

令和 2 年 7 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19802

研究課題名(和文)放射線治療後認知機能障害：MRIによる脳微細変化検出に基づく病態解明とリスク診断

研究課題名(英文)The analyses of pathomechanisms of radiation-induced impairment in cognitive by using advanced MR imaging

研究代表者

李麗(LI, LI)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：90769960

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：脳に放射線治療を受けた患者に遅発性認知機能障害が生じることが明らかとなり、重大な問題となっている。一方、放射線による遅発性認知機能低下の病態はいまだ不明である。先行研究によると、脳微小循環障害は認知機能障害の一因であると推測されている。また、認知や記憶などの神経活動は、神経細胞から延びる神経線維が複雑に繋がることで形成された神経回路によって制御されており、放射線照射による脳白質の脱髄、変性、再構築が、認知機能障害の一因になる可能性がある。本研究は advance MR imagingにより、照射脳の微細構造変化を検出することで、遅発性認知機能障害の病態を解明し、リスク診断の確立を目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭蓋内照射後の小児がん生存者の多くは小児がんが征圧されたにもかかわらず、学習障害、記憶障害、人付き合い困難、行動適応障害、長期にわたる教育・職業上の障害に苦悩している。本研究は脳微細構造変化の検出できる advanced MR imaging を用いて放射線照射後遅発性認知機能障害の病態機構を解明し、将来生じうる認知機能障害を予測したMRI画像検査法を明らかにすることで、小児がん治療後に生じうる認知機能障害の早期発見、治療方針の決定に大きな影響を与えられる。

研究成果の概要(英文)：As survival among children treated for cancer continues to improve, more attention is being focused on the late effects of cancer treatment. This study is an investigation of late neurocognitive sequelae in survivors of low grade brain tumors in childhood. We found that radiation field and radiation dose were associated with the number of microbleeds detected on T2*GRE MR imaging, and the subtle changes in tissue microstructure detected on neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI), which might influence neurocognitive status in long-term survivors of these neoplasms. Our results help to inform the balance between risks and benefits that guide treatment decisions.

研究分野：放射線医学

キーワード：放射線治療 認知機能 脳微細構造 Advanced MR imaging

1. 研究開始当初の背景

頭蓋内照射後の小児癌生存者の 40 - 50%に遅発性認知機能障害が生じ、学習障害、記憶障害、人付き合い困難、行動適応障害、長期にわたる教育・職業上の障害に苦悩している。一方、放射線による遅発性認知機能低下の病態はいまだ不明である。代表誌の総説 (Khuntial et al, Journal of Clinical Oncology 2006) によると、脳微小循環障害は認知機能障害の一因であると推測されている。また、認知神経回路の基礎研究によると、認知や記憶などの神経活動は、神経細胞から延びる神経線維 (主に白質に分布) が複雑に繋がることで形成された神経回路 (神経ネットワーク) によって制御されている。このため、放射線照射による白質の脱髄、変性、再構築が、認知機能障害の一因になる可能性がある。

近年、高磁場 (3 テスラ) や MRI 装置や技術の急速な進歩に伴い、従来からの形態画像のみならず機能的画像による脳微細構造変化の評価が可能になってきた。我々は advanced MR imaging の評価により、認知機能障害に関連した脳の微細構造変化を早期に、かつ鋭敏に検出し、遅発性認知機能障害のリスク診断を明らかにすることを目指した。

2. 研究の目的

本研究は、小児癌頭蓋内放射線照射後 10 年以上経過した症例を対象とし、脳微細構造変化の検出できる Advanced MR imaging を用い、放射線照射後遅発性認知機能障害の病態を解明し、将来生じうる認知機能障害を予測した MRI 機能画像検査法を明らかにする。

3. 研究の方法

小児に発症した頭蓋内胚細胞腫において放射線治療後 10 年以上経過した例を対象とした。放射線治療前に記銘力障害や抑鬱といった精神症状、および画像上水頭症を呈する例を除き、30 例を収集した。放射線治療前、治療後 6 ヶ月以内、治療後 10 - 12 年目に WAIS-III、WMS-R による認知・記憶機能の評価をおこなった。脳の放射線照射野を研究群、非照射野を対照群とし、フィリップス 3T-MRI 装置による磁化率強調画像 (PRESTO)、ASL perfusion MR imaging、拡散テンソル画像 (NODDI) の解析を用いることで脳内微細構造の比較研究をおこなった。

4. 研究の結果

対照群と比較して、照射群では脳内微小出血、血流低下、神経突起密度低下、神

経突起散乱増加が認められた。また、微小血管損傷や白質微細構造再構築の程度は、照射野の広さや線量に依存した。放射線治療前や治療後 6 ヶ月後の認知機能と比べて、治療後 10 - 12 年目に有意な認知・記憶機能低下が認められた。照射後認知機能低下は脳内微細構造変化との潜在的な関連性があると推察された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mori Naoko, Mugikura Shunji, Miyashita Minoru, Kudo Yumiko, Suzuki Mikiko, Li Li, Mori Yu, Takahashi Shoki, Takase Kei	4. 巻 37
2. 論文標題 Perfusion contrast-enhanced ultrasound to predict early lymph-node metastasis in breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 145 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-018-0792-6	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 該当する

1. 著者名 Mori N, Mugikura S, Takahashi S, Ito K, Takasawa C, Li L, Miyashita M, Kasajima A, Mori Y, Ishida T, Kodama T, Takase K.	4. 巻 43
2. 論文標題 Quantitative Analysis of Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging in Invasive Breast Cancer: A Novel Technique to Obtain Histopathologic Information of Microvessel Density	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ultrasound Med Biol	6. 最初と最後の頁 607-614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.11.009.	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 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 李麗
2. 発表標題 転移性骨腫瘍にて発見され、画像上肝内に腫瘍を認めなかった肝細胞癌の1剖検例
3. 学会等名 第216回 日本内科学会東北地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Li L, Mugikura S, Kumabe T, Murata T, Mori E, Takase K, Takahashi S, and Jingu K.
2. 発表標題 Comparative study of cerebral microvascular injury following whole-brain versus reduced-field irradiation in long-term survivors of intracranial germ cell tumors
3. 学会等名 第75回日本医学放射線学会総会 CyPos賞 (Bronze Medal) 受賞
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Li L, Mugikura S, Murata T, Akashi T, Sato S, Mata MD, Kanamori M, Watanabe M, Takahashi S, and Takase K.
2. 発表標題 Use of morphologic features of intratumoral susceptibility signals on PRESTO in predicting the preoperative grading of gliomas
3. 学会等名 第75回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Li L, Mugikura S, Murata T, Akashi T, Sato S, Kanamori M, Watanabe M, Tamura H, Takahashi S, and Takase K.
2. 発表標題 Morphologic features of intratumoral susceptibility signals on PRESTO for predicting the WHO grade of gliomas
3. 学会等名 第44回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 李 麗
2. 発表標題 Traumatic Neuromaの1例
3. 学会等名 第8回脊椎・脊髓画像クラブ
4. 発表年 2016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
---------	---------------------------	-----------------------	----