

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：34318

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K08982

研究課題名(和文) グリンパティックシステムと脳内酸化ストレスの画像化と解析による神経疾患の診断治療

研究課題名(英文) Diagnosis of neurological diseases using glymphatic system and Oxidative stress MRI imaging.

研究代表者

樋口 敏宏 (Higuchi, Toshihiro)

明治国際医療大学・臨床医学講座・教授

研究者番号：80218700

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：グリンパティックシステムが水や代謝基質の脳組織への移動や排泄に重要な働きをすることに加え、その機能障害がアルツハイマー型認知症などの原因となることが報告され、パーキンソン病、ALSとの関連も指摘されている。血管周囲のVirchow-Robin腔に着目し脳内の微小な脊髄液流を計測するにあたり、脊髄液の移動速度は脈波をトリガーとして関心領域に近い動脈の拍動を観察し、2つの時相で拡散強調画像を計測してADCを求めた。神経組織の評価は神経アミノ酸の計測をMRSにて行い、その代謝マップを利用した。併せて脳機能活動をfMRIで評価した。スペクトルの分離同定など方法論の技術的な改善が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

-amyloidやタウ蛋白、-synucleinなどの脳内異常蓄積が種々の神経疾患の原因となることは知られていたが、代謝異常ではなくグリンパティックシステムの機能異常に起因する物質の排泄障害が原因となるという新たな概念が導入され、パーキンソン病、ALSとの関連も指摘されている。非侵襲的に画像評価や機能評価が可能なMRIはグリンパティックシステムの異常のような急激な組織変化を伴わない機能的変化を検出するにあたって有用な技術であり、病態解析を行うことができる評価方法の確立が望まれる。

研究成果の概要(英文)：It has been revealed that the glymphatic system plays an important role in the transport and clearance of water and metabolic substrates in brain tissue. Dysfunction of this system has been reported to cause Alzheimer's disease, traumatic brain injury, and hydrocephalus, and it has also been implicated in Parkinson's disease and ALS. Focusing on the perivascular Virchow-Robin spaces, the movement of cerebrospinal fluid within the brain was measured. The velocity of cerebrospinal fluid movement was triggered by pulse waves, and the pulsations of arteries near the region of interest were observed. Diffusion-weighted imaging was used to calculate ADC in two phases. For the evaluation of neural tissue, neuroamino acids were measured using MRS, and their metabolic maps were utilized for assessment. Additionally, brain functional activity was evaluated with fMRI. Methodological and technical improvements were achieved, such as the separation and identification of spectra.

研究分野：脳神経外科

キーワード：MRI glymphatic system

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 脳内の老廃物を除去するシステムとして髄液の流れが着目されている。その一つとして、脳内の髄液のフローというグリンファティックシステムという概念が提唱された。脊髄液を高感度で捉えることができるMRIでは、脳脊髄液の流れの可視化に対して様々なアプローチが可能である。物質は脳血液関門を通過しないため、正常な神経組織には造影剤が入らないはずであるが、近年、正常と考えられる組織への造影剤の浸透が報告されていた。

(2) MRIで脊髄液を観察する方法としては比較的早い流れを観察する流れの計測法として、Cineモードで代表される高速撮像を繰り返し行う方法や傾斜磁場により異動するスピンをラベルする方法などがある。これらはバルクフローを計測する方法である。もっとミクロな方法としては水の拡散計測による方法がある。傾斜磁場を用いた拡散計測はランダムな水分子の動きが信号の位相キャンセルにより低下するとい原理を利用するものであり、神経線維の異方性や線維連絡を計測する方法として確立している方法である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は脳内の微少な脊髄液流を計測することである。脳脊髄液の移動には古くから傾斜磁場を用いた位相法が利用されてきた。位相法はバルクな水の動きを見る方法である。このバルクな脊髄液流は脳の組織外である脳室や中脳水道などに生じる脳脊髄液流を観察するのに適している。しかし、今回必要とされるのは脳組織内の水の動きである。そこで着目したのは血管周囲にあるVirchow-Robin腔である。Virchow-Robin腔はT<sub>2</sub>強調画像MRIで高輝度に描出される組織として古くから臨床診断でも利用されてきた。T<sub>2</sub>強調画像でVirchow-Robin腔が明確に描出される場合は虚血性疾患などの将来的な病態発生との関連性が検討されてきた。一方でこうしたT<sub>2</sub>強調画像で高輝度として明確に認められないVirchow-Robin腔の信号も一般に含まれていると考えられ、この領域の信号変動を捉えることがグリンファティックシステムの解明に繋がると考えた。

## 3. 研究の方法

本研究の目的は脳内の微少な脊髄液流を計測することであり、それに関連した脳内の代謝物マップや脳機能の計測を多角的に調べることを目的とした。微少な脊髄液流は拡散法で計測し、代謝物はMRSで脳内の神経アミノ酸を捉え、脳機能活動はfMRIを利用することとした。TaokaらはALPSインデックスと称して脳室周囲に位置する白質中の線維と血管が直行する領域に着目してその部分の拡散係数をインデックス化して疾患診断を行い、神経症状との関連を明らかにした。そこで我々は血管と神経が平衡して走行しているこの領域に着目した。血管内の血液は一般に $b = 100 \text{ s/mm}^2$ 程度でその信号が抑制されるといわれている。そこで、 $b = 0, 100, 200, 300, 500, 1000 \text{ s/mm}^2$ で、左右(x)方向に傾斜磁場を印可して計測した拡散強調画像を計測し、 $b = 200, 300, 500, 1000 \text{ s/mm}^2$ での画像から $\text{ADC}_{\text{high}b}$ を求めた。さらに神経組織内の脊髄液の駆動力が血管の圧力変動であると考えられることから、Virchow-

Robin腔の髄液の移動速度も血管の圧力変動、つまり心拍変動に依存していると考えられる。そこで脈波をトリガーして、関心領域に近い動脈の拍動を観察し、2つの時相で拡散強調画像を計測してADC<sub>highB</sub>を求めた。ADCの計測は本学の3T-MRI（シーメンス社製MAGNETOM A Tim system）と32チャンネルヘッドコイルを利用した。

神経組織の評価としては神経アミノ酸の計測をMRSで行いその代謝マップを利用して評価し、併せて脳機能活動をfMRIで評価を行った。MRSのケミカルシフト分解能は3T-MRIでは十分でないため、共同利用施設の生理学研究所が所有する7T-MRI（シーメンス社製MAGNETOM）と32チャンネルヘッドコイルを利用した。LCModelを利用して代謝物質毎のピーク面積を求め代謝物質マップを作成した。fMRIについてはADC計測と同様に本学の3T-MRIと32チャンネルヘッドコイルを利用した。指先の感覚の鈍化は高齢者や、糖尿病患者で見られる特徴である。指先の感覚を評価するために綿布と皮の裏地で被験者の右手の手指を5秒間擦過し、15秒間休憩するオンオフ刺激を8回繰り返した。2種類の刺激はランダムに行い、被験者はどちらの刺激を受けたかを左手の押しボタンで回答した。この8回の刺激を4セット行い、縁上回付近の約5点の信号変化の変動率をパーセント信号変化（%S）として評価した。

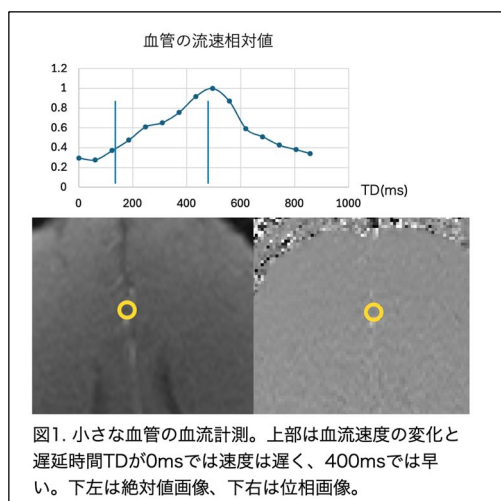


図1. 小さな血管の血流計測。上部は血流速度の変化と遅延時間TDが0msでは速度は遅く、400msでは早い。下左は絶対値画像、下右は位相画像。

#### 4. 研究成果

(1) 頭頂の横断面の小さな血管のflowを各心拍位相で計測し、トリガーからの遅延TDとして、TD = 0msとTD = 400msで拡散強調画像を計測した(図1)。TD = 0msではflowが遅く、TD = 400msで早い傾向があった。また拡散テンソル画像から拡散異方性のカラーマップを見ると、面の左右(Red)、面の上下(Green)、面に垂直(Blue)の異方性が並んでいる場所が確認できる。それぞれのADCの平均値と標準偏差は $0.60 \pm 0.14$ 、 $0.39 \pm 0.15$ 、 $0.840 \pm 0.07 \text{ mm}^2/\text{s}$ であり、遅延時間0msと400msの拡散係数(ADC)の変動は、15%、41%、2%であった。このことから上下方向に異方性がある領域で血流変動の影響が大きいと考えられた。上下方向(G)は左右方向の傾斜磁場対しては制限されているはずであるが、その拡散に対する障壁が何らかの関係で摂動を受けると考えられる。しかし本計測方法で着目した計測領域の面積は非常に小さく、その周囲のADC変化が大きいいため、さ

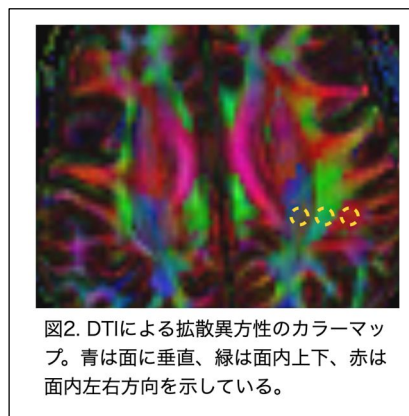
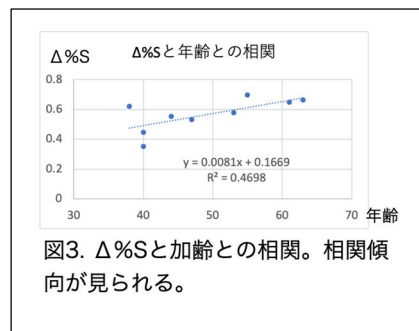


図2. DTIによる拡散異方性のカラーマップ。青は面に垂直、緑は面内上下、赤は面内左右方向を示している。

らに高分解能のADCや傾斜磁場の歪み補正、画像の標準化による位置補正など厳密な処理方法が求められると考えられる。

(2) 脳代謝物質の観測は共同利用施設の生理学研究所の7T-MRIを利用して計測した。この結果、NAAだけでなく、グルタミン酸、グルタミン、GABAなどの神経アミン酸を分離同定することができた。さらにその代謝物のマップを計測に成功した。

(3) fMRIの結果は %Sの平均値は0.6%であり、0.35~0.92%とばらつきがあった。加齢との相関が期待されたが、10例ということもあり有意な相関関係は得られなかったが、離れた値を持つ一例を除外すると相関傾向が見受けられた(図3)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	梅田 雅宏  (Umeda Masahiro)  (60223608)	明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授   (34318)	
研究分担者	田中 忠蔵  (Tanaka chuzo)  (80163541)	明治国際医療大学・医学教育研究センター・名誉教授   (34318)	
研究分担者	渡邊 康晴  (Watanabe Yasuharu)  (90454537)	明治国際医療大学・医学教育研究センター・准教授   (34318)	
研究分担者	河合 裕子  (Kawai Yuko)  (90555616)	明治国際医療大学・医学教育研究センター・講師   (34318)	
研究分担者	萬代 綾子  (Mandai Ayako)  (20769343)	明治国際医療大学・臨床医学講座・講師   (34318)	
研究分担者	村瀬 智一  (Murase Tomokazu)  (00708943)	明治国際医療大学・医学教育研究センター・助教   (34318)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------