

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 14 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15446

研究課題名(和文) マイクロMRIによる剖検脳撮像を利用した脳小血管病の病理研究と臨床MRIへの応用

研究課題名(英文) A method of radiological-pathological comparative study using micro-MRI for small vessel disease

研究代表者

石川 英洋 (Ishikawa, Hidehiro)

三重大学・医学系研究科・リサーチアソシエイト

研究者番号：00793499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：脳小血管病は高血圧性脳小血管病やアミロイド血管症(CAA)等に起因する病変であり、脳梗塞、アルツハイマー病、血管性認知症に關与する。高磁場MRIが臨床現場に普及し、脳小血管病を示唆する微小な病変が検出できるようになったが、実際の病理変化を確認した報告は乏しかった。本研究では、剖検脳をマイクロMRIで撮像して橋渡しとして利用することで、生前に臨床で撮像されたMRI所見と正確に対応する病理所見を得られるのではないかと仮説をたて、その手法を開発した。脳微小出血、皮質微小梗塞、限局型脳表へモジデリン沈着などの画像-病理比較を実施し、これまで明らかでなかった所見を国際学会および国際誌に報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した手法により、MRIで皮質微小梗塞や限局型脳表へモジデリン沈着症を示唆する異常信号が、実際の病理所見ではどうなっているのかを詳細に評価できることを示した。また、臨床現場や脳ドックのMRIで脳微小出血として描出される異常信号の中に、Embolic microbleedsやvenous angiomaが存在する可能性を初めて報告した。

我々が開発した手法を用いてさらに多数例を評価することで、臨床現場や脳ドックにおけるMRIでの脳小血管病の診断を向上させ、認知症や脳卒中リスクのある患者への早期介入に役立つ情報を得ることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Even with postmortem pathological examination, only limited information is provided of the foci of in vivo clinical information. Cerebral small vessel disease, which is associated with aging, dementia, and stroke, highlights the difficulty in arriving at a definitive diagnosis of the lesions detected on in vivo radiological examination. We contrived a radiological-pathological comparative study method using ex vivo micro-MRI to examine small cerebral lesions. Exact pathological findings of in vivo MRI-detected small vessel disease lesions such as cerebral microbleeds, cortical microinfarcts, and cortical superficial siderosis were revealed.

研究分野：神経内科学

キーワード：認知症 脳卒中 脳小血管病 MRI 神経病理 脳微小出血 皮質微小梗塞 脳アミロイド血管症

1. 研究開始当初の背景

脳小血管病は高血圧性脳小血管病やアミロイド血管症(CAA)等に起因する病変であり、脳梗塞、アルツハイマー病、血管性認知症に関与する。血管性認知症で最も多いタイプは小血管病性認知症である。脳小血管病は神経血管ユニットを構成する脳小血管の病態を解剖学的見地から統一的に理解するための総称であり、白質病変は代表的な神経画像所見の一つである。MRI 画像上ではそのほかに、ラクナ梗塞、脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症、血管周囲腔の拡大、皮質微小梗塞として検出され、相加的に認知機能低下に関与する。脳小血管病は病態から 6 つに分類されるが、MRI 画像所見から病態を鑑別することは容易ではない。現状の主な問題として、画像-病理の対応が十分明らかになっていないこと、さらには画像所見と認知機能を中心とした臨床症状の対応が不明瞭であることが挙げられる。

2. 研究の目的

本研究では、マイクロ MRI を用いた画像-病理比較研究手法を開発し、臨床・生体脳の 3T-MRI で確認される小血管病変の意義を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

小血管病変を有する患者の死後剖検脳を用い、マイクロ MRI 装置により微細構造を撮像し、その後病理標本を作製して病理学的検索を行う。死後剖検脳のマイクロ MRI 画像を生体脳 MRI、病理標本と対応させることで、死後変化の除外がより確実となり、臨床の MRI で描出される小血管病変に対応した正確な部位の病理学的変化を確認することが可能となる。

マイクロ MRI は、LabPET/MRI 3016(TriFoil 社)装置を使用し、FOV 内(70mm:内径 55mm)に剖検脳ブロックを固定し撮像する。使用機種は PET/MRI 複合機であるが、今回の検討では 3Tesla MRI 機能のみを使用する。脳小血管病変を有する剖検脳を対象とする。生体脳とホルマリン固定後の剖検脳では、MRI の緩和特性に差があるため、脳の最適な浸漬液、温度、処理条件を調べ、良好な MRI 画像が得られる撮像パラメーターを同定する。

最適な剖検脳撮像のパラメーターが同定できたら、まずは臨床で撮像した生前脳の MRI で同定できる脳小血管病変を、マイクロ MRI で的確に同定できるかどうかを明らかにする。生前 MRI の冠状断、矢状断、水平断のいずれが最も適切に病変を描出しているか判断し、それに対応させるように剖検脳をマイクロ MRI の FOV 内径におさまる大きさに切離し、撮像する。マイクロ MRI で病変部位を詳細に特定した後に脳ブロックを連続薄切し、染色した切片をデジタルカメラで顕微鏡撮影して病理データとする。

マイクロ MRI で確認される CMI、皮質下の虚血病変、MBs、血管周囲腔の拡大、白質病変について病理標本上の形態、分布を HE 染色、KB 染色で確認し、該当する病変がある標本ではさらに必要に応じて必要な免疫染色を追加施行して検討する。CMI や MBs の分布、周囲の A 陽性血管の存在、BBB の破綻などの所見を評価する。得られた病理学的な異常所見を、生前の臨床 MRI を再度対応させ、臨床で撮像される生前 MRI の異常所見の病的意義の解釈を行う。また、CMI や MBs については、病因によって生前の MRI で描出される形や大きさ、分布、付随する周囲の信号変化にどのような違いがあるかを評価し、その違いの意義にも解釈を広げる。まずは CMI を中心として周囲の微小病変を評価し、その後血管周囲腔の病理学的所見の評価を行う。

4. 研究成果

本研究は大きく、臨床 MRI における脳小血管病の評価、剖検脳 MRI による病変評価、画像と病理学所見の対応の確立の 3 要素がある。臨床 MRI の 3D-double inversion recovery (DIR) で確認した皮質微小梗塞について、病理標本で同一部位を観察し、脳アミロイド血管症に関連した皮質微小梗塞であったことを初めて国際誌に報告した (J Stroke Cerebrovasc Dis. 27(10):2623-2626, 2018)。また、臨床 MRI における脳小血管病の評価として、3 Tesla MRI の 3D-DIR 法で検出される皮質微小梗塞と磁化率強調像で検出される脳微小出血との関連について国内学会で発表した (第 59 回日本神経学会学術集会)。

脳アミロイド血管症、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、高血圧性脳小血管病を背景にもつ患者の皮質微小梗塞の特徴を明らかにして国内学会と国際学会で発表した (第 37 回日本認知症学会学術集会、第 36 回日本神経治療学会学術集会、16TH Asian Oceanian Congress of Neurology, 2018, Seoul)。さらに、皮質微小梗塞から脳アミロイド血管症と脳塞栓症を鑑別するための解析を行い、国際学会で発表した (International Stroke Congress, 2019, Honolulu)。臨床 MRI の 3D-DIR 法で検出される皮質微小梗塞の大きさ、部位、数、分布から脳アミロイド血管症と脳塞栓症を鑑別できるスコアを作成し、第 44 回日本脳卒中学会で発表して優秀演題賞を受賞した。同研究内容は国際誌に

掲載された(Stroke. 51:1010-1013, 2020)。

2020 年度から、脳小血管病の評価、臨床 MRI 画像と病理学的所見の対応について得られた知見をもとに、剖検脳 MRI によって検出される脳小血管病変を臨床 MRI、病理所見と対応させて結果をまとめた。生前の MRI で脳表ヘモジデリン沈着症と白質病変を認めた部位では、複数の皮質微小梗塞を伴っており、白質のミエリンの減少、血管周囲腔拡大が認められた。さらに、白質と連続して皮質内が粗鬆化して polioaraiosis と呼ぶべき所見を示しており、生前の MRI でみられた FLAIR 画像における高信号に対応する変化と考えられた。マイクロ MRI を橋渡しとして利用することにより、臨床 MRI で撮像される微小病変の正確な病理を確認できる新たな手法と、それにより得られた脳小血管病の新規所見を国際学会で発表して presentation award を受賞した(17TH Asian Oceanian Congress of Neurology, 2021, Taipei)。同研究内容は、国際誌に掲載された(Brain Commun. Accepted, 2021)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hidehiro Ishikawa, Atsushi Niwa, Shinya Kato, Yuichiro Ii, Akihiro Shindo, Keita Matsuura, Yamato Nishiguchi, Asako Tamura, Akira Taniguchi, Masayuki Maeda, Yoshio Hashizume, Hidekazu Tomimoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Micro-MRI improves the accuracy of clinical diagnosis in cerebral small vessel disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Communications	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/braincomms/fcab070	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 Kana Matsuda, Akihiro Shindo, Yuichiro Ii, Ken-ichi Tabei, Yukito Ueda, Hidehiro Ishikawa, Keita Matsuura, Kimiko Yoshimaru, Akira Taniguchi, Natsuko Kato, Masayuki Satoh, Masayuki Maeda, Hidekazu Tomimoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Investigation of hypertensive arteriopathy- and cerebral amyloid angiopathy-related small vessel disease scores in patients from a memory clinic: a prospective single-centre study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ open	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2020-042550	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 Yuichiro Ii, Hidehiro Ishikawa, Akihiro Shindo, Hirofumi Matsuyama, Keita Matsuura, Kana Matsuda, Kimiko Yoshimaru, Masayuki Satoh, Ryota Kogue, Maki Umino, Masayuki Maeda, Hidekazu Tomimoto	4. 巻 28
2. 論文標題 Association between cortical microinfarcts and total small vessel disease burden in cerebral amyloid angiopathy on 3-Tesla magnetic resonance imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 794-799
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ene.14610.	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 Yuichiro Ii, Hidehiro Ishikawa, Hirofumi Matsuyama, Akihiro Shindo, Keita Matsuura, Kimiko Yoshimaru, Masayuki Satoh, Akira Taniguchi, Kana Matsuda, Maki Umino, Masayuki Maeda, Hidekazu Tomimoto	4. 巻 78
2. 論文標題 Hypertensive Arteriopathy and Cerebral Amyloid Angiopathy in Patients with Cognitive Decline and Mixed Cerebral Microbleeds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 1765-1774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-200992.	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 Akihiro Shindo, Hidehiro Ishikawa, Yuichiro Ii, Atsushi Niwa, Hidekazu Tomimoto	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinical Features and Experimental Models of Cerebral Small Vessel Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2020.00109.	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 Ishikawa Hidehiro, Ii Yuichiro, Shindo Akihiro, Tabei Ken-ichi, Umno Maki, Ito Ai Ogawa, Matsuura Keita, Taniguchi Akira, Matsuyama Hirofumi, Niwa Atsushi, Ogura Toru, Yoshimaru Kimiko, Satoh Masayuki, Maeda Masayuki, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 51
2. 論文標題 Cortical Microinfarcts Detected by 3-Tesla Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 1010 ~ 1013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.119.028202	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 Ii Yuichiro, Maeda Masayuki, Ishikawa Hidehiro, Ito Ai, Matsuo Ko, Umno Maki, Shindo Akihiro, Kida Hiroataka, Satoh Masayuki, Niwa Atsushi, Taniguchi Akira, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 266
2. 論文標題 Cortical microinfarcts in patients with multiple lobar microbleeds on 3T MRI	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 1887 ~ 1896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-019-09350-9	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 Ishikawa Hidehiro, Ii Yuichiro, Niwa Atsushi, Shindo Akihiro, Ito Ai, Matsuura Keita, Sasaki Ryogen, Uno Kenichiro, Maeda Masayuki, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 27
2. 論文標題 Comparison of Premortem Magnetic Resonance Imaging and Postmortem Autopsy Findings of a Cortical Microinfarct	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 2623 ~ 2626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.037	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 1件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Hidehiro Ishikawa, Atsushi Niwa, Yuichiro Ii, Akihiro Shindo, Yamato Nishiguchi, Hidekazu Tomimoto
2. 発表標題 Micro MRI improves the accuracy of clinical diagnosis in cerebral small vessel disease
3. 学会等名 17th Asian Oceanian Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川英洋
2. 発表標題 脳小血管病の画像-病理比較研究の新しい手法
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川英洋
2. 発表標題 A new method of radiological-pathological comparative study using micro-MRI for small vessel disease
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術集会(岡山)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川英洋
2. 発表標題 3T-MRIの3D-DIRで検出した皮質微小梗塞(CMI)の鑑別：脳アミロイド血管症と微小塞栓の予測スコア
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術集会(大阪)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川英洋
2. 発表標題 脳葉型微小出血と皮質微小梗塞の多発を認めた抗リン脂質抗体症候群の2例
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会(津)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川英洋
2. 発表標題 皮質微小梗塞の成因を診断する予測スコアの提唱
3. 学会等名 第28回日本脳ドック学会総会(松江)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidehiro Ishikawa
2. 発表標題 Diagnostic score for differentiating cortical microinfarcts due to cerebral amyloid angiopathy from those caused by microembolism on 3T MRI
3. 学会等名 BRAIN and BRAIN PET 2019 (Yokohama) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川英洋
2. 発表標題 皮質微小梗塞の成因を診断する予測スコアにより認知症リスクへの早期介入を可能にする
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会(東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidehiro Ishikawa
2. 発表標題 Diagnostic score to differentiate the etiology of cortical microinfarcts on 3T MRI
3. 学会等名 International Stroke Conference 2020 (Los Angeles, USA) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hidehiro Ishikawa, Yuichiro Ii, Akihiro Shindo, Masayuki Maeda, Ai Ito, Maki Umino, Keita Matsuura, Akira Taniguchi, Hidekazu Tomimoto
2. 発表標題 Differentiation of cortical microinfarctions due to cerebral amyloid angiopathy from those caused by microembolism on 3T MRI
3. 学会等名 International Stroke Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidehiro Ishikawa, Yuichiro Ii, Akihiro Shindo, Ai Ito, Ken-ichi Tabei, Hirofumi Matsuyama, Keita Matsuura, Maki Umino, Masayuki Maeda, Hidekazu Tomimoto
2. 発表標題 Comparative analysis of cortical microinfarcts on 3T MRI in patients with cerebral amyloid angiopathy and embolic stroke
3. 学会等名 16th Asian Oceanian Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 英洋、伊井 裕一郎、新堂 晃大、伊藤 愛、松山 裕文、松浦 慶太、田部井 賢一、海野 真記、前田 正幸、富本 秀和
2. 発表標題 微小塞栓と脳アミロイド血管症による皮質微小梗塞：3T-MRIによる検出と鑑別の試み
3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川 英洋、伊井 裕一郎、新堂 晃大、伊藤 愛、松浦 慶太、海野 真紀、前田 正幸、富本 秀和
2. 発表標題 脳梗塞患者における皮質微小梗塞(CMI)：3T-MRIによる検出と脳微小出血(CMBs)との関連
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川 英洋、谷口 彰、松浦 慶太、富本 秀和
2. 発表標題 脳葉型微小出血と皮質微小梗塞の多発を認めた抗リン脂質抗体症候群の1例
3. 学会等名 第153回日本神経東海北陸地方会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 石川英洋（分担執筆）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 136
3. 書名 Clinical Neuroscience Vol.38 (20年) 12月号 脳の発生とその異常	

1. 著者名 中島 健二、石川英洋(分担執筆)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 946
3. 書名 認知症ハンドブック 第2版	

1. 著者名 石川英洋(分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 フジメディカル出版	5. 総ページ数 51
3. 書名 認知症の最新医療9巻2号	

1. 著者名 石川英洋(分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 102
3. 書名 脳神経外科速報29巻7号	

〔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

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