Christina, Maekawa Tomoko, Takemura Mariko Yoshida, Irie Ryusuke, Wada Akihiko, Suzuki Michimasa, Aoki Shigeki	4. 巻 ahead of print
2. 論文標題 3D quantitative synthetic MRI derived cortical thickness and subcortical brain volumes: Scan-rescan repeatability and comparison with conventional T1 weighted images	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.26744	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hagiwara A., Otsuka Y., Horii M., Tachibana Y., Yokoyama K., Fujita S., Andica C., Kamagata K., Irie R., Koshino S., Maekawa T., Chougar L., Wada A., Takemura M.Y., Hattori N., Aoki S.	4. 巻 40
2. 論文標題 Improving the Quality of Synthetic FLAIR Images with Deep Learning Using a Conditional Generative Adversarial Network for Pixel-by-Pixel Image Translation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 224 ~ 230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A5927	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takemura Yoshida Mariko, Horii M, Yokoyama K, Hamasaki N, Suzuki M, Kamagata K, Kamiya K, Suzuki Y, Kyogoku S, Masutani Y, Hattori N, Aoki S.	4. 巻 39
2. 論文標題 Alterations of the optic pathway between unilateral and bilateral optic nerve damage in multiple sclerosis as revealed by the combined use of advanced diffusion kurtosis imaging and visual evoked potentials.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 24-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmri.2016.04.011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 吉田茉莉子, 青木茂樹	4. 巻 29
2. 論文標題 視神経脊髄炎関連疾患(neuromyelitis optica spectrum disorder:NMOSD)	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 脊椎脊髄ジャーナル	6. 最初と最後の頁 889-899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamagata Koji, Zalesky Andrew, Yokoyama Kazumasa, Andica Christina, Hagiwara Akifumi, Shimoji Keigo, Kumamaru Kanako K., Takemura Mariko Y., Hoshino Yasunobu, Kamiya Kouhei, Hori Masaaki, Pantelis Christos, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 9
2. 論文標題 MR g-ratio-weighted connectome analysis in patients with multiple sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-019-50025-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Andica Christina, Hagiwara Akifumi, Kamagata Koji, Yokoyama Kazumasa, Shimoji Keigo, Saito Asami, Takenaka Yuki, Nakazawa Masaki, Hori Masaaki, Cohen-Adad Julien, Takemura Mariko Yoshida, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 9
2. 論文標題 Gray Matter Alterations in Early and Late Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Evaluated with Synthetic Quantitative Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-019-44615-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saccanti Laetitia, Andica Christina, Hagiwara Akifumi, Yokoyama Kazumasa, Takemura Mariko Yoshida, Fujita Shohei, Maekawa Tomoko, Kamagata Koji, Le Berre Alice, Hori Masaaki, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 61
2. 論文標題 Brain tissue and myelin volumetric analysis in multiple sclerosis at 3T MRI with various in-plane resolutions using synthetic MRI	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1219 ~ 1227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-019-02241-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Akifumi Hagiwara, Koji Kamagata, Masaaki Hori, Christina Andica, Mana Kuramochi, Mariko Yoshida Takemura, Osamu Abe, Shigeki Aoki
2. 発表標題 White Matter Analysis of Multiple Sclerosis with Quantitative Synthetic MRI and Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging
3. 学会等名 7th International Congress on Magnetic Resonance Imaging (ICMRI 2019) and 24th Scientific Meeting of KSMRM
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋原 彰文、鎌形康司、堀 正明、横山和正、クリスティナ アンディカ、竹村(吉田)茉莉子、前川朋子、藤田翔平、入江隆介、和田昭彦、阿部 修、青木 茂樹
2. 発表標題 多発性硬化症患者のSynthetic MRIとNODDIによる白質障害の評価：TBSS解析
3. 学会等名 第48回日本神経放射線学会 2019年2月14日
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
--	---------------------------	-----------------------	----