

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15643

研究課題名(和文) ミエリンイメージングによる神経脱髄疾患の可視化と診断への臨床応用

研究課題名(英文) Myelin Imaging for Visualization and Clinical Application to Diagnosis of Demyelinating Disorders

研究代表者

前川 朋子 (Maekawa, Tomoko)

順天堂大学・医学部・非常勤助手

研究者番号：30813448

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)：ミエリンは神経伝達に重要な役割を果たしており、その評価は脳の病状評価に有用と考えられる。近年MRIによるミエリンイメージングが開発され臨床応用されつつある。特にSynthetic MRIでは一度の撮像で定量値を得ることが可能であり、任意のコントラスト強調画像に加え撮像時間の延長なしにミエリンマップを作成できる。本研究の目的はSynthetic MRIやその他のミエリンイメージングを行い比較することで、非侵襲的な生体のミエリン量の評価に最適な手法を確立することである。加えて、多発性硬化症等の脱髄疾患の診断や他疾患との鑑別、経時評価や治療効果判定を可能とするイメージングバイオマーカーを創出する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Synthetic MRI (SyMRI) と最新の拡散イメージングを組み合わせた解析で脱髄プラークではミエリンの方が軸索よりも慢性的な障害が強いことが示唆された。また、SyMRIで得られるmyelin volume fraction (SyMRIMVF) と従来法のみエリン評価には強い相関を見出した。

加えて、SyMRIによる脳組織容量とミエリン量の推定において造影剤の影響により見かけ上の脳組織容量が変化しミエリンは増加して計測されることを見出した。これらの研究成果から、SyMRIによるミエリンイメージングは非侵襲的な生体内のミエリン量の評価や脱髄疾患における経時的評価に有用であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Myelin plays an important role in neurotransmission, and its evaluation may be useful in assessing brain diseases. Recently, myelin imaging by MRI has been developed and applied clinically. In particular, synthetic MRI enables quantitative values to be obtained in a single imaging scan, and myelin maps can be created in addition to any weighted images without prolonging the scan time. The purpose of this study is to establish the best method for noninvasive assessment of myelin content in the body by performing and comparing Synthetic MRI and other myelin imaging techniques. In addition, I aim to create an imaging biomarker that will enable the diagnosis of demyelinating diseases such as multiple sclerosis, differentiation from other diseases, assessment of temporal changes, and determination of therapeutic efficacy.

研究分野：放射線科学

キーワード：Synthetic MRI ミエリン 髄鞘 多発性硬化症 脱髄疾患

1. 研究開始当初の背景

神経細胞から伸びる軸索を取り囲む物質がミエリン(髄鞘)であり、ミエリンがあることで神経の電気信号が伝わる速度は大きくなる。ミエリンが障害されると、電気信号の伝わり方が遅延し、多くの神経症状をきたす。ミエリンが障害される代表的な疾患として多発性硬化症がある。根本的な治療法は見つかっておらず、薬で進行を抑えているのが現状である。しかし、適切な治療で患者の日常生活の質は大きく改善するため、的確に診断を行うことが重要である。医療現場では多発性硬化症のような脱髄疾患に対しては、MRI 画像検査によりミエリンの障害を反映した変化を捉えることで、診断や経時的変化の評価を行っている。しかし、従来の MRI では脳の虚血性変化とミエリンの障害を反映した変化は類似しており、画像にて明確に区別することは困難である。このように従来の MRI ではミエリンを含む微細構造に特異的な変化を捉えることは困難であり、MRI の画像解釈は医師の主観的な分析に依存してきた。近年、ミエリンを評価するために Magnetization transfer (MT) 法や T1 強調像と T2 強調像の画素強度の比 (T1w/T2w) などのミエリンイメージングが提案されているが、これらの手法は実臨床で脱髄疾患の診断や経過観察をするには十分な検討が達成できていないのが現状であり、生体内のミエリンが非侵襲的な MRI でどこまで可視化できるのか検討する必要がある。

当院では 2015 年に本邦初となる Synthetic MRI が導入された。従来の MRI は、1 回の撮像で 1 種類のコントラスト強調画像しか得られなかった。対して Synthetic MRI では、T1 値・T2 値・プロトン値が定量でき、後からパラメーターを設定することで任意のコントラスト強調画像を作成することができる。Synthetic MRI により測定されたこれらの定量値を用いて、ミエリン量を推定することが可能である。従来法は撮像に時間を要するが、Synthetic MRI は短時間で撮像でき、今後ますます臨床応用が進むことが期待される撮像技術である。

2. 研究の目的

研究代表者の目的は、Synthetic MRI と種々のミエリンイメージングを用いて包括的な評価を行うことで、人の in vivo におけるミエリン量の評価に最適な手法を確立することである。加えて、多発性硬化症などの脱髄疾患の診断およびその他の疾患との鑑別、経時的評価や治療効果判定を可能とするイメージングバイオマーカーを創出することを目指す。

3. 研究の方法

本研究では、従来法に加え新しい撮像技術である Synthetic MRI を用いることで、ミエリン量を推定するのに有用なミエリンイメージングの臨床使用の最適化を行う。また、比較的新しい拡散 MRI 画像手法として NODDI (neurite orientation dispersion and density imaging) があり、神経突起密度や神経突起配向の程度を定量化できる。NODDI を応用し、神経伝達速度の指標となる神経線維(軸索+ミエリン)と軸索の比 (g-ratio) を算出することで、軸索とミエリンのどちらに障害があるか推定できる。多発性硬化症などの脱髄疾患に対し、これらの種々のミエリンイメージングを組み合わせることで撮像し画像解析することで、診断および経時的評価に最適な手法を確立する。

4. 研究成果

研究期間全体を通じて以下のような研究成果が得られた。

(1) SyMRI と NODDI を用いて推定したミエリン・軸索量と多発性硬化症の脱髄プラークの発生からの推定経過時間との関係性を検討した。SyMRI が施行された 161 名の多発性硬化症患者のうち、過去撮像した MRI で新出プラークを認めたものを retrospective に評価した。プラークの推定経過時間(年)は、「(SyMRI 撮像日)-(新出時の MRI 撮像日と新出時より前の直近の MRI 撮像日の差の平均)/365」と定義した。myelin volume fraction (MVF)、axon volume fraction (AVF)、g-ratio(軸索と神経線維の比率)などの指標を用いて、32 名、73 個の新出プラークを解析した結果、発生からの経過時間の長いプラークの方が MVF は低く(図 1a)、AVF は低く(図 1b)、g-ratio は高く(図 1c)、AVF 以外では直線性は有意であった。

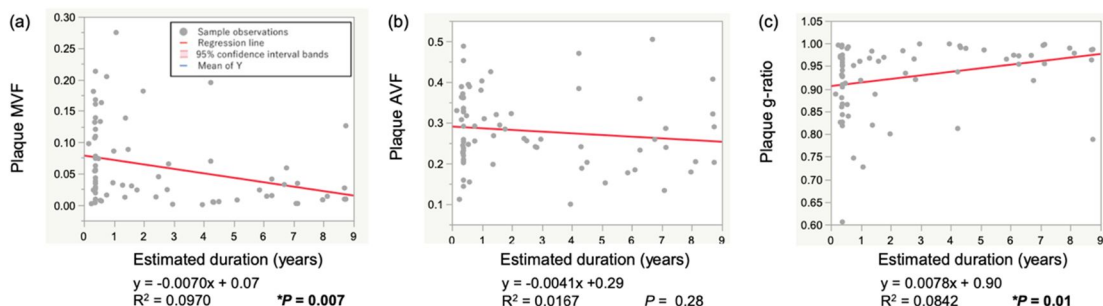


図 1 プラークの推定経過時間(年)と各種 MRI 指標との関連性

これらの結果から、脱髄プラークでは、ミエリンの方が軸索よりも慢性的な障害が強いことが示唆され、SyMRI と NODDI はプラークの経時的な定量評価に役立つ可能性がある。

(2) 多発性硬化症患者 21 名において、Synthetic MRI で得られる myelin volume fraction (SyMRIMVF) と、Magnetization transfer saturation (MTsat)、T1 強調像と T2 強調像の画素強度の比 (T1w/T2w)、radial diffusivity (RD) との相関関係を検討した。患者の脱髄プラーク、プラーク周囲の白質、正常白質の領域において各項目の計測を行った。全ての領域において、SyMRIMVF と MTsat、T1w/T2w、RD に強い相関を認めた。この結果から、SyMRIMVF は、多発性硬化症患者のミエリン評価に適している可能性が示唆された。

(3) Synthetic MRI による脳組織容量とミエリン量の推定においてガドリニウム造影剤が及ぼす影響を調べた。造影剤の影響により見かけ上セグメンテーションされた脳組織容量が変化し、ミエリンは増加して計測されることを見出した。多発性硬化症患者などの病勢を MRI で評価する際に造影剤を使用することがあるので、Synthetic MRI で評価する際は造影剤使用の有無について留意する必要があると考えられる。

(4) 健常成人 20 名に対する検討で、Synthetic MRI で得られるミエリンマップをゴールドスタンダードである Magnetization transfer (MT) 法および T1 強調像と T2 強調像の画素強度の比 (T1w/T2w) と比較した。白質において Synthetic MRI と MT がよく相関したが、T1w/T2w とはあまり相関しないことを見出した。病理において Synthetic MRI と MTsat はミエリンとの良い相関がすでに報告されており、T1w/T2w はミエリンとの相関はあまりよくないことが知られていることから、本研究結果は病理とよく合致すると考えられる。

(5) Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) では側頭極、外包においてミエリンの減少があることを見出した。この所見は CADASIL の早期診断、鑑別に役立つ可能性があると考えられる。

(6) 拡散時間の短縮化が可能となった oscillating gradient spin-echo (OGSE) 法による拡散強調像を用いて、一過性脳梁膨大部病変の 1 例を評価した。拡散時間は 6.5ms と 35.2ms に設定し、正常白質と病変部の mean diffusivity (MD)、axial diffusivity (AD)、radial diffusivity (RD) を計測した。正常白質と比較し、一過性脳梁膨大部病変は 6.5ms と 35.2ms において MD、AD、RD がより大きく変化した。一過性脳梁膨大部病変の ADC 低下のメカニズムとして、髄鞘内浮腫、炎症浸潤、軸索腫大など仮説として言われている。本結果が具体的にどのような微細構造の変化に起因するかは議論の余地があるが、短い拡散時間の撮像を追加することで病変の内部構造評価に寄与する可能性があることが示唆された。

(7) OGSE 法による短い拡散時間で撮像した拡散テンソル画像で、多発性硬化症の脱髄プラークの内部構造が推定できないか検討した。急性プラークを有する多発性硬化症患者 3 名、慢性プラークを有する多発性硬化症患者 8 名、健常コントロール 11 名を拡散時間 35.2ms、6.5ms を設定して解析したところ、慢性プラークは正常白質よりも拡散時間依存性が弱かった。この拡散時間依存性の違いは、慢性プラークは清浄白質に比べて内部構造が疎であるという内部構造の違いに起因するものと考えられた。本研究結果から、拡散時間の短い拡散強調像は多発性硬化症プラークの微細構造に関する新たな情報を提供する可能性が示唆された。

上記研究成果から、Synthetic MRI によるミエリンイメージングは人の in vivo におけるミエリン量の評価および多発性硬化症などの脱髄疾患における経時的評価に有用であることが示された。

従来の MRI は臨床に必要な画像を一通り撮像するのに約 30 分かかっていたが、Synthetic MRI は約 5 分と大幅に短縮して撮像することが可能であり、臨床応用が徐々に進んでいる。今後の展望として、Synthetic MRI によるミエリンイメージングがより臨床現場に広がり種々の脱髄疾患で画像解析データが蓄積されることで、よりの確な脱髄疾患の診断、治療効果判定およびその他の疾患との鑑別にミエリンイメージングが有用であることを示していきたい。特に、本研究では症例画像データの蓄積が不十分であった種々の神経疾患や精神疾患に対して引き続きデータの蓄積を継続し、ミエリンイメージングによる解析をすることで、病態の解明および新たな診断法の開発に寄与していきたい。

また、脱髄疾患に対する画像評価として当初研究計画に予定していなかった OGSE 法においても、脱髄病変の微細な内部構造評価に有用である可能性が示唆された。組織微細構造イメージングである OGSE 法についても引き続き画像データの蓄積を継続し、Synthetic MRI によるミエリンイメージングと対比検討することで、脱髄疾患などの診断および他疾患との鑑別、経時的評価や治療効果判定を可能とするイメージングバイオマーカーの創出を目指していきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Maekawa Tomoko, Hagiwara Akifumi, Yokoyama Kazumasa, Hori Masaaki, Andica Christina, Fujita Shohei, Kamagata Koji, Wada Akihiko, Abe Osamu, Tomizawa Yuji, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 64
2. 論文標題 Multiple sclerosis plaques may undergo continuous myelin degradation: a cross-sectional study with myelin and axon-related quantitative magnetic resonance imaging metrics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 465 ~ 471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-021-02781-0	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 Saccenti Laetitia, Hagiwara Akifumi, Andica Christina, Yokoyama Kazumasa, Fujita Shohei, Kato Shimpei, Maekawa Tomoko, Kamagata Koji, Le Berre Alice, Hori Masaaki, Wada Akihiko, Tateishi Ukihide, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 9
2. 論文標題 Myelin Measurement Using Quantitative Magnetic Resonance Imaging: A Correlation Study Comparing Various Imaging Techniques in Patients with Multiple Sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 393 ~ 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9020393	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 Maekawa T, Hagiwara A, Hori M, Andica C, Haruyama T, Kuramochi M, Nakazawa M, Koshino S, Irie R, Kamagata K, Wada A, Abe O, Aoki S.	4. 巻 40
2. 論文標題 Effect of Gadolinium on the Estimation of Myelin and Brain Tissue Volumes Based on Quantitative Synthetic MRI.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Neuroradiol.	6. 最初と最後の頁 231-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A5921	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 Wallaert L, Hagiwara A, Andica C, Hori M, Yamashiro K, Koshino S, Maekawa T, Kamagata K, Aoki S	4. 巻 17
2. 論文標題 The Advantage of Synthetic MRI for the Visualization of Anterior Temporal Pole Lesions on Double Inversion Recovery (DIR), Phase-sensitive Inversion Recovery (PSIR), and Myelin Images in a Patient with CADASIL.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci	6. 最初と最後の頁 275-276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.ci.2017-0110	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 該当する

1. 著者名 Hagiwara A, Hori M, Kamagata K, Warntjes M, Matsuyoshi D, Nakazawa M, Ueda R, Andica C, Koshino S, Maekawa T, Irie R, Takamura T, Kumamaru KK, Abe O, Aoki S	4. 巻 8
2. 論文標題 Myelin Measurement: Comparison Between Simultaneous Tissue Relaxometry, Magnetization Transfer Saturation Index, and T(1)w/T(2)w Ratio Methods.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 10554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-28852-6	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 該当する

1. 著者名 Maekawa Tomoko, Kamiya Kouhei, Murata Katsutoshi, Feiweier Thorsten, Hori Masaaki, Aoki Shigeki	4. 巻 20
2. 論文標題 Time-dependent Diffusion in Transient Splenic Lesion: Comparison between Oscillating-gradient Spin-echo Measurements and Monte-Carlo Simulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 227 ~ 230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.bc.2020-0046	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Maekawa T, Hagiwara A, Hori M, Christina Andica, Fujita S, Akashi T, Kamagata K, Wada A, Aoki S
2. 発表標題 Association of estimated time from the onset of multiple sclerosis plaques with myelin and axon-related quantitative MRI measurement.
3. 学会等名 30th ISMRM International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前川朋子, 萩原彰文, 堀正明, Christina Andica, 藤田翔平, 明石敏昭, 鎌形康司, 和田昭彦, 青木茂樹
2. 発表標題 多発性硬化症プラークの発生からの推定経過時間とミエリン・軸索のMRIによる定量評価の関係性
3. 学会等名 第48回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Maekawa T, Hagiwara A, Hori M, Kamagata K, Andica C, Haruyama T, Sato K, Koshino S, Irie R, Wada A, Aoki S
2. 発表標題 Pitfall of synthetic MRI: Effect of gadolinium on the estimation of brain tissue volumes and myelin based on rapid simultaneous relaxometry
3. 学会等名 27th ISMRM International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hagiwara A, Hori M, Kamagata K, Nakazawa M, Andica C, Maekawa T, Koshino S, Irie R, Chougar L, Abe O, Aok S
2. 発表標題 Rapid Myelin Measurement: Comparison Between SyMRI (Simultaneous Tissue Relaxometry), Magnetization Transfer Saturation Index, and T1w/T2w Ratio Methods
3. 学会等名 27th ISMRM International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川朋子, 堀正明, 村田勝俊, 神谷昂平, Christina Andica, 萩原彰文, 藤田翔平, 鎌形康司, 和田昭彦, 青木茂樹
2. 発表標題 Oscillating-gradient spin-echo法を用いた多発性硬化症の急性期脱髄プラークの拡散時間依存性の評価
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------