

令和 2 年 4 月 30 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K18131

研究課題名（和文）拡散強調画像とトラクトグラフィーを用いた緑内障の脳視覚路変性の検討

研究課題名（英文）Evaluation of glaucomatous visual pathway change using diffusion MRI and tractography

研究代表者

小川 俊平 (Ogawa, Shumpei)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：70529601

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）：本研究は、網膜疾患による脳視覚路変化を拡散強調画像（dMRI）とトラクトグラフィーを用いて定量的に評価することが目的であった。研究開始時は、網膜神経節細胞（RGC）が選択的に障害される緑内障が脳の構造変化を来す代表疾患であった。我々は、第一次ニューロンの視細胞障害疾患でも脳構造変化が検出されることを加齢黄斑変性や網膜色素変性など複数の疾患で報告してきた。また、ここでいう脳の構造変化とは当初dMRIを用いた水拡散情報の変化情報のみであったが、NODDIや量的MRIなどの新しい測定方法を追加することで、脳微小組織の構造変化をより詳細に理解し、検出することが可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により網膜の障害は、障害部位がより末梢の視細胞（第一次ニューロン）であっても脳視覚経路に構造変化を来し、視覚系内で視神経視索とニューロンを超えた視放線では組織変化の様式が異なることを明らかとしてきた。このような視覚系の上位中枢への影響への認識されておらず、我々の成果は現在広く注目と期待を集める再生医療などにも根本的な患者選択、治療効果判定、リハビリテーション方法の変革を迫る。効果的な網膜治療法を開発しても、より上位中枢の状態を理解し評価することが出来なければ視覚の再建は成立し得ない。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to evaluate the structural visual pathway change following retinal diseases by combining diffusion MRI (dMRI) and tractography. Most investigated disease was glaucoma, we thought the trigger of visual structure change was retinal ganglion cell (RGC) damage because RGC is much fewer than photoreceptor, one-100th. We have reported several photoreceptor diseases causes brain microstructure change, such as age-related macular degeneration, retinitis pigmentosa and so on. Brain microstructure change meant water diffusion parameters change in brain tissue. But now we have shown other measurements like quantitative MRI and neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) are useful tools to see the brain tissue micro change in more detail.

研究分野：眼科学

キーワード：緑内障 網膜神経節細胞 視細胞 神経変性 拡散強調画像 トラクトグラフィー 量的MRI

1. 研究開始当初の背景

視細胞から始まる視覚神経回路は、生体内では再生しない中枢神経細胞で構成される。このため網膜疾患などで変性した場合には、根本的な治療法は存在しない。現在治療法の存在しない難治性網膜疾患に対して、iPS 細胞を利用した再生医療や網膜遺伝子治療に期待が集まっている。

しかし、網膜内の視覚第3次ニューロン(RGC: 網膜神経節細胞)が障害されると、その細胞の障害にとどまらず、外側膝状体や視放線、さらには第一次視覚野(V1)にまで萎縮・変性を引き起こすことが、緑内障モデル動物およびヒト緑内障で報告された([Gupta and Yücel 2001](#); [Gupta and Yucel 2003](#))。この様に上位中枢まで変性した患者に対して、網膜レベルでの再生医療が可能となっても実際に視機能が再建することが出来るのかは不明である。このため網膜障害による、経シナプス的な上位中枢への影響を検討する必要がある。

2. 研究の目的

多くの新たな眼科治療、iPS 細胞や遺伝子治療など革新的な視覚再建医療のターゲットは網膜であるが、網膜障害による視覚入力途絶が上位中枢であるV1の変性を引き起こした場合、網膜形態と機能の回復のみでは視覚再建は叶わない。このためヒト生体内において、網膜障害が脳に与える影響を検出する検査法の確立が望まれている。

まず拡散強調画像法とトラクトグラフィーを用いて網膜疾患の視覚伝達路を特定し、微小構造の変化を検出する測定方法を確立し、様々な原因による視覚障害患者の視覚伝達路を評価することで、進展様式、原因を明らかにする。これら知見をもって難治性網膜疾患への視覚再建医療適応の際の効果判定、適応判定として貢献することを目的とする。

3. 研究の方法

拡散強調画像法(dMRI)とトラクトグラフィーにより生体内での白質線維を特定し、組織内の水分子拡散情報を計測する。Neurite orientation dispersion and density imaging(NODDI)など新たなdMRIの解析法や、新たな測定方法である量的MRI(qMRI)など各種のニューロイメージング技法を用いて、ヒト患者の脳構造変化を評価した。

具体的対象は、緑内障、加齢黄斑変性症(AMD)、レーベル遺伝性視神経症(LHON)、網膜色素変性(RP)、先天単眼球症、外傷性色覚異常、病的強度近視などであった。

4. 研究成果

当初は対象疾患を緑内障としていた。しかし研究開始時の撮像シーケンスは現在のもものと比較して解像度が低く、視野障害のバリエーションが大きい緑内障は不向きであった。このため視野障害が両眼性で両眼の視野障害部位や程度の差が小さいRPやLHONをを対象に研究を行った。

・視細胞を障害する疾患でも、視索と視放線の拡散強調測定値は変化する。予備研究として視覚経路変化のトリガーを探索するため、両眼性に視野障害を生じる錐体杆体ジストロフィー(CRD)を視細胞障害モデル、LHONをRGC障害モデルとして対比を行った。結果として、両疾患ともに第三次ニューロン

の軸索である視索と第4次ニューロンの軸索である視放線に拡散強調変化 (fractional anisotropy; FA 値低下) を認めた(Ogawa et al. 2014)。このことから、視覚経路の上位障害は最も末梢の第1次ニューロンの視細胞障害によっても惹起されることが分かった。

・緑内障の網膜神経節細胞障害程度を評価する際には、視野と光干渉断層計をあわせて評価した方がよい。

もう一つの予備的研究として、緑内障による網膜神経節細胞障害の定量の精度評価を行った。RGCの細胞数を静的視野計で計測した局所網膜感度(機能)と光干渉断層計(OCT)で計測した網膜神経節細胞層厚(構造)からそれぞれ推定した。網膜機能によるRGC数と構造から得られたRGC数を単独で利用するよりも、両者のRGC数を利用する方が精度が上昇した。しかし本法を用いても緑内障中期にはばらつきが大きく、解釈に注意を要することを報告した(Ogawa et al. 2019)。

・視細胞障害疾患の視放線変化は、網膜の障害部位と対応する。視覚の第1次ニューロンである視細胞障害を来す他疾患で、視索、視放線の拡散強調変化の再現性を確認したところ、RP、AMD(Yoshimine et al. 2018)でCRDと同様に変化を認めた。V1の網膜の視野地図は保存されている。この特性を用いて視野偏心度に対応した視放線を分離することに成功し、AMDにおいては視野障害部位に一致した部位のみで視放線の変化を検出した。周辺視野が主に障害されるRPでは、周辺網膜に対応する視放線のみならず中心視野相当の部位にも変化を認めた。これが検査精度によるものか、重症度の高いRP患者では中心視野も障害されるため中心視野相当部位に変化が検出されたのかは不明である。

・視放線を恣意性なく特定する際に量的MRI(qMRI)は有効な測定方法視放線を特定する際にdMRIに加えて、髄鞘体積と相関の高いT1緩和時間マップ(qT1値)を用いた(Mezer et al. 2013)。視放線のqT1値はdMRIに比べて、全年齢での変化が少ない(Yeatman et al. 2014)。このqT1値の特性を用いると、dMRI単独の情報で視放線を特定する場合に比べてqT1のカットオフ値を加えたほうが正確に視放線を特定することができた(Schurr et al. 2018)。緑内障と同様に網膜神経節細胞が選択的に障害されるLHONにおいて、現在唯一の治療法として期待されるイデベノン大量療法の治療前後で視覚路障害をdMRIとqMRI評価した。結果は一部のLHON患者に自覚症状及び他覚的視力、視野改善が認められたが、拡散強調画像とトラクトグラフィーでは改善を検出することが出来なかった。このことは、LHONに対するイデベノン大量療法の効果が視索、視放線の微小構造変化ではない可能性を示唆する。

・RGC障害疾患のLHONにおける微小構造変化は、視索と視放線で特徴が異なる。

qT1の撮像および解析に一定の経験を得たため患者研究へ進んだ。まずLHONにおける脳視覚路障害を拡散強調画像に加えて、qT1値を用いて評価した。第3次ニューロンの軸索である視索では拡散強調画像とqT1で正常から逸脱していた。これに対してシナプスを越えた第4次ニューロンの軸索である視放線では拡散強調画像は異常で、qT1値は正常範囲内に留まった。これはLHONによる視覚路障害がミエリンの脱髄によらない可能性が示唆される(Takemura et al. 2019)。

その他、網膜静脈分枝閉塞症による黄斑浮腫の治療成績、眼内リンパ腫の1例報告、緑内障の臨床研究に対して、研究協力、論文作成を行った(Terauchi et al. 2020)。

最終年度は、緑内障を対象に dMRI、qMRI、NODDI を用いて、視索と視放線の微小组織変化を検討した。結果を、世界の情勢が許す場面で今後発表していく予定である。

Reference

- Gupta N, Yücel YH (2001) Glaucoma and the brain. *J Glaucoma* 10:S28–9
- Gupta N, Yucel YH (2003) Brain changes in glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 13 Suppl 3:S32–5
- Mezer A, Yeatman JD, Stikov N, et al (2013) Quantifying the local tissue volume and composition in individual brains with magnetic resonance imaging. *Nat Med* 19:1667–1672. <https://doi.org/10.1038/nm.3390>
- Ogawa S, Takemura H, Horiguchi H, et al (2014) White matter consequences of retinal receptor and ganglion cell damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55:6976–6986. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14737>
- Ogawa S, Tanabe Y, Itoh Y, et al (2019) Association between Combined Structure Function Index and Glaucoma Severity. *J Ophthalmol* 2019:
- Schurr R, Duan Y, Norcia AM, Ogawa S, et al (2018) Tractography optimization using quantitative T1 mapping in the human optic radiation. *Neuroimage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.06.060>
- Takemura H, Ogawa S, Mezer AA, et al (2019) Diffusivity and quantitative T1 profile of human visual white matter tracts after retinal ganglion cell damage. *Neuroimage Clin* 23:101826. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101826>
- Terauchi R, Wada T, Ogawa S, et al (2020) FDT Perimetry for Glaucoma Detection in Comprehensive Health Checkup Service. *J Ophthalmol* 2020.: <https://doi.org/10.1155/2020/4687398>
- Yeatman JD, Wandell B a., Mezer A a. (2014) Lifespan maturation and degeneration of human brain white matter. *Nat Commun* 5:4932. <https://doi.org/10.1038/ncomms5932>
- Yoshimine S, Ogawa S, Horiguchi H, et al (2018) Age-related macular degeneration affects the optic radiation white matter projecting to locations of retinal damage. *Brain Struct Funct* 223:3889–3900. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1702-5>

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 3件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takemura Hiromasa, Ogawa Shumpei, Mezer Aviv A., Horiguchi Hiroshi, Miyazaki Atsushi, Matsumoto Kenji, Shikishima Keigo, Nakano Tadashi, Masuda Yoichiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Diffusivity and quantitative T1 profile of human visual white matter tracts after retinal ganglion cell damage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 101826 ~ 101826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.nicl.2019.101826	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 Ogawa Shumpei, Tanabe Yoshimasa, Itoh Yoshinori, Noro Takahiko, Gunji Hisato, Nakano Tadashi	4. 巻 2019
2. 論文標題 Association between Combined Structure Function Index and Glaucoma Severity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1155/2019/9414675	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 Yoshimine Shoyo, Ogawa Shumpei, Horiguchi Hiroshi, Terao Masahiko, Miyazaki Atsushi, Matsumoto Kenji, Tsuneoka Hiroshi, Nakano Tadashi, Masuda Yoichiro, Pestilli Franco	4. 巻 223
2. 論文標題 Age-related macular degeneration affects the optic radiation white matter projecting to locations of retinal damage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Structure and Function	6. 最初と最後の頁 3889 ~ 3900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s00429-018-1702-5	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 Schurr Roey, Duan Yiran, Norcia Anthony M., Ogawa Shumpei, Yeatman Jason D., Mezer Aviv A.	4. 巻 181
2. 論文標題 Tractography optimization using quantitative T1 mapping in the human optic radiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 645 ~ 658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.06.060	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 牧野輝美, 小川俊平, 中野匡, 酒井勉.	4. 巻 35
2. 論文標題 眼内リンパ腫の経過中にAZOOR様網膜病変を認めた1例.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 1563 ~ 1566
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 寺内稜, 小川俊平, 中野匡.	4. 巻 35
2. 論文標題 黄斑浮腫を伴う網膜静脈分枝閉塞症に対するラニピズマブ初回およびPRN投与の短期治療成績.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 あたらしい眼科	6. 最初と最後の頁 103 ~ 106
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itoh Yoshinori, Nakamoto Kenji, Horiguchi Hiroshi, Ogawa Shumpei, Noro Takahiko, Sato Makoto, Nakano Tadashi, Tsuneoka Hiroshi, Yasuda Noriko	4. 巻 2017
2. 論文標題 Twenty-Four-Hour Variation of Intraocular Pressure in Primary Open-Angle Glaucoma Treated with Triple Eye Drops	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Ophthalmol.	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/4398494	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14件(うち招待講演 0件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Ogawa S, Pestilli F, Yoshimine S, Horiguchi H, Terao M, Makino T, Matsumoto K, Tadashi Nakano, Yoichiro Masuda.
2. 発表標題 Profound effect of age-related macular degeneration on visual acuity and the white matter projecting to locations of retinal damage.
3. 学会等名 2018 Annual meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ogawa S, Yoshikawa K, Itoh Y, Tanabe Y, Nakano T.
2. 発表標題 Segmentation and clustering macular retina layers by spectral domain-optical coherent tomography.
3. 学会等名 23rd International visual field & imaging symposium. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Itoh Y, Yoshikawa K, Ogawa S, Nakano T.
2. 発表標題 Relationship between rim width and nerve-fiber layer thickness in normal tension glaucoma.
3. 学会等名 23rd International visual field & imaging symposium. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watanabe T, Itoh Y, Nakano T, Ogawa S.
2. 発表標題 Evaluation of the Humphrey SITA Faster in Glaucoma.
3. 学会等名 World ophthalmology congress 2018. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takemura H*, Ogawa S*, Mezer A, Horiguchi H, Miyazaki, Kenji Matsumoto, Shikishima K, Nakano T, Masuda Y.
2. 発表標題 Disease in retinal ganglion cells affects diffusivity but not myelin volume along the optic radiation.
3. 学会等名 The 14th Asia-Pacific conference on Vision and the 3rd China vision Science conference. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takemura H*, Ogawa S*, Mezer A, Horiguchi H, Miyazaki, Kenji Matsumoto, Shikishima K, Nakano T, Masuda Y.
2. 発表標題 Visual white matter tracts in Leber's hereditary optic neuropathy: diffusion and quantitative MRI study.
3. 学会等名 第2回ヒト脳イメージング研究会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takemura H*, Ogawa S*, Mezer A, Horiguchi H, Miyazaki, Kenji Matsumoto, Shikishima K, Nakano T, Masuda Y.
2. 発表標題 Microstructural changes of visual white matter tracts following retinal ganglion cell damage.
3. 学会等名 3rd scientific meeting of ISMRM Japan chapter.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mishima R, Ogawa S, Yoshikawa K, Itoh Y, Watanabe T, Nakano T.
2. 発表標題 Effect of peripapillary retinoschisis on retinal layer thickness measurement in glaucoma and glaucoma suspect.
3. 学会等名 World Glaucoma Congress 2019. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川俊平, 堀口浩史, 吉嶺松洋, 宮崎淳, 林孝彰, 増田洋一郎, 中野匡, 常岡寛
2. 発表標題 加齢黄斑変性患者の視放線内拡散強調変化の質的検討
3. 学会等名 第6回日本視野学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田邊義政, 小川俊平, 野呂隆彦, 伊藤義徳, 奥出祥代, 郡司久人, 中野匡, 常岡寛
2. 発表標題 緑内障病期とCombined Structure Function Index
3. 学会等名 第6回日本視野学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田邊義政, 小川俊平, 野呂隆彦, 伊藤義徳, 奥出祥代, 郡司久人, 中野匡
2. 発表標題 ハンフリー視野10-2と光干渉断層計から算出する網膜神経節細胞数
3. 学会等名 第28回日本緑内障学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 増田洋一郎, 石川裕人, 敷島敬悟, 宮崎淳史, 寺尾将彦, 小川俊平, 堀口浩史, 松元健二, 中野匡
2. 発表標題 レーベル遺伝性視神経症におけるイデベノン投与前後の脳視覚野反応
3. 学会等名 第55回日本神経眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小川俊平, 増田洋一郎, 石川裕人, 敷島敬悟, 宮崎淳史, 堀口浩史, 松元健二, 中野匡
2. 発表標題 レーベル遺伝性視神経症におけるイデベノン投与前後の脳白質組織変化
3. 学会等名 第55回日本神経眼科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiromasa Takemura, Shumpei Ogawa, Aviv Mezer, Hiroshi Horiguchi, Atsushi Miyazaki, Kenji Matsumoto, Keigo Shikishima, Tadashi Nakano, & Yoichiro Masuda
2. 発表標題 Retinal ganglion cell damage affects diffusivity but not quantitative T1 along the optic radiation.
3. 学会等名 ISMRM Japanese Chapter - 2nd Scientific Meeting.
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----